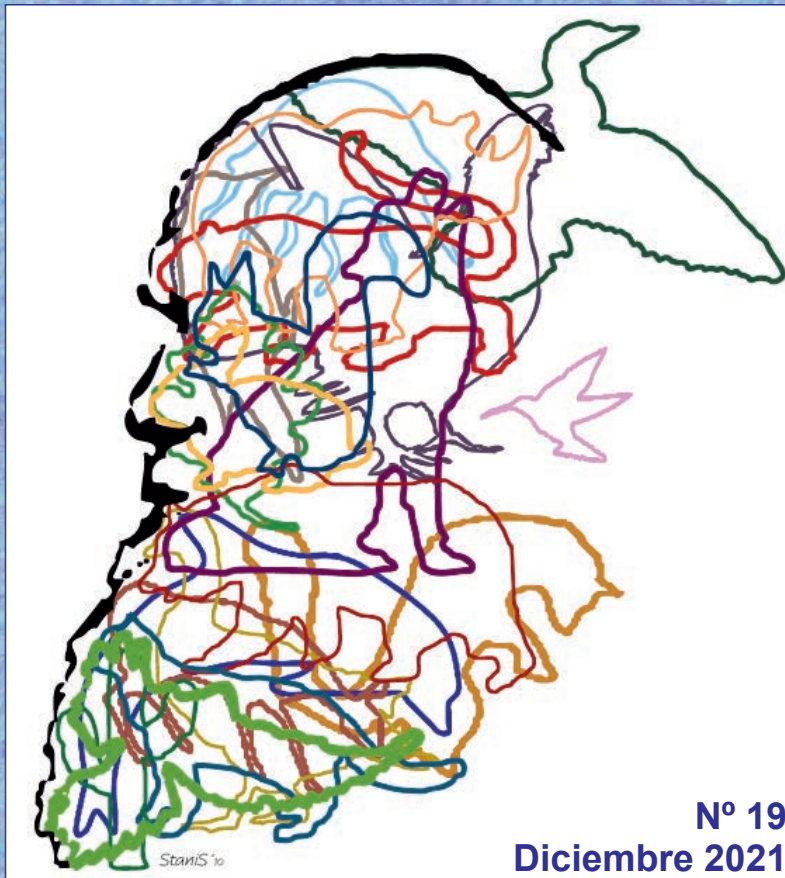


# Ambio ciencias



REVISTA DE DIVULGACIÓN CIENTÍFICA E INNOVACIÓN DOCENTE



Nº 19  
Diciembre 2021

★ 1968 ★



★ 2021 ★

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES. UNIVERSIDAD DE LEÓN





## Consejo de Redacción

### Director:

José Luis Acebes Arranz

Catedrático de Universidad del Área de Fisiología Vegetal

### Secretaria:

Sara del Río González

Vice-Decana de la Facultad de CC. Biológicas y Ambientales

### Miembros:

María Paz Herráez Ortega

Catedrática de Universidad del Área de Biología Celular

Estanislao de Luis Calabuig

Catedrático de Universidad del Área de Ecología

Luis Mariano Mateos Delgado

Catedrático de Universidad del Área de Microbiología

Luis E. Sáenz de Miera Carnicer

Profesor Titular del Área de Genética

Raquel Alonso Redondo

Profesora Titular del Área de Botánica

Daniela Canestrari

Profesora Contratada Doctor del Área de Zoología

Giovanni Breogán Ferreiro Lera

Alumno de Máster

**Edita:** Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales de la Universidad de León

**Colabora:** Área de Publicaciones de la Universidad de León.

**Maquetación:** Gráficas Celarayn S.A.

© **Universidad de León**

© **Los autores**

**ISSN:** 1988-3021 (edición digital), 2147-8942 (edición impresa)

**Dep. Legal:** LE-903-07



**EN PORTADA:**

Logotipo diseñado por el Dr. Estanislao de Luis Calabuig inspirado en la figura de Sir Charles Darwin.

## ÍNDICE

### EDITORIAL

**Salvar el mañana hoy**

José Luis Acebes .....3

### NÚMERO ESPECIAL SOBRE CORONAVIRUS

**Aspectos clínicos de la COVID-19**

José Luis Mostaza .....5

**Los animales como reservorios de enfermedades**

Daniela Canestrari y Andrés Ordiz Fernández ..... 21

**Coronavirus y murciélagos**

Elías Fernando Rodríguez Ferri .....35

**Implicaciones ecológicas de la pandemia COVID-19**

Estanislao Luis Calabuig .....47

**Genética y evolución en la pandemia de COVID-19**

Fernando González Candelas .....63

**Vacunas contra la COVID-19**

Alberto J. Villena .....73

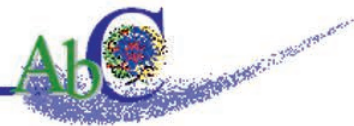
### PONIENDO EN CLARO

**Inhibidores tirosín quinasa en el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado**

Alejandro Pérez Vieiros, Paula Fernández-Palanca y José L. Mauriz ..... 107

**La integración del sistema somatosensorial cutáneo. El sistema de vibrisas**

Lorea Chaparro González .....119



## **SIGUIENDO LA PISTA**

### **Efecto a medio plazo de la recurrencia de los incendios forestales en la regeneración post-fuego del pinar de Tabuyo del Monte**

Paula Monte Santos, Reyes Tárrega y Leonor Calvo. .... 129

### **Efecto de un programa de ejercicio físico sobre la respuesta a proteínas mal plegadas en las células mononucleares de la sangre periférica de pacientes pediátricos con obesidad**

Manuel Pérez-Pérez, María José Cuevas, Rocío Quiroga, Marta Rivera-Villoria, Susana Martínez-Flórez, José Antonio de Paz, Javier González-Gallego y Brismar Estébanez .....141

## **BAÚL DE LA CIENCIA**

### **Biología y Ciencias Ambientales frente al reto de la transición energética**

Estrella Alfaro-Saiz, Yasmina Alonso Villadangos, Carmen Acedo-Casado y Esperanza Fernández .....151

## **UNO DE LOS NUESTROS**

### **Rita Levi-Montalcini, la dama del sistema nervioso**

María Paz Herráez y Marta Lombó ..... 162

## **AMBIÓLOGOS DE AQUÍ**

### **Investigación, gestión, divulgación y detección de COVID**

Raúl de la Puente.....175

## **MI PROYECTO DE TESIS**

### **Análisis de las tendencias climáticas y bioclimáticas ocurridas en el Estado de California y relación con la vegetación**

Alejandro González Pérez..... 179

## **EDUCANDO EN LO NUESTRO**

### **Docencia en la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales en tiempos de COVID: crónica de un desafío**

Sara del Río González ..... 182

## **DE TODO UN POCO**

Noticias de actualidad .....190



## EDITORIAL

### Salvar el mañana hoy

Una película reciente de ciencia ficción (*La guerra del mañana*, 2021) relata las peripecias de un biólogo y de una biotecnóloga para salvar juntos el mundo futuro de una agresión sin precedentes (no apporto más detalles para no desvelar la trama). Sus aventuras van destinadas a salvar el futuro desde el presente, y aunque parezca raro, ese es el mismo objetivo en el que estamos empeñados hoy en nuestras Facultades y en los demás centros educativos: precisamente la formación es el mejor medio para salvar el mundo presente y futuro de las agresiones que estamos sufriendo y de las que nos esperan. Queremos cambiar el mañana hoy. Invertir en la educación en el presente es el mejor medio para conseguir una sociedad más consciente de su responsabilidad y más preparada —y no me refiero exclusivamente a lo científico y técnico—, para hacer frente a los retos actuales y futuros.

Un botón de muestra de lo rentable que es la inversión en la formación lo encontramos en las iniciativas que se han puesto en marcha para hacer frente a la pandemia COVID-19. Por ello, en este número de *AmbioCiencias* hemos querido incluir un primer bloque de artículos que abordan la pandemia desde una perspectiva pluridisciplinar. En efecto, la tradicional sección **A fondo** integra seis artículos que analizan la pandemia desde los puntos de vista clínico, zoológico (zoonótico), ecológico, genético-evolutivo, y biotecnológico (vacunológico).

Estas contribuciones aportan datos actualizados —hasta noviembre de este año 2021— y nos descubren que, desde un punto de vista científico, la pandemia COVID-19 ha constituido un reto y una oportunidad sin precedentes. Aunque queda mucho por investigar y no todos los esfuerzos han llegado aún a buen puerto, nunca antes los equipos de investigación habían colaborado de forma tan coordinada y habían compartido sus resultados tan colaborativamente con el propósito de hacer frente a una amenaza global. Por ejemplo, nunca antes se habían dedicado tantos esfuerzos a la caracterización genética de una entidad biológica, ya que hasta el momento se han analizado más de cinco millones de genomas del virus SARS-CoV-2, lo cual supone un esfuerzo y un volumen de información sin precedentes. Además, nunca antes se había conseguido desarrollar una vacuna (y menos unas cuantas) en tan breve tiempo. Todo ello ha repercutido en un mejor conocimiento del virus, de su transmisión y de la evolución de la enfermedad, y por ello ha permitido desarrollar medios eficaces para combatirla.

Además de estos seis primeros artículos, otras contribuciones de este número de *AmbioCiencias* están centradas también en la pandemia, como el artículo de la sección **Ambiólogos de aquí**, que narra la experiencia de un biólogo en el laboratorio de diagnóstico de la COVID de la ULE, y el de **Educando en lo nuestro**, dedicado a la creatividad derrochada por nuestra Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales para adaptar la actividad académica con el mayor nivel posible a los tiempos de COVID-19.

El segundo bloque de artículos lo constituyen aquellos que integran el resto de las secciones tradicionales de *AmbioCiencias*. Como ya es habitual, las contribuciones son muy diversas en cuanto a su temática y sus autores. Cabe destacar que las secciones ***Poniendo en claro*** y ***Siguiendo la pista*** se han visto desbordadas por el elevado número de propuestas de manuscritos que hemos recibido, y por ello hemos tenido que adoptar un criterio para seleccionar los que se publicarían en una y otra sección: acordamos que correspondieran a Trabajos Fin de Grado calificados con matrícula de honor. Por otra parte, los artículos incluidos en las secciones ***Mi proyecto de tesis*** y ***Baúl de la Ciencia*** se centran en investigaciones pluridisciplinarias de gran interés desde los puntos de vista teórico y aplicado, ya que ahondan en las relaciones entre la climatología y la bioclimatología con la vegetación —en el primer caso—, y en el papel de las Ciencias Biológicas y Ambientales en las decisiones a tomar en la conservación del ambiente dentro del reto de la transición energética —en la segunda sección—. De nuevo se trata de salvar el mañana desde hoy.

Además, en este segundo bloque, dentro de la sección ***Uno de los nuestros***, encontraremos la singular biografía de Rita Levi Montalcini, conocida como “la dama del sistema nervioso”. Por último, la sección ***De todo un poco*** da cuenta de la vida académica de la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales, que ha mantenido su amplia oferta formativa y divulgadora, supliendo con creatividad las restricciones impuestas por la situación de la pandemia.

El próximo año celebraremos el 15 “cumpleaños” de la revista ***AmbioCiencias***. Cabe destacar que hasta el momento sus artículos han superado las cien mil visitas y descargas, según los datos contabilizados por el repositorio de la Biblioteca de la Universidad de León (*Buleria*) y los de la plataforma *ResearchGate*. Nos llena de alegría considerar que esta revista, que nació con la idea de servir de cauce para aportar una divulgación científica de calidad, esté cumpliendo su cometido llegando a lugares geográficos distantes y a un conjunto muy amplio de personas. Esperamos, con la participación de todos, seguir avanzando en este empeño por comunicar entusiasmo en la docencia y en la investigación, y contribuir así a **salvar el mañana hoy**.

José Luis Acebes  
Director de *AmbioCiencias*



## A FONDO

### Aspectos clínicos de la COVID-19

Dr. José Luis Mostaza

Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital de León

#### Resumen

La transmisión del SARS-CoV-2 generalmente ocurre por gotitas respiratorias de diferente tamaño. Los síntomas de presentación suelen incluir fiebre, tos, astenia, mialgia o disnea. La mayoría de las personas infectadas son asintomáticas o tienen una enfermedad leve, pero una minoría desarrolla insuficiencia respiratoria progresiva que requiere hospitalización y soporte respiratorio. El tratamiento es fundamentalmente de soporte, sin embargo, en pacientes hospitalizados, algunos agentes antivirales directos (administrados durante los primeros días de la infección) y el tratamiento inmunomodulador con esteroides y bloqueadores de citocinas (en el periodo de hiperinflamación), pueden mejorar el pronóstico. No obstante, se necesitan nuevas moléculas antivirales frente a SARS-CoV-2, con buena tolerancia y que se puedan administrar por vía oral, para evitar la progresión de la enfermedad, prevenir el contagio en pacientes de riesgo y cortar la cadena de transmisión. La duración exacta de la inmunidad después de la infección natural o la vacunación aún espera un estudio de seguimiento a largo plazo. Después de una COVID aguda, un número significativo de pacientes desarrollan diversos síntomas persistentes que, en la mayoría de personas, mejoran espontáneamente a lo largo de las semanas o meses siguientes.

La pandemia de COVID-19 ha provocado millones de infecciones en todo el mundo, con morbi-mortalidad significativa, y generado una tensión extrema en los sistemas sanitarios y económicos. La buena noticia es la aparición de vacunas muy eficaces que están ayudando a controlar la enfermedad en países desarrollados; de su implementación masiva durante los próximos meses, incluyendo a los países con menos recursos, va a depender el control adecuado de esta pandemia.

#### La pandemia

En diciembre de 2019 se comunicó la aparición de un brote de neumonía atípica, de etiología desconocida, que aparece en Wuhan, la capital de la provincia de Hubei en el centro de China. El grupo inicial de casos estaba relacionado con el mercado de mariscos de Huanan, donde también se vendían animales de caza (Chan *et al.*, 2020a; Li *et al.*, 2020; National Geographic, 2020; Wuhan Municipal Health Commission). El virus responsable se identifica utilizando técnicas recientes de secuenciación en muestras de lavado broncoalveolar de tres pacientes de Wuhan (Zhu *et al.*, 2020). El borrador de la secuencia del genoma completo del virus se divulga el 10 de enero del 2020, 10 días después de anunciarse el brote.

A finales de enero de 2020, la infección por SARS-CoV-2 se había notificado en 31 provincias de China, a lo largo de Asia, Europa y Estados Unidos, donde se aprecia transmisión comunitaria (CDC, 2020), lo que lleva a la OMS a declarar una emergencia global el 30 de enero del 2020 y una pandemia, el 11 de marzo del 2020. Aunque la tasa de mortalidad asociada a SARS-CoV-2 parece ser más baja que la del SARS-CoV y el MERS-CoV (otros coronavirus que afectan a humanos), se transmite mucho más rápida y ampliamente. Hasta el 1 de septiembre

del 2021, se han confirmado más de 200 millones de personas infectadas y se ha cobrado más de 4,5 millones de vidas (WHO, 2021), lo que ha conducido a una crisis sanitaria y económica mundial de grandes proporciones, probablemente, la peor pandemia desde la “gripe española” de 1918.

### **El virus**

Los coronavirus son virus ARN responsables de infecciones respiratorias en mamíferos (principalmente murciélagos, camellos, civetas y algunas aves); se dividen en cuatro géneros, alfa-, beta-, gamma- y deltacoronavirus, de los cuales los dos primeros pueden infectar a los seres humanos. Dos betacoronavirus de origen animal, responsables del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), pueden originar neumonía, insuficiencia respiratoria y mortalidad en humanos (Paules *et al.*, 2020).

El SARS-CoV-2 es el agente responsable de la COVID-19. Estudios filogenéticos han demostrado que tiene una homología del 96,2 % con los coronavirus de los murciélagos de la provincia de Yunan (China) y del 79 % con el SARS-CoV, lo que sugiere un origen en virus de murciélagos que podrían haber saltado la barrera de transmisión al hombre a través de otro animal intermedio (Andersen *et al.* 2020; Lu *et al.*, 2020).

### **Transmisión**

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente de persona a persona a través de partículas respiratorias de diferente tamaño, que se liberan cuando una persona infectada tose, estornuda o habla (Ma *et al.*, 2021). Debido a que la transmisión respiratoria es muy prominente y que tanto las partículas más pequeñas (aerosoles) como las más grandes (gotitas) se concentran en unos pocos metros, la probabilidad de transmisión disminuye notablemente con la utilización de mascarillas, el distanciamiento físico y el aumento de la ventilación (Chu, 2020; Greenhalgh *et al.*, 2021; Klompas *et al.* 2020). En condiciones de laboratorio, el SARS-CoV-2 puede persistir en cartón, plástico y acero inoxidable durante días, aunque la mayoría de los estudios se han hecho a nivel de detección de material genético del virus y no de la viabilidad de la partícula viral. Se ha propuesto que la contaminación de superficies inanimadas pueda desempeñar un papel en la transmisión, pero su contribución es incierta y puede ser relativamente pequeña (Greenhalgh *et al.*, 2021; Kampf *et al.*, 2020).

Se ha detectado ARN del SARS-CoV-2 en sangre y heces, aunque no se ha documentado la transmisión fecal-oral. Un estudio ambiental y epidemiológico de un pequeño grupo de casos sugirió la posibilidad de transmisión aérea asociada a aerosoles fecales después de tirar de la cadena del inodoro, pero es probable que sea muy poco frecuente (Kang *et al.*, 2020). La transmisión vertical o perinatal de madre a hijo es rara, pero posible (Fenzia *et al.*, 2020).

Inicialmente, se estimó que una persona infectada podría infectar, de media, a otras 2 ó 3 (número reproductivo básico  $R_0=2-3$ ), sin embargo, la transmisión es muy heterogénea, pues una minoría de casos primarios (los individuos que tienen una carga viral elevada en su nasofaringe y que diseminan por el ambiente una gran cantidad de virus) son responsables de la mayoría



de infecciones secundarias (los llamados supercontagiadores) (Greenhalgh *et al.*, 2021).

Justo antes (1 a 3 días) y poco después del inicio de los síntomas, los pacientes tienen cargas virales elevadas en nasofaringe y son más infectivos, niveles que disminuyen en la semana o dos semanas siguientes (Wölfel *et al.*, 2020). El gran desafío para contener la propagación del SARS-CoV-2 es que personas con infección asintomática y presintomática pueden transmitir la infección (Kimball *et al.*, 2020), estimándose que hasta un 40 a 50 % de los casos pueden ser atribuibles a estas personas (He *et al.*, 2020).

Los pacientes pueden albergar ARN del SARS-CoV-2 durante semanas o meses, identificado mediante pruebas moleculares, entre otras por reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), pero los estudios que detectan virus viables y evaluaciones de rastreo de contactos sugieren que la duración de la infectividad es mucho más corta. Recomendaciones de expertos apoyan, para la mayoría de las personas, el levantamiento del aislamiento 10 días después del inicio de los síntomas, si la fiebre ha estado ausente durante al menos 24 horas (sin el uso de agentes antipiréticos) y otros síntomas han mejorado. Los pacientes que han pasado una COVID grave o están inmunodeprimidos pueden eliminar virus viables durante más tiempo y, en ellos, es prudente prolongar la duración del aislamiento (CDC, 2020; Van Kampen *et al.*, 2021).

Una característica distintiva de la pandemia COVID-19 es la aparición repentina de un gran número de pacientes críticos en un área geográfica pequeña, lo que puede conducir a saturar los recursos locales de salud (Wu y McGoogan, 2020).

### **Replicación viral y patogénesis**

Al igual que el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 penetra en las células humanas a través del receptor de la enzima de conversión de angiotensina 2 (ACE-2) (Hoffmann *et al.*, 2020). Una vez internalizado el virus se inicia su replicación y maduración, provocando en algunos pacientes una respuesta inflamatoria que involucra la infiltración y activación de células inmunitarias por diversas citoquinas, que pueden conducir a daño orgánico.

El SARS-CoV-2 tiene una ARN polimerasa dependiente de ARN y proteasas que son objetivo de los fármacos que se están investigando (Gandhi *et al.*, 2020). Las proteasas de superficie escinden la proteína S activando la entrada del SARS-CoV-2 por endocitosis y fusión de membranas. Dentro de la célula, el virus pierde la envoltura activando su ARN genómico en el citoplasma, permitiendo su traducción. Las poliproteínas traducidas se escinden proteolíticamente y forman el complejo replicasa-transcriptasa. Estos complejos operan para replicar ARN genómico y transcribir ARN subgenómicos, que posteriormente se traducen en proteínas estructurales. El ensamblaje viral ocurre dentro del retículo endoplásmico de Golgi, donde se encapsula el ARN genómico viral con sus proteínas estructurales. Por último, los virus maduros son liberados de la célula por exocitosis de las vesículas secretoras (Sharma *et al.*, 2021).

El receptor ACE-2 está presente en numerosos tipos de células, por lo que el SARS-CoV-2 puede causar infección en múltiples órganos, que incluyen la

mucosa oral y nasal, pulmones, corazón, tracto gastrointestinal, hígado, riñones, bazo, cerebro y células endoteliales arteriales y venosas (Hussman, 2020; Wu y McGoogan, 2020). La afectación pulmonar con daño alveolar difuso, junto con la formación de membranas hialinas y microembolias pulmonares, son los hallazgos histopatológicos agudos más destacados (Fox *et al.*, 2020). Estas lesiones se asocian con un nivel elevado de citocinas inflamatorias y un aumento de la angiogénesis en los casos más graves (Ackermann *et al.*, 2020). Se han encontrado autoanticuerpos séricos dirigidos contra proteínas inmunomoduladoras (entre ellas los interferones), que puede aumentar el daño tisular por deposición de complejos inmunitarios y del complemento. Estos autoanticuerpos también pueden alterar la función del sistema inmune y el control viral, al inhibir la señalización de los inmunorreceptores, lo que permite a SARS-CoV-2 evadir la inmunidad innata. La presencia de estos autoanticuerpos está fuertemente asociada con la gravedad de la enfermedad (Bastard *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 tiene un tropismo especial causando endotelitis, que aumenta la propensión al tromboembolismo y la afectación multisistémica (Varga *et al.*, 2020). La trombosis generalizada podría estar relacionada con los estados hiperinflamatorios e hipercoagulopatía, denominados “inmunotrombosis” (Gasecka *et al.*, 2021).

En los órganos linfoides se ha observado una depleción de células T en el bazo, además de necrosis o atrofia de los ganglios linfáticos y pulpa blanca del bazo (Hanley *et al.*, 2020).

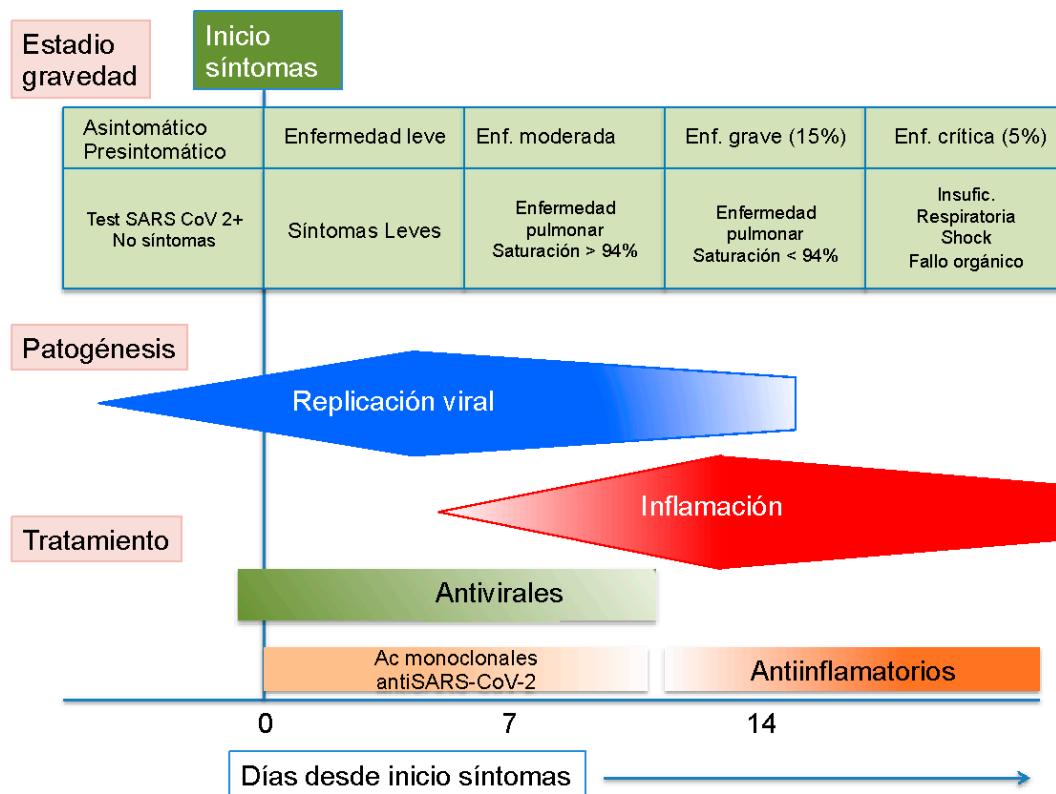
También se postula que la endotelitis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con activación neuronal, explican las manifestaciones neurológicas (Solomon, 2021). La infiltración de monocitos / macrófagos en los pulmones puede aumentar las citocinas proinflamatorias y las quimiocinas (como IL-6 e IP-10) que alimentan la “tormenta de citocinas”. Las citocinas de células Th2, como IL-5 e IL-13, están elevadas en pacientes con COVID-19 grave (Mehta *et al.*, 2020).

La mayoría de los pacientes recuperados desarrollan una respuesta IgA, IgG e IgM específica del SARS-CoV-2, no solo contra proteínas S (incluido el dominio de unión al receptor RBD) y N (proteína de nucleocápsida), sino, también, contra otras proteínas no estructurales. La respuesta máxima de anticuerpos aparece alrededor de un mes y es mayor entre los pacientes con enfermedad más grave. La mayoría de los estudios mostraron una disminución lenta en la respuesta de anticuerpos neutralizantes e IgG después de unos meses. La duración exacta del nivel de anticuerpos neutralizantes en suero después de la infección natural o la vacunación aún espera un estudio de seguimiento a largo plazo (Poland *et al.*, 2020; Wajnberg *et al.*, 2020).

En la inmunidad adaptativa mediada por células, SARS-CoV-2 origina linfopenia de células T y deterioro funcional de las células T CD4 + y CD8 + durante la etapa aguda (De Biasi *et al.*, 2020). Las células T CD4 + y CD8 + específicas de SARS-CoV-2 pueden detectarse en aproximadamente el 50 % de los pacientes durante el período agudo y en más del 80 % de los pacientes durante la convalecencia. En los pacientes con COVID-19 grave, no se desarrolla una respuesta adecuada de células T específicas contra SARS-CoV-2 (Rydzynski *et al.*, 2020).



De forma esquemática, el curso clínico de la COVID-19 se puede dividir en distintas fases (**Figura 1**): primera fase o “fase viral”, durante los primeros días de síntomas, en la que el virus se replica intensamente y se distribuye por todo el organismo; segunda fase o “fase inflamatoria”, a partir de la primera semana de síntomas, en la que la enfermedad se puede agravar considerablemente, debido a una respuesta inmune desrregulada que conduce a un estado de hiperinflamación y trombogenicidad, que se sigue de una última fase de recuperación, cuando el organismo logra un adecuado control de la respuesta inmune. El fenotipo clínico de COVID-19 está determinado por el grado de control temprano de la carga viral, por la respuesta inmune innata y adaptativa, el daño inflamatorio y apoptótico de las células desencadenado por el virus, la reserva funcional de los órganos afectados y el poder reparador de los tejidos del huésped (Kai-Wang *et al.*, 2021).



**Figura 1.** Estadios COVID-19: clínica, patogénesis y potenciales tratamientos. Modificado de Gandhi (2020).

### Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 varía desde una infección asintomática hasta una enfermedad crítica. Entre los pacientes sintomáticos, el período de incubación medio es aproximadamente de 4 a 5 días y el 97,5 % tiene síntomas dentro de 11,5 días después de la infección (Lauer *et al.*, 2019). Los síntomas iniciales más frecuentes son fiebre, odinofagia, tos, cefalea, malestar y mialgias; algunos pacientes tienen síntomas gastrointestinales, que incluyen anorexia, náuseas y diarrea (Wang *et al.*, 2020a; CDC,

2020). Se han comunicado anosmia y ageusia en hasta el 68 % de los pacientes, más comunes en mujeres (Meng *et al.*, 2020).

La mejoría clínica de los casos leves y moderados se produce generalmente alrededor de 10 días después del inicio de los síntomas, lo que coincide con una reducción de al menos 1 logaritmo en la carga viral respiratoria y el aumento de los anticuerpos séricos contra las proteínas N o S (Aguilar *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020).

La enfermedad grave comienza aproximadamente 1 semana después del inicio de los síntomas. La disnea (dificultad respiratoria) es el síntoma más común y a menudo se acompaña de hipoxemia, que se puede seguir de insuficiencia respiratoria progresiva y suelen estar asociados con signos clínicos y de laboratorio de hiperinflamación, incluyendo fiebre alta, linfopenia, trombocitopenia y elevaciones de ferritina, proteína C-reactiva, LDH, CK e interleucina-6 (Gandhi *et al.*, 2020; Moore *et al.*, 2020; Richardson *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020a; Zhou *et al.*, 2020). Algunos pacientes pueden tener complicaciones tromboembólicas (Helms *et al.*, 2020), rhabdomiólisis, coagulopatía o shock. La COVID-19 grave también puede conducir a lesión cardíaca, renal, hepática y del sistema nervioso (Mao *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020).

Las manifestaciones más típicas en la radiografía de tórax o la tomografía computarizada de pulmón son opacidades periféricas y multifocales bilaterales en vidrio deslustrado, que pueden evolucionar a consolidaciones densas en las formas graves. Las alteraciones radiológicas suelen alcanzar su punto máximo a las 2 semanas de la aparición de los síntomas y pueden recuperarse con fibrosis como secuela (Chan *et al.*, 2020b).

Las sobreinfecciones bacterianas y fúngicas tempranas son poco frecuentes, pero se han descrito infecciones tardías (que incluyen hongos filamentosos y otros microorganismos oportunistas) en pacientes con estancias prolongadas en UCI o en tratamiento con agentes inmunomoduladores (Salmanton *et al.*, 2021).

En una gran cohorte de pacientes con COVID-19, el 81 % tenía una enfermedad leve, el 14 % tenía una enfermedad grave y el 5 % una enfermedad crítica, en los pacientes que precisan cuidados críticos fue del 49 % (Wu y McGoogan, 2020).

Las personas sanas de cualquier edad pueden desarrollar una COVID-19 grave, sin embargo, la edad es el factor de riesgo más importante de mortalidad o enfermedad crítica y el riesgo aumenta con cada década adicional (la letalidad global en pacientes sintomáticos es del 2 %, pero puede ser superior al 20 % en pacientes mayores de 80 años) (WHO, 2020). La enfermedad grave es más común entre los hombres que entre las mujeres (Williamson *et al.*, 2020); el riesgo también se incrementa entre ciertos grupos raciales y étnicos, como las personas negras e hispanas en los Estados Unidos (Gold *et al.*, 2020). Otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad grave incluyen: diabetes, obesidad, embarazo, cáncer, inmunodepresión, enfermedades crónicas cardiovasculares, pulmonares o de otros órganos (Petrilli *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020). También se ha asociado con enfermedad grave a las personas con determinadas características genéticas: variante de pérdida de función de TLR7 ligado al cromosoma X, autoanticuerpos contra interferones tipo 1, mutaciones defectivas de algunos

genes de señalización de interferón, grupo sanguíneo A y determinados polimorfismos (Ellinghaus *et al.*, 2020; Bastard *et al.*, 2021; Pairo-Castineira *et al.*, 2021).

Los niños suelen tener una enfermedad más breve y leve que los adultos, sin embargo, durante la fase de convalecencia, se puede observar una enfermedad rara pero potencialmente mortal, similar a la enfermedad de Kawasaki, conocida como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) (Feldstein *et al.*, 2020).

### **Diagnóstico**

Uno de los aspectos más importantes para frenar la propagación del virus y mejorar el pronóstico es un diagnóstico rápido y preciso de la infección, seguido de aislamiento, rastreo de contactos y tratamiento adecuado. El diagnóstico de la COVID-19 se puede establecer sobre la base de una historia clínica y exploración sugestivas, además de la detección de SARS-CoV-2 en secreciones respiratorias (frotis naso-faríngeo, frotis nasal y saliva).

Las pruebas diagnósticas para identificar personas infectadas con SARS-CoV-2 incluyen la detección de ácido nucleico del SARS-CoV-2 mediante pruebas de PCR, complementadas con pruebas de antígenos en el lugar de atención (POCT, por sus siglas en inglés). La detección de anticuerpos ayuda a evaluar la inmunidad, el rastreo de contactos y la prevalencia de enfermedades en la población (Ji *et al.*, 2020).

Antes (1 o 2 días) y poco después (5-7 días) del comienzo de los síntomas, la carga viral es elevada y la sensibilidad de las pruebas de PCR en frotis naso-faríngeo es alta (posteriormente la carga viral disminuye a razón de 1 logaritmo por semana) (Buchan *et al.*, 2020). Si la prueba es negativa en una persona con elevada sospecha de COVID-19, se recomienda repetirla (IDSA, 2020). La especificidad de la mayoría de los ensayos de PCR para el SARS-CoV-2 es casi del 100 %, siempre que no se produzca contaminación cruzada durante el procesamiento de la muestra. En pacientes graves, la sensibilidad de estas pruebas es mayor en muestras del tracto respiratorio inferior y puede detectarse en sangre en un 30 % de los pacientes (To *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b). La detección cuantitativa de ARN viral en aguas residuales puede proporcionar una forma rentable y no invasiva de monitorizar la propagación de la enfermedad dentro de la comunidad (Larsen *et al.*, 2020).

Las pruebas de detección de antígenos de SARS-CoV-2 son generalmente menos sensibles que las pruebas de PCR (se positivizan con cargas virales más elevadas), pero son menos costosas y más rápidas; pueden usarse en el punto de atención (POCT) o como autodiagnóstico, con resultados en 15 minutos; se recomienda su uso en los primeros 7 días tras el posible contagio o en los primeros cinco días de síntomas. Pueden ser particularmente útiles cuando es crítico dar una respuesta rápida en reuniones de alto riesgo (CDC, 2020).

También, se han autorizado varias pruebas serológicas de SARS-CoV-2 que detectan anticuerpos contra varios antígenos virales, con el uso de diferentes métodos analíticos. Los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 son detectables, en la mayoría de los pacientes, 14 días o más después del inicio de los síntomas (sin diferencias significativas de tiempo entre IgG o IgM). Su uso generalmente se re-



serva para el diagnóstico de personas con sospecha de COVID-19, pero con pruebas de PCR negativas y en quienes los síntomas comenzaron al menos 14 días antes. Se han descrito algunas reacciones cruzadas de baja intensidad con otros coronavirus humanos estacionales. Debido a que los niveles de anticuerpos pueden disminuir a lo largo del tiempo y su correlación con la inmunidad aún no se conoce, los resultados de las pruebas serológicas, actualmente, no pueden informar si una persona está protegida contra la reinfección (IDSA, 2020). Estudios recientes apuntan a que el grado de protección puede ser proporcional al pico que alcanza el título de anticuerpos neutralizantes, pero no se asocian con el descenso progresivo del título de estos anticuerpos que ocurre habitualmente durante los meses siguientes (Bergwerk *et al.*, 2021).

### **Tratamiento**

El tratamiento de la COVID-19 depende del estadio y la gravedad de la enfermedad (**Fig. 1**), en algunos casos está indicado utilizar fármacos antivirales para controlar la replicación de SARS-CoV-2 y agentes inmunomoduladores para minorizar la “tormenta de citocinas” y la hiperinflamación resultante. No obstante, el tratamiento de soporte sigue siendo la piedra angular.

Los pacientes con síntomas leves sólo requieren tratamiento sintomático (antitérmicos-analgésicos) y aislamiento en su domicilio. Sin embargo, algunos pacientes que tienen síntomas leves inicialmente, aproximadamente 1 semana después del inicio de los síntomas pueden desarrollar un deterioro clínico rápido. En personas que tienen factores de riesgo de enfermedad grave, se justifica un seguimiento estrecho de la progresión clínica, con un umbral bajo para evaluaciones adicionales y puede ser útil un oxímetro de pulso para controlar la saturación de oxígeno. Aquellos enfermos con fiebre elevada persistente, astenia severa o dificultad respiratoria pueden requerir hospitalización para evaluación completa y administrar el tratamiento preciso (Berlin *et al.*, 2020, Gandhi *et al.*, 2020).

#### Tratamiento de soporte en pacientes hospitalizados

Los pacientes hospitalizados deben ser vigilados estrechamente. La oxigenoterapia es una parte fundamental del tratamiento de los pacientes con infección grave con insuficiencia respiratoria; según la severidad, se puede administrar mediante mascarilla Venturi o catéter nasal a diferentes flujos (para mantener saturaciones de oxígeno de hemoglobina entre 90 y 96 %), ventilación no invasiva o ventilación mecánica. En casos de insuficiencia respiratoria refractaria pueden ser útiles: colocar al paciente en posición de prono (boca abajo), la ventilación no invasiva o invasiva (mecánica) y dispositivos de oxigenación extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés) (Berlin *et al.*, 2020).

En estos pacientes es indispensable la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular para prevenir eventos tromboembólicos. Otras medidas de soporte incluyen el manejo adecuado de los líquidos, una nutrición adecuada, el diagnóstico y tratamiento precoz de posibles infecciones secundarias y el control y tratamiento de las complicaciones que puedan aparecer. El diagnóstico y trata-

miento de la gripe o de otras coinfecciones respiratorias virales se puede considerar en periodos de infecciones estacionales (Gandhi *et al.*, 2020).

#### Tratamiento antiviral

Debido a que en la COVID-19 la replicación de SARS-CoV-2 es mayor justo antes o poco después de la aparición de los primeros síntomas, los medicamentos antivirales (p. ej., remdesivir o cócteles de anticuerpos monoclonales frente a SARS-CoV-2) son probablemente más efectivos cuando se usan en los primeros días de síntomas (Gandhi *et al.*, 2020).

En la primera ola de la pandemia, a pesar de la ausencia de evidencias clínicas, la urgencia de encontrar tratamientos útiles condujo a que se administraran tratamientos antivirales, como el antirretroviral lopinavir-ritonavir y la hidroxicloroquina, con actividad *in vitro* frente a SARS-CoV-2, pero posteriormente se han abandonado al no haber demostrado utilidad (WHO, 2021).

El remdesivir es un análogo de la adenosina, inhibidor ARN polimerasa viral (RpRd), que ha demostrado actividad contra el SARS-CoV-2 *in vitro* y en animales. Un ensayo clínico demostró, en pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria leve (cuando es utilizado en los primeros 7- 10 días de síntomas), una recuperación más rápida, pero no reducción en la morbi-mortalidad (Beigel *et al.*, 2020).

Los cócteles de anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente frente a proteínas del SARS-CoV-2, si se administran en los primeros días de síntomas (antes de que precisen hospitalización), han demostrado que disminuyen la carga viral en nasofaringe y pueden evitar la progresión a formas graves (Gottlieb *et al.*, 2021). También han demostrado eficacia en prevenir la infección en ancianos (Cohen *et al.*, 2021) y podrían ser beneficiosos en pacientes inmunodeprimidos (Corey *et al.*, 2021). No obstante, tienen el inconveniente de que precisan administración intravenosa y la amenaza de que la aparición de nuevas variantes del virus puede poner en peligro su efectividad.

#### Tratamiento antiinflamatorio

En pacientes en los que ha progresado la enfermedad y desarrollan insuficiencia respiratoria, las complicaciones clínicas aparecen como consecuencia de una respuesta inmunológica desregulada, con hiperinflamación y alteraciones en los mecanismos de la coagulación. En esta etapa, la administración de fármacos antiinflamatorios, inmunomoduladores y anticoagulantes son más eficaces que los agentes antivirales probados hasta ahora.

*Glucocorticoides:* son fármacos hormonales con potente actividad antiinflamatoria. La administración de dexametasona ha demostrado una disminución de mortalidad en torno al 30 % en pacientes hospitalizados que precisan administración de oxígeno (Sterne *et al.*, 2020; Horby *et al.*, 2021).

*Inmunomoduladores:* ensayos clínicos recientes han demostrado que la administración conjunta de glucocorticoides con tofacitinib (inhibidor de la janus quinasa - JAK) (Guimarães *et al.*, 2021) o con tocilizumab (anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de interleucina 6 – IL-6) (Gordon *et al.*, 2021; RECOVERY Collaborative Group, 2021) tienen efectos sinérgicos, disminuyendo la mortali-

dad de pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria. La administración de inhibidores de la JAK, respecto de los inhibidores de la IL-6, tiene la ventaja de una mayor conveniencia (se administran vía oral, tienen menos efectos secundarios e interacciones y son más económicos) (Stebbing y Lauschke, 2021).

#### Otros aspectos del tratamiento intrahospitalario

Dado el alto riesgo de propagación nosocomial, se necesitan procedimientos estrictos de control de infecciones. Si es capaz, el paciente debe usar una máscara quirúrgica para limitar la dispersión de gotitas infecciosas y el personal sanitario debe llevar un equipo de protección individual (EPI), que incluye: bata, guantes, respirador N95 / FFP2 y protección ocular, especialmente, cuando se realizan procedimientos que puedan generar aerosoles infecciosos (intubación endotraqueal, broncoscopia, aspiración de la vía aérea, medicación nebulizada, uso de cánulas nasales de alto flujo, ventilación no invasiva y ventilación manual con un dispositivo de bolsa a máscara). Si es posible, se alojará a estos pacientes en habitaciones de presión negativa (CDC, 2020; Gandhi *et al.*, 2020).

Los pacientes con COVID-19 grave tienen un riesgo sustancial de necesitar una estancia prolongada en unidades de cuidados críticos y de muerte. Por lo tanto, los médicos deben tratar de revisar con los pacientes y sus familias las directivas avanzadas, nombrar a las personas que podrían tomar estas decisiones en caso necesario y establecer los objetivos de atención adecuados.

#### **COVID persistente**

Tras la infección aguda y aclaramiento del virus, la mayoría de personas se recuperan completamente durante las semanas siguientes. Sin embargo, algunos pacientes recuperados de una infección aguda, de diferente gravedad, pueden tener una gama amplia de síntomas persistentes durante los meses siguientes, a lo que llamamos “COVID persistente” (*long COVID*), con epidemiología y definiciones algo diferentes según los distintos estudios (Tenforde *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2021; UK Government, 2021). La permanencia de síntomas similares también se ha descrito en otros síndromes postvirales (Wong *et al.*, 2021).

En el Reino Unido se estima que, después de una COVID aguda, una de cada cinco personas tiene síntomas más allá de las 5 semanas y una de cada diez tiene síntomas que persisten durante 12 semanas o más (Office for National Statistics, 2020). Como la enfermedad afecta a múltiples sistemas, pueden perdurar un amplio espectro de síntomas, los más frecuentes son: disnea, dolor torácico, fatiga y debilidad muscular, confusión (“niebla cerebral”), ansiedad y depresión (Crook *et al.*, 2021).

En la gran mayoría de los casos la sintomatología mejora durante los meses siguientes y se pueden reincorporar a su trabajo habitual, pero en algunos pacientes, todavía se observan alteraciones funcionales y radiológicas pulmonares o de otros órganos, al año de seguimiento (Huang *et al.*, 2021).

Se desconocen las causas de este síndrome, aunque se especula que pueden intervenir una combinación de diferentes factores: desregulación inmune, secuelas de daño orgánico originado por el virus, elementos psicológicos y otros (Brooks *et al.*, 2020; Crook *et al.*, 2021). Un estudio transversal no



ha encontrado asociación entre fatiga post-COVID persistente y marcadores proinflamatorios (Townsend *et al.*, 2020). Los factores de riesgo de desarrollar COVID persistente tampoco son bien conocidos, pero es más frecuente en pacientes que pasaron una COVID más grave y en las mujeres (Huang *et al.*, 2021; Kamal *et al.*, 2021).

Por ahora, el tratamiento es sintomático, de soporte y rehabilitador. No obstante, se necesitan estudios longitudinales, a más largo plazo, para definir mejor las características clínicas, sus causas y su posible tratamiento.

### **Bibliografía**

- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, *et al.* 2020. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*, 383:120–128.
- Aguilar RB, Hardigan P, Mayi B, *et al.* 2020. Current understanding of COVID-19 clinical course and investigational treatments. *Front Med*, 7:555301.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, *et al.* 2020. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*, 26:450–452.
- Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, *et al.* 2021. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4 % of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20 % of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*, 6:eabl4340.
- Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, *et al.* 2020. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370:eabd4585.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* 2020. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med*, 383:1813-1826.
- Bergwerk M, Gonen, T, Lustig Y, *et al.* Covid-19. 2021. Breakthrough infections in vaccinated health care workers. *N Engl J Med*, 385: 1474-1484.
- Berlin A, RM Gulick RM y Martinez FJ. 2020. Severe Covid-19. *N Eng J Med*, 383:2451-2460.
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, *et al.* 2020. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*, 395:912-920.
- Buchan BW, Hoff JS, Gmehlin CG, *et al.* 2020. Distribution of SARS-CoV-2 PCR cycle threshold values provide practical insight into overall and target-specific sensitivity among symptomatic patients. *Am J Clin Pathol*, 154:479-85.
- CDC COVID-19 Response Team. 2020. Geographic Differences in COVID-19 cases , deaths, and incidence- United States, February 12-April 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69:465–471.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19. [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for rapid antigen testing for SARS-CoV-2. [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>

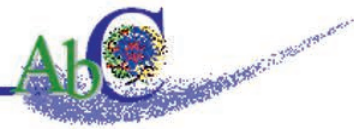
- Chan JCX, Kwok KY, Ma JKF, *et al.* 2020a. Radiology and COVID-19. *Hong Kong Med J*, 26:286–288.
- Chan JCX, Kwok KY, Ma JKF, *et al.* 2020b. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 95:514–523.
- Chu DK, Akl EA, Duda S, *et al.* 2020. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 395:1973-1987.
- Cohen MS, Nirula A, Mulligan M, *et al.* 2021. Bamlanivimab prevents Covid-19 morbidity and mortality in nursing-home setting. [Online].; Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/bamlanivimab-prevents-covid-19-morbidity-and-mortality-in-nursing-home-setting/>
- Corey L, Beyrer C, Cohen MS, *et al.* 2021. SARS-CoV-2 variants in patients with immunosuppression. *N Engl J Med*, 385:562-566.
- Crook H, Raza S, Nowell J *et al.* 2021. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*, 374:n1648.
- De Biasi S, Meschiari M, Gibellini L, *et al.* 2020. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat Commun*, 11:3434.
- Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L *et al.* 2020. Genomewide association study of severe covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med*, 383:1522–1534.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, *et al.* 2020. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*, 83:334–346.
- Fenzia C, Biasin M, Cetin I, *et al.* 2020. Analysis of SARSCoV- 2 vertical transmission during pregnancy. *Nat Commun*, 11:5128.
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, *et al.* 2020. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*, 8:681–686.
- Gandhi R. 2020. The multidimensional challenge of treating COVID-19: remdesivir is a foot in the door. *Clin Infect Dis*, ciaa1132.
- Gandhi R, Lynch J y del Rio C. 2020. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*, 383:1757-1766.
- Gasecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, *et al.* 2021. Thrombotic complications in patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*, 35: 215–229.
- Gold JAW, Rossen LM, Ahmad FB, *et al.* 2020. Race, ethnicity, and age trends in persons who died from COVID-19 — United States, May–August 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*, 69:1517-1521.
- Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, *et al.* 2021. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384:1491-1502.
- Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, *et al.* 2021. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*, 325(7):632-644.
- Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, *et al.* 2021. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *Lancet*, 397:1603-1605.

- Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, *et al.* 2021. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*, 385:406-415.
- Guo T, Fan Y, Chen M, *et al.* 2020. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 5:811-818.
- Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, *et al.* 2020. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*, 1:e245–e253.
- He X, Lau EHY, Wu P, *et al.* 2020. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*, 6:672-675.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, *et al.* 2020. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 46:1089-1098.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, *et al.* 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE-2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181:271-280.e8.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, *et al.* 2021. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19 - Preliminary report. *N Engl J Med*, 384:693-704.
- Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395:497-506.
- Huang L, Ya Q, Gu X *et al.* 2021. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*, 398:747–758.
- Hussman J. 2020. Cellular and molecular pathways of COVID-19 and potential points of therapeutic intervention. *Front Pharmacol*, 11:1169.
- IDSA. Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19: serologic testing. [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/>
- Ji T, Liu Z, Wang G, *et al.* 2020. Detection of COVID-19: A review of the current literature and future perspectives. *Biosens Bioelectron*, 166:112455.
- Kai-Wang To K, Sridhar S, Hei-Yeung Chiud K, *et al.* 2021. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect*, 10:507-535.
- Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A y Saeed H. 2021. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*, 75:e13746.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S y Steinmann E. 2020. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*, 104:246-251.
- Kang M, Wei J, Yuan J, *et al.* 2020. Probable evidence of fecal aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a high-rise building. *Ann Intern Med*, 173:974-980.
- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, *et al.* 2020. Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility — King County, Washington. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69:377-381.
- Klompas M, Baker MA y Rhee C. 2020. Airborne transmission of SARS-CoV-2: theoretical considerations and available evidence. *JAMA*, 324:441-442.
- Larsen DA y Wigginton KR. 2020. Tracking COVID-19 with wastewater. *Nat Biotechnol*, 38:1151–1153.



- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, *et al.* 2020. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*, 172:577-582.
- Li Q, Guan X, Wu P, *et al.* 2020. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus infected pneumonia. *N Engl J Med*, 823:1199–1207.
- Lu R, Zhao X, Li J, *et al.* 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 10224:565-574.
- Ma J, Qi X, Chen H, *et al.* 2021. COVID-19 patients in earlier stages exhaled millions of SARS-CoV-2 per hour. *Clin Infect Dis*, 72:e652-e654.
- Mao L, Jin H, Wang M, *et al.* 2020. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 77:683-690.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, *et al.* 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395:1033–1034.
- Meng X, Deng Y, Dai Z y Meng Z. 2020. COVID- 19 and anosmia: a review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol*, 41:102581.
- Moore JB y June CH. 2020. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, 368:473-474.
- National Geographic. 'Wet markets' likely launched the coronavirus. Here's what you need to know. [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.nationalgeographic.com/animals/2020/04/coronavirus-linked-to-chinese-wet-markets/>
- Office for National Statistics. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. [Online].; 2020 . Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>
- Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, *et al.* 2021. Genetic mechanisms of critical illness in covid-19. *Nature*, 591: 92–98.
- Paules CI, Marston HD y Fauci AS. 2020. Coronavirus infections, more than just the common cold. *JAMA*, 323:707-708.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, *et al.* 2020. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Br Med J*, 369:m1966.
- Poland GA, Ovsyannikova IG y Kennedy RB. 2020. SARSCoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*, 396:1595–1606.
- RECOVERY Collaborative Group. 2021. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*, 397:1637-1645.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, *et al.* 2020. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*, 323:2052-2059.
- Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, *et al.* 2020. Antigen-specific adaptive immunity to SARSCoV- 2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*, 183:996– 1012.e19.

- Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J, *et al.* 2021. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Emerg Infect Dis*, 27:1077-1086.
- Sharma A, Farouk IA y Lal SK. 2021. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*, 202:2-25.
- Solomon T. 2021. Neurological infection with SARS-CoV- 2 - the story so far. *Nat Rev Neurol*, 17:65–66.
- Stebbing, J. y Lauschke, VM. 2021. JAK inhibitors — more than just glucocorticoids. *N Engl J Med*, 385:463-465.
- Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, *et al.* 2020. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*, 324:1330-1341.
- Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ *et al.* 2020. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69:993-998.
- To KK, Tsang OT, Leung WS, *et al.* 2020. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 20:565–574.
- Townsend L, Dyer AH, Jones K, *et al.* 2020. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*, 15:e0240784.
- UK Government. COVID-19: long-term health effects. [Online].; 2021 Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects>
- Van Kampen JJA, van de Vijver D, Fraaij PLA, *et al.* 2021. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun*, 12:267.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, *et al.* 2020. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 395:1417–1418.
- Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, *et al.* 2020. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*, 370:1227–1230.
- Wang W, Xu Y, Gao R, *et al.* 2020a. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323:1061-1069.
- Wang W, Xu Y, Gao R, *et al.* 2020b. Detection of SARSCoV- 2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 323:1843–1844.
- WHO Solidarity Trial Consortium. 2021. Repurposed antiviral drugs for Covid-19—Interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med*, 384:497–511.
- WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- WHO. World Health Organization. COVID-19 Weekly epidemiological update (01/09/2021). [Online].; 2021. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly\\_epidemiological\\_update\\_23.pdf?sfvrsn=6ac0778\\_5&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_23.pdf?sfvrsn=6ac0778_5&download=true)



- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, *et al.* 2020. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 845:430-436.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, *et al.* 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581:465-469.
- Wong TL y Weitzer DJ. 2021. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome (ME/CFS)-a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina (Kaunas)*, 57:418.
- World Health Organization. What we know about Long-term effects of COVID-19. [Online].; 2020. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update-36-long-term-symptoms.pdf?sfvrsn=5d3789a6\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update-36-long-term-symptoms.pdf?sfvrsn=5d3789a6_2)
- Wu Z y McGoogan JM. 2020. Characteristics of and important Lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323:1239–1242.
- Wuhan Municipal Health Commission 2. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. [Online]. Disponible en: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, *et al.* 2020. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*, 71:2027–2034.
- Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395:1054-1062.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 382:727–733.



## Los animales como reservorios de enfermedades

Daniela Canestrari, Andrés Ordiz Fernández  
Dpto. de Biodiversidad y Gestión Ambiental, Área de Zoología, Universidad de León, Campus de Vegazana s/n, 24071, León

### Resumen

Los animales salvajes pueden actuar como reservorios de patógenos (virus, bacterias, protozoos y hongos) potencialmente peligrosos para el ser humano. De hecho, la gran mayoría de las enfermedades emergentes son zoonosis (es decir, son transmitidas por animales) y todo apunta a que el nuevo SARS-CoV-2, el virus responsable de la actual pandemia de coronavirus, se haya transmitido a los seres humanos de un reservorio animal (concretamente de los murciélagos). Conocer los reservorios animales y su distribución, a la vez que los factores que facilitan el contacto con los seres humanos y la transmisión de patógenos, es fundamental para la prevención de brotes de enfermedades. En este artículo analizamos la literatura disponible para identificar los grupos animales que representan los principales reservorios de zoonosis y los factores, tales como riqueza de especies, características fisiológicas, ecológicas o proximidad genética al ser humano, que aumentan la probabilidad de brotes zoonóticos. En particular, analizaremos el papel de roedores y murciélagos, que representan en la actualidad los dos principales reservorios de zoonosis.

### Introducción

Con tan solo 32 años, y tras haber conquistado un imperio que se extendía por la antigua Grecia, Egipto, Anatolia, Oriente Próximo y Asia Central, llegando hasta la India, Alejandro III de Macedonia (conocido como Alejandro Magno) murió en junio de 325 a.C. en circunstancias misteriosas (Fox, 2007). Narra Plutarco que, el día de su entrada en Babilonia (la actual Bagdad), un gran número de cuervos que sobrevolaban la ciudad manifestaron extraños comportamientos agresivos y algunos de ellos cayeron muertos a sus pies. A los pocos días, el emperador contrajo una fiebre que lentamente le produjo sed, dolor abdominal, delirio, temblores, debilidad, apatía, letargia, parálisis flácida, coma, y finalmente su muerte tras dos semanas de agonía (Plutarco). La causa exacta de la muerte del legendario líder, cuya sed de conquista le empujó en tan solo 13 años hasta los límites del mundo conocido en su época, nunca ha sido aclarada. A lo largo de la historia se propusieron explicaciones como gripe, poliomielitis, cirrosis hepática debida al abuso de alcohol, leptospirosis, malaria, fiebre tifoidea y envenenamiento, sin que ninguna encajase exactamente con la sintomatología descrita en las obras clásicas (Fox, 2007).

Un estudio reciente propone que la causa de la muerte de Alejandro Magno podría derivar de una encefalitis vírica provocada por el Virus del Nilo del Oeste (Marr y Calisher, 2003). Este arbovirus de la familia de los *Flaviviridae*, aislado por primera vez en 1973, se encontraba inicialmente limitado a África, Oriente Medio e India, pero tras una serie de brotes en Argelia, Europa y Estados Unidos en los años 80 y 90, se encuentra actual-

mente distribuido a nivel mundial (Campbell *et al.*, 2002; Kramer *et al.*, 2007). El Virus del Nilo del Oeste infecta a una gran variedad de aves (se ha encontrado en al menos 300 especies, incluyendo los córvidos), y se transmite a través de la picadura de mosquitos del género *Culex* (Chancey *et al.*, 2015). Las aves infectadas pueden permanecer asintomáticas o desarrollar síntomas neurológicos y morir. El virus puede transmitirse también a otros animales (sobre todo caballos) y ocasionalmente a los seres humanos por la picadura de un mosquito que se ha alimentado previamente de un ave infectada (Chackopoulou *et al.*, 2016). En un caso de cada cuatro, las personas infectadas desarrollan síntomas parecidos a los de la gripe, que remiten en pocos días, pero ocasionalmente desarrollan una encefalitis, potencialmente mortal, que se manifiesta con fiebre, temblores, desorientación, letargia y parálisis flácida (Kramer *et al.*, 2007).

Ya desde la prehistoria, las sociedades humanas han sido golpeadas por numerosos agentes patógenos (bacterias, virus, parásitos y, en menor medida, hongos) transmitidos por animales. En general, se definen como “zoonosis” las enfermedades infecciosas transmisibles entre animales y humanos, y como “reservorios” las especies y poblaciones animales que actúan como hospedadores de los patógenos que las provocan, aunque identificar exactamente a un reservorio, como veremos, no es sencillo (Haydon *et al.*, 2002). Rabia, Enfermedad de Lyme, Gripe aviar, Leptospirosis, Tularemia, SIDA y las recientes SARS y MERS, son sólo algunas de las principales zoonosis que afectan actualmente a las poblaciones humanas. Entre las más conocidas en la historia están la peste bubónica, que mató a un tercio de la población europea a final de la Edad Media (Glatter y Finkelman, 2021), la gripe española, que causó más de 50 millones de muertos a principio de 1900 (Schwartz, 2018), el ébola, una enfermedad originada en África a final de los años 70 con una tasa de mortalidad en humanos del 50 % (Crozier *et al.*, 2020) y, probablemente, la nueva enfermedad del Coronavirus 19, responsable de la actual pandemia (Younes *et al.*, 2021). Volveremos más tarde sobre estos ejemplos.

Aunque el número total de patógenos humanos permanece desconocido, en 2001 un estudio de Taylor *et al.* catalogó 1415, de los cuales 62 % tienen su origen en animales (salvajes, en su mayoría). De hecho, los agentes infecciosos transmitidos de animales a humanos causan la mayoría de las enfermedades emergentes en todo el planeta en la actualidad; se estima que cada año 1 billón de casos de enfermedades son atribuibles a zoonosis (Han *et al.*, 2015). Las zoonosis representan, por lo tanto, uno de los mayores problemas globales de salud pública, y se reconoce cada vez más la importancia de conocer los reservorios de los patógenos que los provocan, así como las modalidades de transmisión y las situaciones geográficas, ecológicas y sociales que aumentan el riesgo de origen y expansión de nuevas zoonosis.

En este artículo hemos analizado la información científica disponible hasta la fecha sobre reservorios animales, con el objetivo de resumir los principales conocimientos sobre la fauna salvaje como fuente de infecciones zoonóticas. En concreto, intentaremos contestar a las siguientes preguntas:

1. ¿Qué importancia tienen las zoonosis hoy en día? ¿Qué son y donde se encuentran sus reservorios?
2. ¿Hay grupos de animales con un riesgo más alto de actuar como reservorios de infecciones, o el riesgo está distribuido de manera uniforme entre los diferentes taxones?
3. ¿Hay rasgos especiales a nivel taxonómico y de historia de vida en los grupos de animales que actúan como reservorios de zoonosis?
4. ¿Hay factores (bióticos, geográficos o sociales) que nos puedan ayudar a predecir el riesgo de emergencia de enfermedades zoonóticas?
5. ¿Hay herramientas que se puedan utilizar para la prevención de nuevas transmisiones?

### **Animales como reservorios de enfermedades**

Las zoonosis, definidas como enfermedades infecciosas transmisibles entre animales y humanos, han afectado a la salud humana a lo largo de toda su historia (Kruse *et al.*, 2004). Patógenos como virus, bacterias, parásitos y hongos se pueden transmitir entre individuos de la misma especie o de especies diferentes a través del contacto directo con individuos infectados o con sus fluidos, exudados o excrementos, o a través del consumo de su carne (Freireira *et al.*, 2021; Kruse *et al.*, 2004). En algunos casos, la enfermedad sólo se transmite de un animal a un ser humano sin que la persona infectada pueda contagiar a otra, pero en otros casos, tras el salto de especie, ocurre contagio entre seres humanos. En ocasiones, los contagios se producen de forma tan rápida y generalizada que desencadenan epidemias, como la que nos afecta actualmente.

Entre las primeras evidencias de zoonosis en la prehistoria destacan las relacionadas con huevos de helmintos (*Dicrocoelium* sp., *Toenia* sp., *Fasciola hepatica*) en materiales encontrados en Austria, Reino Unido y Alemania, datados entre 1500 y 500 a.C., probablemente transmitidos a través del consumo de carne de mamíferos infectados (Sianto *et al.*, 2009). La domesticación de cerdos, cabras, ovejas y perros en los últimos 10-15.000 años aumentó la interacción directa entre animales y seres humanos, multiplicando las ocasiones de transmisión de patógenos a través del contacto y del consumo de su carne. Por otro lado, la agricultura y el consecuente almacenamiento de cereales incrementaron la cercanía con los roedores, que como veremos constituyen un importante reservorio de patógenos (Han *et al.*, 2015).

Una recopilación no exhaustiva de las principales zoonosis, sus reservorios, origen y distribución, se encuentra en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Lista no exhaustiva de las principales zoonosis, animales salvajes que actúan como reservorio, y modalidades de transmisión. Otros reservorios: 1 Aves, suidos, ganado doméstico, reptiles, perros y gatos; 2 Conejos y liebres; 3 Artiodáctilos; 4 Jabalíes; 5 Aves, ganado doméstico, gatos; 6 Pequeños y grandes mamíferos

Reservorio	Patógeno (V, Virus; B, Bacteria; P, Parasito)	Transmisión	Enfermedad	Referencias
Mamíferos				
Murciélagos	SARS-CoV (V)	Aerosol	SARS	Zhengli y Zhihong, 2008
	MERS-CoV (V)	Aerosol	MERS	Ramadan <i>et al.</i> , 2019
	Lyssavirus (V)	Mordedura	Rabia	Shiple <i>et al.</i> , 2019
	Zaire ébolavirus (V)	Aerosol, Contacto directo con fluidos corporales	ébola	Jacob <i>et al.</i> , 2020
	Marburgvirus (V)	Aerosol, contacto directo con fluidos corporales	Marburg	Swanepoel <i>et al.</i> , 2007
Roedores	<i>Yersinia pestis</i> (B)	Vector: pulgas ( <i>Xenopsylla cheopis</i> )	Peste	Drancourt <i>et al.</i> , 2006
	<i>Salmonella typhimurinum</i> (B)	Alimentación de carne poco cocida de animales infectados	Salmonelosis <sup>1</sup>	Shu-Kee <i>et al.</i> , 2015
	<i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i> (B)	Contacto con orina de animales infectados	Leptospirosis	Boey <i>et al.</i> , 2019
	<i>Francisella tularensis</i> (B)	Vector: garrapatas, mosquitos/contacto con animales infectados	Tularemia <sup>2</sup>	Telford y Goethert, 2020
	<i>Borrelia burgdorferi</i> (B)	Vector: garrapatas	Borreliosis (Enfermedad de Lyme) <sup>3</sup>	Wolcott <i>et al.</i> , 2021
	<i>Brucella neotomae</i> (B)	Vector: garrapatas	Brucelosis	González-Espinoza <i>et al.</i> , 2021
	Hantavirus (V)	Contacto con polvo contaminado con heces u orina	Síndrome hemorrágico pulmonar	Milholland <i>et al.</i> , 2018
	Hantavirus (V)	Contacto con polvo contaminado con heces u orina	Síndrome hemorrágico renal	Milholland <i>et al.</i> , 2018
	<i>Trichinella spiralis</i> (P. nematodo)	Consumo de carne contaminada poco cocida	Triquinosis <sup>4</sup>	Pozio y Zarlenga, 2005
	<i>Toxoplasma gondii</i> (P. protozoo)	Consumo de carne contaminada poco cocida, contacto con heces	Toxoplasmosis <sup>5</sup>	Galeh <i>et al.</i> , 2021
<i>Leishmania</i> sp. (P. protozoo)	Vector: mosquito flebótomo	Leishmaniasis <sup>6</sup>	Alemayehu y Alemayehu, 2017	
Primates no humanos	Orthopoxvirus (V)	Aerosol	Monkeypox	Chantrey <i>et al.</i> , 1999
	HIV (V)		SIDA	McClure y Shulz, 1989
Camellos	MERS-CoV (V)	aerosol	MERS	Ramadan <i>et al.</i> , 2019
Carnívoros	Lyssavirus (V)	mordedura	Rabia	Shiple <i>et al.</i> , 2019
Aves	Virus del Nilo del Oeste (V)	Vector: mosquito	Fiebre del Virus del Nilo del Oeste	Ozdenerol <i>et al.</i> , 2013
	<i>Chlamydophila psittaci</i> (B)	Contacto, inhalación excrementos secos, polvo	Psittacosis	Harkinezhad <i>et al.</i> , 2009
	H1N1 (V)	Contacto	Gripe aviar	Root y Shriner, 2020
	Flavivirus (V)	Vector: garrapatas, mosquitos	Dengue Encefalitis japonesa	Luanika y Marshall, 2018
Anfibios y Reptiles			Salmonelosis	Eng <i>et al.</i> , 2015



Entre éstas, las más emblemáticas en épocas pasadas son seguramente la peste bubónica y la denominada gripe española. La peste bubónica, provocada por la bacteria *Yersinia pestis*, causó tres grandes brotes en la población humana. El primero mató al 25 % de la población humana en el Imperio Romano de Oriente en el siglo VI d.C. El segundo, a finales de la Edad Media (1347) y con otros brotes menores y más localizados en los siglos siguientes, se saldó con la muerte de un tercio de la población europea. Por último, el tercer brote afectó a mediados del siglo XIX a Asia Oriental, llegando hasta la India, que perdió casi 13 millones de habitantes debido a la plaga. Actualmente la peste bubónica es una enfermedad endémica, pero muy poco frecuente, en algunos países de Asia y América. El patógeno se propaga de roedores a humanos a través de la picadura de pulgas infectadas, y sucesivamente de transmite entre personas por contacto a través de fluidos corporales (saliva, sudor, lágrimas, sangre) y aerosoles (Glatter y Finkelman, 2021). La gripe española, que provocó una pandemia en 1918, procede de un virus de la gripe de tipo A, subtipo H1N1, dejó entre 20 y 40 millones de muertos en un solo año. Como en otros tipos de gripe, el virus circulaba originariamente en aves silvestres, mutó e infectó a cerdos y de ahí saltó a seres humanos (Schwartz, 2018). Todavía en la actualidad, los virus de la gripe aviar se encuentran entre los patógenos más temidos, debido a que puedan desencadenar una pandemia. Más recientemente, algunos brotes de una agresiva fiebre hemorrágica (ébola), el más grave en 2014, en el África subsahariana, desataron preocupación por su altísima mortalidad (más del 50 %) y su contagiosidad (Jacob *et al.*, 2020). Los patógenos responsables son 4 virus del género *ébolavirus* (familia *Filoviridae*), que han sido encontrados en murciélagos (específicamente en las especies *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* y *Myonycteris torquata*) y algunos primates, aunque todavía no se ha aclarado exactamente de qué forma se han transmitido a seres humanos (probablemente a través del contacto directo con carcasas de estos animales y/o el consumo de su carne; Jacob *et al.*, 2020). En todo caso, el patógeno desencadenante se encuentra originariamente en animales que actúan como reservorio, desde los cuales se transmite a seres humanos por diferentes vías.

#### *Reservorios de zoonosis*

El motivo principal por el cual nos tenemos que preocupar por los reservorios de zoonosis es que muchos patógenos (y especialmente los que causan enfermedades emergentes) infectan a más de una especie (Kruse *et al.*, 2004). Pero ¿qué es exactamente un reservorio y como se puede identificar?

En general, las poblaciones animales en las que se encuentra el patógeno representan el reservorio potencial de infección para los seres humanos (Haydon *et al.*, 2002). Sin embargo, la simple presencia del agente infeccioso no significa que esa población actúe como reservorio de infección. Un reservorio realmente existe cuando una o varias poblaciones en las cuales el patógeno puede mantenerse en el tiempo puede transmitir la infección a una población de la misma especie o de otra diferente. Sin embargo, existen casos en los cuales el patógeno está presente en pequeñas poblaciones, incluso de diferentes especies, ninguna con el tamaño crítico necesario para la persistencia del patógeno, que sin embargo se mantiene indefinidamente en la comunidad en

su conjunto, constituyendo, por lo tanto, un reservorio a nivel de comunidad (Haydon *et al.*, 2002).

Según los estudios disponibles hasta la fecha, la mayoría de reservorios (dos terceras partes aproximadamente) de enfermedades zoonóticas se clasifican como “dependientes de comunidades”, es decir, necesitan de un mínimo de dos especies para persistir; aprox. el 60 % de los reservorios conocidos son animales salvajes, siendo el resto ganado doméstico y animales de compañía que pueden interactuar con los animales salvajes como reservorio (Plourde *et al.*, 2017). Los patógenos de la mayoría de las enfermedades zoonóticas se mantienen en mamíferos, incluidos en el 84 % de los sistemas reservorio-enfermedad, siendo el grupo de los artrópodos el siguiente en orden de importancia, seguido por aves y moluscos. Peces, anfibios, reptiles y anélidos actúan como reservorios en menos del 5 % de los casos (Plourde *et al.*, 2017). Identificar con exactitud los reservorios (actuales y potenciales) de las enfermedades es por lo tanto una tarea muy compleja, con la dificultad añadida de que, en muchos casos, los individuos infectados de las poblaciones reservorio no manifiestan evidentes síntomas clínicos, o los manifiestan de forma leve. Los filovirus que provocan ébola, por ejemplo, han sido encontrados en muestras de varias especies de murciélagos y en primates que no presentaban síntomas de la enfermedad u otras alteraciones fisiológicas (Jacob *et al.*, 2020). Es decir, los hospedadores de las poblaciones reservorio pueden a menudo convivir con los agentes patógenos sin alteraciones evidentes de su estado de salud. Entre las explicaciones a este fenómeno, se han propuesto el papel de una posible larga historia coevolutiva entre el sistema inmune de los reservorios y los patógenos, que permitiría su mantenimiento indefinido en situaciones de baja virulencia (Antia *et al.*, 2003) y, en el caso específico de los murciélagos, su peculiar sistema inmune, que parece hacerles especialmente resistentes a múltiples virus (Irving *et al.*, 2021).

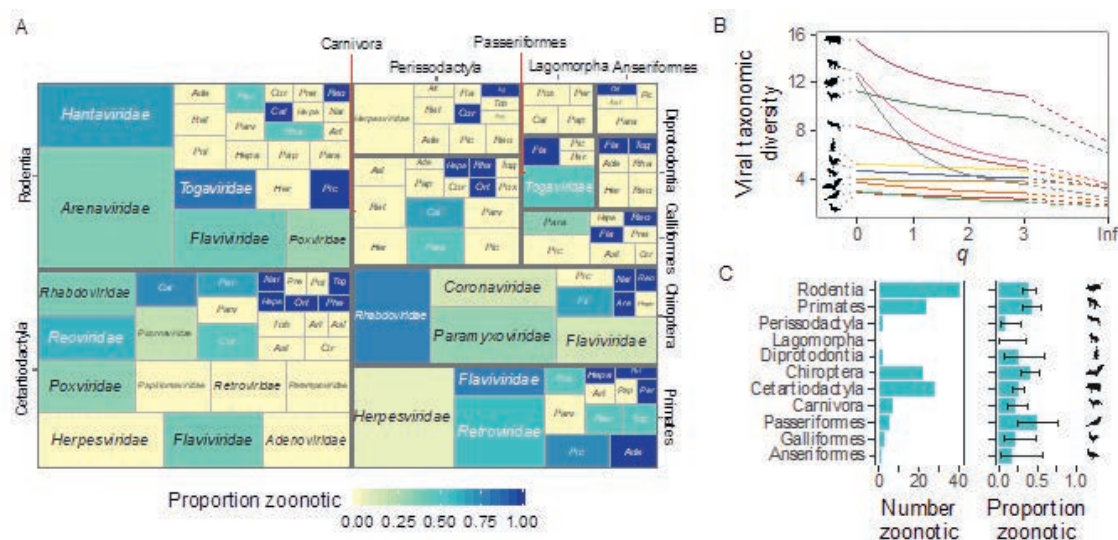
El concepto de reservorio implica la existencia de una población diana susceptible de contraer la infección y de una o varias modalidades de transmisión (Haydon *et al.*, 2002). Los patógenos zoonóticos pueden transmitirse desde animales salvajes a humanos a través de contacto directo, mordeduras, aerosoles, alimentación, o a través de vectores como garrapatas, mosquitos, pulgas y otros (Ferreira *et al.*, 2021). La posibilidad de interacción, directa o indirecta, entre reservorios y poblaciones diana es por lo tanto un aspecto clave a tener en consideración en la prevención de enfermedades zoonóticas (Olival *et al.*, 2017). En el caso del ébola, por ejemplo, la caza de animales salvajes (incluyendo primates) para el consumo humano, junto a alteraciones drásticas del hábitat (mediante deforestación y construcción de pistas y carreteras, por ejemplo) provocan la llegada de los seres humanos y nuestras actividades a zonas anteriormente inaccesibles, y se considera que estos son factores clave en la transmisión de estos peligrosos filovirus de animales a seres humanos (Olivero *et al.*, 2020). De hecho, la proximidad espacial entre humanos y reservorios favorece los contagios por distintos tipos de patógenos (Cibot *et al.*, 2015).

Finalmente, el último paso de la emergencia de nuevas zoonosis prevé que el patógeno pueda infectar de forma eficiente al nuevo hospedador, en otras palabras, que tras la transmisión pueda sobrevivir y replicarse en él. No todos los patógenos que alcanzan a nuevos hospedadores se adaptan a ellos, pero, como

veremos, hay rasgos tanto en los reservorios como en los mismos patógenos que pueden ayudarnos a predecir qué especies podrían potencialmente hospedar los próximos patógenos humanos, y cuáles de ellos podrían atravesar la barrera entre especies (Olival *et al.*, 2017).

**Taxonomía y riesgo de zoonosis: ¿hay grupos animales más peligrosos?**

Individuos de todas la especies vegetales y animales entran en contacto con patógenos y son infectados por ellos. Por lo tanto, cualquier población animal podría en principio constituir un reservorio potencial de enfermedades infecciosas para los seres humanos. Sin embargo, hay grupos que se asocian con más frecuencia a zoonosis (Olival *et al.*, 2017). Si nos centramos en las enfermedades víricas, roedores y artiodáctilos han sido asociados a 50,6 % de los virus zoonóticos conocidos, seguidos por primates y quirópteros, que aportan aproximadamente el 40 % (Mollentze y Streicker, 2020) (Figura 1).



**Figura 1.** Diversidad de especies y diversidad de virus asociados con los principales grupos de reservorios. **A.** Distribución de familias de virus en órdenes de mamíferos y aves. Cada rectángulo representa una combinación de reservorio-virus, con el tamaño relacionado al número de especies de virus y el color a la proporción de ese virus. Las familias de virus están abreviada como a continuación: Ade = Adenoviridae, Are = Arenaviridae, Art = Arteriviridae, Asf = Asfarviridae, Ast = Astroviridae, Cal = Caliciviridae, Cir = Circoviridae, Cor = Coronaviridae, Fil = Filoviridae, Fla = Flaviviridae, Hepa = Hepadnaviridae, Hepe = Hepeviridae, Her = Herpesviridae, Nai = Nairoviridae, Ort = Orthomyxoviridae, Pap = Papillomaviridae, Para = Paramyxoviridae, Parv = Parvoviridae, Per = Peribunyaviridae, Phe = Phenuiviridae, Pic = Picornaviridae, Pne = Pneumoviridae, Pol = Polyomaviridae, Pox = Poxviridae, Reo = Reoviridae, Ret = Retroviridae, Rha = Rhabdoviridae, Tob = Tobaniviridae, and Tog = Togaviridae. **B.** Diversidad taxonómica de virus mantenidos en cada reservorio. **C.** Número y proporción de virus zoonóticos asociados con cada reservorio. Figura tomada de Mollentze y Streicker (2020).

El resto de las zoonosis víricas conocidas procede casi totalmente de perisodáctilos, lagomorfos, diprotodontios, carnívoros y aves, siendo el papel de otros vertebrados (reptiles, anfibios y peces) muy marginal (Mollentze y Streicker, 2020; Iriving *et al.*, 2021; Gibb *et al.*, 2020; Olival *et al.*, 2017). Se han realizado numerosos estudios para intentar explicar estos patrones, y especialmente si hay factores fisiológicos o ecológicos que predisponen a estos taxones, más que a otros, a mantener virus zoonóticos y/o transmitirlos a los humanos (“hipótesis del reservorio especial”) o si, alternativamente, las especies reservorios mantienen un número y un riesgo similar de transmisión zoonótica, y la variación en el número de zoonosis por grupo depende de la riqueza de especies en cada uno de ellos (“hipótesis de la riqueza del reservorio”) (Mollenstze y Streicker, 2020).

Los estudios disponibles hasta la fecha revelan que una combinación de ambos patrones podría explicar la predisposición de ciertos grupos en mantener y transmitir virus zoonóticos a los humanos. Mollentze y Streicker (2020) recopilaron información de 415 virus zoonóticos junto con su historial de infección humana y detectaron que, en general, el número total de virus asociados con cada grupo de reservorio (a nivel taxonómico de orden) y el número de zoonosis aumenta significativamente con el número de especies perteneciente a cada orden. Los órdenes con un alto número de especies, como roedores y murciélagos, mantienen más virus zoonóticos y transmiten más zoonosis que órdenes con menos diversidad. Estos resultados apoyan la hipótesis de la riqueza de reservorio, e indican que, en general, los órdenes de animales con más potencial zoonótico son los que contienen un alto número de especies. Sin embargo, se detectaron algunas diferencias entre grupos que parecen también apoyar la hipótesis del “reservorio especial” (Mollenste y Strecker, 2020; Plourde *et al.*, 2017). Primero, los mamíferos muestran un número más alto de virus y mayor transmisión de enfermedades de lo esperado según su riqueza de especies comparado con las aves. Segundo, el riesgo zoonótico aumenta con la cercanía filogenética con el reservorio, siendo los primates el grupo con un riesgo más alto de transmitir enfermedades a los humanos a pesar de presentar un número más bajo de lo esperado de virus en relación con su riqueza de especies. Tercero, el número y la proporción de especies de virus zoonóticos difiere entre grupos de reservorios (por ejemplo, 50 % de virus encontrados en murciélagos son rhabdovirus, y 53,7 % de virus en roedores son hantavirus o adenovirus). Cuarto, algunas familias de virus en ciertos grupos tienen un mayor potencial zoonótico comparado con virus de la misma familia en otros grupos, en particular, adenovirus y retrovirus en primates, y picornavirus en roedores. Quinto, entre las enfermedades con mayor potencial epidémico, los reservorios principales se encuentran en aves, primates y murciélagos.

#### *Roedores y murciélagos: ¿reservorios especiales?*

A nivel general, por lo tanto, roedores, murciélagos, primates y aves representan los grupos con más potencial zoonótico, bien por la riqueza de especies que incluyen, bien por la mayor cercanía filogenética con los humanos, bien por el mayor potencial epidémico de los patógenos que mantienen en sus poblaciones, o bien, como veremos, por la mayor interacción con el ser humano (Olival *et al.*, 2017). Los roedores representan una gran proporción (42 %) de todas las especies de mamífe-



ros, y a la par que los artiodáctilos, otro grupo predominante entre los reservorios de enfermedades, están asociados a paisaje humanizados y a menudo viven en relación estrecha con poblaciones humanas y sus animales domésticos, situación que potencialmente favorece la transmisión de patógenos. Dentro del grupo de los roedores, un rasgo que parece ser relevante para el riesgo zoonótico es una historia de vida más rápida en las especies que son reservorio: madurez sexual más temprana, camadas más grandes, crecimiento postnatal rápido. Es posible que estas estrategias aumenten el riesgo de mantener altas cargas virales en sus poblaciones por la presencia de muchos individuos jóvenes, con sistemas inmunitarios inmaduros y por lo tanto más susceptibles a infecciones (Han *et al.*, 2015).

Los murciélagos, por otro lado, son reservorio de una mayor proporción de virus zoonóticos comparado con otros mamíferos con respecto a lo esperado según su riqueza de especies. Además, son portadores de virus que provocan enfermedades de alto impacto (SARS, ébola, MERS) (Luis *et al.*, 2013). Según estudios recientes, algunos rasgos de estos mamíferos los predisponen a mantener un alto número de virus comparado con otras especies de mamíferos (por ejemplo, los roedores), como la relativa longevidad, que puede facilitar la persistencia de infecciones crónicas, el torpor prolongado que puede reducir la replicación de virus sin su eliminación, las adaptaciones al vuelo, incluyendo adaptaciones fisiológicas e inmunitarias peculiares, y su comportamiento altamente gregario, con colonias extremadamente densas, de miles de individuos por metro cuadrado, incluso de especies diferentes (Luis *et al.*, 2013; O'Shea *et al.*, 2014; Brook y Dobson, 2015; Irving *et al.*, 2021). En particular, la simpatria entre especies de murciélagos parece tener una gran importancia en definir el potencial zoonótico de los murciélagos, al aumentar el nivel de contacto interespecífico y por lo tanto la circulación y el mantenimiento de patógenos (Luis *et al.*, 2013). Las peculiares adaptaciones fisiológica e inmunológica de los murciélagos y el efecto de estas sobre el riesgo zoonótico que presenta este grupo son explicadas en el artículo sobre coronavirus y murciélagos de Rodríguez Ferri en este mismo número.

Las características de los patógenos mantenidos en poblaciones animales también influyen sobre la probabilidad de desencadenar enfermedades en humanos. Los virus tipo ARN (más que los ADN) que replican en el citoplasma (más que los que replican en el núcleo) presentan el mayor riesgo zoonótico (Olival *et al.*, 2017; Mollentze y Streicker, 2020). Se sugiere que los virus ARN tienen más probabilidades de generar mutaciones en la replicación aumentando las probabilidades de adaptarse a nuevos hospedadores. La habilidad de replicar en el citoplasma también podría facilitar el salto de especie, ya que los mecanismos necesarios para replicar en el núcleo son altamente específicos en cada hospedador. Es interesante señalar que los virus ARN y con replicación en el citoplasma son los más frecuentes en murciélagos y roedores. El efecto positivo de la proximidad filogenética entre reservorios y poblaciones diana sugiere que la historia coevolutiva de patógenos y hospedadores afecta al riesgo de zoonosis, por ejemplo, a causa de receptores celulares similares entre especies filogenéticamente cercanas, así como mutaciones virales específicas que pueden extender el rango de hospedadores entre especies relacionadas (Olival *et al.*, 2017).

Finalmente, el solapamiento del rango geográfico ha sido identificado en varios estudios como un factor importante a la hora de facilitar la transmisión de patógenos, ya que incrementa la frecuencia de interacciones, sea de contacto directo, exposición a ambientes contaminados, o contacto con animales domésticos que pueden también actuar como reservorio (Han *et al.*, 2015). Por un lado, algunos de los grupos más relevantes de reservorios (roedores y artiodáctilos) comparten con los seres humanos hábitats fuertemente humanizados, facilitando las interacciones. Por otro lado, las rápidas modificaciones y fragmentaciones de hábitats salvajes en zonas tropicales están incrementando la penetración de seres humanos en zonas inexploradas, aumentando por un lado las posibilidades de contacto con animales salvajes (por ejemplo, a través de la caza) y por otro lado modificaciones a nivel de comunidades ecológicas que pueden favorecer los grupos más relevantes de reservorio y, por lo tanto, la transmisión y la carga de patógenos en estas poblaciones (Gibb *et al.*, 2020). Estos aspectos se profundizan en el artículo de Luis Calabuig sobre implicaciones ecológicas de la pandemia COVID-19 de este mismo número.

#### *Nuevos reservorios y nuevos brotes*

La actual pandemia de coronavirus ha evidenciado nuestra vulnerabilidad frente a las infecciones zoonóticas. Puesto que las actividades humanas que favorecen la aparición de nuevos brotes están acelerando, es necesario que los esfuerzos de investigación se intensifiquen para detectar qué especies podrían actuar potencialmente como reservorio de nuevas enfermedades y en qué regiones es más probable que ocurran nuevos brotes (Quammen, 2012). Algunos estudios han intentado abordar este importante tema a través de modelos matemáticos. Por ejemplo, en el caso de los roedores, el mayor número de especies que son actualmente reservorio de enfermedades se encuentra en Norteamérica, costa Atlántica de América del Sur, Europa, Rusia, y parte de Asia Central y Oriental. Basado en el análisis de los rasgos de los potenciales nuevos reservorios y de la distribución de la población humana, el mismo estudio ha predicho que los puntos calientes de nuevos reservorios potenciales se encontrarían en Asia Oriental y Central (China y Kazajistán) y en Estados Unidos Centrales y Occidentales (Han *et al.*, 2015). Olival *et al.*, (2017) han utilizado rasgos de hospedadores y virus conocidos para intentar predecir la distribución y el número de zoonosis todavía desconocidas, identificando a sudamérica, África central y sudeste Asiático como zonas de mayor riesgo.

¿Cómo podría ayudar el monitoreo de nuevos reservorios potenciales a controlar posibles infecciones? Para gestionar las infecciones se pueden aplicar, en principio, tres tácticas diferentes: 1) control de la infección en la población diana (por ejemplo, con vacunas), 2) bloqueo de la transmisión entre reservorios y población diana (por ejemplo, a través del control de los vectores si están identificados) y, 3) control de la infección en el reservorio (por ejemplo, la vacuna contra MERS en camellos, o programas de control de población) (Haydon *et al.*, 2002). Incluso en el primer caso, el conocimiento de la distribución poblacional del reservorio y de los mecanismos de transmisión puede resultar de gran utilidad para asignar los recursos

de la forma más eficiente. Un ejemplo de la importancia de tener un conocimiento preciso sobre los reservorios de enfermedades para su gestión procede del brote de rabia en Zimbabwe en perros y chacales en los años 90. En Zimbabwe, los perros son el reservorio principal de la enfermedad para los humanos, pero el 25 % de los casos ocurren en chacales. La rabia en perros puede mantenerse incluso sin los chacales, indicando que el control de la infección se tiene que realizar de forma prioritaria en los perros, que seguramente representan una población de mantenimiento. Sin embargo, es muy importante saber si el patógeno puede mantenerse en chacales cuando se haya erradicado de los perros, en otras palabras, si los chacales también son una población de mantenimiento del virus. Si este es el caso, como los datos parecen sugerir, la erradicación de la rabia humana sólo se puede alcanzar controlando la enfermedad también en los cánidos salvajes (Haydon *et al.*, 2002).

La localización geográfica de brotes potenciales de zoonosis y su posible erradicación en fases iniciales es muy importante, en un escenario de globalización que ha implicado un incremento en el número de viajes, tanto relacionados con turismo como de índole laboral, en décadas recientes. Este es otro de los factores que favorecen la rápida transmisión y expansión de epidemias desde los focos originales, y que requiere por tanto atención en las estrategias de salud pública (El Amri *et al.*, 2020).

## Conclusiones

Los animales, tanto salvajes como domésticos, representan la principal fuente de enfermedades emergentes. Las rápidas e intensas modificaciones de hábitats naturales por parte del ser humano están aumentando las probabilidades de que patógenos potencialmente peligrosos “salten” de sus reservorios animales al ser humano, y la globalización, con los movimientos rápidos y masivos de viajeros de un continente a otro, está favoreciendo la transmisión entre personas y el desencadenamiento de pandemias.

La ciencia juega un papel fundamental a la hora de prevenir y contener episodios zoonóticos que, según las predicciones disponibles, van a ocurrir con una frecuencia cada vez mayor. El estudio de los reservorios, actuales y potenciales, de enfermedades y de las modalidades de transmisión al ser humano representa el primer paso en este proceso, siendo la Zoología una ciencia de importancia fundamental en una de las cuestiones más relevantes de salud pública.

## Bibliografía

- Alemayehu, B. y Alemayehu, M. 2017. Leishmaniasis: a review on parasite, vector and reservoir host. *Health Science Journal*, 4:519
- Antia, R., Regoes, R. R., Koella, J. C. y Bergstrom, C. T. 2003. The role of evolution in the emergence of infectious diseases. *Nature*, 426:658–661
- Boey, K., Shiokawa, K. y Rajeev, S. 2019. Leptospira infection in rats: A literature review of global prevalence and distribution. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 13(8):e0007499
- Brook, E.C. y Dobson, A.P. 2015. Bats as ‘special’ reservoirs for emerging zoonotic pathogens. *Trends in Microbiology*, 23:172-180

- Campbell, G.L., Marfin, A.M., Lanciotti, R.S. y Gubler, D.S. 2002. West Nile virus. *The Lancet Infectious Diseases*, 2:519-529
- Chancey, C., Grinev, A., Volkova, E. y Rios, M. 2015. The Global Ecology and Epidemiology of West Nile Virus. *BioMed Research International*, 20:376230
- Chantrey, J., Meyer, H., Baxby, D., Begon, M., Bown, K.J., Hazel, S.M., Jones, T., Montgomery, W.I y Bennett, M. 1999. Cowpox: Reservoir hosts and geographic range. *Epidemiology and Infection*, 122(3):455-460
- Chaskopoulou, A., L'Ambert, G., Petric, D. Bellini, R. Zgomba, M., Groen, T.A., Marra-ma, L. y Bicut, D.J. 2016. Ecology of West Nile virus across four European countries: review of weather profiles, vector population dynamics and vector control response. *Parasites Vectors*, 9:482
- Cibot, M., Guillot, J., Lafosse, S., Bon, C., Seguya, A., y Krief, S. 2015. Nodular worm infections in wild non-human primates and humans living in the Sebitoli Area (Kibale National Park, Uganda): do high spatial proximity favor zoonotic transmission? *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(10):e0004133
- Drancourt, M., Houhamdi, L. y Raoult, D. 2006. *Yersinia pestis* as a telluric, human ectoparasite-borne organism. *The Lancet Infectious Diseases*, 6:234-241
- El Amri, H., Boukharta, M., Zakham, F. y Ennaji M.M. 2020. Emergence and Reemergence of Viral Zoonotic Diseases: Concepts and Factors of Emerging and Re-emerging Globalization of Health Threats. En *Emerging and Reemerging Viral Pathogens* (M.M. Ennaji ed). Pp 619-634. Academic Press.
- Eng, S., Pusparajah, P., Mutalib, N., Ser, H., Chan, K. y Lee, L. 2015. Salmonella: A review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Frontiers in Life Science*, 8:3, 284-293
- Ferreira, M., Elliott, W., Golden Kroner, R., Kinnaird, M.F., Prist, P.R., Valdujo, P. y Vale, M.M. 2021. Drivers and causes of zoonotic diseases: An overview. *PARKS*, 27:15-24
- Fox, L.R. Alejandro Magno conquistador del mundo. 2007. Ed Acanalado, Barcelona, España.
- Galeh, TM, Sarvi, S, Hosseini, SA, Daryani, A. 2021. Genetic diversity of *Toxoplasma gondii* isolates from rodents in the world: A systematic review. *Transboundary Emerging Diseases*, 00: 1-15. doi: 10.1111/tbed.14096
- Gibb, R., Redding, D.W., Qing Chin, K., Donnelly, C.A., Blackburn, T.M., Newbold, T. y Jones, K.E. 2020. Zoonotic host diversity increases in human-dominated ecosystems. *Nature*, 584:398-402
- Glatter, K.K. y Finkelman, P. 2021. History of the plague: An ancient pandemic for the age of COVID-19. *The American Journal of Medicine*, 134:176-181
- González-Espinoza G, Arce-Gorvel V, Mémet S y Gorvel J-P. 2021. Brucella: Reservoirs and niches in animals and humans. *Pathogens*, 10(2):186
- Han, B. A., Schmidt, J. P., Bowden, S. E. y Drake, J. M. 2015. Rodent reservoirs of future zoonotic diseases. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 112:7039-7044
- Harkinezhad, T., Geens, T. y Vanrompay, D. 2009. *Chlamydophila psittaci* infections in birds: A review with emphasis on zoonotic consequences. *Veterinary Microbiology*, 135:68-77



- Haydon, D. T., Cleaveland, S., Taylor, L. H. y Laurenson, M. K. 2002. Identifying reservoirs of infection: A conceptual and practical challenge. *Emerging Infectious Diseases*, 8:1468-1473
- Irving, A. T., Ahn, M., Goh, G., Anderson, D. E. y Wang, L. F. 2021. Lessons from the host defences of bats, a unique viral reservoir. *Nature*, 589:363-370
- Jacob, S.T., Crozier, I., Fischer, W.A., Hewlett, A., Krafts, C.S. *et al.* 2020. ébola virus disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 6:13
- Kramer, L.C, Li, J. y Shi P. 2007. West Nile virus. *The Lancet Neurology*, 6:171-181
- Kruse, H., Kirkemo, A. M. y Handeland, K. 2004. Wildlife as source of zoonotic infections. *Emerging Infectious Diseases*, 10: 2067-2072
- Luis, A.D., Hayman, D.T., O'Shea, T.J., Cryan, P.M., Gilbert, A.T. *et al.* 2013. A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: Are bats special? *Proceedings of the Royal Society of London Series B. Biological Science*, 280:20122753
- Luwanika, M. y Marshall B.E. 2018. The role of mammalian reservoir hosts in tick-borne Flavivirus biology. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8:298
- Marr, J.S. y Calisher, C. H. 2003. Alexander the Great and West Nile virus encephalitis. *Emerging Infectious Diseases*, 9:1599-1603
- McClure, M.O. y Schulz, T.F. 1989. Origin of HIV. *British Medical Journal*, 298(6683):1267-1268
- Milholland, M.T., Castro-Arellano, I., Suzán, G., Garcia-Peña, G.E., Lee, T.E. Jr. *et al.* 2018. Global Diversity and Distribution of Hantaviruses and Their Hosts. *Eco-Health*, 15:163-208
- Mollentze, N. y Streicker, D. G. 2020. Viral zoonotic risk is homogenous among taxonomic orders of mammalian and avian reservoir hosts. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 117:9423-9430
- Olival, K. J., Hosseini, P.R., Zambrana-Torrel, C., Ross, N., Bogich, T.L. y Daszak, P. 2017. Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. *Nature*, 546:646-650
- Olivero, J., Fa, J.E., Farfán, M.A., Márquez, A.L., Real, R. *et al.* 2020. Human activities link fruit bat presence to ébola virus disease outbreaks. *Mammal Review*, 50(1):1-10
- O'Shea, T.J., Cryan, P.M., Cunningham, A.A., Fooks, A.R., Hayman, D.T., Luis, A.D., Peel, A.J., Plowright, R.K. y Wood, J.L. 2014. Bat flight and zoonotic viruses. *Emerging Infectious Diseases*, 20(5):741-745
- Ozdenrol, E., Taff, G.N., Akkus, C. 2013. Exploring the spatio-temporal dynamics of reservoir hosts, Vectors, and human hosts of West Nile virus: A review of the recent literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(11):5399-5432
- Plourde, B. T., Burgess, T.L., Eskew, E.A., Roth, T.M., Stephenson, N. y Foley, J.E. 2017. Are disease reservoirs special? Taxonomic and life history characteristics. *PLoS One*, 12:1-23
- Plutarco, Diodoro Sículo. 1986. Alejandro Magno (ed. Guzmán Guerra, A.) Madrid: Akal. ISBN 978-84-7600-108-0
- Pozio, E. y Zarlenga, D.S. 2005. Recent advances on the taxonomy, systematics and epidemiology of *Trichinella*. *International Journal for Parasitology*, 35:1191-1204

- Quammen D. 2012. Spillover: animal infections and the next human pandemic. W. W. Norton & Company
- Ramadan, N. y Shaib, H. 2019. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): A review. *Germes*, 9(1):35-42
- Root, J.J. y Shriner, S.A. 2020. Avian influenza A virus associations in wild, terrestrial mammals: A review of potential synanthropic vectors to poultry facilities. *Viruses*, 12(12):1352
- Schwartz, J.L. 2018. The Spanish flu, epidemics, and the turn to biomedical responses. *American Journal of Public Health*, 108:1455-1458
- ShIPLEY, R., WRIGHT, E., SELDEN, D., WU, G., AEGERTER, J., FOOKS, A.R. y BANYARD, A.C. 2019. Bats and Viruses: Emergence of novel Lyssaviruses and association of bats with viral zoonoses in the EU. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 4(1):31
- Sianto, L., Chame, M., Silva C.S.P., Gonçalves, M.L.C., Reinhard, K. *et al.* 2009. Animal helminths in human archaeological remains: A review of zoonoses in the past. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 51:119-130
- Swanepoel, R., Smit, S.B., Rollin, P.E. y Formenty, P. 2007. Studies of reservoir hosts for Marburg virus. *Emerging Infectious Diseases*, 13(12):1847-1851
- Taylor, L.H., Latham, S.M. y Woolhouse, M.E.J. 2001. Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 356:983-989
- Telford, S.R. y Goethert, H.K. 2020. Ecology of *Francisella tularensis*. *Annual Review of Entomology*, 65:351-372
- Wolcott, K.A., Margos, G., Fingerle, V. y Becker, N.S. 2021. Host association of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: A review. *Ticks and tick-borne diseases*. 12. doi: 10.1016/j.ttbdis.2021.101766
- Younes, S., Younes, N., Shurrab, F. y Nasrallah, G.K. 2021. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 natural animal reservoirs and experimental models: systematic review. *Reviews in Medical Virology*, 31: 4:e2196
- Zhengli, S. y Zhihong, H. 2008. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. *Virus Research*, 133:74-87

## Coronavirus y murciélagos

Elías Fernando Rodríguez Ferri

Universidad de León. Departamento de Sanidad Animal. Campus de Vegazana; Academia de Ciencias Veterinarias de Castilla y León. El Albéitar. Paseo de la Facultad de Veterinaria 25, 24071-León

### Resumen

Desde la emergencia del SARS (síndrome respiratorio agudo grave) en 2002-03 en China y, demostrada la relación etiológica con murciélagos, estos particulares mamíferos voladores han despertado un interés inusitado por parte de los científicos e investigadores. A sus caracteres singulares del vuelo unen otros no menos importantes, como sus hábitos nocturnos, ecolocalización, longevidad y su condición de reservorios de gran cantidad de virus, sobre todo ARN, que no suponen en ellos cambios clínicos, con toda probabilidad el resultado de un fenómeno de tolerancia y persistencia viral en el que están implicados mecanismos de control de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa muy sofisticados, capaces de mantener un estado que puede romperse en condiciones excepcionales y representar un factor de riesgo para el salto a otros animales o el hombre. En este artículo se revisa el interés particular de los coronavirus en relación con los murciélagos.

### Palabras clave

Coronavirus, emergentes, murciélagos, pandemias

### Introducción

Hasta la emergencia del SARS, la relación de los murciélagos con los coronavirus no había despertado interés, aunque su relación con algunas enfermedades, como la rabia, se conocía de antiguo. En la segunda mitad del siglo XX se puso de manifiesto su relación con el ébola o las encefalitis Nipah y Hendra, organizándose así un cuerpo de conocimiento que fue incrementando el atractivo respecto de la relación de los quirópteros con un grupo numeroso de virus emergentes (Bonilla-Aldana *et al.*, 2021) entre los que los coronavirus son parte principal. En estos, las evidencias señalan la ausencia de clínica en un estado de reservorio perfecto para otros animales y, en su caso, el hombre.

### Coronavirus

Los coronavirus (CoV) son virus con ARN (ácido ribonucleico) de una sola cadena y polaridad positiva (5'-3'), envueltos, implicados en numerosos procesos respiratorios o digestivos de los animales y el hombre. Están integrados en el orden Nidovirales, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae* que incluye, según el ICTV (Comité Internacional de Taxonomía de Virus), los géneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* (propuesto) y *Gammacoronavirus* (*AlphaCoV*, *BetaCoV*, *DeltaCoV* y *GammaCoV*) (ICTV, 2020) formados, a su vez, por subgéneros, y alrededor de 40 especies (**Tabla 1**). Desde el SARS, se han identificado numerosos coronavirus cuya adscripción está pendiente, sospechando que en un futuro próximo el número de especies se incrementa.

**Tabla 1.** Taxonomía general de los coronavirus (ICTV) 2020

Familia, Género	Subgénero	Especies
<i>Coronaviridae, Alphacoronavirus</i>	<i>Colacovirus</i>	CDPHE15 (murciélagos)
	<i>Decacovirus</i>	HKU10 (murciélagos) y HuB-2013 ( <i>R. ferrumequinum</i> )
	<i>Duvinacovirus</i>	229E (humano)
	<i>Luchacovirus</i>	CoV de la rata Luchen Rn
	<i>Minacovirus</i>	CoV del visón 1
	<i>Minunacovirus</i>	CoV de <i>Minopterus</i> 1 y HKU8
	<i>Myotacovirus</i>	CoV de <i>Myotis ricketti</i> Sax-2011
	<i>Nyctacovirus</i>	SC-2013 ( <i>Nyctalus velutinus</i> ) y 3398 ( <i>Pipistrellus kuhii</i> )
	<i>Pedacovirus</i>	CoV de la diarrea epidémica porcina y CoV 512 ( <i>Scotophilus</i> )
	<i>Rhinacovirus</i>	HJU2 ( <i>Rhinolophus</i> )
	<i>Setracovirus</i>	NL63 (humano) y el relacionado BtKYNL63-9b
	<i>Soracovirus</i>	T14 ( <i>Sorex araneus</i> )
	<i>Sunacovirus</i>	X74 ( <i>Suncus murinus</i> )
	<i>Tegacovirus</i>	AlphaCoV tipo 1
<i>Betacoronavirus</i>	<i>Embecovirus</i>	BetaCoV tipo 1 (HK-OC43), HKU24 ( <i>China rattus</i> ), HKU1 (humano), CoV murino, 2JL14 ( <i>Myodes</i> ),
	<i>Hibecovirus</i>	Hp Beta-CoV Zhejiang2013 (murciélagos)
	<i>Merbecovirus</i>	tipo 1 (erizo), MERS (humano), HKU5 ( <i>Pipistrellus</i> ), HKU4 ( <i>Tylonictoris</i> )
	<i>Nobecovirus</i>	C704 ( <i>Eidolon</i> ), GCCDC1 ( <i>Rousettus</i> ), HKU9 ( <i>Rousettus</i> )
	<i>Sarbecovirus</i>	SARS-1, SARS-2 (humanos)
<i>Deltacoronavirus</i>	<i>Andecovirus</i>	HKU20 (ánade)
	<i>Buldecovirus</i>	HKU11 (búlbulo), HKU21 (polla de agua común), HKU15, HKU13 (munia), HKU16
	<i>Herdecovirus</i>	HKU19 (garza nocturna)
<i>Gammacoronavirus</i>	<i>Brangacovirus</i>	CB178 (ganso)
	<i>Cegacovirus</i>	SW1 (ballena beluga)
	<i>Igacovirus</i>	CoV aviar, 9203 aviar, 2714 del pato

Aunque murciélagos y roedores se consideran el reservorio natural de *AlphaCoV* y *BetaCoV*, siendo las aves de los *DeltaCoV* y *GammaCoV*, lo cierto es que el espectro de hospedadores es, realmente, más amplio, cubriendo otros mamíferos terrestres y acuáticos además de aves y, por supuesto, el caso del hombre, en el que estos virus se relacionan con procesos respiratorios de baja patogenicidad al lado de otros más graves y pandémicos, como el SARS-CoV-2, la causa de la actual pandemia COVID-19 (Zhou *et al.*, 2020). La bronquitis infecciosa aviar fue el primer proceso producido por coronavirus; fue descrita en 1931 (Schalk y Hawn, 1931) y su etiología vírica, en 1933 (Bushnell y Brandly, 1933). La implicación de coronavirus en procesos respiratorios humanos, fue establecida por Tyrrell y Bynoe, en los años 60, relacionando estos agentes con el resfriado co-



mún. Almeida y Tyrrel (1967) identificaron el virus respiratorio 229E, también relacionado con el resfriado, comprobando que ambos eran similares al virus de la bronquitis aviar. Finalmente, en un artículo publicado en *Nature* (Almeida *et al.*, 1968) se utilizó, por primera vez, la denominación “Coronavirus”, aludiendo a su forma de corona solar al microscopio electrónico. A partir de esa fecha se han identificado muchos coronavirus en distintos animales; uno de los más recientes produce el síndrome de diarrea aguda en el cerdo (Zhou *et al.*, 2018), relacionado con coronavirus de murciélagos.

Es característico de estos virus su promiscuidad que, unida a una rápida capacidad evolutiva con recursos genéticos proclives (mutación y recombinación) facilitan, en coincidencia de factores favorecedores, el desbordamiento o salto de la barrera de especie, produciendo infección en otros animales de forma directa o, al menos en algunos coronavirus humanos, con intervención de intermediarios.

Algunos detalles de estos virus incluyen un tamaño que oscila entre 50 y 200 nanómetros de diámetro, forma aproximadamente esférica y una estructura formada por varias proteínas principales: la proteína N, una fosfoproteína implicada en la síntesis del ARN, está asociada al genoma formando la cápsida del virus; la proteína M (de matriz), abundante, es una glicoproteína formada por tres dominios (externo aminoterminal, transmembrana e interno carboxiterminal). La proteína E (de envoltura), es pequeña, pentamérica y funcional en el autoensamblaje. De todas, tanto en la infección como en la difusión del virus, la proteína S (de espícula) es la más importante. Se une a los receptores celulares durante la infección (ACE-2, en el hombre), siendo responsable de la fusión entre la membrana del endosoma y la envoltura y quien activa el sistema inmunitario del hospedador para formar anticuerpos neutralizantes así que, bien completa o dominios seleccionados, suele formar parte de las formulaciones vacunales. Solo el coronavirus de la hepatitis murina posee una proteína adicional, denominada HE (hemaglutinina esterasa).

Los coronavirus poseen el genoma más grande de los virus ARN conocidos (27-31 kb) que codifica para un gran número de proteínas no estructurales, además de las estructurales (hasta 29 proteínas). Casi el 70 % del genoma está representado por dos marcos abiertos de lectura (ORF), ORF1a y ORF1ab, que están solapados y sintetizan largas cadenas de polipéptidos que se escinden por proteasas, generando hasta 16 proteínas no estructurales, incluyendo la replicasa, una ARN polimerasa, ARN dependiente, que es crítica en la replicación. La acción de las proteasas es diana principal en el desarrollo de antivirales. Corriente abajo se localizan 4 ORFs que codifican para las proteínas estructurales (S, E, M y N), estando conservado el orden de los genes, que se transcribirán siempre como ARNs subgenómicos y en ese orden. Se suman, después, otros ORFs adicionales cuyo número puede variar, igual que su secuencia y orden, hasta completar un total de 9 ORFs que se expresan como subgenómicos dando lugar a todas las proteínas, algunas con funciones desconocidas.

La replicación de los coronavirus reproduce los caracteres del tipo IVa de Baltimore siendo el ARN infeccioso que, por otra parte, funciona como ARNm (mensajero) en el proceso de síntesis proteica durante la replicación. Brevemente, después de la unión del dominio RBD (dominio de unión al receptor) de la proteína S al recep-

tor celular del hospedador susceptible, se produce un endosoma que incluye la partícula vírica completa. Sigue la fusión de las membranas, del endosoma y del virus, mediada por el fragmento S2 de la proteína S y el ARN se libera en el citoplasma. El ARN genómico actúa como mensajero y es traducido en los ribosomas a dos poliproteínas tempranas (1a y 1ab) que se escinden por proteasas celulares dando proteínas no estructurales que forman un complejo necesario para iniciar la replicación. En esto, y en la síntesis de proteínas estructurales (tardías) se utiliza el ARN genómico como plantilla para la síntesis de un complementario negativo (3'-5') formando con el primero un complejo que utiliza la nueva cadena negativa para la síntesis de complementarios positivos, el ARN genómico de los virus nuevos. A ellos se une la proteína N y forma nucleocápsidas que se desplazan al retículo endoplásmico integrando primero, a nivel de la membrana, la proteína M y después, a nivel interno, el resto de proteínas estructurales. Se produce un traslado al aparato de Golgi y, en vesículas, son vehiculadas al exterior como partículas maduras.

Genéticamente, los coronavirus son muy plásticos y evolucionan mucho más rápido que otros virus debido a la acumulación de mutaciones puntuales a las que, en este propósito, se suma también la posibilidad de procesos de recombinación homóloga y heteróloga. Uno y otros hechos permiten, en el proceso de cambio de hospedador, la adaptación a los receptores celulares y la acomodación y ajuste que permite la transmisión intraespecífica en el hospedador nuevo. De modo independiente, estos sucesos de base genética pueden traducir la aparición de clados, subclados, linajes y toda suerte de variantes con diferencias a nivel antigénico y otras, que pueden modificar la virulencia y patogenicidad para una especie particular (Banner y Lai, 1991).

### **Murciélagos**

Los murciélagos son mamíferos placentados del orden Chiroptera (del griego, "alas en las manos") con alrededor de 1400 especies. Representan el grupo más numeroso de mamíferos, después de los roedores, más del 20 %. Son los únicos que vuelan, incluso a grandes distancias en migración (géneros *Pteropus* y *Rousettus*), poseen hábitos nocturnos en los que se alimentan y aparean, y viven en colonias numerosas en cuevas, minas, edificios abandonados, puentes o algunos tipos de bosque, descansando colgados en perchas. Su antigüedad se estima en 52 millones de años y se encuentran en todas las latitudes, excepto el Ártico, la Antártida y algunas islas (Fenton, 2015).

Los murciélagos son homo o heterotermos, utilizando la hibernación para ahorrar y conservar la energía que precisan para cubrir las necesidades del vuelo. Nutritivamente se sirven de una diversidad de dietas que incluye insectos, néctar, polen, frutas, pequeños anfibios y peces y, en algunas especies, también sangre. Son propensos a la baja fecundidad con ciclos reproductivos estacionales o temporales y poseen capacidad de almacenar el esperma y, consecuentemente, la entrada en gestación, en dependencia de condiciones favorables. Son especies muy longevas incluyendo la mayoría (18 de 19) de mamíferos de vida media más larga que el hombre, un aspecto que despierta gran interés en el estudio del envejecimiento humano. Algunos ecolocalizan.

Se consideran clave por sus beneficios para la humanidad y la conservación del planeta, como los procesos de fertilización, polinización, dispersión de semillas y restauración de la vida vegetal o el control de insectos.

La singularidad del vuelo marca distancias con cualquiera otra especie de mamífero. Esta capacidad, sin embargo, posee un costo metabólico extremadamente elevado que alcanza 1200 cal/h, lo que triplica el consumo energético en cualquiera otra especie de mamífero con movilidad elevada. Para todo ello han desarrollado evolutivamente adaptaciones metabólicas y de flujo aéreo que les permiten ahorro energético; así, durante el vuelo la frecuencia cardíaca aumenta hasta 5 veces, hasta 1066 latidos por minuto, mientras que en reposo inducen bradicardias, varias veces por hora. Durante el vuelo la temperatura corporal alcanza valores comparables con la fiebre en los animales terrestres (la fiebre del vuelo), en lo que algún autor ha sugerido un mecanismo que activa la respuesta inmunitaria (O'Shea *et al.*, 2014) aunque tal hecho está sujeto a particularidades que controlan la inflamación y la respuesta antiviral facilitando la tolerancia y la persistencia como la activación amortiguada del inflamador NLRP3 (Ahn *et al.*, 2019) y la producción de IL- $\beta$ 1 y otras citoquinas vía NF $\kappa$ B (factor nuclear kappa de células B) y de la producción de TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa). Por otra parte, en lo que se refiere a la actividad antiviral derivada del FN (interferón) existe, al menos en algunas especies, expresión constitutiva moderada tanto de IFN como de genes estimulados por él (ISG), todo lo cual induce un estado de tolerancia que conduce a la persistencia (Clayton y Munir, 2020), que se mantiene por condiciones particulares de la respuesta inmunitaria adaptativa, con un título bajo de anticuerpos (Schountz *et al.*, 2017; Banerjee *et al.*, 2020). La rotura de este equilibrio representa un riesgo de replicación explosiva de virus y su salida al exterior, generando oportunidades de salto de la barrera de especie y el consiguiente paso al hombre, si existe exposición (Banerjee *et al.*, 2017).

Desde el punto de vista social los murciélagos se han relacionado, unas veces, con relatos de terror y otras como protectores frente a demonios, plagas o males, siendo típico la inclusión de partes de su cuerpo en fórmulas de magos o brujas. En la mitología griega, aparecen en el episodio de las harpías, seres con cuerpo de mujer y alas de murciélago, que mortificaban a Finneo, rey de Tracia, por haber revelado secretos del Olimpo. En algunas sociedades su presencia es anticipo de lluvias, símbolo de fertilidad, bienestar o supervivencia. Es conocida la leyenda de alerta a Jaime I durante el sitio de Valencia, al que una colonia de murciélagos aleteando en su tienda de campaña le advirtió de movimientos en las tropas moras, lo que permitió adelantarse a la sorpresa y vencer al enemigo, de ahí su presencia en el escudo de la ciudad. También aparecen como causa de enfermedades como la rabia en las expediciones de Núñez de Balboa y Martín de Enciso en América, según relato del cronista oficial Fernández de Oviedo.

Habitualmente, el orden Chiroptera se ha venido clasificando, con un criterio de tamaño, en los subórdenes Megachiroptera y Microchiroptera, pero ahora se está imponiendo una alternativa de base genética, en los subórdenes

Yangochiroptera y Yinpterochiroptera (Teeling *et al.*, 2018) aunque todavía están sobre la mesa otras revisiones y estudios filogenéticos (Jebb *et al.*, 2020). Los Yinpterochiroptera incluyen la familia *Pteropodidae*, de murciélagos frugívoros, migratorios y gran tamaño, que son fuente de conocimiento en aspectos de fisiología, metabolismo y sistema inmunitario y respuesta (Thomas, 1983) y la superfamilia *Rhinolophoidae*, donde se encuentran algunas de las especies vinculadas a la condición de reservorio de virus emergentes. Los *Yangochiroptera* comprenden el resto de 14 familias de murciélagos, todos las cuales ecolocalizan.

### Coronavirus y murciélagos

La asociación de los murciélagos con procesos infecciosos se ciñó, tradicionalmente, a casos de rabia (Freunling *et al.*, 2009; Rodríguez Ferri y Calvo Sáez, 2020). Desde el último tercio del siglo pasado se han asociado con procesos emergentes víricos, como las encefalitis por los virus Nipah y Hendra, la fiebre hemorrágica de ébola o Reovirus (Calishert *et al.*, 2006; Negredo *et al.*, 2011), pero su relación con enfermedades infecciosas cambió radicalmente cuando se relacionaron con el SARS en 2005 (Poon *et al.*, 2005) revelando su asociación mayoritaria con el origen de coronavirus, planteándose como causa de futuros eventos epidémicos-pandémicos (Zhu *et al.*, 2020) en lo que algunos factores como la alteración del ecosistema por la emergencia climática, la presión urbana, el comercio de vida silvestre o los mercados de animales exóticos, serían claves.

En la práctica, los murciélagos albergan más virus zoonóticos que cualquiera otra especie de mamífero o aves y, en general, aunque cuando se infectan con la mayoría lo hacen sin signos clínicos, también existen algunas excepciones como el virus Tacaribe (que en títulos altos causa mortalidad –Cogswell-Hawkinson *et al.*, 2015–), algunas especies de *Lyssavirus* (según la vía de infección) o especies de *Filovirus* (Luis *et al.*, 2015). Otros agentes, no víricos, también producen enfermedad y muerte, como *Pseudogymnoascus destructans*, el hongo causal del “síndrome de la nariz blanca” (Frick *et al.*, 2016; Rodríguez Ferri, 2021), motivo de muerte y peligro de extinción en algunas especies en Norteamérica.

Como ya hemos visto, la relación con los murciélagos se produjo a raíz de la emergencia del SARS, identificándose como causa a un coronavirus aislado en murciélagos (Li *et al.*, 2005). Desde entonces se ha recorrido un largo camino de estudio e investigación y alcanzado conclusiones extremadamente importantes. En la actualidad se han completado ya 30 genomas de estos virus (Wong *et al.*, 2019), 6 de ellos de referencia y alta calidad (Jebb *et al.*, 2019) y se han detectado o aislado coronavirus en ejemplares de todos los continentes, con tasas altas de detección de los dos géneros de los que se consideran reservorios (*AlphaCoV* y *BetaCoV*), en especial de los primeros, postulándose como ancestros de la mayoría de CoV de mamíferos, con una gran diversidad de especies hospedadoras, siempre relacionadas con un ámbito geográfico particular. El sistema de vigilancia puesto en práctica desde el SARS ha trabajado, principalmente, a partir de muestras fecales, lo que evidencia que en estos animales los CoV presentan un tropismo principalmente digestivo. Según testimonios se han aislado o detectado en estos años, entre 200 y 500 CoV a partir de animales salvajes, principalmente



murciélagos, lo que no sorprende cuando se considera que el 35 % del viroma de los murciélagos incluye CoV y, como señala Jonna Mazet, directora del programa PREDICT de la USAID (Agencia para el Desarrollo Internacional, de los Estados Unidos), solo desde 2009 se han procesado más de 164.000 muestras procedentes de zonas “calientes” (*hotspots*) donde se producen exposiciones de alto riesgo de las que se han detectado más de 1200 virus potencialmente zoonóticos y pandémicos, una parte de ellos CoV similares al SARS-CoV-2. Mazet, que también se relaciona con el proyecto de Viroma Global (*Global Viroma Project*, GVP) que pretende la recopilación y secuenciación masiva de virus a partir de fauna salvaje, alude a que en la actualidad se estima que quedan por descubrir más de 800.000 virus de reservorios animales, la mayoría de los cuales (no menos de 500.000) potencialmente zoonóticos.

Recientemente se han recogido las especies de murciélagos de las que se han detectado secuencias de CoV en la bibliografía científica (Bokelman *et al.*, 2020); en total, 132 especies de 37 géneros, siendo los más frecuentes *Rhinolophus*, *Myotis* y *Pipistrellus*. En lo que al continente europeo se refiere merece reseñarse, en esto, algunos datos de interés, como que en Italia se han identificado 3 *AlphaCoV* de *Pipistrellus kuhlii*, uno con un alto porcentaje de similaridad con un CoV de un murciélago chino (De Sabato *et al.*, 2019). En nuestro país, se han detectado 14 especies de *Alpha* y *BetaCoV* de 9 especies de murciélagos ibéricos en distintas localizaciones, algunos relacionados con otros *BetaCoV* europeos o asiáticos (Falcon *et al.*, 2011). También se han detectado CoV de murciélagos en Holanda (de *Myotis*, *Nictalus* y *Pipistrellus*), en el Reino Unido (de *Myotis nattereri*), en Alemania (de *Myotis* y *Pipistrellus*), en Hungría (de *Myotis*, *Pipistrellus* y *Rhinolophus*), en Francia (de *Myotis*, *Pipistrellus* y *Miniopterus*) o en Bulgaria, Eslovenia, Luxemburgo, Rumanía y Ucrania (Bokelman y Balkema-Buschmann, 2021)

Decaro y Lorusso (2020) revisaron también la variedad de CoV (*AlphaCoV* y *BetaCoV*) de murciélagos desde la emergencia del SARS justificando su condición de reservorios. Como se ha señalado, las aves lo serían de los *DeltaCoV* y *GammaCoV*, y los roedores serían reservorios del subgénero *Embecovirus* del género *BetaCoV* (Wong *et al.*, 2019).

#### *Alphacoronavirus (AlphaCoV)*

Son los más abundantes en murciélagos. El subgénero *Colacovirus* comprende la especie CDPHE15 con dos cepas denominadas CDPHE15/USA/2006 y *Myotis lucifugus* CoV (Myl-CoV) un 98,2 % similares. Ambas han sido detectadas en *Myotis lucifugus* (Subhudi *et al.*, 2017) y asociadas con signos inflamatorios.

En *Decacovirus* se ha identificado la especie HuB-2013 de *Rhinolophus ferrumequinum* con las cepas BtMs-AlphaCoV/GS2013 y BtRf-AlphaCoV/HuB2013, registradas en China, de *Myotis* spp y *R. ferrumequinum* (Wu *et al.*, 2016) que comparten más del 98 % de identidad. La especie HKU10 también China, se identificó en 2005, de *Rousettus* spp e *Hipposideros* spp (Decaro y Lorusso, 2020).

En el subgénero *Minunacovirus* se incluyen las especies *Miniopterus bat CoV 1* y *HKU8*. La primera se detecta normalmente en *Miniopterus magnater*

(como tipo 1A) y *M. pusillus* (tipo 1B). HKU8, se ha detectado en *M. magnater*, *M. pusillus* y *M. scheibersii* (Chu *et al.*, 2008). También se han detectado coinfecciones por 1B y HKU8 (Tong *et al.*, 2009).

En *Myotacovirus* se incluye el *AlphaCoV* de *Myotis ricketti Sax-2011* y en *Nyctacovirus* el *AlphaCoV* de *Nyctalus velutinus SC-2013*.

En *Pedacovirus* se incluye el *CoV* de *Scotophilus 512* descrito en 2005, de *S. kuhlii*. La cepa BtCoV/512/2005 es la más representativa y comparte precursor con el virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV) (Banerjee *et al.*, 2019).

En el subgénero *Rhinacovirus* se incluye HKU2 que se identificó de *Rhinolopus sinicus* (Woo *et al.*, 2006), que comparte un 86 % de similaridad con el *CoV* del síndrome de diarrea aguda grave del cerdo (Zhou *et al.*, 2018).

En el subgénero *Setracovirus*, las cepas BtKYNL63-9a, BtKYNL63-9b y BtKYNL63-15, se identificaron en 2010 en Kenia, del murciélago *Triadenops afer* y forman la especie NL63, habiéndose propuesto su relación con el origen de dos de las cepas de *AlphaCoV* humanos causa del resfriado común, las HCoV-229E y HCoV-NL63 (Tao *et al.*, 2017). El HCoV-229E (del subgénero *Duvinacovirus*) reconoce como ancestro un *AlphaCoV* de las alpacas (Corman *et al.*, 2015), pero el HCoV-NL63 es, probablemente, un recombinante originado desde coronavirus relacionados con el anterior (229E), asociado con murciélagos hiposideros y de otros asociados con *Triadenops afer*. Más recientemente, en murciélagos hiposideros africanos, se han detectado también, otros virus estrechamente relacionados con el HCoV-229E.

### *Betacoronavirus (BCoV)*

El subgénero *Hibecovirus* integra la especie Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang 2013, formada por cepas aisladas y caracterizadas en China de *Hipposideros pratti* (Wu *et al.*, 2016). La cepa Ro-BatCoV GCCDC1 356, fue identificada en 2014, de heces de *Rousettus leschenaultii*, un frugívoro pterópido del sur de China y está incluida en la especie GCCDC1 de *Rousettus*, en el subgénero *Nobecovirus* al que también pertenece la cepa HKU9 de *R. leschenaultii*, que también se ha descrito en otros murciélagos chinos. Otros virus similares se han detectado en *H. commersoni* y *R. aegyptiacus* en África (Tong *et al.*, 2009).

El subgénero *Merbecovirus* incluye el *CoV* que produce el MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio) aislado en 2012. Comparte identidad con otros *CoV* de murciélagos, como el Ty-BatCoV HKU4 descrito en *Tylonycteris pachypus* y Pi-BatCoV HKU5, descrito en *Pipistrellus abramus*. El *CoV* del MERS es más próximo al HKU4 mientras que el HKU5 se ha encontrado en especies de *Pipistrellus* (Fan *et al.*, 2019). En cualquier caso, hasta la fecha no se ha detectado un coronavirus de murciélago que pueda explicar, por completo, su origen quiróptero, aunque se acepte. Se desconoce el mecanismo de su emergencia en los dromedarios y el hombre, postulándose que sus ancestros habrían estado circulando mucho tiempo en murciélagos antes de adaptarse al receptor DPP4 humano; por esa razón el *CoV* HKU4, que puede unirse a ese receptor, representa un riesgo serio, igual que algunos otros que habrían adquirido tal capacidad por recombinación (Luo *et al.*, 2018).

El subgénero **Sarbecovirus**, incluye los virus SARS-CoV y SARS-CoV-2. Respecto del primero, inicialmente se relacionó con la civeta de palma, pero investigaciones adicionales identificaron coronavirus en murciélagos *Rhinolophus* que mostraron identidades de nucleótidos de entre 87 al 92 % con los aislados de humanos (Hu *et al.*, 2015) señalando a estos murciélagos como reservorios naturales, proponiéndose que el SARS-CoV emergió por evolución, mediante recombinación de CoVs de murciélagos (Ge *et al.*, 2013). La cepa WIV1 la más próxima al SARS-CoV (un 95 % de identidad de los nucleótidos) capaz de unirse al receptor ACE-2, pudo haber surgido de la recombinación de dos cepas prevalentes de SARS-CoV de murciélagos.

**SARS-CoV-2**, el coronavirus de la COVID-19, pertenece al grupo de coronavirus relacionados con el SARS. Utiliza el receptor ACE-2 a través de la unión con el RBD de la proteína S (Hoffman *et al.*, 2020) y, probablemente, tiene también un origen quiróptero. Hasta ahora, el virus más relacionado, con un 96,2 % de identidad, es la cepa BatCoV RaTG13, identificada a partir de *Rhinolophus affinis* (Malaiyan *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020). La proteína S del SARS-CoV-2 es altamente divergente de la de otros CoVs, con menos del 75 % de identidad respecto de todos los SARS-CoVs descritos, excepto la señalada del RaTG13, con el que tiene una similaridad del 93,1 % y, aunque el SARS-CoV-2 utiliza el ACE-2, cinco de los seis residuos de aminoácidos críticos en el RBD son diferentes de los del SARS-CoV, pero idénticos a los del SARS-CoV del pangolín, razón por la que se ha especulado con que la región RBD del SARS-CoV-2 puede haberse originado mediante eventos de recombinación reciente en pangolines o que el SARS-CoV-2 y los SARS-CoVs de los pangolines representan el resultado de la co-evolución (Lam *et al.*, 2020).

### Bibliografía

- Ahn, M., Anderson, D.E., Zhang, Q., Tan, C.W. *et al.* 2019. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat Microbiol*, 4:789-799
- Almeida, J.D., Berry, D.M., Cunningham, C.H., Hamre, D., Hofstad, M.S. *et al.* 1968. Virology: Coronavirus. *Nature*, 220:650.
- Almeida, J.D., Tyrrell, D.A.J. 1967. The morphology of three previously uncharacterised human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol*, 1:175.
- Banerjee, A., Baker, M., Kulcsar, K., Misra, V., Plowright, R., Morsmannk, S. 2020. Novel insights into immune systems of bats. *Front Immunol*, 11:26.
- Banerjee, A., Kulcsar, K., Misra, V., Frieman, M., Mossman, K. 2019. Bats and coronaviruses. *Viruses*, 11:E41
- Banner, L.R., Lai, M.M. 1991. Random nature of coronavirus RNA recombination in the absence of selection pressure. *Virology*, 185:441-445
- Bokelman, M., Balkema-Buschmann, A. 2021. Coronaviruses in bats. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, 134:1-16
- Bonilla-Aldana, K., Jimenez-Díaz, D., Arango-Duque, J.S., Aguirre Flors, M., *et al.* 2021. Bats in ecosystem and their wide spectrum of viral infections potential threats; SARS-CoV-2 and other emerging viruses. *Int J Infect Dis*, 102:87-96

- Brook, C.E., Dobson, A.P. 2015. Bats as 'special' reservoirs for emerging zoonotic pathogens. *Trends Microbiol*, 23:172–180.
- Bushnell, L.D., Brandly, C.A. 1933. Bronquitis infecciosa aviar. *Poultry Science*, 12:55-60
- Calisher, C.H., Childs, J.E., Field, H.E., Holmes, K.V., Schountz, T. 2006. Bats: important reservoir host of emerging viruses. *Clin Microbiol Rev*, 19:531-545
- Clayton, E., Munir, M. 2020. Fundamental characteristics of bat interferon system. *Front Cell Infect Microbiol*, 10:527921
- Chu, D.K., Peiris, J.S., Chen, H., Guan, Y., Poon, L.L. 2008. Genomic characterizations of bat coronaviruses (1A, 1B and HKU8) and evidence for co-infections in *Miniopterus* bats. *J Gen Virol*, 89:1282-1287
- Cogswell-Hawkinson, A. Bowen, R., James, S., Gardiner, D. *et al.* 2012. Tacaribe virus causes fatal infection of an ostensible reservoir host, the Jamaican fruit bat. *J Virol*, 86:5791–5799.
- Corman, V.M., Baldwin, H.J., Tateno, A.F., Zerbinati, R.M. *et al.* 2015. Evidence for an ancestral association of human coronavirus 229E with bats. *J Virol*, 89:11858-11870
- De Sabato, L., Lelly, D., Faccin, F., Canciani, S. *et al.* 2019. Full genome characterization of two Alpha-coronavirus species from Italian bats. *Virus Res* 260:60-66
- Decaro, N., Lorusso, A. 2020. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): a lesson from animal coronaviruses. *Vet Microbiol*, 244:108693
- Falcon, A., Vázquez-Morón, S., Casas, I., Aznar, C., Ruiz, G. *et al.* 2011. Detection of alpha and betacoronaviruses in multiple Iberian bat species. *Arch Virol.*, 156:1883-1890
- Fan, Y., Zhao, K., Shi, Z.L., Zhou, P. 2019. Bat coronaviruses in China. *Viruses*; 2(3):E210 11
- Fenton, M.B. 2015. Bats: A world of science and mystery. University of Chicago Press, USA
- Freuling, C., Vos, A., Johnson, N., Kaipf, I., Denzinger, A. *et al.* 2009. Experimental infection of serotine bats (*Eptesicus serotinus*) with European Bat *Lyssavirus* type1a. *J Gen Virol*, 90:2493-2502
- Frick, W.N., Puechmaille, S.J., Willis, C.K.R. 2016. White-nose syndrome in bats. *Ecol Evolut Biol.* Univ California; Chapt 9, 245-262
- Ge, X.Y., Li, J.L., Yang, X.L., Chmura, A.A., Zhu, G., Epstein, J.H. 2013. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE-2 receptor. *Nature*, 503:535-538
- Hoffmann, M., Kleine, H., Schroeder, S., Krüger, N. *et al.* 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE-2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, pii:S0092 8674(20)30229 4
- Hu, B., Ge, X., Wang, L.F., Shi, Z. 2015. Bat origin of human coronaviruses. *Virol J*, 12:221
- ICTV (Comité internacional de Taxonomía de Virus). Taxonomía de virus. Versión 2020. Orthocoronaviridae. [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna\\_viruses/223/coronaviridae-figures](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/223/coronaviridae-figures). (Acceso 1/10/2021)
- Jebb, D., Huang, Z., Pippel, M., Hughes, G. *et al.* 2020. Six new reference quality bat genomes illuminate the molecular basis and evolution of bat adaptations. *Nature*, 583:578-585



- Lam, T., Shum, M.H., Zhu, H.C., Tong, Y.G. *et al.* 2020. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583:282-285
- Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W. *et al.* 2005. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 310:676-679
- Luis, A.D., Hayman, D.T.S., O'Shea T.J., Cryan P.M. *et al.* 2013. A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: are bats special? *Proc R Soc Lond B* 280:20122753
- Luo, C.M., Wang, N., Yang, X.L., Liu, H.Z. *et al.* 2018. Discovery of novel bat coronaviruses in South China that use the same receptor as Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*, 92, e00116-18
- Malaiyan, J., Arumugan, S., Mohan, K., Radhakrishnan, G.G. 2020. An update on the origin of SARS-CoV-2: Despite closest identity, bat (RaTG13) and pangolin derived coronaviruses varied in the critical binding site and O-link glycan residues. *J Med Virol*, doi: 10.1002/jmv.26261
- Mühldorfer, K., Speck, S., Kurth, A., Lesnik, R. *et al.* 2011. Diseases and causes of death in European bats: dynamics in disease susceptibility and infection rates. *PLoS One*, 6:e29773
- Negredo, A., Palacios, G., Vázquez-Moro, S., González, F. *et al.* 2011. Discovery of an ébolavirus-like-filovirus in Europe. *PLoS Pathog*, 7:e1002304
- O'Shea, T., Cryan, P., Cunninham, A. *et al.* 2014. Bat flight and zoonotic virus. *Emerg Infect Dis*, 20(5):741-745
- Poon, L.L., Chu, D.K., Chan, K.H., Wong, O.K., Ellis, T.M. *et al.* 2005. Identification of a novel coronavirus in bats. *J Virol*, 79:2001-2009
- Rodríguez-Ferri, E.F., Calvo-Sáez, L.A. 2020. El poder de la rabia. Organización Colegial Veterinaria de España.
- Rodríguez-Ferri, E.F. 2021. Amigos o enemigos. Murciélagos en el origen y emergencia de zoonosis, con referencia particular a la rabia. Anales de la Real Academia de Medicina de Valladolid, (pendiente)
- Schalk, A.F., Hawn, M.C. 1931. An apparently new respiratory disease of baby chicks *J Am Vet Med Ass.*, 78:413-423
- Schountz, T., Baker, M.L., Butler, J., Munster, V. 2017. Immunological control of viral infections in bats and the emergence of viruses highly pathogenic to humans. *Front Immunol*, 8:1098
- Subudhi, S., Rapin, N., Bollinger, T.K., Hill, J.E. *et al.* 2017. A persistently infecting coronavirus in hibernating *Myotis lucifugus*, the North American little brown bat. *J Gen Virol.*, 98:2297-2309
- Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y. *et al.* 2020. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Sci Rev*, 7(6):1012-1023
- Tao, Y., Shi, M., Chommanard, C., Queen, K. *et al.* 2017. Surveillance of bat coronaviruses in Kenya identifies relatives of human coronaviruses NL63 and 229E and their recombination history. *J Virol*, 91, e01953-16
- Teeling, E.S., Vernes, S.C., Davalos, L.M., Ray, D.A. *et al.* 2018. Bat biology, genomes and the Bat1K Project. *Annu Rev Animal Biosci*, 6:23-46
- Thomas, D.W. 1983. The annual migrations of three species of West African fruit bats (Chiroptera, Pteropodidae). *Can J Zool*, 2266-2272

- Tong, S., Conrardy, C., Ruone, S., Kuzmin, L.V. *et al.* 2009. Detection of novel SARS-like and other coronaviruses in bats from Kenya. *Emerg Infect Dis*, 15:482-485
- Tyrrell, D.A., Bynoe, M.L. 1965. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J*, 1:1467-1470
- UC Davis. Veterinary Medicine. One Health Institute. About Predict. <https://ohi.vet-med.ucdavis.edu/programs-projects/predict-project/about>. Acceso 6/10/2021
- Wong, A.C.P., Li, X., Lau, S.K.P., Woo, P.C. 2019. Global epidemiology of bat coronaviruses. *Viruses*, 11:2,E174
- Woo, P.C., Lau, S.K., Li, K.S., Poon, R.W. *et al.* 2006. Molecular diversity of coronaviruses in bats. *Virology*, 351:180-187
- Wu, Z., Yang, L., Ren, X., He, G. *et al.* 2016. Deciphering the bat virome catalog to better understand the ecological diversity of bat viruses and the bat origin of emerging infectious diseases. *ISME*, 10:609-620
- Zhou, P., Fan, H., Lan, T., Yang, X-L. *et al.* 2018. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by HKV2, related coronavirus of bat origin. *Nature*, 556:255-258
- Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B. *et al.* 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579:270-273
- Zhu, P., Garber, P.A., Wang, L., Li, M., Belov, K. *et al.* 2020. Comprehensive knowledge of reservoirs hosts is key to investigating future pandemics. *Cell Press Past J; The innovation* 1:100065, 1-2

## Implicaciones ecológicas de la pandemia COVID-19

Estanislao Luis Calabuig

Catedrático de Ecología Jubilado. Departamento de Biodiversidad y Gestión Ambiental. Universidad de León

### Introducción

En la actualidad la interacción entre la especie humana y el planeta Tierra es extraordinariamente intensa, manifestándose en numerosos cambios que se perciben como impactos negativos sobre el funcionamiento de la naturaleza. Sin esa premisa no es posible entender la evolución efectiva de la mayor parte de los ecosistemas.

La irrupción de la pandemia COVID-19 ha acrecentado y certificado los posibles efectos de la insostenible intervención que pretende ejercer la especie humana sobre todos los ambientes, provocando reacciones de respuesta que se escapan de ese ansiado control en la explotación de los recursos del planeta. El efecto generalizado ya se ha puesto de manifiesto en cambios muy significativos del funcionamiento global, propiciando incluso, de forma totalmente justificada, que la ciencia haya marcado este último momento de la medida del tiempo como una nueva era geológica para reemplazar al Holoceno en el último periodo del Cuaternario. Aunque la ciencia ya había aportado con anterioridad otros términos para resaltar las implicaciones directas del *Homo sapiens* en la disminución de la biodiversidad, y la profunda transformación de los ecosistemas en todo el mundo, fue el premio Nobel de Química Paul Crutzen quien en el año 2000 lanzó el término Antropoceno (Crutzen *et al.*, 2000) para expresar el impactante fenómeno de las consecuencias de las actividades humanas sobre el medio ambiente.

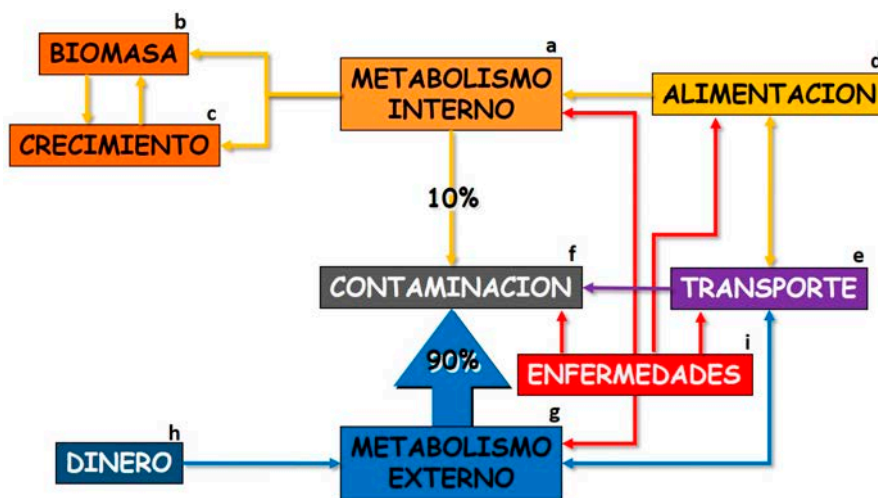
La presión cada vez más aguda sobre los ecosistemas silvestres, la merma de biodiversidad y la simplificación del funcionamiento de los sistemas biológicos, la degradación de los ambientes ecológicos, la destrucción de los recursos, el incremento de riesgos naturales destructivos y el aumento de la contaminación global, con proyecciones hacia un cambio climático jamás expresado en nuestro planeta con esa acelerada velocidad, pueden ser la causa de que un virus haya pasado desde un animal a la especie humana provocando, en una parte importante de la población, efectos agresivos para su salud e incluso la muerte. Y en otra fracción de la población se ha expresado, con escasa o nula manifestación externa, como trasmisora eficaz en el contagio, facilitado por el transporte global de mercancías y personas en un fenómeno de globalización e hiperconectividad.

Todo ese conjunto de efectos a escala total son la causa de lo que genéricamente se conoce como cambio global, con imbricaciones que afectan por supuesto, y también, a la especie humana, reduciendo su calidad de vida y generando inequidades cada vez más patentes entre territorios, clases y grupos. Y una de las formas de manifestación más evidente es la que implica afecciones en la salud humana, con proyecciones que pueden ser cada vez de mayor envergadura y peligrosidad. El brote vírico del coronavirus causante de la COVID-19, y su rápida

expansión para convertirse en pandemia, debe considerarse como una característica ecológica actual de la especie humana y, al mismo tiempo, uno de los componentes del Cambio Global.

### Características ecológicas asociadas a la especie humana

Parece conveniente hacer una breve revisión de la interrelación de las características ecológicas de la especie humana (Margalef, 1974), para poder interpretar sus efectos sobre el funcionamiento de los ecosistemas, con especial incidencia en los fenómenos regresivos (**Fig. 1**).



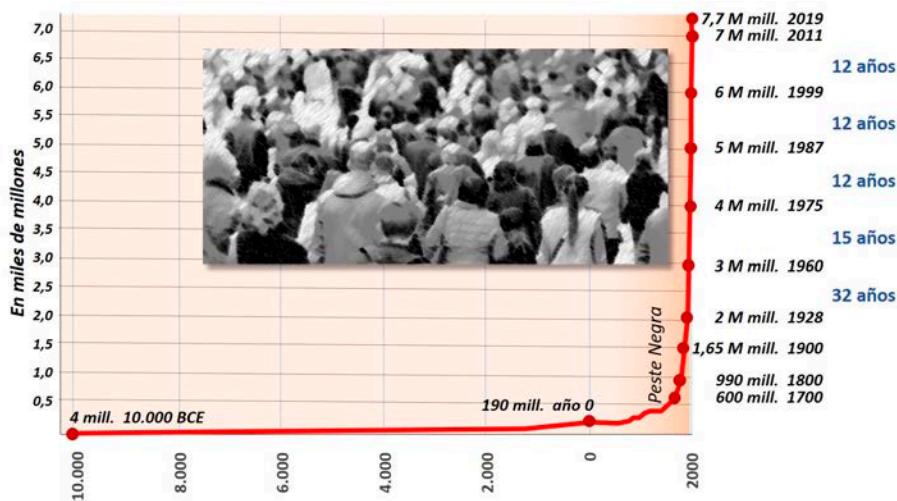
**Figura 1.** Interacción entre las características ecológicas de la especie humana, expresando la participación a la contaminación global de los metabolismos interno y externo. Diseño original de E. Luis Calabuig.

Habrá que tener en cuenta la influencia humana en relación a su metabolismo interno global, considerando, por una parte, el mantenimiento del total de su biomasa, que, aunque supone solamente cuatro cienmilésimas sobre la biomasa global del planeta, su efecto está fuera de proporción con dicha representación y, por otra, la evolución de una población en crecimiento.

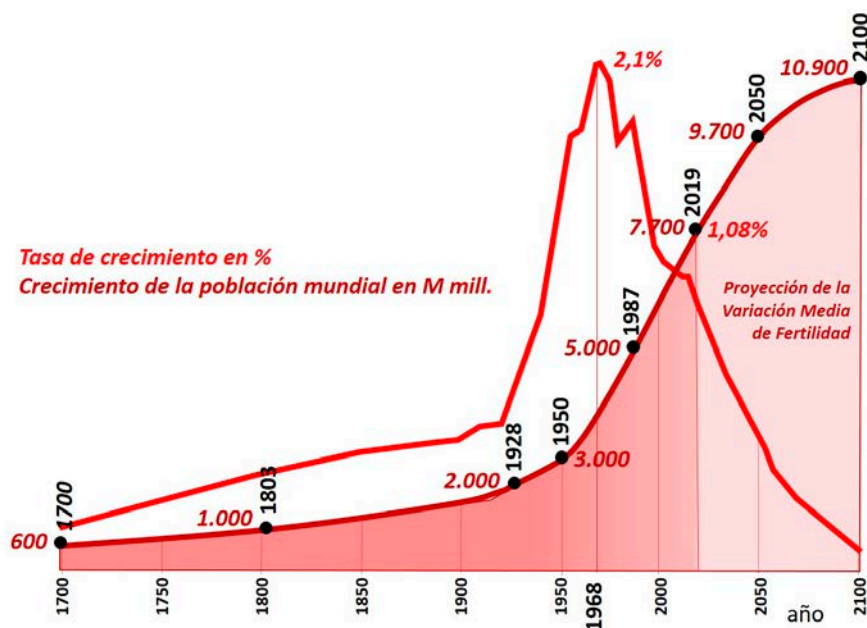
Desde hace 10.000 años antes de nuestra era, hasta el año 1700, la tasa media de crecimiento era de 0,04 %, pasando de 4 millones de habitantes a 600 millones, resaltando que en el siglo XIV la pandemia de la Peste Negra acabó con la vida de 200 millones de personas (**Fig. 2**). En los últimos dos siglos la tasa se ha incrementado de forma exponencial hasta el final de la década de los 60 del siglo pasado con una media de 2,1 %. Pero esa explosión demográfica manifestada por la especie humana ha aplanado su tendencia, con una tasa de crecimiento que se irá reduciendo hasta el 0,1 % en el año 2100.

Los 7.700 millones de seres humanos que habitan el planeta en la actualidad se estima que crecerán hasta los 9.700 millones en la mitad del siglo XXI, para finalmente alcanzar su máximo a finales del presente siglo, con un total que puede aproximarse a los 11.000 millones de personas (**Fig. 3**).





**Figura 2.** Evolución de la población mundial en los últimos 12.000 años. Reformado del original de *Our World in Data*. [Fuente: Referencia electrónica R.e.1].



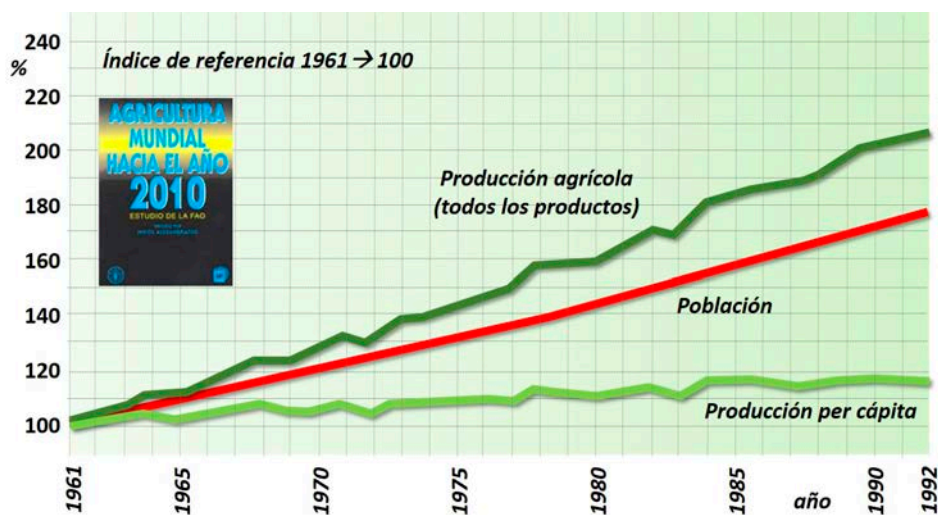
**Figura 3.** Crecimiento de la población humana mundial y tasa de crecimiento durante el periodo 1700-2100. Desde 2019 se hace una proyección estimada a partir de la variación media de fertilidad. Reformado del original de *Our World in Data*. [Referencia electrónica R.e. 2].

En la distribución de esa población humana cabe destacar el incremento de grandes aglomeraciones. Más de 500 ciudades sobrepasan el millón de habitantes, 70 tienen más de 5 millones, 50 rebasan los 10 millones y 5 despiden superando los 25 millones. Es evidente que cualquier manifestación por algún agente infeccioso que interfiera sensiblemente en la salud humana puede ser un problema en estas urbes superpobladas.

El coste del mantenimiento de la población global humana puede calcularse con aceptable aproximación a partir de las necesidades básicas del consumo diario de alimento, que puede estimarse en unas 3.000 kcal por persona, lo que se corresponde con cerca de un millón de kcal por año, o aproximadamente una tonelada de materia orgánica anual por individuo, que para toda la humanidad supondría en torno al 1 % de la producción primaria de la Tierra.

Sin embargo, hay que resaltar que el consumo de alimento, aun siendo un parámetro necesario de tenerlo en cuenta, es insuficiente para dar una idea del efecto de la especie humana sobre la naturaleza, ya que tiene muchas peculiaridades que multiplican el impacto de ese parámetro tan básico como es el simple mantenimiento, y a veces las materialmente menos notorias pueden ser a la larga las más significativas.

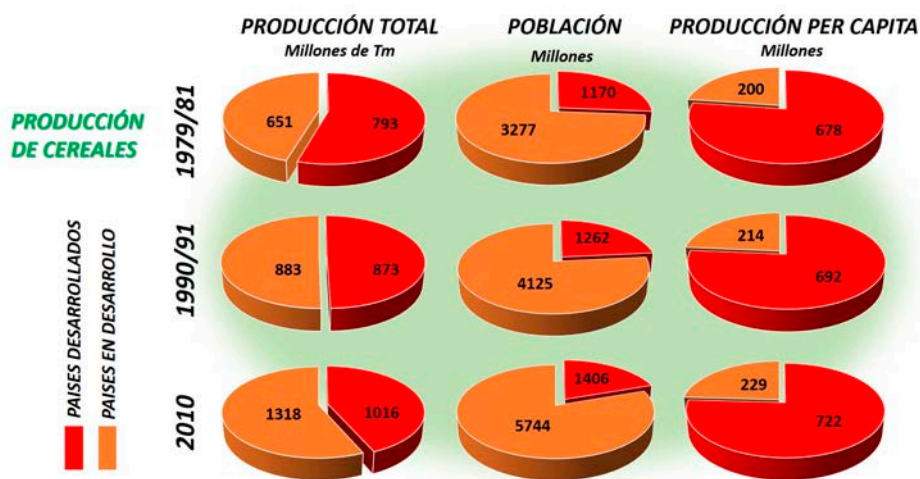
La producción agrícola total relacionada con la alimentación ha tenido un crecimiento proporcional al de la población humana, al igual que la producción por persona (FAO, 1995) (**Fig. 4**).



**Figura 4.** Índices de Producción agrícola mundial, Población y Producción per cápita durante el periodo 1961-1992. Reformado del original de FAO, 1995.

De cualquier manera, la cifra total puede incluso parecer pequeña, por lo que se hace necesario considerar las anomalías que presentan los procesos relacionados con el sostenimiento del metabolismo interno para el total de la especie humana, que van desde el despilfarro anterior al consumo, hasta la extraordinaria acumulación de residuos orgánicos asociados a la alimentación. En conjunto desencadenan un efecto de contaminación grave por la falta notoria de gestión para optimizar procedimientos adecuados de reutilización o reciclado, ya que una parte importante de esos residuos son acumulados de forma altamente concentrada en lugares en los que pueden alterarse las condiciones ambientales, con pérdidas sensibles en la calidad de los suelos, del agua que fluye por escorrentía, o del paisaje donde se localizan esos depósitos.

Son también grandes las desigualdades relacionadas con países y clases sociales. Por ejemplo, hay que resaltar que la producción de alimentos básicos se obtiene proporcionalmente de forma mayoritaria en los países desarrollados, a pesar de que la proporción de población humana en los países en desarrollo es cada vez mayor con relación a la que se asienta en los desarrollados (FAO, 2010) (Fig. 5), provocando inequidades que llevan al hambre y a la desigualdad en la calidad de vida de las personas que, entre otros efectos, pueden reducir peligrosamente las posibilidades de defensa contra las enfermedades.



**Figura 5.** Contraste en tres periodos de la evolución entre países desarrollados y en vías de desarrollo de la Producción total de cereales, Población humana y Producción per cápita. Diseñado a partir de la información de FAO, 2010.

Entre los Objetivos del Desarrollo Sostenible de la Agenda 2030 de las Naciones Unidas, adoptada por su Asamblea General en 2015, se resalta como fundamental, en el propuesto con el número 12, la Producción y Consumo Responsables, la meta de haber conseguido en 2020 una gestión ecológicamente racional de los productos químicos y de todos los desechos a lo largo de su ciclo de vida, así como reducir significativamente su liberación a la atmósfera, al agua y al suelo a fin de minimizar sus efectos adversos en la salud humana y el medio ambiente, como se señala en el apartado 12.4; llegar a disminuir a la mitad, en la perspectiva temporal de 2030, el desperdicio de alimentos per cápita mundial en la venta al por menor y a nivel de los consumidores, como se indica en el apartado 12.3; o llegar a rebajar considerablemente la generación de desechos mediante prevención, reducción, reciclado y reutilización, como se precisa en el apartado 12.5. En el Objetivo 8, que se centra en el Trabajo Decente y Crecimiento Económico, se hace referencia a la mejora progresiva de la producción y el consumo eficientes de los recursos mundiales y desvincular el crecimiento económico de la degradación del medio ambiente. Y en el Objetivo 12, sobre Ciudades y Comunidades Sostenibles, también se insiste en reducir el impacto ambiental negativo per cápita de las ciudades, incluso prestando especial atención a la calidad del aire y la gestión de los desechos municipales y de otro tipo.

Pero la realidad es que cada año, se calcula que un tercio de todos los alimentos producidos, equivalentes a 1.300 millones de Tm termina pudriéndose en los contenedores de los consumidores y distribuidores, o se estropean debido a las malas prácticas de la cosecha o del transporte. Si no se toman medidas urgentes, los desechos a nivel mundial aumentarán un 70 % para el año 2050, es decir 3.400 millones de toneladas (Kaza *et al.*, 2018).

Pero es aún mucho más importante y significativo en la especie humana la capacidad de poder escapar del circuito de regulación local, facilitando y aumentando el potencial de explotación en entornos muy alejados, facilitado a través del transporte, lo que implica de forma añadida la multiplicación de la contaminación asociada a la utilización de combustibles que supone el mantenimiento de esa compleja red de transferencia generalizada de alimentos, aunque también con grandes asimetrías en los trasvases entre territorios.

Sin embargo, la contribución a la contaminación asociada al metabolismo interno puede estimarse tan solo en un 10 % sobre el total de la influencia humana sobre el planeta, ya que a ese metabolismo biológico habrá que añadir necesariamente un metabolismo externo, también conocido como exosomático, estrechamente relacionado con el desarrollo de la especie humana, por lo que igualmente se puede calificar como cultural. Es aún mucho más variable entre países, grupos humanos o individuos, que el relacionado exclusivamente con la alimentación. Se incluye en este apartado a toda la materia y energía consumida para el abastecimiento de materiales, artefactos y bienes de consumo no ligados estrictamente al circuito alimentario, igualmente asociado a la capacidad de explotación en cualquier parte del planeta, amplificando el efecto contaminante del transporte. Se correspondería con el 90 % de la contribución a la contaminación global asociada a la especie humana. Lo que se podría considerar como una ventaja individual, por la posibilidad de disponer de lo que se quiera, de donde se quiera y en cualquier momento, se traduce en un riesgo de contaminación ambiental, fundamentalmente por el dióxido de carbono que se libera, además de otros polucionantes atmosféricos, causantes del calentamiento global, y en una hiperconectividad entre los individuos de la especie humana, que suele ir ligada a la degradación de la mayoría de los ecosistemas.

En ese compartimento general calificado como contaminación causada por la especie humana sobre los sistemas ecológicos se incluyen, en términos generales, todos los procesos que suponen alteración o modificación de las condiciones ambientales por medio de agentes físicos, químicos o biológicos, que provocan regresiones de intensidad variable, pero que resultan cada vez más agresivas y frecuentes.

La invención del dinero añade otra característica humana importante que actúa a nivel de las interacciones específicas. También formaría parte del metabolismo externo, ya que se puede considerar como una medida de la capacidad de flujo de bienes materiales y energía. Tiene valor de indicador ecológico, con la propiedad de producir grandes desigualdades individuales y establecer clases sociales con diferente potencialidad de presión y explotación sobre el medio, lo



que puede implicar que los grupos humanos más desfavorecidos queden en peores condiciones para enfrentarse a los impactos negativos, cualquiera que sea su origen.

El comportamiento de las enfermedades humanas también tiene una gran relación con su proceso evolutivo, participando, además del componente genético, la influencia ambiental, y por lo tanto con implicación en ambos tipos de metabolismo.

### **Las enfermedades humanas como característica ecológica**

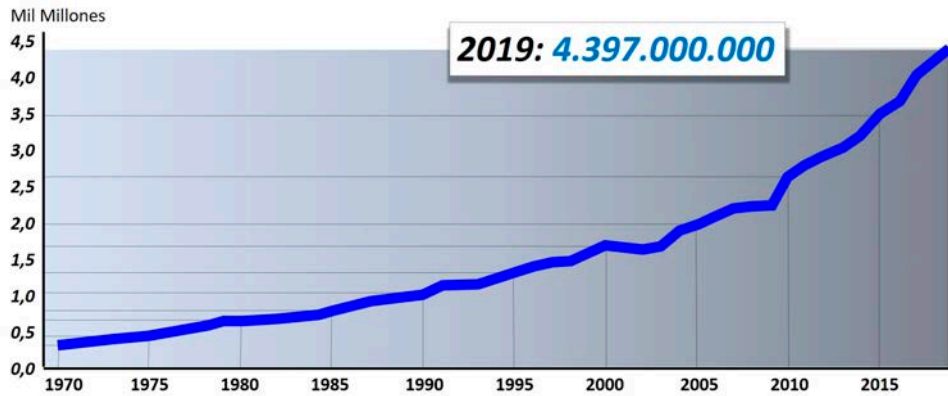
La capacidad de movimiento de las poblaciones humanas es la causa principal de la globalización del planeta con gran capacidad de explotación y transporte de recursos. Esos altos valores de conectividad facilitan, tanto las oportunidades positivas como los riesgos de transmisión de enfermedades contagiosas en toda la superficie terrestre, y en un tiempo extraordinariamente corto. En el caso de la COVID-19 la velocidad de propagación ha sido el factor determinante, ya que antes del confinamiento generalizado a nivel mundial y en menos de tres meses, desde que un grupo de casos de neumonía de origen desconocido fueran informados a la Comisión Nacional de Salud de China, los cinco continentes se vieron afectados en 157 países, con cerca de 170.000 casos notificados y más de 6.500 muertes atribuidas a esa nueva epidemia altamente contagiosa provocada por un nuevo coronavirus, que tras su aislamiento el 7 enero de 2020, fue nombrado como 2019-nCoV y su secuencia completa del genoma fue compartida con la Organización Mundial de la Salud el 12 de enero. El 30 de enero de 2020 la OMS declara que el brote del coronavirus, denominado ya como SARS-CoV-2, constituye una emergencia de salud pública de preocupación internacional, y el 11 de marzo de 2020 se declara oficialmente la pandemia COVID-19.

Debido a la movilidad de la población humana, el comportamiento de las enfermedades se ha convertido en una de sus propiedades características por todo lo que ello puede afectar en la propagación de las enfermedades, facilitando epidemias que, por otra parte, son con frecuencia contrarrestadas por una mayor eficiencia en la lucha contra ellas por los avances en la medicina y por la disponibilidad de recursos, asociados en estos procesos al apartado del metabolismo externo. Esta doble respuesta puede deducirse del análisis histórico de las grandes epidemias que ha sufrido la especie humana, resaltando que se ha cuadruplicado la frecuencia de epidemias y pandemias en el último medio siglo y se han disparado en la última década.

El transporte aéreo, que esta aceptablemente cuantificado, puede ser un buen ejemplo. En 2014 se superaron por primera vez los 100.000 vuelos diarios, y en 2018 los 120.000, con un registro de 12 millones de pasajeros, lo que significaría para todo el año un total de casi 4.500 millones de desplazamientos individuales (**Fig. 6**).

A esa estimación habría que añadir los movimientos por vía marítima o terrestre, aunque, una vez más, cualquiera de esos traslados muestra modelos de comportamiento heterogéneo, de gran variabilidad en función de los países, clases sociales e individuos, que dibujan un mapa de trayectorias deterministas, que

preferentemente enlazan nodos de destino con valores elevados en indicadores relacionados con altos niveles de desarrollo económico (**Fig. 7**).



**Figura 6.** Evolución del transporte aéreo de viajeros desde 1970 a 2019. Reformado del original de la Organización de Aviación Civil Internacional (OACI). [Referencia electrónica R.e. 3].

*Una semana de tráfico aéreo en 2019  
comenzando el 18 de marzo*

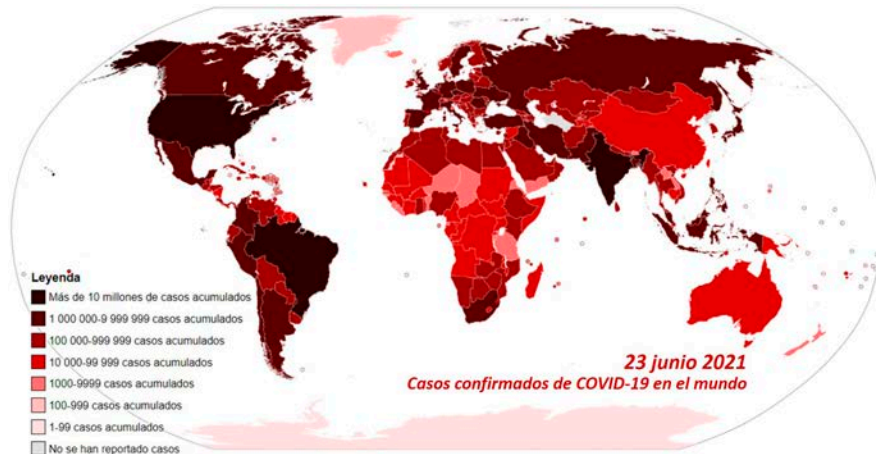


**Figura 7.** Expresión gráfica de la intensidad de tráfico aéreo, manifestada mediante el trazado simplificado de las trayectorias de vuelo, durante la semana iniciada el 18 de marzo de 2019. Fuente: Flightradar24.com. [Referencia electrónica R.e. 4].

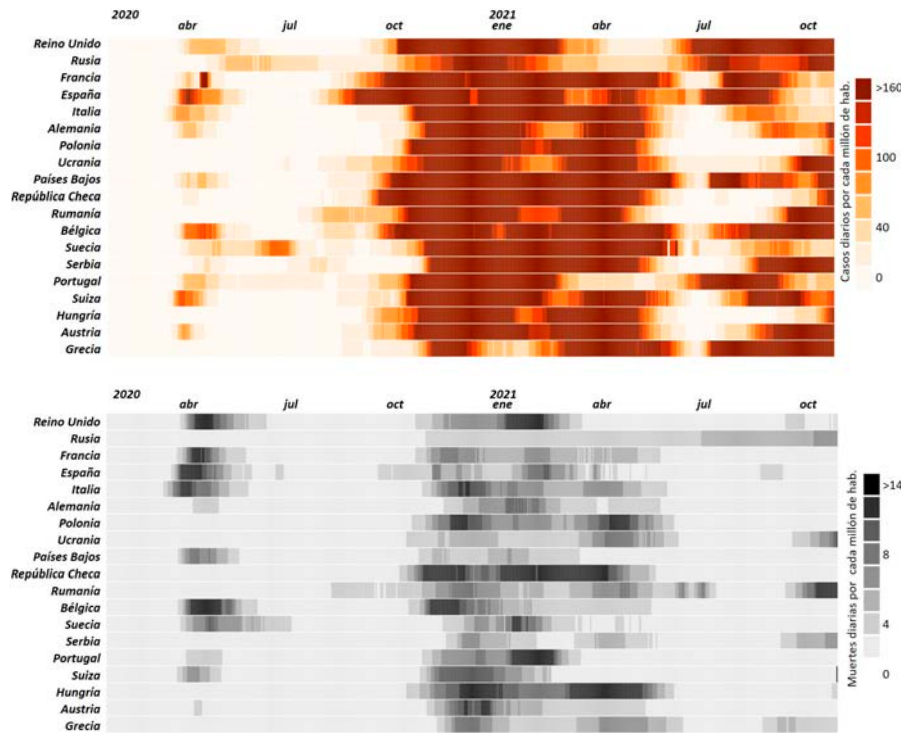
El resultado final muestra que la elevada capacidad de movimiento de la especie humana, y la globalización como respuesta más común en la explotación de los recursos, han definido un escenario en el que la pandemia se ha extendido por todo el mundo de manera extraordinariamente rápida, provocando episodios de alta infección, con un número elevado de contagios y valores significativos en mortalidad. La lucha contra la pandemia también forma parte del proceso, y se expresa por una parte en la aplicación de procedimientos sencillos, ya probados exitosamente en pandemias anteriores, para dificultar los contagios, como el aseo frecuente de manos, o la utilización de mascarilla para proteger las vías respiratorias; y por otra, en una rápida búsqueda de remedios sanitarios para combatir y contrarrestar los efectos de la pandemia, que la ciencia puso a disposición en tiempo record facilitando clasificación taxonómica, secuenciación del código genético, caracterización de aspectos estructu-

rales, morfológicos y bioquímicos, señalando la variabilidad en el comportamiento de la enfermedad y fármacos de respuesta, o dando detalles de extraordinario valor relacionados con su táctica evolutiva y relaciones de adaptación a sus hospedadores.

Sin embargo, y a pesar de las medidas ofrecidas por la ciencia, el impacto del coronavirus SARS-CoV-2, ha dejado el mapa mundial con todos los países infectados y un total de confirmados próximo a los 250 millones, con 5 millones de fallecimientos (Fig. 8).



**Figura 8.** Mapa mundial de casos confirmados por SARS-CoV-2 por países a fecha 23 de junio de 2021. Fuente: Universidad John Hopkins.



**Figura 9.** Espectro de evolución de la COVID-19 en países de Europa, expresado por millón de habitantes, de casos diarios confirmados (superior) y fallecimientos (inferior). [Referencia electrónica R.e. 5].

El desarrollo de la enfermedad, no se ha comportado de forma similar en todos los países, ya que las variables de respuesta han sido diferentes en su gestión administrativa, social y sanitaria (**Fig. 9**), aunque los efectos si han puesto de manifiesto las desigualdades debidas al nivel de desarrollo entre regiones, clases sociales e individuos.

Desde la perspectiva histórica, la COVID-19 pasará a ser otra de las epidemias que en los últimos tiempos están apareciendo cada vez con más frecuencia, con la advertencia de los expertos de la OMS de que todavía está por manifestarse la potencial “Enfermedad X”, aun no identificada, pero que ya ha sido considerada como una grave amenaza para la salud pública, y para la que las contramedidas actuales serían insuficientes o ni siquiera existen. Un peligro contagioso que aún no se ha encontrado pero que es prácticamente seguro y para el que la humanidad debe estar preparada, aprovechando los conocimientos científicos de la que ahora sigue en fase de alarma. Igualmente se advierte sobre los riesgos de intromisión de la especie humana en el funcionamiento global del planeta. Se conmina también a no olvidar que es muy probable que otro patógeno sea más mortal y misterioso que los últimos que entraron en la lista por desencadenar las enfermedades calificadas como más contagiosas y peligrosas, como la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo; enfermedad del virus del ébola y enfermedad del virus de Marburg; fiebre de Lassa; Coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente y síndrome respiratorio agudo grave 1 y 2; Nipah y enfermedades henipavirales; fiebre del Valle del Rift; o el virus Zika.

La globalización del planeta también debe aplicarse a la respuesta frente a las enfermedades que consiguen una dimensión epidémica y pandémica, entendiendo que la interacción humana con la mayoría de los sistemas ecológicos puede suponer complejas relaciones entre sus componentes, y que la salud de las personas deberá considerarse junto a la de los otros organismos con los que potencialmente comparte algún tipo de intercambio, y la de los ecosistemas en los que se desarrollan.

Desde el comienzo de este siglo se ha empezado a defender el concepto de “Una Salud”, bajo el principio de que la salud humana debe proyectarse a la de los animales y a la de los ecosistemas. Un nuevo enfoque que pretende luchar contra las enfermedades emergentes de origen animal, en muchos casos como consecuencia de la presión y explotación de ecosistemas de alto valor natural (Rodríguez Ferri, 2020 b).

### **Causas, procesos y respuestas ambientales**

La interacción de las características ecológicas asociadas a la especie humana y su evolución llevan hacia pronósticos de desastre, que ya vienen siendo anunciados desde hace varias décadas con la acepción genérica de “Cambio Global”, en el que participan como indicadores, y de forma complementaria y proporcional, los parámetros de destrucción ambiental y de desigualdad social, a los que hay que añadir como acelerador y potenciador del proceso la globalización (Valladares, 2020 b). El resultado final se proyecta de forma evidente en impactos severos sobre la salud humana que, en el mejor de los casos, pueden minimi-



zarse con las aportaciones científicas y los avances tecnológicos, pero con grandes desigualdades en su aplicación efectiva entre individuos.

Con relación al origen del coronavirus SARS-CoV-2, agente de la pandemia COVID-19, aunque de forma concluyente aún no ha sido demostrada, los estudios comparativos del genoma muestran valores de similitud elevados con el aislado a partir de algunas especies de murciélago, pero también se obtienen resultados significativos que lo relacionan con el virus del pangolín si se tiene en cuenta el dominio de enlace del receptor (RBD) (Zhou *et al.*, 2020). Parece como más probable que este virus se propagara entre los murciélagos, mutando posteriormente y adaptándose a otra especie animal, que pudiera ser el pangolín u otro distinto, y que actuó como hospedador intermediario, hasta que un humano (paciente cero) contactara con el espécimen infectado (Rodríguez Ferri, 2020). A partir de ese momento se desató la transmisión de la enfermedad. Parece que el papel de los animales salvajes en el origen de esta pandemia es incuestionable, y si se asume la zoonosis como hipótesis más plausible, habría que preguntarse por las circunstancias que han concurrido para que el virus abandonara la especie hospedadora y pasara con éxito a la especie humana. Y también si es coherente considerar como probable cierta responsabilidad humana, en relación a su influencia en la coincidencia de factores que pueden haberlo facilitado.

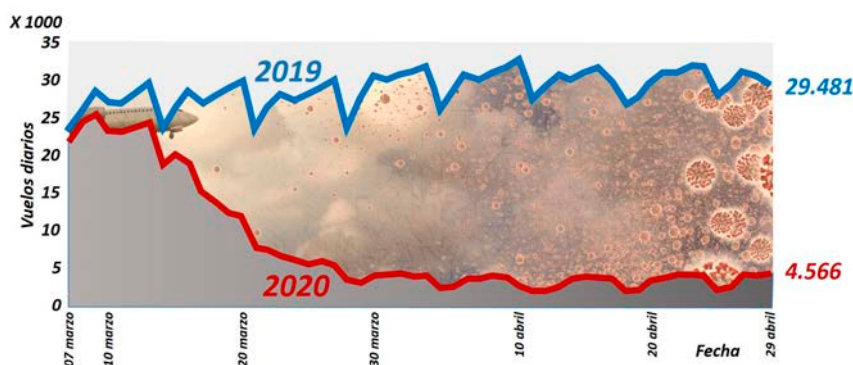
La cada vez mayor presión de la especie humana, sobre los ecosistemas en mejores condiciones de conservación, aumenta la probabilidad de contacto con especies animales que pueden ser reservorio de elementos patógenos y alcancen a transmitir, de forma directa o indirecta, enfermedades cuyos agentes de transmisión puedan mutar y adaptarse en los humanos, adquiriendo posteriormente tasas de contagio de elevado valor. En las zoonosis suele haber varias especies implicadas, por lo que los cambios regresivos que implican reducción en la biodiversidad, tanto zoológica como botánica, pueden afectar con incrementos en la probabilidad de que los patógenos entren en contacto con los humanos y los infecten.

El adecuado funcionamiento de la naturaleza ejerce un efecto protector frente a las pandemias. Una elevada diversidad de interacciones entre las especies de una comunidad biológica, a través de relaciones funcionales típicas, tales como la competencia o la depredación, determina que se controlen mutuamente y que sus poblaciones estén reguladas. En esas condiciones, la presencia de hospedadores de virus, de potencial patogenicidad para los humanos, tendrían más reducida su capacidad para manifestar una explosión demográfica. Por el contrario, con el empobrecimiento de la riqueza de especies podrían, en determinadas circunstancias, aparecer como dominantes, aumentando la probabilidad de transmisión directa o indirecta a través de hospedadores intermediarios, hacia la especie humana (Valladares, 2020). Es igualmente importante considerar el efecto de dilución de la carga vírica (Keesing, 2010), que se consigue cuando la carga patógena se reparte entre varias especies portadoras con común hospedador intermediario, teniendo como resultado una reducción de la carga media del conjunto, que será menor cuando la diversidad específica es alta.

La imposición de muy pocas especies de interés económico y estratégico que interesan a la especie humana comporta reducción de la biodiversidad, con resultados de simplificación de los paisajes naturales, y empobrecimiento de los componentes biológicos y de la estructura funcional de los ecosistemas. En definitiva, los ecosistemas se vuelven más sensibles a los cambios ambientales, reduciéndose la capacidad de protección frente a los patógenos.

El riesgo alcanza cierta importancia sobre todo con aquellas especies que pueden utilizarse como recurso alimenticio, como es el caso de muchas especies que se encuentran en los mercados húmedos de determinadas culturas asiáticas. También afecta el trasiego de especies exóticas asociadas al hombre. A partir de ese momento, solamente queda computar el efecto actual de la globalización del planeta y la capacidad de rápida expansión ligada al movimiento de las personas, principalmente en los países desarrollados, y al transporte asociado a la demanda de alimentos, bienes de consumo y recursos materiales.

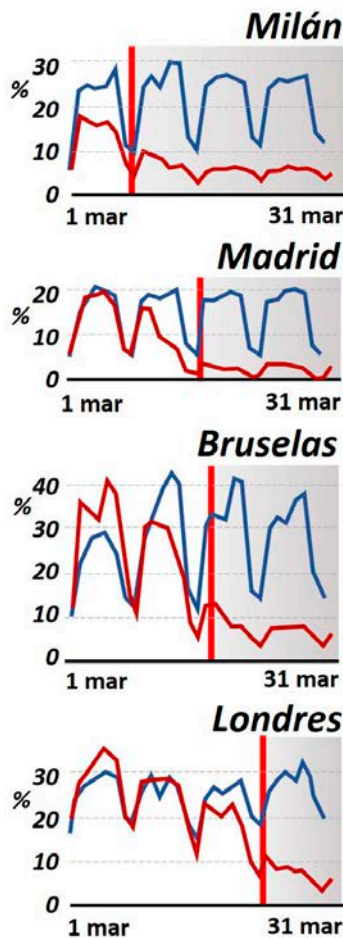
La primera respuesta para frenar la dispersión vírica y la frecuencia de contagios se tradujo en una reducción del movimiento de las personas con alto nivel de confinamiento, y fuertes restricciones en todo tipo de transporte. Ha quedado bien documentado el efecto de la COVID-19 en el tráfico aéreo con desplomes superiores al 50 % a lo largo del mes de marzo de 2020 (**Fig. 10**).



**Figura 10.** Comparación entre 2019 y 2020 del número de vuelos diarios en Europa. Fuente EUROCONTROL Network (Bandera Aguilar, 2020).

La respuesta se repite también a escala de núcleos urbanos con disminuciones considerables del movimiento dentro de las principales ciudades del mundo, con expresiones diferenciales dependiendo del comienzo de incidencia de la pandemia en la población humana de cada una de esas urbes (Bandera Aguilar, 2020) (**Fig. 11**).

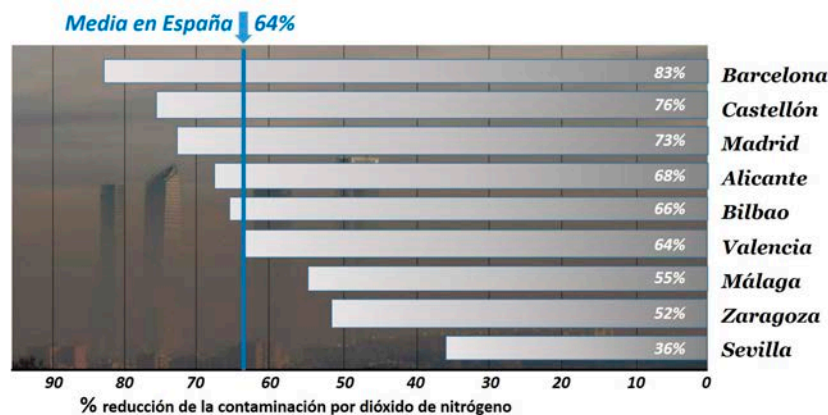
Por otra parte, resulta relevante analizar la variable contaminación durante el periodo más activo de propagación de la pandemia. En principio, los niveles elevados de contaminación atmosférica pudieron influir como coadyuvante en el efecto sobre los individuos, potenciando situaciones de mayor gravedad en las personas más vulnerables. Se ha demostrado cierta correlación entre el grado de contaminación atmosférica y las manifestaciones más graves de la enfermedad con ingreso en cuidados intensivos.



Además, y de forma global, la pandemia ha afectado a la actividad económica, con una respuesta ambiental prácticamente inmediata en la reducción de los niveles de contaminación, que podría considerarse como uno de los escasos efectos colaterales positivos del coronavirus, con manifestación muy significativa en las grandes ciudades, debido mayoritariamente a la reducción en el uso del transporte terrestre que, con descenso en un 15 % respecto a 2019, representa algo más de la mitad de la disminución de las emisiones mundiales. Se ha calculado que once meses después las emisiones de dióxido de carbono se habían reducido un 5,3 % a nivel mundial [Referencia electrónica R.e. 6].

**Figura 11.** Congestión del tráfico medio por día en algunas ciudades europeas durante el mes de marzo de los años 2019 (azul) y 2020 (rojo), expresado como porcentaje de tiempo invertido respecto a un periodo sin congestión (Bandera Aguilar, 2020).

En España, los resultados obtenidos durante la semana siguiente a la declaración del estado de alarma, bajo condiciones de confinamiento social y limitación del movimiento de los ciudadanos, la contaminación por dióxido de nitrógeno bajó en un 64 % de media (**Fig. 12**).



**Figura 12.** Porcentaje de reducción de la contaminación por dióxido de nitrógeno en varias ciudades españolas en el inicio del confinamiento social como consecuencia de la pandemia COVID-19. Fuente Statista. [Referencia electrónica R.e. 7].

Por otra parte, se disparó el consumo de plásticos de forma exagerada, no solo por los miles de millones de mascarillas, además de guantes y desechos sanitarios, utilizados como sistema de defensa de primera línea, sino también de los utilizados en los embalajes de productos alimenticios frescos o en recipientes de comida para llevar, cuando poco tiempo atrás empezaba a concienciarse sobre la problemática asociada a los envases de un solo uso. Su aumento ha sido tal que los sistemas de reciclaje han colapsado en algunos países (Naciones Unidas, 2021).

La presencia del coronavirus fue determinante para el confinamiento de las personas dejando las calles de los núcleos de población sin apenas tránsito humano. Cesó la presión humana, y sin esa competencia un nuevo nicho ecológico quedó a disponibilidad para que plantas y animales ocuparan ese espacio ahora casi vacío, y respondieron de forma rápida. Son muchas las evidencias, curiosidades y anécdotas que han quedado para narrar ese breve instante en que la naturaleza se apropió de los espacios más antropizados.

### **Desarrollo sostenible como conclusión**

La especie humana como conjunto parece concienciada sobre la protección de la naturaleza, pero en fracciones menores e incluso en la individualidad, es por lo general tremendamente egoísta, y por sectores absolutamente extremista y, lo que puede ser peor, normalmente con razonamientos contrapuestos. Pero el concepto de desarrollo sostenible indisolublemente debe coordinar de forma equilibrada los tres componentes (Ambiental, Social y Económico) para ser eficiente o, lo que es lo mismo, para asegurar la supervivencia. La especie humana está haciendo desaparecer un número extraordinariamente grande de las especies del planeta y parece no importarle, pero en el juego de la evolución jugamos todos y nuestra especie también está incluida con un riesgo desconocido, pero cada vez más tensionado por factores de presión que ella misma está modificando hasta límites cada vez más preocupantes.

Las pandemias son, por lo tanto, un componente más del cambio global en la Era del Antropoceno, con tendencia a aumentar en la proyección futura, si de una forma definitiva no se inicia la desaceleración del desarrollo descompensado. La naturaleza tiene su forma de manifestarse y de defenderse de las alteraciones o impactos provocados, incluso por la especie humana.

También supone la especie humana que será capaz de resolver el problema. Que la tecnología y el conocimiento encontrarán la solución en forma de vacunas o antivirales para enterrar en el olvido a esta pandemia, como lo ha hecho otras veces. Pero cada vez serán más frecuentes estas manifestaciones infecciosas que pueden afectarle, y el daño a las personas no se debería dejar al azar de lo desconocido.

Y en este caso la respuesta también puede seguir un derrotero equivocado. Con la impaciencia del resurgir económico podría conseguirse un efecto de rebote, que incluso podría sobrepasar las negativas condiciones prepandemia, tal y como destaca el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) cuando declara, a fecha 25 de octubre de 2021, que pese a la CO-



VID-19, las concentraciones de gases de efecto invernadero crecieron más rápido en 2020, marcando un nuevo record en la cantidad de dióxido de carbono en la atmósfera (413,2 ppm; 149 % por encima de los niveles preindustriales), con una tasa de crecimiento anual superior de la media promediada de la última década, lo que implica una secuencia de repercusiones negativas que afectará también al bienestar de las personas (Naciones Unidas, 2021 b). Ya se apunta una nueva crisis de amplitud global por la respuesta, tras la pandemia, de una demanda acelerada de energía con pretensiones de remontar las tasas actuales de aporte de gases de efecto invernadero, menospreciando sus efectos en el “Cambio Global”, como se comenta en las reuniones preparatorias de la Conferencia de las Partes de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático (COP26 de Glasgow), que han generado, incluso, una impactante versión de ciencia ficción, y a la vez original campaña de publicidad, en la que el mensaje de la autoextinción de la especie humana se pone en voz de un dinosaurio ante los representantes de la ONU [Referencia electrónica R.e. 8].

Es simplemente un toque de atención a la humanidad. La naturaleza puede resistir los embates de los humanos, pero la especie humana no podrá sobrevivir sin la naturaleza.

La solución es fácil y conceptualmente lógica en la idea de “Una Salud”. La salud del planeta Tierra repercute directamente en la calidad de nuestros ecosistemas y en las condiciones ambientales de las que participa la especie humana. Por lo tanto, si se frena la contaminación, se reduce la explotación de los recursos, se detiene la degradación de la biodiversidad y se minimizan los riesgos de afectación ambiental negativa, podrá obtenerse una mejora en la calidad del planeta y una mejor salud para sus habitantes humanos. Y así quizá se pueda detener la siguiente pandemia (Luis Calabuig, 2020).

### **Bibliografía**

- Bandera Aguilar, Y. 2020. El inicio de la COVID-19 en el sector aeronáutico español. Memoria trabajo Fin de Grado en Gestión Aeronáutica. Escuela de Ingeniería. Universidad Autónoma de Barcelona.
- Crutzen, P. J. y Stoermer, E. F. 2000. «The ‘Anthropocene’». *Global Change Newsletter*, 41:17-18.
- Kaza, S., Yao, L. Bhada-Tata, P. and Van Woerden, F. 2018. What a Waste 2.0. A Global Snapshot of Solid Waste Management to 2050. Urban Development Series. World Bank Group. 275 pp.
- FAO. 1995. Agricultura Mundial: Hacia el año 2010. Estudio de la FAO. Dir: Nikos Alexandratos.
- Keesing, F., Belden, L., Daszak, P. *et al.* 2010. Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature*, 468:647–652.
- Luis Calabuig, E. 2020. El Medio Ambiente, tras el telón de fondo de la COVID-19. Diario de León. 5 junio 2020. <https://www.diariodeleon.es/articulo/tribunas/medio-ambiente-telon-fondo-covid-19/202006051049232019215.html>
- Margalef, R. 1974. Explotación humana, regresión y conservación. En: Ecología, Editorial Omega S.A., capítulo 24. 789-819.

- Naciones Unidas. 2019. Informe de los Objetivos de Desarrollo Sostenible. Publicación de las Naciones Unidas emitida por el Departamento de Asuntos Económicos y Sociales (DESA). 62 pp.
- Naciones Unidas. 2021. Noticias ONU. El uso de plástico durante la pandemia COVID-19 afecta a los más vulnerables. <https://news.un.org/es/story/2021/03/1490302>
- Naciones Unidas, 2021 b. Noticias ONU. Nuevo record en las concentraciones de GEI, pese a la COVID-19. <https://news.un.org/es/story/2021/10/1498792>
- Rodríguez Ferri, E.F. 2020. Coronavirus animales y en la interfaz humana. En: La pandemia de COVID-19: Experiencias y estudios multidisciplinarios. Academia de Ciencias Veterinarias de Castilla y León. Área de Publicaciones. Universidad de León.
- Rodríguez Ferri, E.F. 2020 b. Entrevista Leonoticias por M. Badiola. 3 mayo 2020.
- Valladares, F. 2020. Entrevista en El Confidencial por J. Soto Ivars. 28 abril 2020. [https://www.elconfidencial.com/tecnologia/2020-04-28/entrevista-fernando-valladares-coronavirus-vacuna\\_2569143/](https://www.elconfidencial.com/tecnologia/2020-04-28/entrevista-fernando-valladares-coronavirus-vacuna_2569143/)
- Valladares, F. 2020 b. La salud de la Humanidad. Coronavirus: Un desafío a nuestro modelo social. [https://www.youtube.com/watch?v=hENe\\_R\\_Xfmw](https://www.youtube.com/watch?v=hENe_R_Xfmw)
- Zhou, H., Chen, X., Hu, T., Li, J., Song, H., Liu, Y. *et al.* 2020. A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. *Current Biology*, 30:1-8.

### Referencias electrónicas

- R.e. 1: <https://ourworldindata.org/world-population-growth>
- R.e. 2: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:World\\_Population\\_Growth\\_1700-2100.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:World_Population_Growth_1700-2100.png)
- R.e. 3: <https://datos.bancomundial.org/indicador/IS.AIR.PSGR?end=2019&start=1970>
- R.e. 4: <https://www.theguardian.com/world/ng-interactive/2020/apr/03/how-is-the-coronavirus-affecting-global-air-traffic>
- R.e. 5: [https://www.eldiario.es/sociedad/mapa-evolucion-coronavirus-expansion-mundo-espana-covid-octubre-29\\_1\\_1031363.html](https://www.eldiario.es/sociedad/mapa-evolucion-coronavirus-expansion-mundo-espana-covid-octubre-29_1_1031363.html)
- R.e. 6: <https://es.statista.com/grafico/23231/variacion-de-las-emisiones-de-co2-en-2020-respecto-a-2019/>
- R.e. 7: <https://es.statista.com/grafico/21270/disminucion-de-dioxido-de-nitrogeno-en-espana/>
- R.e. 8: Frankie the Dinosaur has a message for humanity. #dontchooseextinction. <https://www.youtube.com/watch?v=L9eFABJqGTM>

## Genética y evolución en la pandemia de COVID-19

Fernando González Candelas

Unidad Mixta Infección y Salud Pública FISABIO-Universidad de Valencia, Instituto de Biología Integrativa de Sistemas, I2SysBio (CSIC-UV). Avda. Cataluña, 21. E-46020. Valencia  
CIBER en Epidemiología y Salud Pública

### Resumen

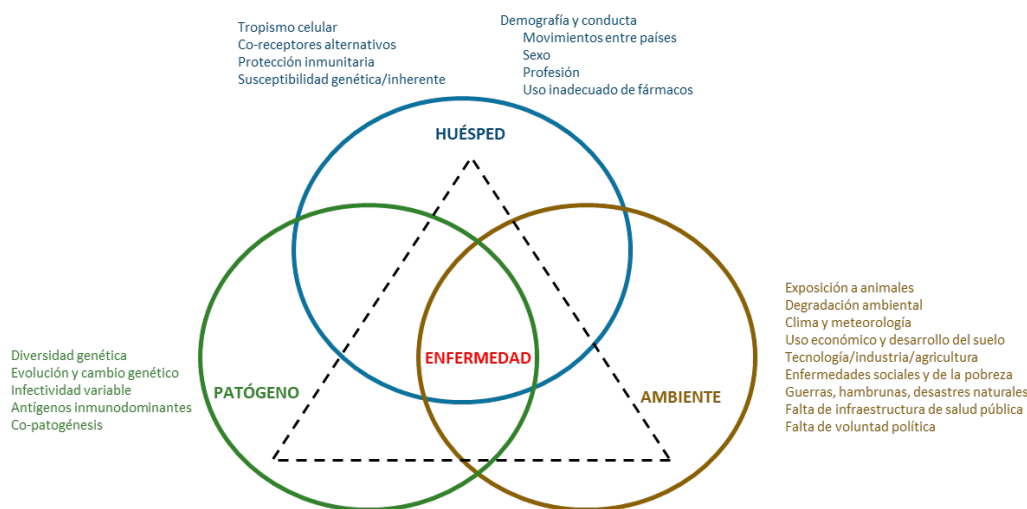
La pandemia ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2 ha alterado la vida, la economía, las relaciones sociales y personales en nuestro planeta y, desgraciadamente, ha producido más de 5 millones de muertes (datos a noviembre de 2021). Por otra parte, ha puesto de manifiesto el papel esencial que tiene la investigación biomédica y lo dependiente que es nuestra sociedad de muchos trabajos científicos que solían pasar inadvertidos. Además de mostrar el poder que se deriva de la acción coordinada y cooperativa de grupos de investigación, la pandemia también ha puesto un foco en disciplinas que, en gran medida, han sido ignoradas hasta el momento. La aparición de variantes de preocupación e interés y su relación con los incrementos en la incidencia de las infecciones en diferentes olas o la posibilidad de que representen escapes vacunales ha llevado a la OMS a establecer la vigilancia genómica como una de las herramientas fundamentales para conocer y controlar la expansión del virus. En este artículo, vamos a analizar algunos aspectos fundamentales de la evolución y genética de las poblaciones del virus y cómo nos pueden ayudar a interpretar adecuadamente los datos derivados de los análisis de secuencias completas del genoma viral, método ideal para realizar dicha vigilancia.

### Palabras clave

Escape vacunal, SARS-CoV-2, selección natural, transmisión, variantes, vigilancia genómica.

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus (subgénero *Sarbecovirus*), un virus de ARN, de cadena sencilla y polaridad positiva (lo que le permite expresar directamente su mensaje genético cuando infecta una célula) que comparte estas y otras características con otros miembros de esa misma familia, como el SARS-CoV, el virus causante de infecciones respiratorias agudas que en 2002-2003 afectó a unas 10000 personas con una letalidad de aproximadamente el 10 %. Gracias a los estudios realizados en varios laboratorios a consecuencia de ese brote de SARS (y también de los casos de MERS desde 2012), el conocimiento inicial del nuevo coronavirus pudo avanzar rápidamente (Wu *et al.*, 2020). Si apenas transcurrieron 10 días desde que se sospechó que varios casos de neumonía grave en la ciudad china de Wuhan podían deberse a un virus desconocido hasta que se hizo pública la primera secuencia completa de su genoma, en cuestión de horas se dispuso de pruebas diagnósticas para el nuevo virus (basadas en RT-qPCR sobre regiones específicas de ese genoma) y se empezaron a diseñar lo que unos meses más tarde nos han suministrado como vacunas de ARNm, una novedad farmacológica acelerada por la necesidad de controlar una pandemia prácticamente desbocada.

Desde esa primera secuencia de un genoma hasta la actualidad, se han obtenido y hecho públicas las secuencias de más de 5 millones de genomas virales (<https://www.gisaid.org>), proporcionando una información sobre la variabilidad genómica de este virus que no tiene equivalente para ningún otro organismo. Explorar esta información ha supuesto un reto a muchos niveles, desde la informática hasta la biología molecular, la biotecnología o la biología evolutiva. A estos niveles se les añaden dos componentes externos al virus, pero esenciales para entender su evolución: el huésped y el ambiente, así como las interacciones que se establecen entre ellos y con el propio virus (**Fig. 1**).



**Figura 1.** Perspectiva multifactorial de las enfermedades infecciosas.

Tomemos, por ejemplo, el efecto que tiene la mutación sobre la evolución del virus. Como sabemos, la mutación es la fuente última de toda variación genética. Una de las características de los coronavirus es que poseen una cierta capacidad de corrección de errores en el proceso de replicación de su material hereditario, lo que hace que su tasa de mutación sea inferior a la de otros virus ARN (del orden de  $10^{-4} - 10^{-5}$  sustituciones/sitio/replicación), casi dos órdenes de magnitud inferior a la del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) o el VHC (virus de la hepatitis C). Esa tasa de mutación se traduce en una tasa de evolución de aproximadamente dos sustituciones al mes cuando se analiza la acumulación de diferencias en un linaje viral a lo largo del tiempo, comparado con el virus del que deriva (Duchêne *et al.*, 2020).

Sin embargo, ese valor es un promedio y tiene una gran varianza, lo que implica que algunos linajes acumularán muchas más mutaciones y otros muchas menos que ese valor. Pero, además, ese valor se ha obtenido a partir de datos de virus obtenidos de pacientes en las primeras etapas sintomáticas de su infección, cuando se toman las muestras para el diagnóstico que acaban siendo secuenciadas y depositadas en las bases de datos. De ahí son tomadas por los grupos que estudian la evolución y epidemiología molecular del virus, obteniendo las estimaciones de tasa de evolución ya indicadas. No obstante, hay una fracción de infecciones que se prolongan en el tiempo, de forma per-



sistente, especialmente en casos de personas inmunodeprimidas y que son sometidos a tratamientos, algunos de ellos basados en anticuerpos mono- o policlonales frente al SARS-CoV-2. En varios de estos pacientes se ha observado una acumulación de mutaciones con una tasa mucho más elevada. Es la consecuencia de la acción continuada de la selección natural sobre la población viral infectiva, que tiene que hacer frente a la presión de esos fármacos. El resultado es que aquellas mutaciones que favorecen el escape a la neutralización por esos anticuerpos usados en el tratamiento son favorecidas y se acumulan rápidamente, arrastrando con ellas otras mutaciones que pueden haberse producido en los mismos genomas y que no tienen efecto sobre la eficacia del virus. De hecho, se ha comprobado que muchas de esas mutaciones coinciden con las observadas en las variantes de preocupación (VOCs, por *Variants of Concern*) y de interés (VOIs) y que han ocasionado alarmas ante la posibilidad de escape a la inmunidad conferida tanto por las vacunas como por la infección natural.

Si bien la mutación es la principal fuente de variabilidad genética, sobre esta actúan diversos procesos evolutivos, casi siempre de forma concurrente, aunque con intensidad variable, lo que dificulta enormemente la realización de predicciones precisas. Hemos comentado la acción de la selección intrapaciente en los casos de infección persistente, pero la selección natural también actúa en los casos de infección aguda, la más habitual en la COVID-19, en la que se resuelve en unas dos semanas. En estos casos, y con independencia de la gravedad que pueda ocasionar la infección en las personas afectadas, la persistencia de la población del virus depende de que pueda encontrar un nuevo huésped en el que proseguir su ciclo infectivo. Por tanto, si hay una característica del virus que puede ser favorecida por la selección natural es su mayor transmisibilidad.

Este objetivo puede cubrirse de varias formas: menor tiempo hasta alcanzar una cantidad de virus infectivos en las vías respiratorias, mayor carga viral en las mismas, mayor persistencia en el ambiente, etc. Muchas de estas propiedades dependen de una proteína viral concreta, la espícula (proteína S o “spike”), sobre la que se han concentrado los esfuerzos de muchos investigadores. La presión selectiva sobre este carácter ha ido modificándose a lo largo de la pandemia, y seguramente continuará haciéndolo mientras el virus permanezca en nuestras poblaciones.

En las etapas iniciales, prácticamente la totalidad de la población humana era susceptible a la infección por el SARS-CoV-2. En esas circunstancias, la presión selectiva era relativamente pequeña y la mayoría de las mutaciones que aparecían en la espícula se comportaban neutralmente, es decir, no poseían una ventaja sobre otras variantes presentes en la población. Una excepción clara la representó la mutación D614G, la sustitución del aspártico de la posición 614 de la proteína de la espícula por una glicina que, con una ligera ventaja en la transmisión, llegó a desplazar casi por completo a la variante original (linaje A de Wuhan). Esta mutación apareció en varias ocasiones antes de alcanzar esa gran frecuencia, lo que resalta la importancia del entorno en que aparece una mutación para determinar su destino final, a pesar de la posible ventaja intrínseca que posee (Korber *et al.*, 2020). En este caso, la mutación que llegó a casi fijarse en la población mundial apareció en Italia, a finales de febrero de 2020, coincidiendo con el inicio de la expansión de la pandemia en ese país y, al poco en el resto de Europa.

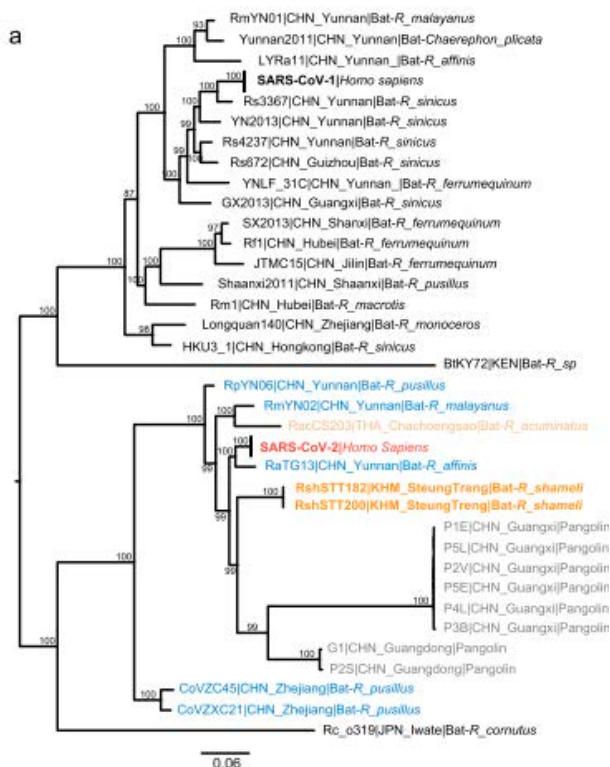
La ventaja selectiva de la mutación D614G se vio notablemente incrementada por su asociación con una rápida expansión epidemiológica, que favoreció su implantación en otros países y su gran predominancia en ellos. Una excepción a este patrón general lo representó España, donde las primeras introducciones del virus, de las que se derivaron gran parte de los casos iniciales de COVID-19 en nuestro país, se debieron a virus que no incorporaban esa mutación. En consecuencia, en las primeras semanas de la pandemia, nuestro país se caracterizó por una elevada frecuencia de la variante original (D614) que sólo fue reemplazada por la mutante (G614) tras las medidas de confinamiento que redujeron drásticamente la circulación del virus (López *et al.*, 2021).

Una evidencia directa del poderoso efecto que ejerce la situación epidemiológica sobre la distribución de la variación genética del virus, con independencia de cuál sea esta, la proporcionó la expansión de otra mutación de la espícula, A222V, en varios países europeos durante el verano de 2020. Esta mutación está asociada al linaje B.1.177, también conocido como 20E (EU1), y fue detectada originalmente en el Noreste de España a mediados de junio de 2020, vinculada a brotes de trabajadores temporeros agrícolas. En poco tiempo estos brotes iniciales se extendieron a otras regiones de nuestro país y en julio era la variante mayoritaria, con más del 80 % de las secuencias correspondiendo a la misma. En esas fechas, las autoridades levantaron las restricciones de movilidad internacional y se permitió la entrada de turistas en nuestro territorio. Aunque se mantenían algunas restricciones y recomendaciones, tanto en España como en otros países, las vacaciones estivales actuaron como catalizadoras de las interacciones personales, con una bajada en el cumplimiento de esas medidas de control. El resultado fue un aumento progresivo de la incidencia no sólo en nuestro país sino, también, en otros muchos países europeos. En algunos, como el Reino Unido, Suiza, Noruega o Irlanda, la variante B.1.177 pasó a ser también dominante. Nuestros análisis (Hodcroft *et al.*, 2021) demostraron una relación directa entre la movilidad a y desde España de estos países y el aumento en la frecuencia de esta variante. Sin embargo, los experimentos realizados en el laboratorio no lograron demostrar que la mutación A222V estuviese asociada a una mayor transmisibilidad del virus. El aumento de su frecuencia, en realidad de todo el linaje, no se debía, como en el caso de la variante alfa, a una mayor transmisibilidad sino al efecto de crecimiento epidemiológico independiente de la naturaleza del virus. Ello sin que hubiese diferencias sustanciales en la dinámica de aumento cuando se comparó con la de la variante alfa, por ejemplo. De hecho, en otros países europeos, con los que el intercambio de viajeros con España también fue frecuente, no se observó el aumento de esta variante, a pesar de haberse detectado en los mismos. El ejemplo más claro lo proporciona Francia, con frecuente movimiento de personas con nuestro país, y en el que se estableció en esas fechas otra variante (20A.EU2), extendida también a Bélgica. Tampoco se ha demostrado una mayor transmisibilidad de esta variante y, en competencia con la 20E (EU1), gozó de la ventaja que proporciona la anticipación, estar antes en el lugar y momento en que empezaron a aumentar los contagios.

Si la fuente última de variabilidad genética es la mutación, este no es el único proceso responsable de la variación que observamos en cualquier especie. Además de la selección, la deriva o la migración, la recombinación juega un papel importante

en la evolución de casi todos los organismos, SARS-CoV-2 incluido. Debemos aclarar que la recombinación en virus y bacterias no es estrictamente equivalente a la recombinación en organismos diploides con reproducción sexual, en la que se produce recombinación entre cromátidas hermanas en la primera etapa de la generación de gametos. En esos microorganismos, los diferentes procesos que originan recombinación lo hacen de forma asimétrica, en los que un individuo recibe material genético de otro, pero no a la inversa: no es un intercambio, es una transferencia. De hecho, la diferencia entre recombinación y transferencia génica horizontal se centra en la distancia (evolutiva) entre donante y receptor del material transferido, lo que afecta a la frecuencia y el posible destino evolutivo de ese material.

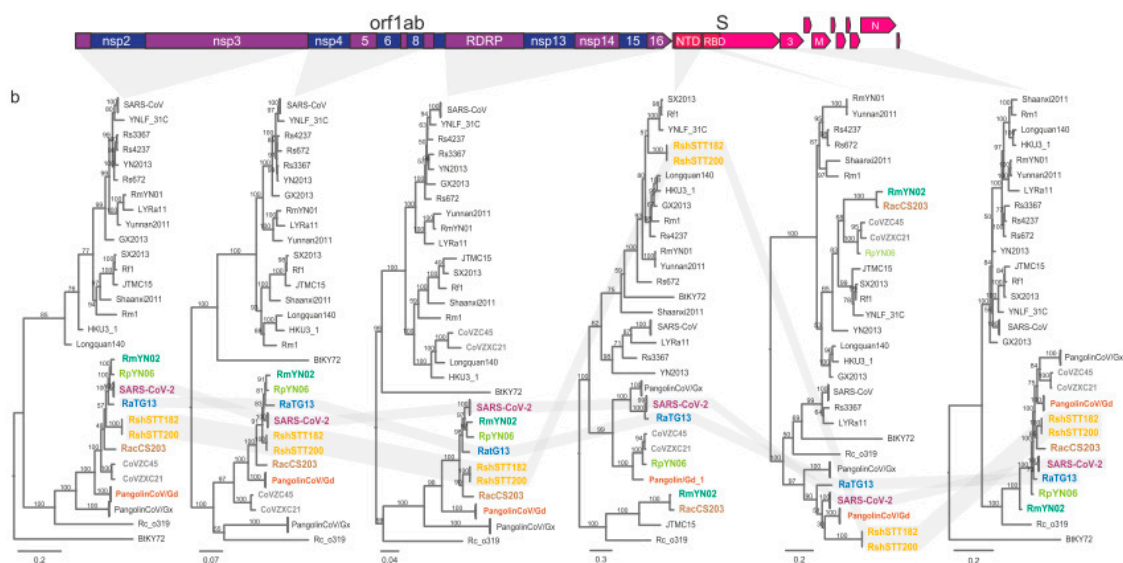
La recombinación es un proceso habitual en la evolución de los coronavirus. Si bien no se ha podido determinar su implicación directa e inmediata en la aparición del SARS-CoV-2, la documentación de su presencia en etapas evolutivas anteriores (Boni *et al.*, 2020) y en la actualidad (Gutierrez *et al.*, 2021; Jackson *et al.*, 2021) hacen que no sea una mera conjetura invocar su papel en el origen de este virus. La obtención de la primera secuencia genómica del SARS-CoV-2 en enero de 2020 permitió un análisis inmediato de su relación con otros coronavirus ya secuenciados hasta ese momento. Además de determinar que se trataba de una nueva especie viral, los primeros análisis mostraron que los virus más estrechamente relacionados con él se encontraban en distintas especies de murciélagos, todos ellos muestreados en China: RaTG13 en un ejemplar de *Rhinolophus affinis* secuenciado en 2013, RmYN02 secuenciado en 2019 procedente de un individuo de *R. malayanus*, a los que se unió, ya en 2020, RpYN06 procedente de *R. pusillus*. Un estudio reciente (Delaune *et al.*, 2021) presenta la secuencia genómica de dos aislados de Camboya que se encuentran aún más próximos a SARS-CoV-2 que los anteriores (menos RaTG13), denominados RshSTT182 y RshSTT200 (Fig. 2).



presenta la secuencia genómica de dos aislados de Camboya que se encuentran aún más próximos a SARS-CoV-2 que los anteriores (menos RaTG13), denominados RshSTT182 y RshSTT200 (Fig. 2).

**Figura 2.** Análisis filogenético de SARS-CoV-2 y otros sarbecovirus junto con su contexto geográfico y biológico, indicado por la especie y el país (azul: China; naranja claro: Tailandia; naranja: Camboya) en que fueron identificados. El árbol se obtuvo a partir de secuencias de genomas completos por el método de máxima verosimilitud (Delaune *et al.*, 2021).

El análisis con el genoma completo no muestra la diversidad de diferentes contribuciones al genoma de SARS-CoV-2 y de sus ancestros desde otros sarbecovirus. Para apreciarlo, es necesario un análisis más detallado de la historia filogenética de distintas porciones del genoma del virus, que estos autores han obtenido mediante el método de ventanas deslizantes. El resultado de su análisis (**Fig. 3**) muestra que ha habido varios eventos de recombinación con la consecuencia de que distintas porciones del genoma del SARS-CoV-2 están más estrechamente emparentadas con virus diferentes, si bien todos ellos incluidos entre los identificados hasta el momento.



**Figura 3.** Árbol filogenético de diferentes regiones genómicas. Se indican los valores de soporte por *bootstrap* (1000 réplicas) de las ramas. Las secuencias de SARS-CoV y SARS-CoV-2 se han colapsado para facilitar la claridad (Delaune *et al.*, 2021).

Nuestro conocimiento de la variabilidad de los sarbecovirus es, a pesar del interés que su estudio ha despertado en los meses precedentes, aún muy limitado y es posible que nuevas expediciones de muestreo revelen ancestros aún más próximos en algún animal salvaje. Sin embargo, la hipótesis científicamente más aceptada de salto desde un hospedador natural, casi con seguridad algún murciélago, a nuestra especie a través de algún intermediario será extremadamente difícil de comprobar. A diferencia de otros saltos zoonóticos (virus ébola, VIH, etc.), el SARS-CoV-2 parece haber saltado sólo en una ocasión a la especie humana y ya en ella se ha diversificado y dado lugar a la expansión pandémica. La posibilidad de que la preadaptación de sitios clave en la secuencia genómica del virus, como el punto de corte de la furina o la estructura del dominio de unión al principal receptor en las células humanas, la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE-2), se haya producido en esa supuesta especie intermediaria o ya en la propia especie humana queda pendiente de comprobar, al menos por el momento. Incluso podemos considerar la posibilidad de que se haya producido en un hospedador natural y que

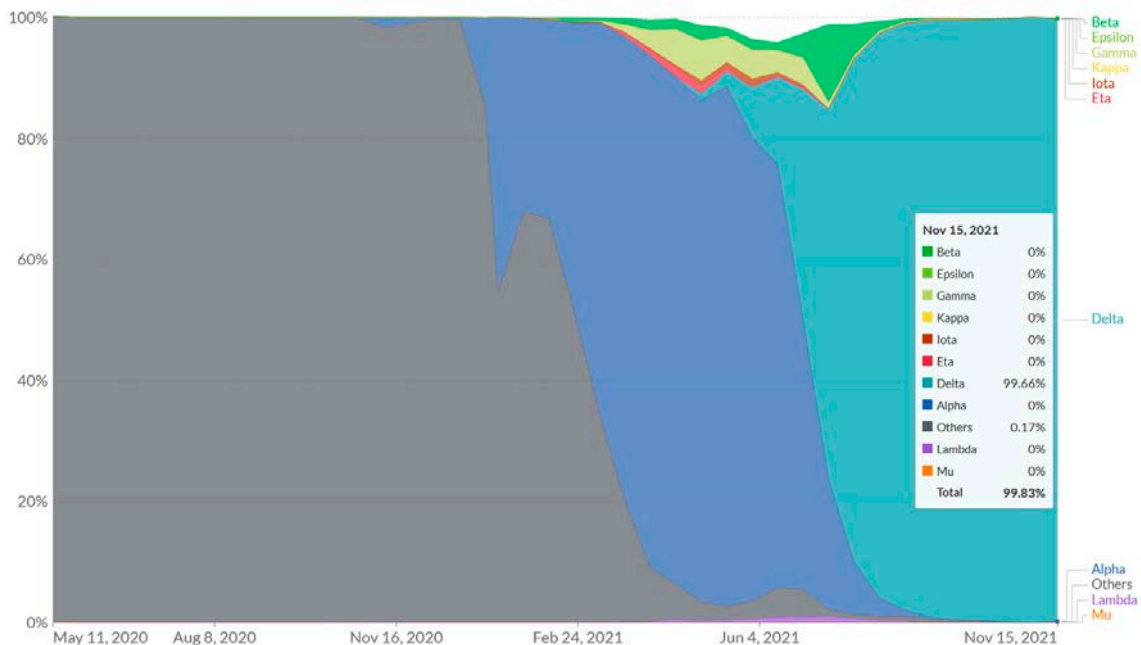


la recombinación diese como resultado un virus ya adaptado para infectar y transmitirse en nuestra especie (Khadka *et al.*, 2021).

En los escasos dos años transcurridos desde el inicio de la pandemia hemos tenido numerosas oportunidades para observar la acción de la evolución. En cierto modo, que un virus sea capaz de evolucionar con rapidez no es novedoso, pues cambios similares se habían observado previamente. Sin embargo, en mi opinión, la principal diferencia con esos casos radica en la trascendencia que la evolución del SARS-CoV-2 ha tenido en la opinión pública, en los medios de comunicación, incluso en la adopción de medidas de control de la transmisión de nuevas variantes y mutaciones. La gente, de muy diferentes procedencias, edades o niveles culturales, se pregunta cómo es que la ciencia no puede prever la aparición de estos mutantes y, por tanto, prevenir sus consecuencias. Ya hemos comentado sobre los procesos que conducen a la expansión de estas mutaciones y de algunos linajes. Posiblemente, es mucho más difícil transmitir la idea de que la evolución de un organismo no es predecible salvo en las condiciones controladas del laboratorio y para algunos casos sencillos, y ni siquiera esto se cumple siempre, como se demostró en el LTEE (*Long Term Evolution Experiment*) con *E. coli* de R.E. Lenski (Blount *et al.*, 2012).

¿Qué podemos predecir sobre el futuro evolutivo del SARS-CoV-2? Desgraciadamente, poco, y lo poco que podemos afirmar no permite adoptar medidas de prevención que nos sirvan para paliar los daños potenciales. El virus va a seguir mutando. Mientras se replique, tanto dentro de un paciente infectado como cuando pase a infectar a una nueva persona, las mutaciones seguirán produciéndose. Algunas cambiarán alguna característica del virus, las menos, pero la gran mayoría de esas nuevas mutaciones desaparecerán bien por la acción de la selección natural, bien por casualidad en el cuello de botella que se produce en cada transmisión. Este cuello de botella disminuye tremendamente la efectividad de la selección natural, incluso cuando ésta actúa favoreciendo una nueva mutación, pues los cuellos de deriva reducen el tamaño efectivo poblacional de forma que se necesitan coeficientes de selección muy elevados para que la selección actúe eficazmente (Ohta, 1973). Debemos insistir en que baja probabilidad no implica imposibilidad y que, como hemos visto, ocasionalmente algunas de esas mutaciones, especialmente las que aportan alguna ventaja al virus, aumentarán su frecuencia en la población, arrastrando con ellas otras mutaciones, posiblemente neutrales, presentes en el genoma en que aparecieron y con el que tuvieron éxito evolutivo. ¿Qué tipo de ventaja pueden aportar al virus? Pues depende del entorno en que aparezcan. En este caso, el entorno es la combinación de inmunidad de la población y comportamiento individual y social. En Biología evolutiva es conocido que la mayor eficiencia de la selección se produce hasta el momento en que el organismo llega a reproducirse. En el caso de los virus, podemos asimilar la reproducción a la transmisión a un nuevo hospedador. Por eso, hasta el momento y con seguridad en el futuro, aquellas mutaciones y variantes que faciliten la transmisión son las favorecidas por la selección natural. Se pueden comparar las dinámicas de las variantes preocupantes (VOCs) alfa

y delta, caracterizadas por mayor transmisibilidad, con las de beta y gamma, que recibieron ese calificativo por la posibilidad de que escapasen a la acción neutralizante de algunos anticuerpos (**Fig. 4**).



**Figura 4.** Dinámica de las frecuencias relativas de las VOCs y VOIs entre las secuencias de SARS-CoV-2 analizadas en España y depositadas en GISAID (<https://www.gisaid.org>) y analizadas por Covariants.org.

Mientras haya una parte sustancial de la población no inmunizada, la mayor parte de las transmisiones se producirán sobre esa fracción de la población. Debemos aclarar que la inmunidad que previene la transmisión no es la que confieren las vacunas actuales, sino la que producirán vacunas administradas nasalmente y que actúan sobre las mucosas nasales que representan el primer punto de la infección en las personas. La inmunidad en las mucosas tiene componentes diferentes a la inmunidad humoral, que es la que activan las vacunas inyectadas. Por tanto, a efectos de transmisión, la gran mayoría de la población no está inmunizada, aunque el nivel de protección frente a la infección y la subsiguiente transmisión es mayor en personas vacunadas que en las que no lo han sido. Las vacunas que hemos recibido este último año actúan protegiéndonos de infecciones graves, que conducen a hospitalizaciones, ingresos en UCI y desenlaces fatales. Por tanto, es posible que sigamos observando la aparición de alguna mutación con mejor transmisibilidad que las variantes actuales. Sin embargo, no podemos predecir ni cuál, ni dónde, ni cuándo, ni siquiera con plena certeza si llegará a aparecer.

¿Y si conseguimos una inmunidad que nos proteja de la infección? Pues lo que hemos comentado en el párrafo anterior, también aplica en esta situación. Cabría la posibilidad, remota pero no nula, de que aparezcan mutaciones que eludan esa inmunidad protectora frente a la infección y

también frente a la gravedad de la infección. Retornaríamos entonces a una situación similar a la del inicio de la pandemia, con gran parte de la población sin inmunidad efectiva. Solución: volver a vacunar usando cepas parecidas a las circulantes y que restauren las inmunidades perdidas. Pero esta estrategia es la que ya usamos con la vacunación anual contra la gripe, aunque el nivel al que deberíamos alcanzarla en la población es sustancialmente mayor que frente a ésta. Por ello, la mejor estrategia en estos momentos pasa por disminuir al máximo el tamaño de la población viral, disminuyendo la producción de esas mutaciones. Esto sólo se puede lograr con una vacunación universal, en todos los países y no sólo en los privilegiados, pues no importa dónde se produce una mutación ya que su capacidad de alcanzar cualquier rincón del globo es, como hemos podido comprobar, casi total.

El reciente anuncio de la disponibilidad de dos antivirales específicos para el tratamiento de la COVID-19, con alta eficacia para evitar gravedad de la misma si se administran en los días inmediatos al diagnóstico, plantea otra posible vía de aparición de mutaciones indeseables en el genoma del virus. Estos medicamentos son de distinta naturaleza y modo de acción: Molnupiravir, de la farmacéutica Merck (<https://www.merck.com>), es un agente mutágeno específico para el ARN, mientras que PAXLOVID, de Pfizer, actúa como inhibidor de la proteasa viral (<https://www.pfizer.com>). La historia nos demuestra que los virus de ARN tienen una gran capacidad para encontrar mutaciones que disminuyan o eliminen la actividad de diferentes fármacos antivirales y el SARS-CoV-2 no es previsible que represente una excepción. No obstante, debemos considerar no sólo la posibilidad de que aparezcan esas mutaciones, sino de que se extiendan en la población y representen una amenaza para la eficacia de esos medicamentos en su aplicación a la población necesitada. Una administración adecuada y controlada ayudaría a limitar esa indeseable situación.

Por tanto, una vigilancia genómica sobre la variación genética del virus y unas medidas adecuadas para disminuir el riesgo de aparición de esas mutaciones, a través de la extensión universal de la vacunación y la administración juiciosa de los fármacos antivirales, parecen medidas adecuadas para lograr el objetivo de reducir a niveles mínimos la circulación de virus capaces de infectar y, caso de hacerlo, conducir a gravedad en las infecciones producidas. El resto de medidas necesarias para ello está en nuestras manos.

### **Bibliografía**

- Blount, Z.D., Barrick, J.E., Davidson, C.J. y Lenski, R.E. 2012. Genomic analysis of a key innovation in an experimental *Escherichia coli* population. *Nature*, 489:513–518.
- Boni, M.F., Lemey, P., Jiang, X., Lam, T.T.-Y., Perry, B.W. *et al.* 2020. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol*, 5:1408–1417.
- Delaune, D., Hull, V., Karlsson, E., Hassanin, A., Ou, T.P. *et al.* 2021. A novel SARS-CoV-2 related coronavirus in bats from Cambodia. *Nat Commun*, 12:1–7.

- Duchêne, S., Featherstone, L., Haritopoulou-Sinanidou, M., Rambaut, A. *et al.* 2020. Temporal signal and the phylodynamic threshold of SARS-CoV-2. *Virus Evol*, 6:veaa061.
- Gutierrez, B., Castelan, H., da Silva, C., Jackson, B., Fleishon, S. *et al.* 2021. Emergence and widespread circulation of a recombinant SARS-CoV-2 lineage in North America. *medRxiv*, 2021.11.19.21266601.
- Hodcroft, E.B., Zuber, M., ..., González-Candelas, F., Stadler, T., Neher, R.A., 2020. Spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. *Nature*, 595:707–712.
- Jackson, B., Boni, M.F., Bull, M.J., Colleran, A., Colquhoun, R.M. *et al.* 2021. Generation and transmission of inter-lineage recombinants in the SARS-CoV-2 pandemic. *Cell*, 184:5179–5188.
- Khadka, B. y Gupta, R. 2021. Conserved molecular signatures in the spike protein provide evidence indicating the origin of SARS-CoV-2 and a Pangolin-CoV (MP789) by recombination(s) between specific lineages of Sarbecoviruses. *PeerJ*, 9:e12434.
- Korber, B. Fischer, W.M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J. *et al.* 2020. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*, 182:812–827.
- López, M., Chiner-Oms, A., García de Viedma, D., Ruiz-Rodríguez, P., Bracho, M.A., ..., González-Candelas, F., Comas, I. 2021. The first wave of the COVID-19 epidemic in Spain was associated with early introductions and fast spread of a dominating genetic variant. *Nat Genet*, 153:1405–1414.
- Ohta, T. 1973. Slightly deleterious mutant substitutions in evolution. *Nature*, 246:96–98.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W. *et al.* 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579:265–269.



## Vacunas contra la COVID-19

Alberto J. Villena

Profesor Catedrático de Universidad jubilado del Área de Biología Celular, Departamento de Biología Molecular, Universidad de León

Alberto.Villena@unileon.es

### Resumen

La pandemia de la COVID-19, causada por el betacoronavirus SARS-CoV-2, ha tenido una importante incidencia sanitaria y socioeconómica, que solo la vacunación masiva ha tenido la capacidad de mitigar. En esta revisión se abordan aspectos fundamentales de la virología del SARS-CoV-2 en relación con las bases inmunológicas de las vacunas antivirales y de las principales tecnologías vacunales de las vacunas contra la COVID-19, con especial atención a las que utilizan las “nuevas tecnologías” vacunales, derivadas de los avances biotecnológicos. Se describen en detalle algunos ejemplos de las vacunas contra la COVID-19 autorizadas por la Organización Mundial de la Salud y las agencias del medicamento de diversos países. Finalmente, se analizan los impactos sanitarios, científicos y sociales que han tenido el desarrollo de estas vacunas.

### Palabras clave

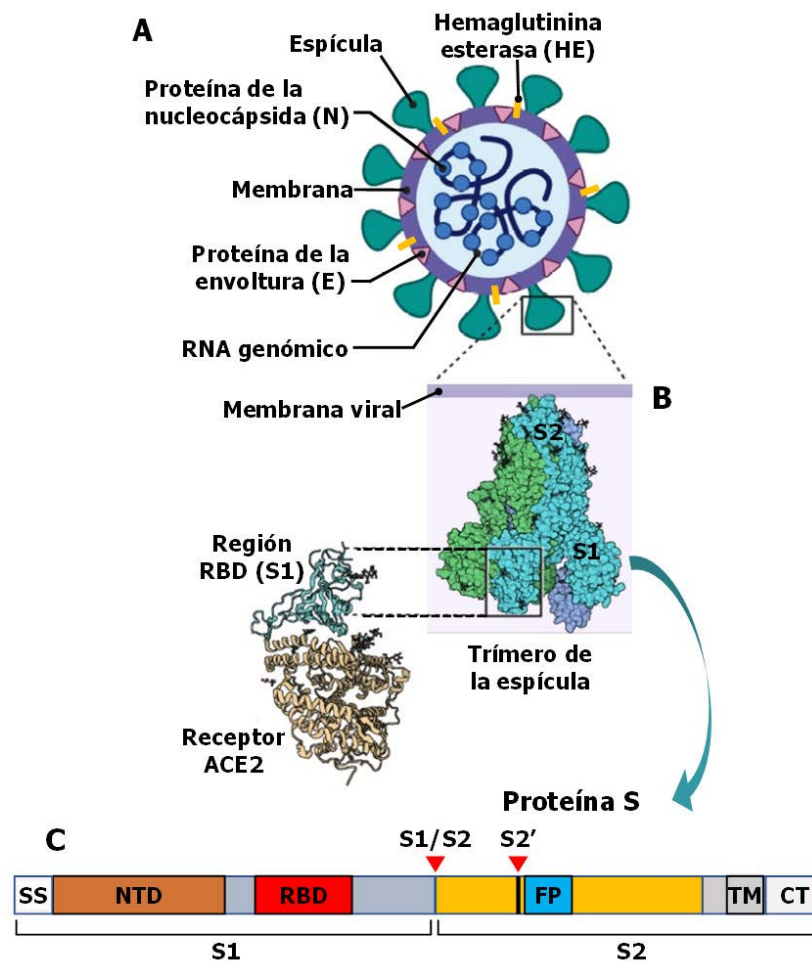
Anticuerpos vacunales, inmunología, SARS-CoV-2, vacunología

### Introducción

En diciembre de 2019 se detectó en Wuhan (China) un brote de una enfermedad infecciosa caracterizada por el desarrollo de un síndrome respiratorio agudo (SARS, *severe acute respiratory syndrome*), letal en los casos más graves. Como agente causal de este brote se identificó un nuevo tipo de betacoronavirus (Zhu *et al.*, 2020a), inicialmente llamado 2019-nCoV. Más tarde, este patógeno fue designado como SARS-CoV-2 y la enfermedad producida por la infección se denominó COVID-19 (*Coronavirus disease-19*) (*Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, 2020).

Los betacoronavirus del subgénero *Sarbecovirus* (familia *Coronaviridae*, género *Betacoronavirus*), como el SARS-CoV-2 y los causantes del SARS (SARS-CoV o SARS-CoV-1) y del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV) en humanos, son agentes zoonóticos que pertenecen al grupo de los virus ARN, cuyo genoma está constituido por un ARN monocatenario de polaridad positiva. Una descripción detallada del descubrimiento, taxonomía, estructura general e impacto de los coronavirus en la salud humana y animal se puede consultar en la reciente revisión sobre coronavirus de Rubio y Carvajal (2020), publicada en esta revista.

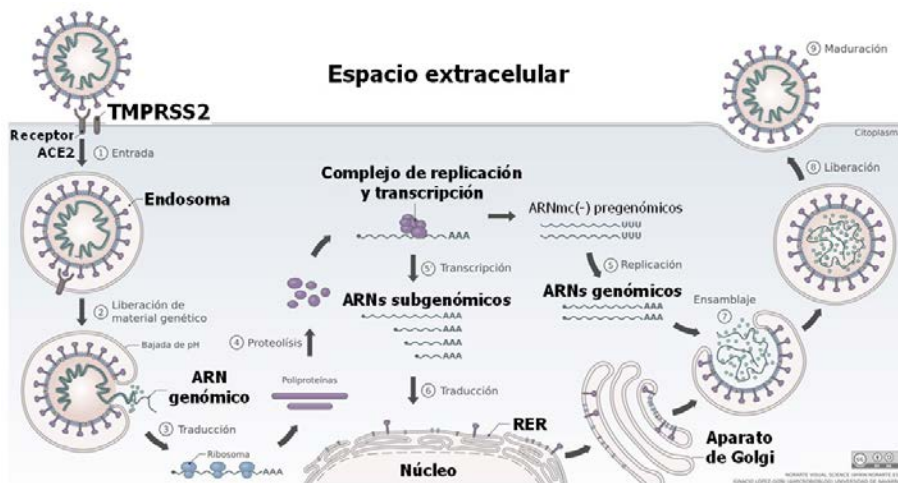
La **Figura 1** muestra un esquema de la estructura del SARS-CoV-2 y de sus principales componentes, particularmente la de las espículas que caracterizan a los coronavirus y la organización de la proteína S que las forman.



**Figura 1.** **A)** Estructura general del SAR-CoV-2 y detalle del trímero de proteínas S que forma una espícula y de la interacción entre la región RBD de la proteína S (del dominio S1) con el receptor ACE-2. **B)** Detalle del trímero de proteínas S que forman cada una de las espículas y de la interacción entre la región RBD del dominio S1 con el receptor celular ACE-2. El dominio S2 contiene la región de anclaje de la proteína S a la membrana viral. **C)** Regiones principales de la proteína S (Berger y Schaffitzel, 2020): S1 y S2 son los dominios principales de la proteína; SS: secuencia señal; NTD: dominio amino-terminal; RBD: dominio de unión al receptor; FP: péptido fusión; TM: región de transmembrana; CT: dominio carboxilo terminal. Las cabezas de flecha muestran los puntos de proteólisis por la furina entre S1 y S2 y el punto de corte S2'. Imágenes A y B modificadas de Rohan Bir Singh, MD, CC BY 4. ([https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/57/Struktura\\_SARS-CoV\\_2.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/57/Struktura_SARS-CoV_2.jpg)).

Durante la infección (**Fig. 2**), el ARN genómico de estos coronavirus actúa como ARN mensajero (ARNm) para ciertas proteínas víricas, particularmente enzimas ARN polimerasas dependientes de ARN para la replicación del ARN genómico y la producción de ARNs subgenómicos. Estos últimos se transcriben en mARNs que darán lugar a las proteínas estructurales (de la membrana, las

espículas y las nucleoproteínas) y otras proteínas accesorias, incluyendo algunas que inhiben la síntesis de proteínas propias de la célula huésped y sus mecanismos antivirales.



**Figura 2.** Ciclo reproductivo del SARS-CoV-2. Tras la unión entre la región RBD del dominio S1 de las espículas del virión y el receptor ACE-2 celular, con intervención de proteasas celulares transmembrana (TMPRSS2), el virus es internalizado. La fusión entre la membrana viral y la del endosoma libera la nucleocápsida al citosol, donde se replica el ARN genómico y se transcriben los ARNs subgenómicos. Estos son traducidos y darán lugar a las distintas proteínas de los viriones en el retículo endoplasmático rugoso. Los viriones se ensamblan en vesículas del aparato de Golgi, que acaban por fusionarse con la membrana plasmática liberándolos al espacio extracelular. Imagen de Vega Asensio y Ignacio López-Goñi, CC BY-SA 4.0 ([https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/ca/SARS-CoV-2\\_ciclo.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/ca/SARS-CoV-2_ciclo.svg)).

La temprana publicación de la secuencia del genoma del SARS-CoV-2 aislado originalmente en Wuhan (Wu *et al.*, 2020, GenBank MN908947), actualmente denominado linaje A, permitió a numerosos investigadores del campo de la vacunología iniciar y completar el desarrollo, en un tiempo increíblemente corto, de vacunas contra la COVID-19 que utilizan “nuevas tecnologías” biotecnológicas, como las de ARNm y de vectores virales que portan ADN recombinante.

El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión general del estado actual de las vacunas en uso contra la COVID-19, con particular énfasis en las desarrolladas a partir de las nuevas tecnologías proporcionadas por la Biotecnología, comenzando por un repaso de los fundamentos inmunológicos de estas vacunas, y resaltar algunos de los aspectos de mayor impacto sanitario, científico y social de la vacunación contra la COVID-19.

### **Estado actual de las vacunas contra la COVID-19**

Una visión general y muy simplificada de las diversas tecnologías utilizadas para el desarrollo de las vacunas contra la COVID-19, así como de otras muchas, puede consultarse en la publicación de Callaway (2020) y se resume en la **Figura 3**.

En octubre de 2021, en países occidentales y desarrollados (Unión Europea, de la Europa Occidental, América del Norte, Israel, Japón, Corea del Sur...), se están utilizando preferentemente cuatro vacunas: dos de ellas de ARNm y otras dos de adenovirus recombinantes como vector, todas las cuales fueron aprobadas para su uso, en condiciones de emergencia sanitaria, por las respectivas agencias del medicamento (agencias europea (EMA) o estadounidense (FDA) del medicamento) y la Organización Mundial para la Salud (OMS / WHO). Solo una, la vacuna de ARNm de Pfizer – BioNTech (Comirnaty), había recibido la aprobación completa por la FDA.

Pero, de forma continua, se están sumando nuevas vacunas, que son aprobadas por la OMS o las respectivas agencias nacionales, y hay muchas más en desarrollo y en testeo a través de las diferentes fases de los ensayos clínicos, que utilizan diferentes tecnologías vacunales. Un seguimiento actualizado de las mismas se puede consultar en el listado que mantiene la OMS (página web *WHO COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape*) o en el resumen que realiza la web *COVID19 vaccine tracker*.

### **Aspectos básicos del funcionamiento de las vacunas**

En este apartado describiremos, brevemente, los principales fundamentos inmunológicos de las vacunas, particularmente de las antivirales, incluyendo mecanismos de inmunidad adquirida (antígeno-específica) e innata.

#### Antígenos vacunales del SARS-CoV-2

Para desarrollar cualquier vacuna, el primer paso consiste en identificar el componente o los componentes del patógeno, es decir el antígeno (o antígenos) vacunal(es), que se incluirá(n) en ella y contra los cuales la vacunación inducirá una respuesta inmunitaria adaptativa (antígeno-específica), que proteja de la infección o, al menos, de la enfermedad causada por ella.

Hay dos requisitos fundamentales que los antígenos vacunales deben reunir: i) que sean reconocidos por el sistema inmunitario; ii) que los mecanismos inmunitarios (humorales o celulares) desplegados tras la estimulación antigénica neutralicen la capacidad infecciosa del patógeno. En el caso de los virus es, inicialmente, fácil identificarlos, porque la infectividad de estos agentes infecciosos, patógenos intracelulares obligados y generalmente específicos de un rango de tipos celulares característicos, depende de un sistema de reconocimiento “ligando viral – receptor celular” (Maginnis, 2018).

El ligando viral es una proteína superficial, más o menos compleja, que les permite reconocer y unirse al receptor de las células diana que lo expresan en su superficie celular. Por ello, las vacunas antivirales más eficaces, neutralizantes de la infección, suelen inducir la producción de anticuerpos contra la proteína que



forma el ligando viral: estos anticuerpos bloquean el proceso de reconocimiento y unión ligando – receptor.

Tipos de vacunas contra la Covid-19			
	Tipos	Componentes	Ejemplos
Nuevas tecnologías	De ARN	ARNm codificante de la proteína S SARS-CoV-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spikevax (Moderna)</li> <li>• Comirnaty (Pfizer-BioN.)</li> </ul>
	De ADN	Plásmidos ADN codificantes de la proteína S SARS-CoV-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZyCoV-D (Zydus Cadila)</li> <li>• INO-4800* (Inovio)</li> </ul>
	Vector viral no replicativo	Virus recombinantes no replicativos que contienen el gen de la proteína S SARS-CoV-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaxzevria / AZD1222 (Oxford - AstraZeneca)</li> <li>• Ad26.COV2.S (Janssen)</li> <li>• Sputnik V (Gamaleya)</li> </ul>
	Vector viral replicativo	Virus recombinantes replicativos que contienen el gen de la proteína S SARS-CoV-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brilife* (IIBR)</li> <li>• DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT* (Beijing Wantai Biol.)</li> </ul>
	Subunidades proteicas	Proteína S SARS-CoV-2 o péptidos recombinantes de la región RBD de la proteína S	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RBD-Dimer, Zifivax (Anhui Zhifei Longcom)</li> <li>• NVX-CoV2373 (Novavax)</li> <li>• Vidprevtyn* (Sanofi)</li> </ul>
	Partículas semejantes a virus (VLP)	Proteína S SARS-CoV-2 o péptidos recombinantes de RBD en estructuras de capsómeros virales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CoVLP* (Medicago - GlaxoSmithKline)</li> <li>• VBI-2902a* (VBI Vaccines Inc.)</li> </ul>
Clásicas	Inactivada	Viriones SARS-CoV-2 inactivados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BBIBP-CorV (Sinopharm)</li> <li>• CoronaVac (Sinovac)</li> </ul>
	Atenuada	Viriones SARS-CoV-2 atenuados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• COVI-VAC* (Codagenix Inc)</li> </ul>

**Figura 3.** Tecnologías de las vacunas contra la COVID-19, sus componentes y algunos ejemplos de las mismas.

\* Vacunas en ensayos clínicos, no aprobadas en ningún país (octubre 2021). Fuentes: *COVID19 vaccine tracker*. © 2021 McGill COVID19 Vaccine Tracker Team y *WHO COVID-19 vaccine tracker and landscape*.

Así, las vacunas contra la COVID-19 de ARNm y las de adenovirus recombinantes utilizan como antígeno vacunal la glucoproteína S, que forma las espículas del coronavirus del SARS-CoV-2. Cada espícula está formada por un trímero de la glucoproteína S (**Fig. 1B**) y cada monómero comprende dos dominios principales (S1 y S2) (**Fig. 1C**) (Berger y Schaffitzel, 2020; Cai *et al.*, 2020). El dominio S1 es responsable de la unión inicial de los viriones a la superficie celular, ya que contiene el (sub)dominio de unión al receptor (*domain binding receptor*, RBD), el cual reconoce y se une al receptor para la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE-2) en las células diana (**Figs. 1B y C**) (Walls *et al.*, 2020). Por su parte, el dominio S2 ancla la espícula a la envoltura viral y está implicado en la fusión de las membranas del virión y de la célula, lo que induce la internalización del virión (Tang *et al.*, 2020).

Cada espícula contiene tres regiones RBD, cada una de ellas correspondiente a uno de los monómeros S, pero generalmente solo uno o dos están accesibles a la unión con el receptor ACE-2, según las diferentes conformaciones que pueden adoptar las espículas (Berger y Schaffitzel, 2020; Cai *et al.*, 2020).

Una vez que el virión está anclado a la superficie celular, la fusión de las membranas viral y celular, que induce la internalización del virión al citoplasma celular, generalmente por vía endocítica (**Fig. 2**), es dependiente de dos procesos: i) la escisión de la unión entre los dominios S1 y S2, que puede ser realizada por dos enzimas celulares ancladas en la membrana plasmática: la furina, que actúa sobre una región situada en la interfase entre S1 y S2 (**Fig. 1C**), o por la serina proteasa de transmembrana 2 (TMPRSS2), que actúa sobre el punto de proteólisis S2' de la S2 (Bestle *et al.*, 2020); ii) El cambio conformacional de la espícula, resultado del proceso de proteólisis y separación del dominio S1, que permite la exposición del “péptido fusión”, localizado en la región S2', que es fuertemente hidrofóbico y se inserta en la membrana plasmática (Tang *et al.*, 2020).

Como se ve, la infección intracelular por el SARS-CoV-2 no es un proceso sencillo y en él intervienen, además de la unión entre el dominio RBD y el receptor ACE-2, otros mecanismos dependientes de otras regiones de la proteína S, así como cambios conformacionales derivados de procesos de su proteólisis. Por ello, la mayoría de las vacunas aprobadas para su uso incluyen como antígeno vacunal a la proteína S completa y no solo a la región RBD. Esto maximiza la oportunidad de generar una respuesta inmunitaria contra una variedad de regiones de la proteína S (determinantes antigénicos o epítomos, que son reconocidos por un anticuerpo con especificidad dada) de la proteína S.

De esa forma, la respuesta inmunitaria a la vacuna no solo puede bloquear la unión RBD – ACE-2, sino que también puede impedir la fusión entre las membranas viral y celular, al obstaculizar los mecanismos de cambios de conformación de la proteína S y de proteólisis S1/S2 y en S2' y la consecuente exposición del péptido fusión (Cai *et al.*, 2020). En definitiva, se trata de ampliar la variedad de dianas inmunológicas que impidan la entrada de los viriones a las células.

### **Respuestas inmunológicas a las vacunas antivirales**

Las mejores vacunas simulan una infección por el patógeno contra el cual están dirigidas, pero sin necesidad de pasar la enfermedad. Las vacunas eficaces, y que proporcionan una protección duradera, estimulan principalmente los diferentes mecanismos de la inmunidad adaptativa (antígeno específicas), pero también los de la innata, que se inician más tempranamente y que tienen la capacidad de modular el tipo de respuesta adaptativa que se desarrolla posteriormente.

Las vacunas provechan una propiedad de las respuestas inmunitarias adaptativas: la memoria inmunológica. Tras la exposición y respuesta inmunitaria inicial, llamada primaria, a un antígeno dado, una segunda exposición al mismo produce una respuesta inmunitaria secundaria, que se caracteriza por desarrollarse más rápidamente y ser más potente y efectiva.

En el caso de las respuestas inmunitarias adaptativas de producción de los anticuerpos (humorales), las respuestas primarias se caracterizan por un re-

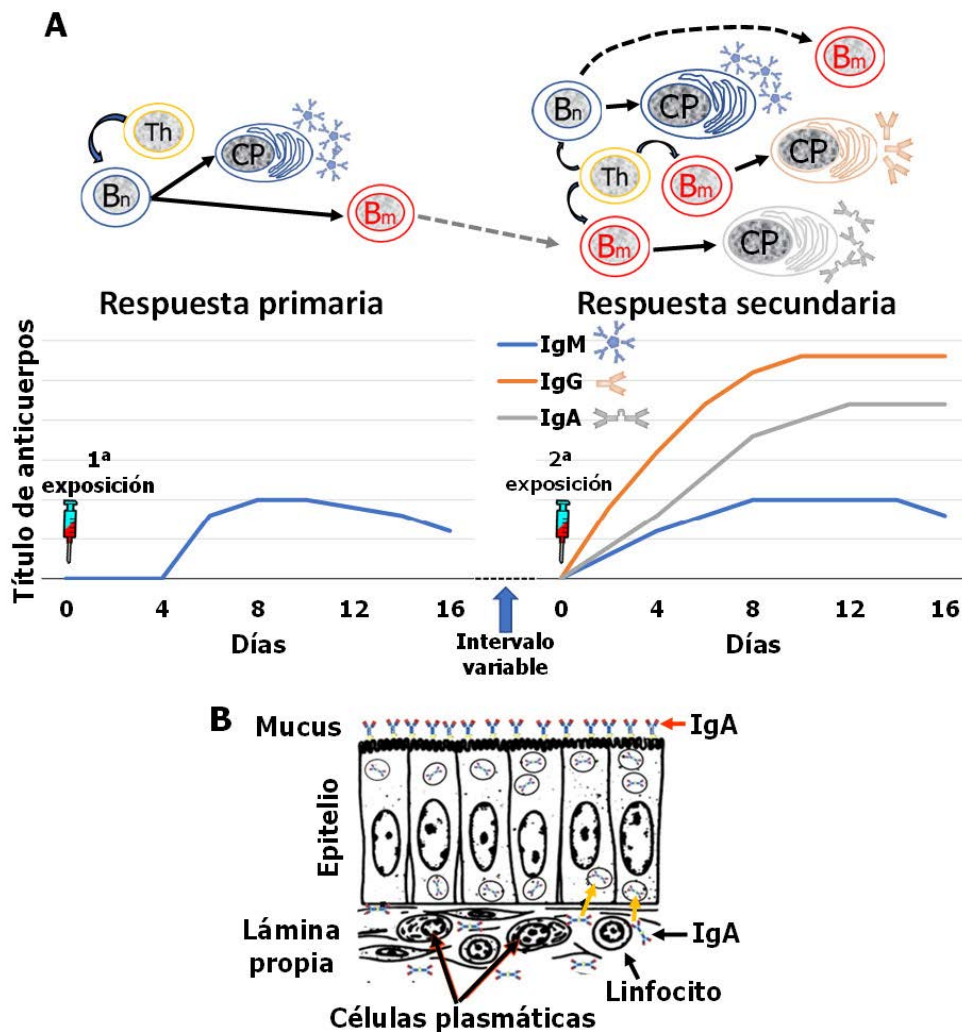
tardo en el inicio de la producción de los anticuerpos séricos, formados por inmunoglobulinas (Igs) de clase M (IgM), y un decaimiento de sus niveles pasados dos o tres semanas (**Fig. 4A**). En las secundarias no hay retraso en el inicio de la respuesta, los anticuerpos están formados por nuevas clases de Igs y las concentraciones que se alcanzan son notablemente más elevadas y se prolongan más en el tiempo (**Fig. 4A**).

En las respuestas inmunológicas adaptativas participan diversas poblaciones de células (linfocitos) -B y -T. Las primeras producen anticuerpos, mientras que las segundas realizan funciones de cooperación (células-T *helper*, Th, CD4<sup>+</sup>) con las células-B (**Fig. 4A**), de citotoxicidad (células-T citotóxicas, Tc, CD8<sup>+</sup>) y de regulación de la respuesta (células-T reguladoras, Treg). Tras la vacunación se genera una respuesta primaria, en la cual algunas células-B y -T “vírgenes” (*naive*), que no habían sido expuestas anteriormente al antígeno, pero que son capaces de reconocerlo, se activarán y darán lugar a poblaciones de células-B y -T efectoras, pero también células-T y -B de memoria específicas contra el antígeno, que participarán en las respuestas secundarias (**Fig. 4A**).

Las poblaciones de células-B y -T de memoria están formadas por un número mayor de las células capaces de responder frente al antígeno y se caracterizan por ser células de vida media muy larga, de meses a años, lo que facilita que la memoria inmunológica al antígeno perdure. Además, las células-B de memoria que se alojan en los centros germinales de los diversos tejidos linfoides, producen anticuerpos formados por nuevas clases de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgE), que tienen mayor afinidad (fuerza de unión) y reconocen más epítomos de la proteína antígeno (Bettini y Locci, 2021). El resultado es la producción de anticuerpos más eficaces para bloquear la infección y que están formados por inmunoglobulinas adaptadas a diferentes compartimentos del organismo como, por ejemplo, IgAs que participan en las respuestas inmunitarias mucosas (**Fig. 4B**).

Por tanto, tras la vacunación, si se produce la infección con el patógeno la respuesta secundaria contra sus antígenos será más rápida y potente, lo que facilitará la neutralización de la infección. En el caso de las vacunas cuyo protocolo de administración incluye más de una dosis, la segunda dosis y, si es el caso, las posteriores (de refuerzo o *boosters*), inducen nuevas respuestas secundarias, reforzando y prolongando en el tiempo las defensas contra la infección.

Las vacunas que pueden proporcionar la llamada “inmunidad esterilizante” contra la COVID-19 son las que puedan inducir una protección inmunológica de las mucosas que recubren las diversas regiones del aparato respiratorio, ya que estas son la puerta de entrada del SARS-CoV-2. La defensa inmunológica de las mucosas, constituidas por el conjunto de epitelio de revestimiento y el tejido conjuntivo subyacente (conocido como lámina propia) (**Fig. 4B**), depende de los tejidos linfoides mucosos (MALT, *mucous associated lymphoid tissues*) localizados en la mucosa, así como los ganglios linfáticos regionales (Chavda *et al.*, 2021). Las células, los anticuerpos (específicamente, IgA) y otros factores antimicrobianos innatos se distribuyen en el tejido conjuntivo, en el epitelio y en el mucus que recubre su superficie (**Fig. 4B**).

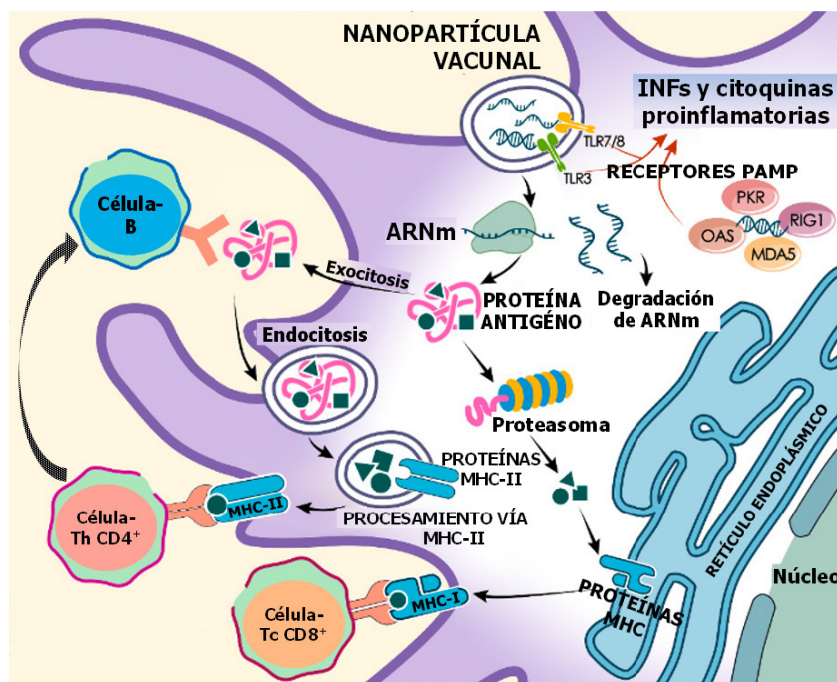


**Figura 4. A.** Cinética y características de la producción de anticuerpos en las respuestas inmunitarias adaptativas primaria y secundaria a un antígeno. En las respuestas primarias, tras el reconocimiento del antígeno, las células-B vírgenes (*naive*, B<sub>n</sub>), asistidas por células-T *helper* (Th), se diferencian en células plasmáticas (CP), productoras de anticuerpos de la clase M (IgM), y de células-B de memoria (B<sub>m</sub>). En la respuesta secundaria, las células-B de memoria se diferencian hacia nuevas células plasmáticas que producen nuevos anticuerpos de las clases IgG y IgA. También se generan nuevas células-B de memoria, que pueden activarse tras nuevas exposiciones al antígeno. **B.** Esquema de la inmunidad mucosa, caracterizada por la participación de tejidos linfoides localizados en la lámina propia (tejido conjuntivo) que soporta al epitelio, la síntesis de anticuerpos de la clase de IgA y su transporte transepitelial al mucus que recubre el polo apical expuesto al medio externo.

La eficacia de las vacunas depende, en gran medida, de su capacidad para inducir respuestas inmunitarias de producción de anticuerpos y citotóxicas, es necesario que induzcan la activación antigénica de poblaciones de células-B y



células-T (-Th y -Tc). En el caso de las células-T esto requiere, generalmente, un proceso inicial de captura de la proteína antígeno, su proteólisis para dar lugar a péptidos y la presentación de estos a las células-T por parte de células presentadoras de antígenos (APC, *antigen presenting cells*), como las células dendríticas. Estas expresan en su membrana plasmática proteínas del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC, *Major Histocompatibility Complex*) de las clases I (MHC-I) y II (MHC-II) (Rock *et al.*, 2016). Es un proceso complejo, resumido para una vacuna de ARNm en la **Figura 5**.



**Figura 5.** Procesamiento celular típico de un antígeno en una célula dendrítica (APC profesional) en el caso para una nanopartícula de una vacuna de ARNm. La proteína antígeno se forma a partir de la traducción del ARNm de la vacuna. La presentación antigénica de los epítomos de la proteína antígeno a las células-T sucede en forma de complejos péptido-MHC-I y -MHC-II en la superficie de la célula dendrítica. Las células-B pueden reconocer directamente epítomos de la proteína antígeno, pero requieren de la colaboración con las células-Th. También se muestran receptores de PAMPs intracelulares (TLR3, TLR7, TLR8 y tipo RIG-I) para ácidos nucleicos de origen exógeno (en este caso, ARNs mono- y bicatenarios de la vacuna), que inducen la activación de la inmunidad innata (imagen modificada de Shuqin Xu, Kunpeng Yang, Rose Li, y Lu Zhang, CC BY 4.0 (<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/od/Ijms-21-06582-g002.webp>)).

Las proteínas MHC-I y MHC-II se unen a péptidos derivados de la proteólisis intracelular de la proteína antígeno, en el citosol en el caso de las MHC-I y en vesículas, derivadas de la captura por endocitosis de productos extracelulares, para las MHC-II. Los complejos “péptido-proteína MHC-I” o “péptido-proteína MHC-II”

son transportados a la superficie celular, donde son presentados a las células-T (**Fig. 5**): las células-Th CD4<sup>+</sup> reconocen los complejos “péptido – MHC-II”, mientras que las células-Tc CD8<sup>+</sup> reconocen los complejos “péptido – MHC-I”.

En el caso de la activación de la respuesta de citotoxicidad específica tras la vacunación, la mayoría de las células humanas pueden expresar complejos péptidos virales - MHC-I en su superficie y, por tanto, cualquier célula que capte y procese el antígeno vacunal podrá presentarlos a las células-Tc, activando así a estas células, cuya función es lisar a las células infectadas.

Por último, un breve comentario sobre los mecanismos que median las respuestas inmunitarias innatas contra las infecciones víricas. Estos mecanismos defensivos, de carácter humoral (factores solubles) y celular (granulocitos, macrófagos, células-NK), tienen una función primordial en la defensa antiviral, aunque no estén dirigidas específicamente contra un virus determinado, pero también en las respuestas a las vacunas.

La inmunidad innata se activa en respuesta a la presencia en el medio interno o en el interior de las células de moléculas características de diversos grupos de patógenos microbianos o parasitarios, tales como lipopolisacáridos, flagelinas bacterianas o ácidos nucleicos víricos, que en su conjunto son conocidos como “patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMPs, *pathogen associated molecular patterns*) (Zhu *et al.*, 2012).

Cada tipo de PAMP es reconocido por familias de receptores específicos, que se localizan en la superficie celular o intracelularmente. Los PAMPs víricos más característicos son los asociados a su genoma, tales como ADNs con GpG no metilados o ARNs mono o bicatenarios de origen viral, que son detectados por una variedad de receptores intracelulares, incluyendo los TLRs (*Toll-like receptors*) 3, 7 y 8, y de la familia de proteínas RLRs (*retinoic acid-inducible gene-I like receptors*), como RIG-I y MDA5 (Carty *et al.*, 2021).

El reconocimiento de ácidos nucleicos virales por esos receptores en el citosol induce la activación de la producción de factores solubles como los interferones (INFs) innatos (INF-I, INF-III) y de interleuquinas (IL) proinflamatorias (IL-1 y IL-18). Los INFs innatos provocan un estado de defensa antiviral en las células infectadas y en las células vecinas y activan otros mecanismos de la inmunidad innata. La producción de IL-1 tiene un efecto proinflamatorio y origina diversas manifestaciones sistémicas, como incremento de la permeabilidad vascular y edema, dolor y fiebre. Por su parte, la producción de IL-18 moviliza y atrae al punto de infección a los leucocitos, incluyendo granulocitos, monocito–macrófagos, células asesinas naturales (NK) y otras células con actividad antiviral de la inmunidad innata, así como también a las células de la adaptativa (APCs profesionales, células-Th y -Tc).

De esa forma, la respuesta inmunitaria innata sirve, primero, como un mecanismo de defensa temprana contra los patógenos, pero también para activar las fases iniciales de la respuesta adaptativa, facilitando las interacciones entre las diferentes poblaciones celulares que participan en ella.

Pero las respuestas innatas mediadas por receptores de PAMPs de genomas víricos se activan también tras la vacunación con vacunas que contengan dichos PAMPs (**Fig. 5**). Y este efecto proinflamatorio y de producción de INFs

innatos es parte del mecanismo de actuación de algunas vacunas. En algunos casos, como en las vacunas de ARNm, se incorporan modificaciones de estos ácidos nucleicos para que no sean reconocidos como PAMPs y evitar que sobreestimulen la respuesta proinflamatoria (Karikó *et al.*, 2008).

### Adyuvantes

Con el fin de aumentar la potencia de las vacunas, junto con el antígeno se suele incluir en el producto vacunal uno o más “adyuvantes”, que contribuyen a la estimulación de las respuestas inmunitarias, comenzando por la innata (Del Giudice *et al.*, 2018). Estos productos, de naturaleza muy variada, tienen dos actividades: i) unos son PAMPs, de forma que, a través de sus correspondientes receptores extra o intracelulares, estimulan la inmunidad innata; ii) otros evitan la dispersión del antígeno, reteniéndolo en el punto de administración, para aumentar así la disponibilidad para su captura para la presentación antigénica.

El uso de adyuvantes es, prácticamente, de uso obligado en las vacunas de patógenos muertos (inactivados, en el caso de virus) y en las que utilizan proteínas o péptidos purificados o recombinantes (subunidades proteicas). Sin embargo, las vacunas de ARNm y ADN, así como de vectores virales, contienen productos que son PAMPs, tales como los ácidos nucleicos de origen microbiano o sintético (Bode *et al.*, 2011; Carty *et al.*, 2021) y las propias proteínas estructurales de los vectores virales (Atasheva y Shayakhmetov, 2016).

La contrapartida al incremento de la inmunogenicidad por parte de los adyuvantes reside en su actividad proinflamatoria, actuando a través de los receptores de PAMPs y por su composición oleosa y viscosa para la retención del antígeno en los tejidos. Por ello, varios de los efectos secundarios de las vacunas, tales como reacciones locales (inflamación, dolor y enrojecimiento en el punto de inyección) y sistémicas (fiebre, neuralgia, mialgia, linfadenopatías), pueden ser atribuidos a los adyuvantes.

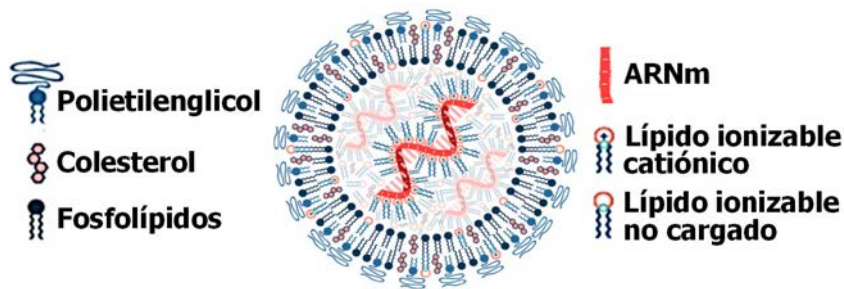
### **Vacunas autorizadas para su uso contra la COVID-19**

A continuación, describiremos las tecnologías, mecanismos de funcionamiento y protocolos de inmunización de las principales vacunas en uso, casi todas ellas de “nuevas tecnologías”, que han sido aprobadas para su uso por la OMS y por las autoridades sanitarias de los países con sistemas sanitarios más garantistas de la calidad y eficacia de los medicamentos.

### Vacunas de ácidos nucleicos

Las vacunas autorizadas de ácidos nucleicos incluyen las de ARNm Spikevax (ARNm-1273, Moderna) y Comirnaty (BNT162b2 o Tozinameran, Pfizer-BioNtech) y una vacuna de ADN (ZyCov-D, Zydus Cadila) (**Fig. 3**).

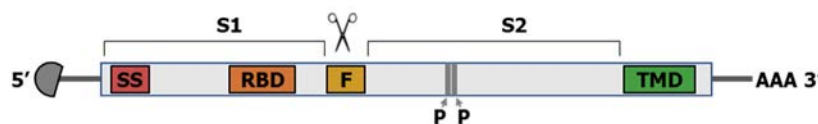
Spikevax y Comirnaty son vacunas de ácidos nucleicos encapsulados, que están constituidas por nanopartículas lipídicas, formadas por una cubierta de fosfolípidos con colesterol y polietilenglicol, mientras que su interior contiene un cierto número de moléculas de ARNm en una matriz de lípidos ionizables, catiónicos y con carga neutra a pH neutro (**Fig. 6**).



**Figura 6.** Estructura y composición de una nanopartícula lipídica de una vacuna de ARNm, determinada a partir de estudios de criomicroscopía electrónica y dispersión de bajo ángulo de neutrones y de rayos X (Buschmann *et al.*, 2021). La cubierta externa está formada por una bicapa lipídica, con fosfolípidos, colesterol y polietilenglicol. El interior contiene las moléculas de ARNm mensajero en una matriz de lípidos ionizables catiónicos (ALC-0315 en la de Pfizer y SM-102 en la de Moderna Tx) y no cargados a pH neutro. Cada nanopartícula contiene un número variable, se calcula que entre 1 y 10, de moléculas de ARNm (imagen modificada de Buschmann *et al.*, 2021, reproducida bajo licencia Creative Commons).

En ambas vacunas, el ARNm codifica la proteína S completa del SARS-CoV-2 (linaje A, aislado originalmente en Wuhan), incluyendo las regiones RBD y de proteólisis por furina, que permite la separación de los dominios S1 y S2, pero con las sustituciones de una lisina (posición 986) y una valina (posición 987) por prolina (P) (**Fig. 7**), cuyo fin es la estabilización de la proteína traducida en la conformación de prefusión, exponiendo al menos un dominio RBD (Wrapp *et al.*, 2020).

También en las dos vacunas, el ARNm está modificado, para evitar que sea reconocido como un PAMP vírico por receptores TLR y semejantes a RIG-I (**Fig. 5**), mediante la sustitución de las uridinas por N1-metil-seudouridina (m1Ψ), lo que además favorece la estabilización y transcripción del ARNm vacunal y, en consecuencia, incrementa la inmunogenicidad de la vacuna (Karikó *et al.*, 2008; Pardi *et al.*, 2018). No obstante, algunos de los efectos secundarios de las mismas, tales como inflamación y dolor en el área de inyección, adenopatía o miocarditis están asociados a la reacción innata inducida por el ARNm vacunal.



**Figura 7.** Esquema del ARNm modificado utilizado para la expresión de la proteína S completa en la vacuna Comirnaty (Pfizer – BioNTech). El ARN codifica los dos dominios (S1 y S2) de la proteína y de proteólisis por furina (F) e incluye dos sustituciones por prolina (P). El extremo 5' termina en un “cap” y el 3' en una secuencia poliA. SS: secuencia señal; RBD: dominio de unión al receptor; TMD: dominio de transmembrana (imagen modificada de Bettini y Locci, 2021, reproducida bajo licencia Creative Commons).



Una de las principales ventajas de este tipo de vacunas es que su ruta de procesamiento simula muy bien la infección por el SARS-CoV-2 (compárese las **Figs. 2 y 5**), lo que permite una eficaz la presentación antigénica por las vías del MHC-I y MHC-II, con la subsiguiente activación de las células-T. En el caso de Comirnaty, los estudios han demostrado que la vacunación induce respuestas de células-Th eficaces para colaborar con células-B que produzcan anticuerpos neutralizantes (Sahin *et al.*, 2020) y la generación de poblaciones de células-Tc específicas contra epítomos de la proteína S del SARS-CoV-2 (Sahin *et al.*, 2021).

La principal desventaja de las vacunas de ARNm es su inestabilidad: el ARNm se degrada con gran facilidad a temperatura ambiente y en el entorno habitual se encuentran abundantes enzimas con actividad ARNasa. Por ello, deben almacenarse a muy baja temperatura (-80°C) y una vez descongeladas utilizarse en un breve plazo, lo que complica su distribución y gestión de la vacunación.

La **Tabla 1** muestra las características de formulación, prescripción y eficacia de las dos vacunas, según los datos reportados a la FDA y la EMA. La vacuna Comirnaty ha sido recientemente autorizada para su uso pediátrico, a partir de 12 años por la EMA y de 5 años por la FDA.

**Tabla 1.** Características de las vacunas de ARNm Comirnaty y Spikevax

	Comirnaty (Pfizer-BioNTech)	Spikevax (Moderna TX)
Formulación de la vacuna	ARNm y nanopartículas lipídicas	ARNm y nanopartículas lipídicas
Antígeno codificado	Proteína S del SARS-CoV-2	Proteína S del SARS-CoV-2
Cantidad de ARN / dosis	30 µg	100 µg
Ruta de administración	Intramuscular	Intramuscular
Nº de dosis / días entre ellas	2 / 21	2 / 28
<b>EFICACIA:</b>		
7 días después de la 1ª dosis	82,0 %	80,2 %
7 días después de la 2ª dosis	Global: 94,6 % Entre 5 y 12 años: 90,7 % Entre 12 y 15 años: 100 % Entre 16 y 55 años: 95,0 % Mayores de 55 años: 93,8 % Con comorbilidades*: 95,3 %	Global: 94,1 % Entre 18 y 64 años: 95,6 % Mayores de 64 años: 86,4 % Con comorbilidades*: 95,9 %
Para prevenir la COVID-19 grave	96,3 %	100 %

Fuente de los datos: informes de la FDA – VRBPAC y la EMA - EPAR sobre las vacunas Comirnaty (<https://www.fda.gov/media/144245/download>; [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)) y Spikevax (<https://www.fda.gov/media/144434/download>; [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)).

\* Cualquier edad con enfermedades crónicas cardiopulmonares, enfermedad hepática, hipertensión, obesidad, diabetes o hiperalergias, que aumentan el riesgo de padecer un curso grave de la COVID-19.

La vacuna de ADN ZyCoV-D (ZyduS Cadila) contra la COVID-19 es la única de este tipo que, hasta este momento, ha sido aprobada para su uso en la India (*Indian Central Drugs Standard Control Organization, COVID-19 vaccines approved for Restricted Use in Emergency Situation in the country*). Sin embargo, el desarrollo y testeo de vacunas de ADN tiene un largo historial experimental y de ensayos clínicos en humanos (Hobernik y Bros, 2018), incluyendo algunas contra los coronavirus causantes del SARS y del MERS (Silveira *et al.*, 2021), y hay algunas aprobadas para uso veterinario (Fomsgaard y Liu, 2021).

Las vacunas de ADN están constituidas por plásmidos circulares bacterianos de ADN bicatenario, en los que se ha insertado el gen para la proteína antígeno y un promotor de un gen eucariótico (por ejemplo, miosina o una inmunoglobulina), que induce la transcripción del gen de interés (Silveira *et al.*, 2021). Para que tenga lugar la expresión de la proteína antígeno los plásmidos deben ingresar en el núcleo, donde – tras la activación del promotor – serán transcritos y los ARNm resultantes transportados al citoplasma (citosol o retículo endoplásmico rugoso) para ser traducidos. La proteína antígeno será luego procesada por las vías MHC-I y MHC-II, de forma similar a lo indicado para las vacunas de ARNm (**Fig. 5**).

La vacuna ZyCoV-D contra la COVID-19 está constituida por numerosas copias (5 mg de ADN por cada 0,5 mL de preparado) del plásmido pVAX-1 (Thermo Fisher Scientific™) de ADN bicatenario, producido en *E. coli*, que contiene el gen de la proteína S del SARS-CoV-2 (Dey *et al.*, 2021). El plásmido incluye una secuencia líder de la inmunoglobulina E en la región inicial del gen de la proteína S, lo que dirige la expresión de la proteína hacia la superficie celular. Y también contiene numerosos tándems de dinucleótidos citosina – guanina no metilados, que actúan como PAMPs (Bode *et al.*, 2011) y potencian las respuestas inmunitarias innatas a la vacuna.

Una característica particular de esta vacuna, derivada de la estabilidad del ADN, es que puede ser administrada intradérmicamente mediante un inyector “sin aguja”, que libera un fino chorro del preparado con potencia suficiente para atravesar la epidermis.

Los resultados experimentales en animales (Dey *et al.*, 2021) y de los ensayos clínicos en fases I y II en humanos (Momin *et al.*, 2021), estos últimos incluyendo la administración intradérmica de hasta 3 dosis, de 1 o 2 mg de ADN, separadas por 28 días, mostraron que esta vacuna de ADN induce respuestas inmunitarias adaptativas de anticuerpos y celulares contra la proteína S del SARS-CoV-2 y que en humanos es bien tolerada, con efectos secundarios leves o moderados.

A pesar de su moderada eficacia (la empresa reportó un 66,6 % frente a la COVID-19 sintomática), el uso de esta vacuna de ADN, y de otras que están en desarrollo, podría ser ventajoso en países en desarrollo, puesto que su producción masiva en fermentadores bacterianos es fácil y barata, su estabilidad es alta, incluso a temperatura ambiente, su administración intradérmica se puede realizar sin utilizar agujas y presentan efectos secundario leves (Silveira *et al.*, 2021).

### Vacunas de vectores virales

Las vacunas contra la COVID-19 actualmente autorizadas por la OMS que usan esta tecnología (**Fig. 3**) son no replicativas. Están formadas por adenovirus recombinantes en los que su ADN genómico se ha modificado para incluir el gen (transgén) de la proteína S del SARS-CoV-2 (**Fig. 8A**) y para impedir que se repliquen.

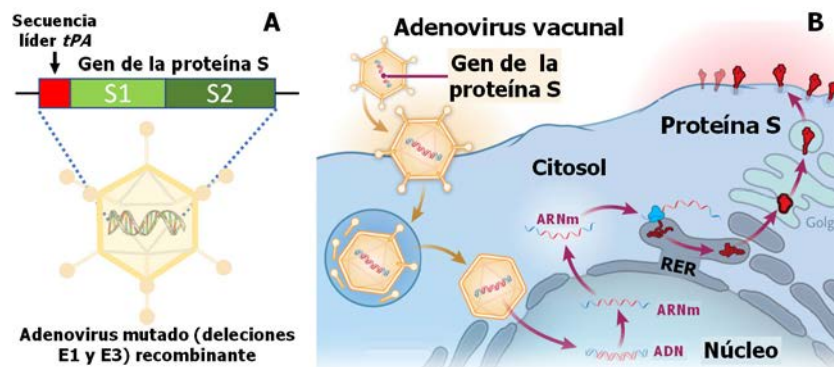
Los adenovirus pertenecen a la familia *Adenoviridae*, están constituidos por una cápsida icosaédrica proteica compleja, sin membrana (desnudos), y poseen un genoma formado por una molécula lineal de ADN bicatenario (Gallardo *et al.*, 2021). Su ciclo replicativo se completa en el núcleo celular y, generalmente, son líticos (es decir, su liberación se produce rompiendo la célula infectada).

En las vacunas contra la COVID-19 se están utilizando adenovirus humanos, como los serotipos Ad5 (vacuna de Cansino, Zhu *et al.*, 2020b) y Ad26 (vacuna de Janssen, Bos *et al.*, 2020) o de chimpancé ChAdOx1 (vacuna de Oxford-AstraZeneca, van Doremalen *et al.*, 2020). La infección por adenovirus humanos o de simios suele ser asintomática o producir enfermedades leves en humanos. No obstante, para mayor seguridad, en las vacunas aprobadas hasta ahora, no replicativas, los genomas de los adenovirus usados como vectores están mutados mediante la delección de las regiones génicas *Early-1* (E1), lo que impide la replicación del virus, y *Early-3* (E3) que evita la producción de factores que interfieren con las respuestas inmunitarias innatas. Estos vectores mutados mantienen la capacidad infectiva y de expresión de la proteína recombinante antigénica (Shiver *et al.*, 2002).

El genoma de los adenovirus vacunales contiene el gen completo de la proteína S del SARS-CoV-2, con la secuencia líder del gen de la enzima serín proteasa “activador tisular del plasminógeno” (tPA) (**Fig. 8A**). El gen de la proteína S contiene mutaciones para que su expresión se haga en la forma de prefusión y en el caso de la vacuna de Janssen una mutación en la región de proteólisis por la furina (Bos *et al.*, 2020). La proteína S es transportada y expresada en la superficie celular (**Fig. 8B**), donde podrá ser reconocida por las células inmunitarias.

Las vacunas de adenovirus no replicativas se producen en cultivos de líneas celulares de mamífero recombinantes, que expresan constitutivamente los genes de la región E1 del adenovirus, lo que permite la replicación del adenovirus mutante (E1<sup>-</sup>). Por ejemplo, la vacuna Vaxzevria se produce en células in T-REx-293, derivadas de la línea celular HEK293, que fue transformada mediante la inserción de la región E1 del adenovirus humano Ad5.

Estas vacunas inducen respuestas inmunitarias innatas y adaptativas y protectoras contra la COVID-19 (Bos *et al.*, 2020; Logunov *et al.*, 2020; Sadoff *et al.*, 2021; Swanson *et al.*, 2021; Voysey *et al.*, 2021). No obstante, su eficacia vacunal es moderada (típicamente alrededor del 60 % de protección frente a la COVID-19 sintomática, según los datos de la EMA) y presentan algunos problemas específicos, unos intrínsecos a la infección por el adenovirus vector y otros derivados de su conocido efecto protrombótico.



**Figura 8. A)** Representación esquemática de un adenovirus recombinante utilizado como vacuna no replicativa, cuyo genoma carece de los genes E1 y E3 y contiene el gen completo de la proteína S del SARS-CoV-2 con la secuencia líder del gen de la tPA humana (modificada de Lundstrom *et al.*, 2021). **B)** Esquema del mecanismo de expresión de la proteína recombinante del SARS-CoV-2 para vacunas formadas por adenovirus. Los adenovirus penetran hasta el núcleo celular, donde su ADN se transcribe a ARNm, que son transportados al citoplasma para su traducción en el retículo endoplásmico rugoso. La proteína S, en la forma estabilizada prefusión, se transporta hasta la membrana plasmática (modificada de Sadoff *et al.*, 2021). Ambas imágenes reproducidas bajo licencia Creative Commons.

En el primer caso, junto con la expresión del antígeno vacunal específico (la proteína S del SARS-CoV-2), también se expresan proteínas estructurales del adenovirus, que son reconocidas como antígenos. Así, la eficiencia de la expresión de la proteína S disminuye, al mismo tiempo que se generan respuestas inmunitarias adaptativas contra varios tipos de antígenos del adenovirus, lo que puede interferir con la protección contra la COVID-19.

Por otra parte, los humanos solemos tener anticuerpos neutralizantes contra adenovirus a los que previamente hemos estado expuestos. Por ello es posible que la eficacia de vacunas con adenovirus humanos se vea disminuida por la actividad de anticuerpos preexistentes, que bloquean la infección necesaria para la expresión de la proteína antígeno (Alhashimi *et al.*, 2021).

Pero, también, la primera dosis de la vacuna es suficiente para inducir la producción de anticuerpos contra el adenovirus vacunal, por lo que la eficacia de la segunda dosis también se ve afectada. Para evitarlo, en algunas vacunas, como la Sputnik V (Gam-COVID-Vac, Centro Nacional de Epidemiología y Microbiología Gamaleya, Rusia) se utilizan dos serotipos de adenovirus distintos para la primera (Ad26) y segunda (Ad5) dosis (Logunov *et al.*, 2020).

En cuanto a los efectos secundarios trombóticos de estas vacunas, es bien conocido que los adenovirus tienen esos efectos, asociados a su capacidad de adherirse a la superficie de plaquetas y del endotelio, especialmente en el caso de adenovirus a los que no estamos generalmente expuestos, como el de chimpancé ChAdOx1 utilizado en la vacuna Vaxzevria (Alhashimi *et al.*, 2021; Lundstrom *et al.*, 2021).



La **Tabla 2** muestra las características de formulación, prescripción y eficacia de las dos vacunas de vectores no replicativos aprobadas por la EMA.

Respecto a las vacunas de vectores virales replicativas contra la COVID-19, en el momento de redactar este artículo había dos en las fases I / II de ensayo clínico (**Fig. 3**), pero ninguna aprobada para su uso. Estas vacunas usan como vectores virus que mantienen su capacidad de infección y replicación en las células, pero que se han atenuado mediante la eliminación de los factores de virulencia que causan la enfermedad (Afrough *et al.*, 2019). Por ejemplo, el virus vaccinia modificado (Ankara), que utiliza el grupo del Departamento de Biología Molecular y Celular del Centro Nacional de Biotecnología (CNB), dirigido por el Dr. M. Esteban, para desarrollar una vacuna replicativa contra la COVID-19 (García-Arriaza *et al.*, 2021).

**Tabla 2.** Características de vacunas de vectores virales no replicativos

	Vaxzevria (Oxford -AstraZeneca)	Ad26.COV2.S (Janssen)
Formulación de la vacuna	Adenovirus ChAdOx1-S recombinante	Adenovirus AD26 recombinante
Antígeno codificado	Proteína S del SARS-CoV-2	Proteína S del SARS-CoV-2
Dosis	0,5 mL con al menos 2,5x10 <sup>8</sup> unidades infecciosas	0,5 mL con al menos 8,92x10 <sup>10</sup> unidades infecciosas
Ruta de administración	Intramuscular	Intramuscular
Nº de dosis / días entre ellas	2 / 4 – 12 semanas	1 / -
EFICACIA:		
Después de la 1ª dosis	44 % - 73,2 % a las dos semanas*	66,9 % a las dos semanas y 66,1 % a los 28 días
Después de la 2ª dosis	36,5% - 61,5 %* Global: 59,5 %	n.a.
Para prevenir la COVID-19 grave	100 % a los 15 días tras la 2ª dosis	76,7 % a las dos semanas y 85,4 % a los 28 días

Fuente de los datos: informes de la EPAR de la EMA las vacunas Vaxzevria (EMA: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf)) y Ad26.COV2.s (EMA: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf)).  
\* Variabilidad encontrada en los cuatro ensayos clínicos realizados en distintos países.  
n.a.: no aplicable.

Las principales ventajas de las vacunas de vectores virales replicativos es que pueden ser administradas en dosis bajas, que no necesitan de adyuvantes y que el mantenimiento de la expresión del antígeno, durante un cierto tiempo, incrementa la potencia de la respuesta inmunitaria (Afrough *et al.*, 2019). Estas propiedades las hacen muy convenientes para la inmunización vía nasal, lo que estimularía la inmunidad mucosa, potencialmente esterilizante (Chavda *et al.*, 2021). Su mayor inconveniente reside en la posibilidad de reversión al estado virulento, por recombinación genética con estirpes silvestres.

#### Vacunas de subunidades proteicas

Las vacunas constituidas por subunidades proteicas contra la COVID-19 contienen como antígeno la proteína S del SARS-CoV-2 recombinante

o péptidos recombinantes de la misma (**Fig. 3**), que en este último caso se corresponden con el dominio RBD de unión al receptor ACE-2 (Valdes-Balbin *et al.*, 2021).

La proteína o péptido recombinante se obtiene a partir de ADN clonado de la región correspondiente del genoma del coronavirus, que es amplificado y utilizado para la expresión de la proteína o del péptido en sistemas apropiados para la producción masiva de la subunidad proteica. Esta se realiza en cultivos de células eucariotas, bien levaduras, células animales o de plantas, para que la proteína sintetizada sea procesada de tal forma que mantenga la conformación deseada y la glucosilación, ya que generalmente esto es un requisito importante para mantener su antigenicidad.

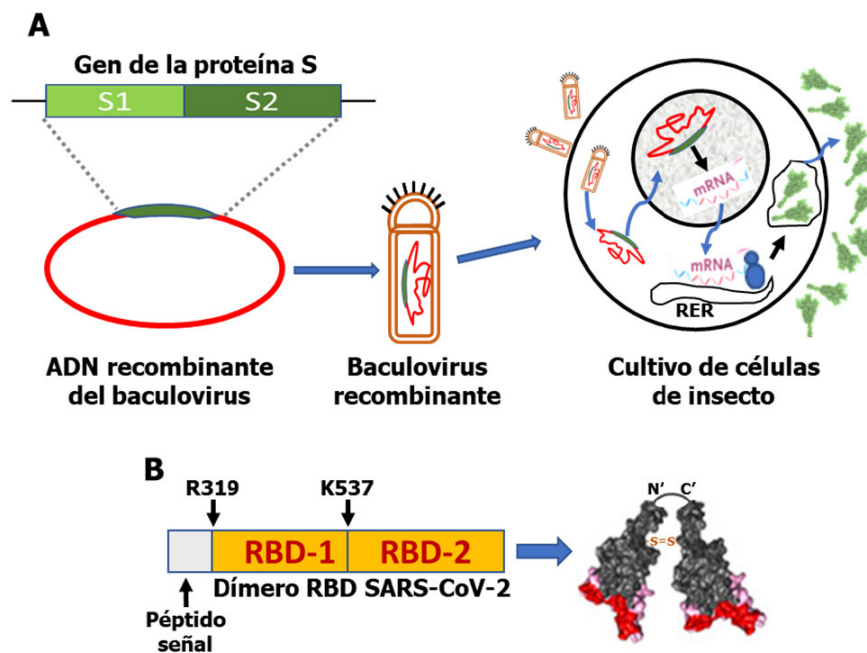
Ya existían numerosos precedentes de vacunas experimentales de este tipo, algunas contra los coronavirus causantes del SARS y del MERS (Wang *et al.*, 2020b) y a mediados de octubre de 2021 había cinco vacunas de subunidades proteicas en uso contra la COVID-19 (web *COVID19 Vaccine Tracker*), pero ninguna autorizada por la OMS, la EMA o la FDA, aunque la agencia europea estaba evaluando la vacuna Vidprevtyn (Sanofi Pasteur - GlaxoSmithKline) (página web *EMA starts rolling review of COVID-19 vaccine Vidprevtyn*).

La vacuna Vidprevtyn utiliza la proteína S completa recombinante del SARS-CoV-2, cuya secuencia está modificada para mantener la conformación de prefusión, mediante dos sustituciones por prolina en la región terminal del dominio S2 (Goepfert *et al.*, 2021), de forma similar a lo mostrado en la **Figura 7**. Esta proteína recombinante se obtiene por el sistema de expresión “baculovirus – células de insecto SF+” (Beljelarskaya, 2011) (**Fig. 9A**).

Todas las vacunas de subunidades proteicas contienen adyuvantes, ya que por si mismas son poco inmunogénicas (Wang *et al.*, 2020b). En el caso de la vacuna Vidprevtyn, en la vacuna candidata en evaluación por la EMA se utiliza el adyuvante ASO3 (GlaxoSmithKline), constituido por  $\alpha$ -tocoferol, esqualeno y polisorbato 80, que forma una emulsión de aceite en agua con la proteína (Goepfert *et al.*, 2021).

Un sistema similar se utiliza en la vacuna NVX-CoV2373 (Novavax), pero en este caso el antígeno recombinante está formado por trímeros de la proteína S completa recombinante, que forman nanopartículas en una matriz del adyuvante Matrix-M1, derivado de saponinas (Tian *et al.*, 2021). Los resultados de los ensayos clínicos en fase I y II indican que la vacuna, con régimen de administración de 2 dosis de 5  $\mu$ g, separadas por 21 días, es segura y que induce una respuesta inmunitaria de perfil Th1, con generación de anticuerpos neutralizantes y células Tc CD8<sup>+</sup> (Keech *et al.*, 2020; Formica *et al.*, 2021).

La vacuna RBD-dimer (o Zifivax, Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical), autorizada para su uso en China, contiene un dímero de un péptido que corresponde a la región RBD de la proteína S con diversas modificaciones, que incluyen la estabilización del dímero mediante puentes disulfuro entre los monómeros y la repetición en tándem de los dos monómeros que se unen por los extremos C' y N' contiguos (Dai *et al.*, 2020) (**Fig. 9B**). Esta vacuna usa como adyuvante hidróxido de aluminio (Yang *et al.*, 2021).



**Figura 9. A.** Esquema de mecanismo de expresión de la proteína S recombinante del SARS-CoV-2 en el sistema de “baculovirus – células de insecto” para producir vacunas de subunidades proteicas. Los baculovirus recombinantes, cuyo genoma contiene el gen de la proteína S, infectan a las células de insecto SF y su genoma se transporta al núcleo. Los ARNm generados son traducidos en el retículo endoplásmico rugoso (RER) y las proteínas recombinantes liberadas al medio de cultivo. **B.** Esquema de la estructura del dímero RBD de la vacuna RBD-Dimer / Zifivax (Dai *et al.*, 2020). Cada monómero está formado por la secuencia de aminoácidos de la proteína S del SARS-CoV-2 comprendida entre las posiciones arginina 319 y lisina 537, que incluye el dominio RBD. El péptido señal dirige la expresión del dímero hacia el RER. Los monómeros están unidos entre si por un puente disulfuro intermolecular y el enlace covalente entre el extremo amino terminal (N') de una y el carboxilo terminal (C') de la otra. La parte coloreada en rojo muestra la zona de interacción entre el monómero RBD y el receptor ACE-2 (imagen modificada de Valdes-Balbin *et al.*, 2021, reproducida bajo licencia Creative Commons).

La inmunización con la vacuna RBD-dimer, cuyo protocolo incluye tres dosis intramusculares, separadas por 30 días, induce anticuerpos neutralizantes contra las principales variantes de preocupación del SARS-CoV-2 (alfa, B.1.1.7; beta, B.1.351, gamma, P.1 y delta, B.1.617.2) (Zaho *et al.*, 2021). Los resultados en animales de las vacunas Vidprevtyn (Francica *et al.*, 2021) y NVX-CoV2373 (Tian *et al.*, 2021), así como de esta última en humanos (Keech *et al.*, 2020), demostraron que inducían respuestas inmunológicas protectoras.

La ventaja de la producción barata de las vacunas de subunidades proteicas y de su estabilidad se ve contrarrestada por las dificultades de asegurar la

cantidad de proteína antígeno producida y la homogeneidad entre lotes de producción. Así, un informe del ensayo clínico en fase I / II de Vidprevtyn (dos dosis separadas por 21 días), que resultó fallido por los bajos títulos de anticuerpos neutralizantes, atribuyó el problema a una baja concentración de la proteína antígeno en el preparado (Goepfert *et al.*, 2021).

#### Vacunas de partículas semejantes a virus

Dado que en el momento de redactar esta revisión no había ninguna vacuna de este tipo autorizada para su uso contra la COVID-19, aunque sí en ensayos clínicos (**Fig. 3**), solamente reseñaremos algunos aspectos importantes de ellas.

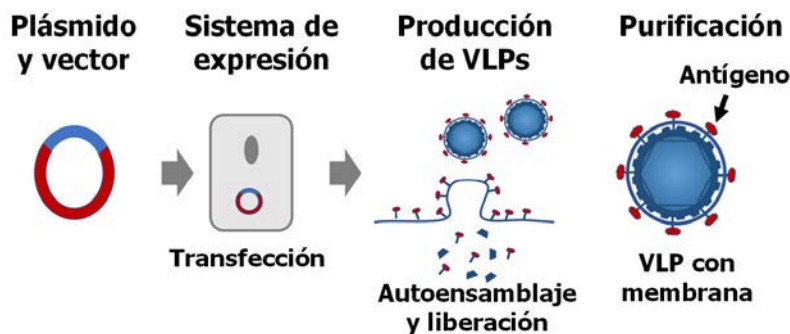
Las partículas semejantes a virus (VLP, *virus-like particles*) son estructuras multiméricas, desnudas o rodeadas de membrana, formadas por múltiples monómeros de glucoproteínas de tipo capsómero viral, que se autoensamblan en estructuras poliédricas semejantes a virus (**Fig. 10**), pero que carecen de material genómico (Nooraei *et al.*, 2021). Las VLPs pueden obtenerse de diferentes sistemas de expresión de glucoproteínas virales, incluyendo cultivos de celulares de mamífero o de insecto, bacterianos, así como en plantas (Rosales-Mendoza *et al.*, 2020; Nooraei *et al.*, 2021). Se utilizan sistemas de transformación de las células con vectores apropiados, que portan plásmidos conteniendo los genes para las proteínas (generalmente, poliproteínas) de la cápsida de la VLP y los genes de la proteína que interesa obtener.

Las vacunas constituidas por VLPs que contienen glucoproteínas virales son altamente inmunogénicas (D'Aoust *et al.*, 2010) y se han desarrollado numerosas vacunas candidatas contra diferentes enfermedades infecciosas (Nooraei *et al.*, 2021).

En el caso de la COVID-19, la vacuna candidata CoVLP (Medicago) (Gobeil *et al.*, 2021; Ward *et al.*, 2021) se encuentra en las fases II/III de ensayo clínico (NCT04636697). Las VLPs de esta vacuna poseen membrana y su estructura, exponiendo en la superficie una corona de la proteína S, se asemeja a la de los viriones del SARS-CoV-2 (**Fig. 10**). Las VLPs de esta vacuna se expresan en la planta *Nicotiana benthamiana* de VLPs y la proteína antígeno incluye la proteína S completa, con modificaciones semejantes a las descritas para las vacunas de ARNm (**Fig. 7**), pero en la que también se sustituye el péptido señal del coronavirus por uno de plantas y los dominios de transmembrana y citoplásmico de la proteína S por los del virus de la gripe H5 A/Indonesia (D'Aoust *et al.*, 2010).

La formulación de la vacuna CoVLP, utilizada en las fases II/III del ensayo clínico (Gobeil *et al.*, 2021), es una emulsión de aceite en agua de las VLPs con el adyuvante Aso3 (GlaxoSmithKline), que contiene  $\alpha$ -tocoferol y esqualeno. La pauta de administración es de dos dosis intramusculares, separadas por 21 días. Los estudios experimentales en animales (Ward *et al.*, 2021) y en la fase II del ensayo clínico (Gobeil *et al.*, 2021) demuestran que esta vacuna es inmunogénica, que induce anticuerpos neutralizantes y que tiene pocos efectos secundarios en humanos, pero aún no hay datos de eficacia.





**Figura 10.** Producción de VLPs con membrana para la vacuna CoVLP (Medicago). Los plásmidos contienen las secuencias de las proteínas de la cápsida viral y de la proteína S del SARS-CoV-2, para tranfectar las células del sistema de expresión (*N. benthamiana*). Las células sintetizan las proteínas de la cápsida y de la proteína S, que se autoensamblan de forma que la proteína S se expresa en la membrana. Las VLPs se liberan al medio externo, de donde son purificadas (imagen modificada de Ong *et al.*, 2017, reproducida bajo licencia Creative Commons).

Las ventajas del uso de vacunas de VLPs residen en que concentran el antígeno en su superficie y lo muestran de forma similar a como sucede en el virus patógeno, lo que facilita su captura por células presentadoras de antígenos (Nooraei *et al.*, 2021). Por otra parte, no son infecciosas, lo que las hace seguras, pero no simulan una infección real y necesitan de adyuvantes.

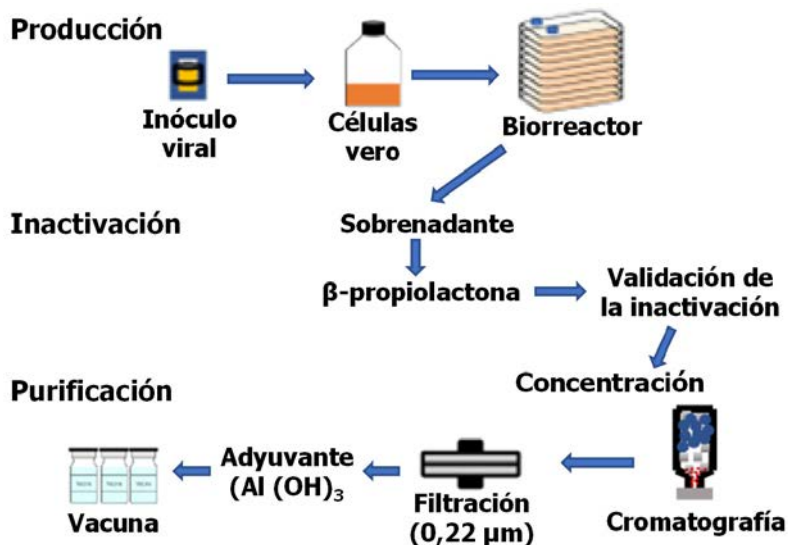
### Vacunas clásicas

Actualmente, de las producidas por tecnologías clásicas, solo están en uso vacunas inactivadas contra la COVID-19 como, por ejemplo, las vacunas BBIBP-CorV (Sinopharm) y CoronaVac (Sinovac Life Sciences Co., Ltd) (**Fig. 3**). Estas vacunas están formadas por viriones obtenidos en cultivos celulares e inactivados y formuladas con adyuvantes (**Fig. 11**).

La vacuna BBIBP-CorV se produce en cultivos de la línea celular Vero (de riñón de mono), infectada con la cepa HBo2 del SARS-CoV-2, procedente del aislado original de Wuhan (Wang *et al.*, 2020a). Los viriones se recogen del medio de cultivo y son inactivados por tratamiento con  $\beta$ -propiolactona y en la formulación final se incluye hidróxido de aluminio como adyuvante.

La elección de la línea celular Vero para producir la vacuna BBIBP-CorV se fundamenta en que estas células son competentes para la replicación del SARS-CoV-2 y en que esta línea está certificada por la OMS y muchas agencias del medicamento para la producción de vacunas virales (Barrett *et al.*, 2009).

Su pauta de administración es de dos dosis, separadas por 21 días, cada dosis de 0,5 mL conteniendo 4  $\mu$ g del producto inactivado. En un ensayo clínico en fase II, que incluía personas de más de 60 años, se demostró que la vacuna inducía anticuerpos neutralizantes en el 100 % de los participantes vacunados (Xia *et al.*, 2020), mientras que los efectos secundarios fueron leves.



**Figura 11.** Producción de vacunas inactivadas contra la COVID-19. Un frasco de cultivo de células Vero es inoculado con una muestra del SARS-CoV-2, para obtener un número suficiente de viriones. Estos se utilizan para amplificar la producción un biorreactor, que también contiene células Vero. El sobrenadante del biorreactor se recoge y los viriones se inactivan por tratamiento con  $\beta$ -propiolactona. Tras comprobar que los viriones están inactivados, estos se concentran por cromatografía y ultrafiltración. Finalmente, la vacuna se formula añadiendo el adyuvante (hidróxido de aluminio). Imagen modificada de Gao *et al.*, 2020, reproducida bajo licencia Creative Commons).

En el documento de autorización de la OMS, con datos de ensayos clínicos en fase III, la vacuna BBIBP-CorV tiene una eficacia global contra la COVID-19 sintomática del 78,1 %, pero no hay datos de eficacia contra la COVID-19 grave (página web [WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\\_recommendation/BIBP/background/2021.1](https://www.who.int/publications/m/item/2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BIBP-background-2021.1)).

La vacuna CoronaVac (Sinovac) es semejante a la anterior (Gao *et al.*, 2020), está también aprobada por la OMS y según su informe, tras la vacunación con dos dosis separadas por 14 días, la eficacia contra la COVID-19 sintomática fue desde el 49,6 % al 67 % y del 95 % al 100 % para la COVID-19 grave (página web [WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\\_recommendation/Sinovac-CoronaVac/background/2021.1](https://www.who.int/publications/m/item/2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Sinovac-CoronaVac-background-2021.1)).

Dado que la eficacia real contra la COVID-19 grave y, sobre todo, la duración de la inmunidad protectora de este tipo de vacunas, son inciertas (Mallapaty, 2021), así como por motivos regulatorios de la calidad de producción, en la UE y Estados Unidos no hay ninguna vacuna inactivada autorizada, aunque la EMA estaba evaluando la vacuna CoronaVac en el momento de redactar esta revisión.

No obstante, la tecnología para la producción de este tipo de vacunas ya estaba muy consolidada, lo que permitió iniciar pronto su producción en China tras la declaración de la pandemia. Probablemente por este motivo y porque son relativamente baratas de producir y fáciles de conservar y distribuir han recibido

la autorización de la OMS y son de uso muy extendido en países asiáticos, africanos y sudamericanos (Mallapaty, 2021).

Respecto a las vacunas atenuadas, en las que se ha modificado la virulencia del virus para que, siendo infectivo, no cause enfermedad, hasta este momento solo había una (COVI-VAC, Codagenix, Inc.) contra la COVID-19 que estuviera en la fase I de ensayo clínico (**Fig. 3**).

Clásicamente, la atenuación de las vacunas virales se ha realizado por pases sucesivos en cultivos celulares, seleccionando aquellos viriones que, manteniendo la capacidad infectiva, muestran una menor virulencia (Okamura y Ebina, 2021). En el caso de la vacuna COVI-VAC se han utilizado técnicas de Ingeniería Genética para la atenuación del SARS-CoV-2, por el método de “desoptimización de pares de codones” (Wang *et al.*, 2021), consistente en la introducción de mutaciones puntuales aleatorias en el genoma del virus. Estos virus mutados mantienen la expresión y estructura de las proteínas virales (y por tanto la capacidad infecciosa del virus y la antigenicidad), pero sus ARNm son defectuosos, lo que lleva a que su expresión disminuya y tengan una vida media corta, lo que reduce la síntesis de proteínas virales. En definitiva, a que se atenúe la virulencia (Groenke *et al.*, 2020).

Actualmente, esta vacuna COVI-VAC está en fase I de ensayo clínico (NCT04619628), siendo administrada por vía nasal, sin que se hayan publicado todavía resultados.

Aunque las vacunas atenuadas son, teóricamente, las que mejores respuestas inmunitarias y protectoras podrían inducir, su uso está muy restringido por el riesgo de reversión de la virulencia. Incluso en el caso de las vacunas atenuadas por desoptimización de pares de codones se han descrito casos de reversión por complementación con genomas del virus silvestre (Le Nouën *et al.*, 2021). Por ello, es poco probable que se autoricen para uso masivo contra la COVID-19.

### **Impacto sanitario**

A mediados de octubre de 2021, según la base de datos de la web *Our World in Data*, se habían administrado en el mundo más de 6.000 millones de dosis. Un seguimiento, casi en tiempo real, de este parámetro puede realizarse en la dirección la web de *Our World in Data: Coronavirus Pandemic (COVID-19)*, así como del número de personas totalmente vacunadas, que en esas mismas fechas ascendían a 2.860 millones.

Ya nadie pone en duda que, en los países con altas tasas de vacunación, las vacunas autorizadas contra la COVID-19 han permitido mitigar, en un periodo de tiempo que no parecía posible, la enorme crisis sanitaria, social y económica que esta pandemia ha causado. Las razones sanitarias del éxito de las vacunas son varias, pero cabe destacar las siguientes:

1. Las vacunas aprobadas, aún por vía de urgencia, por la OMS y las agencias del medicamento de muchos países con sistemas garantistas de su calidad y eficacia, basados en el conocimiento científico y en contraste entre las opiniones de expertos, son seguras y efectivas.

Su desarrollo, a través de las distintas fases de los ensayos clínicos y de seguimiento de su seguridad, comparando el efecto de la vacuna frente a un placebo y de tipo doble ciego (los implicados no conocen quiénes reciben la vacuna o el placebo), garantizan que cumplen esos requisitos (por ejemplo, los establecidos por la EMA: página web *COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring*).

A nivel poblacional, los beneficios de la aplicación masiva de las vacunas autorizadas superan con creces los riesgos asociados a los efectos secundarios que, como sucede con todos los medicamentos, son inevitables y su severidad está asociada a tipologías individuales. En una pandemia como la actual, las vacunas son, fundamentalmente, un método de protección de la Salud Pública, pero también individual. Así, el establecimiento de programas de farmacovigilancia sirve para identificar aquellos efectos secundarios graves que puedan originar y tomar las medidas correctoras, que pueden ir desde modificar las pautas de vacunación y los grupos de población a los que se les puede administrar, hasta la retirada de la vacuna (Di Pasquale *et al.*, 2016).

La información actualizada de los efectos secundarios atribuibles a las vacunas contra la COVID-19 es pública y se puede consultar en las webs de las agencias del medicamento de los diferentes países (por ejemplo, en el caso de la página de la EMA: *Safety of COVID-19 vaccines*).

2. La mayoría de las vacunas en uso son efectivas contra las variantes de preocupación (VOCs, *variants of concern*) hasta ahora detectadas. La **Tabla 3**, tomada de Tao *et al.* (2021), recoge datos disponibles de efectividad de las principales vacunas contra las variantes circulantes.

**Tabla 3.** Eficacia de las vacunas para prevenir la COVID-19 sintomática por infección con variantes de preocupación del SARS-CoV-2

Variantes	Comirnaty (Pfizer)	Vaxzevria (AstraZeneca)	Ad26.COV2.S (Janssen)	CoronaVac (Sinovac)
Aislado original de Wuhan (A1)	95 %	70 %	72 %	51 %
Alfa	92 % - 97 %	66 % - 81 %	86 %	s.d.
Beta	75 %	10 %*	51 %	s.d.
Gamma	s.d.	s.d.	s.d.	42%
Delta	83 % - 88 %	60 % - 61 %	s.d.	s.d.

\* El 10 % de efectividad de la vacuna Vaxzevria contra la variante beta se encontró en un ensayo en el que se utilizó una dosis baja de la vacuna. Fuente de los datos: Tao *et al.*, 2021. s.d.: sin datos.

El mantenimiento de la efectividad contra las VOCs es debido a que: i) la neutralización de los anticuerpos generados no solo depende de los que bloquean la unión RBD – receptor ACE-2. Otras especificidades antigénicas de los anticuerpos también tienen efectos antivirales, bloqueando, por ejemplo, la exposición del péptido fusión. Además, el bloqueo y eliminación del virus también se realizan por otras funciones ejercidas por los anticuerpos, como por ejemplo lo de su región Fc (fracción cristalizable), que incluyen



la activación de la actividad citolítica del complemento y la citotoxicidad y fagocitosis mediadas por anticuerpos (Van Erp *et al.*, 2019); ii) la actividad de la inmunidad adquirida celular, en la que las células-Th de memoria colaboran para la formación de los centros germinales, en los que se generan células plasmáticas de vida media larga que producen “mejores” anticuerpos, mientras que un número incrementado de las células-Tc eliminan a las células infectadas, independientemente de la variante del SARS-CoV-2 de que se trate (Geers *et al.*, 2021; Tarke *et al.*, 2021).

3. El decaimiento a lo largo del tiempo posvacunación de los títulos de anticuerpos neutralizantes, que se ha observado para todas las vacunas, no tiene una correlación directa con el grado de protección frente a la COVID-19 sintomática y grave, aunque sí con la infección leve (Antonelli *et al.*, 2021). Ese decaimiento es un efecto normal tras la aplicación de la mayoría de las vacunas y la protección depende de la permanencia de las poblaciones de células-B y -T de memoria de los centros germinales, que puede prolongarse durante años, y cuya presencia se ha detectado tras la vacunación contra la COVID-19 con la vacuna de ARNm Comirnaty (Turner *et al.*, 2021).

Una preocupación creciente, relacionada con lo expuesto en el párrafo anterior, es la necesidad o no de proporcionar dosis de recuerdo (*booster doses*) o de incluir una dosis adicional en los protocolos establecidos para las diferentes vacunas, a fin de evitar las infecciones en los vacunados (Krause *et al.*, 2021; página web *WHO Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination*).

Lo cierto es que las infecciones en la mayoría de los vacunados, cuyo sistema inmunitario no está comprometido, causan una COVID-19 asintomática o leve (Antonelli *et al.*, 2021). Por ello, la OMS ha recomendado que la pauta de las vacunas inactivadas CoronaVac y BBIBP-CorV, que presentan menor eficacia, incluya una tercera dosis adicional y que se administren dosis de recuerdo a las personas inmunocomprometidas, particularmente las mayores de 60 años (página web *WHO SAGE October 2021 meeting highlights*). Pero en ese mismo documento la OMS recomienda que, mientras que la necesidad de dosis de recuerdo de otras vacunas para la población general siga en estudio, se priorice la extensión de las vacunas entre las poblaciones no vacunadas.

Como perspectivas futuras, a corto y medio plazo, se plantean dos necesidades. Primero, desarrollar vacunas más eficaces, adaptadas a las variantes de preocupación actuales y que puedan aparecer. En este caso, las vacunas de ácidos nucleicos y las de vectores virales son las herramientas más apropiadas, puesto que el diseño y fabricación de esas vacunas es mucho más rápido y sencillo. Así, ya se encuentran en ensayos clínicos la modificación AZD2816 (Spencer *et al.*, 2021) de la vacuna Vaxzevria (AstraZeneca, adenovirus ChAdOx1) y la modificación RNAm-1273.211 (Choi *et al.*, 2021) de la vacuna Spikevax (Moderna), ambas conteniendo secuencias que codifican para las mutaciones de la variante beta (B.1.351) del SARS-CoV-2. En segundo lugar, desarrollar vacunas que provean inmunidad esterilizante, es decir, aquella que impide la entrada del virus al

organismo, bloqueándolo a través de la inmunidad mucosa. Hasta el momento, no hay estudios que indiquen que alguna de las vacunas autorizadas contra la COVID-19 sea capaz de inducir una respuesta inmunitaria mucosa potente (Russell *et al.*, 2020). Las esperanzas están puestas en las vacunas que puedan administrarse vía orofaríngea o nasal (Travis *et al.*, 2020), tanto de ácidos nucleicos como de vectores virales.

### Impacto científico

La pandemia de COVID-19 ha provocado un profundo cambio en el mundo científico, que ha permitido el desarrollo acelerado y la disponibilidad de test de detección del SARS-CoV-2 por métodos de Biología Molecular y de las vacunas contra la COVID-19.

El más notable, a mi parecer, es la implantación generalizada de la colaboración internacional entre laboratorios de investigación, siguiendo el modelo de “Ciencia abierta”. Por una parte, a través de la Publicación en Abierto (*Open Access*) de los resultados, tanto en la forma de publicaciones en revistas científicas y médicas “tradicionales”, con revisión por pares, como en repositorios de (pre)publicaciones no revisadas (por ejemplo, todos los artículos científicos referenciados en esta revisión se pueden consultar libremente). Y por otra con la creación de redes científicas para la colaboración en proyectos y para compartir datos, técnicas, programas informáticos y otras herramientas “en directo”.

Ejemplos de colaboración en el modelo de Ciencia Abierta, aplicados a la COVID-19, pueden consultarse en la página *Open Science Coronavirus Collection* de la web SPARC (*Scholarly Publishing and Academic Resources Coalition*) Europa. También, recursos colaborativos público-privados abiertos y existentes antes de la pandemia, como GISAID (<https://www.gisaid.org/>), dedicado inicialmente al seguimiento de virus gripales, establecieron secciones para las variantes del SARS-CoV-2 y dieron lugar a plataformas de análisis y seguimiento de sus mutaciones (Nextstrain, <https://nextstrain.org/>).

En segundo lugar, se encuentra la cooperación entre gobiernos y empresas, que se establecieron con el fin de financiar las últimas fases de desarrollo de las vacunas candidatas, particularmente los ensayos clínicos en fases II y III, y el establecimiento de las fábricas de producción. La operación *Warp Speed* del gobierno estadounidense (Slaoui y Hepburn, 2020) o los programas de I+D de la UE para el desarrollo de vacunas contra la COVID-19 (web *EU Vaccines*), que han invertido miles de millones de euros en esa colaboración, son demostrativos del efecto tan beneficioso que la inversión en Ciencia y Tecnología puede tener.

Y es que, realmente, las vacunas de nuevas tecnologías (de ácidos nucleicos y de vectores virales recombinantes) ya existían antes del inicio de la pandemia de COVID-19. Por ejemplo, las bases de conocimiento, métodos y ensayos preclínicos de vacunas de ADN y de ARNm se establecieron en las últimas décadas del siglo XX (Hobernik y Bros, 2018; Dolgin, 2021). Tras las epidemias de SARS y de MERS, se realizaron ensayos clínicos en fase I en humanos con vacunas de esos tipos y se habían aprobado algunas vacunas veterinarias (Afrough *et al.*, 2019).

Pero fue la falta de previsión de los gobiernos, que desoyeron las advertencias emitidas por la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) sobre la posibilidad real de tener que afrontar una pandemia viral (Røttingen *et al.*, 2017), y la pusilanimidad de las agencias de regulatorias frente al uso de las herramientas de la Biotecnología, particularmente el miedo a los organismos modificados genéticamente y a la palabra “transgénico”, las que habían evitado su completo desarrollo. Solo la urgente necesidad de detener la pandemia de COVID-19 desbloqueó la autorización para la aplicación de estos nuevos tipos de vacunas antiinfecciosas en humanos.

El impacto que esas medidas ha tenido en el conocimiento sobre el SARS-CoV-2, las respuestas inmunitarias contra este patógeno y el desarrollo de las vacunas contra la COVID-19 se resume en la publicación de Carvalho *et al.*, 2021: desde la secuenciación del genoma del aislado original de Wuhan hasta la autorización de uso de las primeras vacunas pasaron solamente 12 meses.

### **Impacto social**

El impacto de la pandemia de COVID-19 en la sociedad, tanto sanitario como económico, con los cambios que ello ha supuesto en el modelo de vida cotidiana, que la mayoría de ciudadanos de los países desarrollados teníamos por “normal”, ha llevado a un nivel de concienciación sin precedentes sobre la importancia de la Ciencia y de la inversión en I+D.

En particular, el desarrollo y aplicación de las vacunas de nuevas tecnologías contra la COVID-19 ha sido seguido, a través de numerosos programas divulgativos en los medios de comunicación y en las redes sociales, por una mayoría de los ciudadanos de los países occidentales. Y ello ha repercutido en el conocimiento que los ciudadanos han adquirido en el campo de la Vacunología, de forma que ya no resulta tan sorprendente oír hablar a personas no iniciadas acerca de tipos de vacunas, ensayos clínicos y sus fases, ARNs, células-B y -T, anticuerpos...

La masiva aceptación de las nuevas vacunas contra la COVID-19 (Lobera y Cabrera, 2021) revela una amplia confianza en el trabajo científico y médico en esta pandemia. Pero es muy posible que, también, haya cambiado la percepción pública que se tenía frente a la Biotecnología y sus aplicaciones (Woźniak *et al.*, 2021). No obstante, se mantiene un porcentaje significativo de personas con ideologías conspirativas (negacionistas) frente a la pandemia o antivacunas. Estas ideologías no son nuevas, pero ahora se ven amplificadas a través de las redes sociales y, en la mayoría de los casos, esconden posiciones políticas o económicas (Ortiz-Sánchez *et al.*, 2020).

Solamente una adecuada divulgación, con implicación de médicos y científicos expertos, que dé a conocer los métodos y precauciones regulatorias que se toman para la aprobación de las vacunas, incluso para las que se autorizan por motivos de urgencia, como todavía sucede en la mayoría de la aprobadas contra la COVID-19, podrá mantener el alto nivel de aceptación pública de la vacunación (Bahri y Castillon Melero, 2018).

## Bibliografía

- Afrough, B., Dowall, S. y Hewson, R., 2019. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. *Clinical and experimental immunology*, 196: 157–166.
- Alhashimi, M., Elkashif, A., Sayedahmed, E. E. y Mittal, S. K., 2021. Nonhuman adenoviral vector-based platforms and their utility in designing next generation of vaccines for infectious diseases. *Viruses*, 13: 1493.
- Antonelli, M., Penfold, R. S., Merino, J., Sudre, C. H. *et al.*, 2021. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet*, S1473-3099(21)00460-6.
- Atasheva, S. y Shayakhmetov, D. M., 2016. Adenovirus sensing by the immune system. *Current opinion in virology*, 21: 109–113.
- Bahri, P. y Castellon Melero, M., 2018. Listen to the public and fulfil their information interests - translating vaccine communication research findings into guidance for regulators. *British journal of clinical pharmacology*, 84: 1696–1705.
- Barrett, P. N., Mundt, W., Kistner, O. y Howard, M. K., 2009. Vero cell platform in vaccine production: moving towards cell culture-based viral vaccines. *Expert review of vaccines*, 8: 607–618.
- Beljelarskaya S. N., 2011. Baculovirus expression systems for production of recombinant proteins in insect and mammalian cells. *Molecular biology*, 45: 123–138.
- Berger, I. y Schaffitzel, C., 2020. The SARS-CoV-2 spike protein: balancing stability and infectivity. *Cell research* 30: 1059–1060.
- Bestle, D., Heindl, M. R., Limburg, H., Van Lam van, T. *et al.*, 2020. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life science alliance*, 3: e202000786.
- Bettini, E. y Locci, M., 2021. SARS-CoV-2 RNAm Vaccines: Immunological mechanism and beyond. *Vaccines* 9: 147.
- Bode, C., Zhao, G., Steinhagen, F., Kinjo, T. y Klinman, D. M., 2011. CpG ADN as a vaccine adjuvant. *Expert review of vaccines*, 10: 499–511.
- Bos, R., Rutten, L., van der Lubbe, J., Bakkers, M., Hardenberg, G. *et al.*, 2020. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *NPJ vaccines*, 5: 91.
- Buschmann, M. D., Carrasco, M. J., Alishetty, S., Paige, M. *et al.*, 2021. Nanomaterial delivery systems for RNAm vaccines. *Vaccines*, 9: 65.
- Cai, Y., Zhang, J., Xiao, T., Peng, H., Sterling, S. M. *et al.*, 2020. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. *Science*, 369: 1586–1592.
- Callaway, E., 2020. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*, 580: 576–577.
- Carvalho, T., Krammer, F. y Iwasaki, A., 2021. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nature reviews. Immunology*, 21: 245–256.
- Carty, M., Guy, C. y Bowie, A. G., 2021. Detection of Viral Infections by Innate Immunity. *Biochemical pharmacology*, 183: 114316.
- Chavda, V. P., Vora, L. K., Pandya, A. K. y Patravale, V. B., 2021. Intranasal vaccines for SARS-CoV-2: From challenges to potential in COVID-19 management. *Drug discovery today*, S1359-6446:00331-7.



- Choi, A., Koch, M., Wu, K., Chu, L., Ma, L. *et al.*, 2021. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant RNAm vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. *Nature medicine*, 27: 2025–2031.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020. The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*, 5: 536–544.
- Dai, L., Zheng, T., Xu, K., Han, Y. *et al.*, 2020. A universal design of Betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. *Cell*, 182: 722–733.e11.
- D'Aoust, M. A., Couture, M. M., Charland, N., Trépanier, S. *et al.*, 2010. The production of hemagglutinin-based virus-like particles in plants: a rapid, efficient and safe response to pandemic influenza. *Plant biotechnology journal*, 8: 607–619.
- Dey, A., Chozhavel Rajanathan, T. M., Chandra, H., Pericherla, H. *et al.*, 2021. Immunogenic potential of ADN vaccine candidate, ZyCoV-D against SARS-CoV-2 in animal models. *Vaccine*, 39: 4108–4116.
- Del Giudice, G., Rappuoli, R. y Didierlaurent, A. M., 2018. Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. *Seminars in immunology*, 39: 14–21.
- Di Pasquale, A., Bonanni, P., Garçon, N., Stanberry, L. R. *et al.*, 2016. Vaccine safety evaluation: Practical aspects in assessing benefits and risks. *Vaccine*, 34: 6672–6680.
- Dolgin, E. 2021. The tangled history of RNAm vaccines. *Nature*, 597: 318–324.
- Fomsgaard, A. y Liu, M. A., 2021. The key role of nucleic acid vaccines for one health. *Viruses*, 13: 258.
- Formica, N., Mallory, R., Albert, G., Robinson, M. *et al.*, 2021. Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: A phase 2 randomized placebo-controlled trial. *PLoS medicine*, 18: e1003769.
- Francica, J. R., Flynn, B. J., Foulds, K. E., Noe, A. T. *et al.*, 2021. Vaccination with SARS-CoV-2 spike protein and AS03 adjuvant induces rapid anamnestic antibodies in the lung and protects against virus challenge in nonhuman primates. *bioRxiv*, 2021.03.02.433390.
- Gallardo, J., Pérez-Illana, M., Martín-González, N. y San Martín, C., 2021. Adenovirus structure: What is new? *International journal of molecular sciences*, 22: 5240.
- Gao, Q., Bao, L., Mao, H., Wang, L. *et al.*, 2020. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, 369: 77–81.
- García-Arriaza, J., Garaigorta, U., Pérez, P., Lázaro-Frías, A. *et al.*, 2021. COVID-19 vaccine candidates based on modified vaccinia virus Ankara expressing the SARS-CoV-2 spike induce robust T- and B-cell immune responses and full efficacy in mice. *Journal of virology*, 95: e02260-20.
- Geers, D., Shamier, M. C., Bogers, S., den Hartog, G. *et al.*, 2021. SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T-cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccinees. *Science immunology*, 6: eabj1750.
- Gobeil, P., Pillet, S., Séguin, A., Boulay, I., Mahmood, A. *et al.*, 2021. Interim report of a phase 2 randomized trial of a plant-produced virus-like particle vaccine for Covid-19 in healthy adults aged 18–64 and older adults aged 65 and older. *medRxiv*, 2021.05.14.21257248.

- Goepfert, P. A., Fu, B., Chabanon, A. L., Bonaparte, M. I., Davis. *et al.*, 2021. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine formulations in healthy adults: interim results of a randomised, placebo-controlled, phase 1-2, dose-ranging study. *The Lancet. Infectious diseases*, 21: 1257–1270.
- Groenke, N., Trimpert, J., Merz, S., Conradie, A. M. *et al.*, 2020. Mechanism of virus attenuation by codon pair deoptimization. *Cell reports*, 31: 107586.
- Hobernik, D. y Bros, M., 2018. ADN vaccines-how far from clinical use? *International journal of molecular sciences*, 19: 3605.
- Karikó, K., Muramatsu, H., Welsh, F.A., Ludwig, J. *et al.*, 2008. Incorporation of pseudouridine into RNAm yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological Stability. *Molecular Therapy*, 16: 1833–1840.
- Keech, C., Albert, G., Cho, I., Robertson, A. *et al.*, 2020. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *The New England journal of medicine*, 383: 2320–2332.
- Krause, P. R., Fleming, T. R., Peto, R., Longini, I. M. *et al.*, 2021. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *Lancet*, 398: 1377–1380.
- Le Nouën, C., McCarty, T. yang, L., Brown, M. *et al.*, 2021. Rescue of codon-pair deoptimized respiratory syncytial virus by the emergence of genomes with very large internal deletions that complemented replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118: e2020969118.
- Lobera, J. y Cabrera, P., 2021. Evolución de la percepción social de aspectos científicos de la COVID-19 (julio 2020 – enero 2021). Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología, FECYT, 2021. E-nipo: 831210196.
- Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Zubkova, O. V., Tukhvatulin, A. I. *et al.*, 2020. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*, 396: 887–897.
- Lundstrom, K., Barh, D., Uhal, B. D., Takayama, K. *et al.*, 2021. COVID-19 Vaccines and thrombosis-roadblock or dead-end street? *Biomolecules*, 11: 1020.
- Maginnis M. S., 2018. Virus-Receptor interactions: The key to cellular invasion. *Journal of molecular biology*, 430: 2590–2611.
- Mallapaty, S., 2021: China's COVID vaccines have been crucial – now immunity is waning. *Nature*, 598: 398-399.
- Momin, T., Kansagra, K., Patel, H., Sharma, S. *et al.*, 2021. Safety and Immunogenicity of a ADN SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): Results of an open-label, non-randomized phase I part of phase I/II clinical study by intradermal route in healthy subjects in India. *EClinicalMedicine*, 38: 101020.
- Nooraei, S., Bahrulolum, H., Hoseini, Z. S., Katalani, C. *et al.*, 2021. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. *Journal of nanobiotechnology*, 19: 59.
- Okamura, S. y Ebina, H., 2021. Could live attenuated vaccines better control COVID-19? *Vaccine*, 39: 5719–5726.
- Ong, H. K., Tan, W. S. y Ho, K. L., 2017. Virus like particles as a platform for cancer vaccine development. *PeerJ*, 5: e4053.

- Ortiz-Sánchez, E., Velando-Soriano, A., Pradas-Hernández, L., Vargas-Román, K. *et al.*, 2020. Analysis of the anti-vaccine movement in social networks: A systematic review. *International journal of environmental research and public health*, 17: 5394.
- Pardi, N., Hogan, M. J., Naradikian, M. S., Parkhouse, K. *et al.*, 2018. Nucleoside-modified ARNm vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *The journal of experimental medicine*, 215: 1571–1588.
- Rock, K. L., Reits, E. y Neefjes, J., 2016. Present yourself! By MHC class I and MHC class II Molecules. *Trends in immunology*, 37: 724–737.
- Rosales-Mendoza, S., Márquez-Escobar, V. A., González-Ortega, O., Nieto-Gómez, R. y Arévalo-Villalobos, J. I., 2020. What does plant-based vaccine technology offer to the fight against COVID-19? *Vaccines*, 8: 183.
- Røttingen, J. A., Gouglas, D., Feinberg, M., Plotkin, S. *et al.*, 2017. New vaccines against epidemic infectious diseases. *The New England journal of medicine*, 376: 610–613.
- Rubio, P. y Carvajal, A., 2020. Coronavirus. *AmbioCiencias*, 18: 5-18.
- Russell, M. W., Moldoveanu, Z., Ogra, P. L. y Mestecky, J., 2020. Mucosal immunity in COVID-19: A neglected but critical aspect of SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in immunology*, 11: 611337.
- Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V. *et al.*, 2021. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384: 2187–2201.
- Sahin, U., Muik, A., Derhovanessian, E., Vogler, I. *et al.*, 2020. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T<sub>H</sub>1 T cell responses. *Nature*, 586: 594–599.
- Sahin, U., Muik, A., Vogler, I., Derhovanessian, E. *et al.*, 2021. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature*, 595: 572–577.
- Shiver, J. W., Fu, T. M., Chen, L., Casimiro, D. R. *et al.*, 2002. Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective anti-immunodeficiency-virus immunity. *Nature*, 415: 331–335.
- Silveira, M. M., Moreira, G. y Mendonça, M., 2021. ADN vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life sciences*, 267: 118919.
- Slaoui, M. y Hepburn, M., 2020. Developing safe and effective Covid vaccines - operation warp speed's strategy and approach. *The New England journal of medicine*, 383: 1701–1703.
- Spencer, A.J., Morris, S., Ulaszewska, M., Powers, C. *et al.*, 2021. The ChAdOx1 vectored vaccine, AZD2816, induces strong immunogenicity against SARS-CoV-2 Beta (B.1.351) and other variants of concern in preclinical studies. *bioRxiv*, 2021.06.08.447308.
- Swanson, P. A., Padilla, M., Hoyland, W., McGlinchey, K. *et al.*, 2021. AZD1222/ChAdOx1 nCoV-19 vaccination induces a polyfunctional spike protein-specific Th1 response with a diverse TCR repertoire. *Science translational medicine*, eabj7211.
- Tang, T., Bidon, M., Jaimes, J. A., Whittaker, G. R. y Daniel, S., 2020. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral research*, 178: 104792.

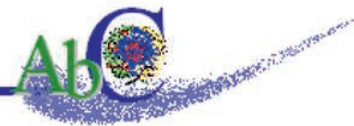
- Tao, K., Tzou, P. L., Nouhin, J., Gupta, R. K. *et al.*, 2021. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nature reviews. Genetics*, 1–17.
- Tarke, A., Sidney, J., Methot, N., Zhang, Y. *et al.*, 2021. Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees. *bioRxiv*, 2021.02.27.433180.
- Tian, J. H., Patel, N., Haupt, R., Zhou, H. *et al.*, 2021. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nature communications*, 12: 372.
- Travis C. R., 2020. As plain as the nose on your face: The case for a nasal (mucosal) route of vaccine administration for Covid-19 disease prevention. *Frontiers in immunology*, 11: 591897.
- Turner, J. S., O'Halloran, J. A., Kalaidina, E., Kim, W. *et al.*, 2021. SARS-CoV-2 RNAm vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*, 596: 109–113.
- Valdes-Balbin, Y., Santana-Mederos, D., Paquet, F., Fernandez, S. *et al.*, 2021. Molecular aspects concerning the use of the SARS-CoV-2 receptor binding domain as a target for preventive vaccines. *ACS central science*, 7: 757–767.
- van Doremalen, N., Lambe, T., Spencer, A., Belij-Rammerstorfer, S. *et al.*, 2020. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*, 586: 578–582.
- van Erp, E. A., Luytjes, W., Ferwerda, G. y van Kasteren, P. B., 2019. Fc-mediated antibody effector functions during respiratory syncytial virus infection and disease. *Frontiers in immunology*, 10: 548.
- Voysey, M., Clemens, S., Madhi, S. A., Weckx, L. Y. *et al.*, 2021. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*, 397: 99–111.
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A. *et al.*, 2020. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181, 281–292.e6.
- Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Deng, W. *et al.*, 2020a. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 182: 713–721.e9.
- Wang, N., Shang, J., Jiang, S. y Du, L., 2020b. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Frontiers in microbiology*, 11: 298.
- Wang, Y. yang, C., Song, Y., Coleman, J. R. *et al.*, 2021. Scalable live-attenuated SARS-CoV-2 vaccine candidate demonstrates preclinical safety and efficacy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118: e2102775118.
- Ward, B. J., Gobeil, P., Séguin, A., Atkins, J., Boulay, I. *et al.*, 2021. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. *Nature medicine*, 27: 1071–1078.
- Woźniak, E., Tyczewska, A. y Twardowski, T., 2021. A shift towards biotechnology: Social opinion in the EU. *Trends in biotechnology*, 39: 214–218.
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A. *et al.*, 2020. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367: 1260–1263.



- Wu, F., Zhao, S. yu, B., Chen, Y. M. *et al.*, 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579: 265–269.
- Xia, S., Duan, K., Zhang, Y., Zhao, D. *et al.*, 2020. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: Interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA*, 324: 951–960.
- Yang, S., Li, Y., Dai, L., Wang, J., He, P. *et al.*, 2021. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *The Lancet. Infectious diseases*, 21: 1107–1119.
- Zhao, X., Zheng, A., Li, D., Zhang, R. *et al.*, 2021. Neutralisation of ZF2001-elicited antisera to SARS-CoV-2 variants. *The Lancet. Microbe*, 2: e494.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X. *et al.*, 2012. PAMPs and DAMPs: signal os that spur autophagy and immunity. *Immunological reviews*, 249: 158–175.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X. *et al.*, 2020a. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, 382: 727–733.
- Zhu, F. C., Li, Y. H., Guan, X. H., Hou, L. H. *et al.*, 2020b. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*, 395: 1845–1854.

### Páginas web consultadas

- Covid19 vaccine tracker. © 2021 McGill COVID19 Vaccine Tracker Team: <https://covid19.trackvaccines.org> (acceso 17/10/2021).
- EMA - Ad26.COV2.s: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf) (acceso 18-10-2021).
- EMA - COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring> (acceso 18-10-2021).
- EMA - Safety of COVID-19 vaccines: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines> (acceso 18-10-2021).
- EMA starts rolling review of COVID-19 vaccine Vidprevtyn: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-covid-19-vaccine-vidprevtyn> (acceso 15-10-2021).
- EU Vaccines: [https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/coronavirus-research-and-innovation/vaccines\\_en](https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/coronavirus-research-and-innovation/vaccines_en) (acceso 15-09-2021).
- EMA - Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) EPAR - Product information: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf) (acceso 15/09/2021).



- FDA - VRBPAC informe sobre la vacuna BNT162b2: <https://www.fda.gov/media/144245/download> (acceso 15/09/2021).
- FDA - VRBPAC informe sobre la vacuna ARNm-1273: <https://www.fda.gov/media/144434/download> (acceso 15/09/2021).
- Indian Central Drugs Standard Control Organization. COVID-19 vaccines approved for Restricted Use in Emergency Situation in the country: [https://cdsco.gov.in/opencms/opencms/system/modules/CDSCO.WEB/elements/download\\_file\\_division.jsp?num\\_id=NzY2OQ==](https://cdsco.gov.in/opencms/opencms/system/modules/CDSCO.WEB/elements/download_file_division.jsp?num_id=NzY2OQ==) (acceso 14/10/2021).
- NCT04636697, Study of a Recombinant Coronavirus-Like Particle COVID-19 Vaccine in Adults: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04636697> (acceso 16/10/2021).
- NCT04619628, Safety and Immunogenicity of COVI-VAC, a Live Attenuated Vaccine Against COVID-19: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04619628> (acceso 15/10/2021).
- Our Word in Data: Coronavirus Pandemic (Covid-19): <https://ourworldindata.org/coronavirus> (acceso: 18/10/2021).
- SPARC (*Scholarly Publishing and Academic Resources Coalition*) Europa: <https://sparseurope.org/coronaopensciencereadsandusecases/> (acceso: 15/09/2021).
- WHO COVID-19 vaccine tracker and landscape: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (acceso 15/10/2021).
- WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/BIBP/background/2021.1: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1346944/retrieve> (acceso 18/10/2021).
- WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/Sinovac-CoronaVac/background/2021.1: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1348684/retrieve> (acceso 18/10/2021).
- WHO SAGE October 2021 meeting highlights: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/october/sage\\_oct2021\\_meetinghighlights.pdf?sfvrsn=3dcae610\\_15](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/october/sage_oct2021_meetinghighlights.pdf?sfvrsn=3dcae610_15) (acceso 18/10/2021).
- WHO Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination: <https://www.who.int/news/item/04-10-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination> (acceso 20/10/2021).

## PONIENDO EN CLARO

### Inhibidores tirosín quinasa en el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado

Alejandro Pérez Vieiros<sup>1</sup>, Paula Fernández-Palanca<sup>2</sup>, José L. Mauriz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduado en Biotecnología por la Universidad de León

<sup>2</sup>Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED) de la Universidad de León y Centro de Investigación Biomedica de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) del Instituto de Salud Carlos III

#### Resumen

El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (CHC) se ha convertido en el tipo de neoplasia más común dentro del cáncer hepático. Este tipo de cáncer presenta una elevada tasa de mortalidad, siendo actualmente el tercer cáncer con mayor mortalidad a nivel mundial. Los receptores tirosín quinasa (RTKs) son glicoproteínas de membrana que participan en la activación de numerosas vías de señalización, relacionadas principalmente con procesos de proliferación, migración, angiogénesis, crecimiento, supervivencia y diferenciación celular. Las vías activadas por RTKs aparecen desreguladas con frecuencia en CHC y contribuyen al desarrollo y progresión tumoral. Por ello, estos receptores se han convertido en importantes dianas para la búsqueda de nuevos tratamientos eficaces frente a este tipo de cáncer. Los inhibidores tirosín quinasa (TKIs) son moléculas que bloquean de forma selectiva la activación de los RTKs. El amplio espectro de acción de estos inhibidores y su demostrada eficacia han llevado a la aprobación de varios TKIs como tratamiento sistémico del CHC en estadio avanzado. No obstante, a pesar de los resultados prometedores obtenidos, en ocasiones el tratamiento fracasa y se desarrolla resistencia a estos TKIs. Por esta razón, se continúa trabajando en la búsqueda de nuevas moléculas que actúen como TKIs más eficaces y seguros.

#### Palabras clave:

hepatocarcinoma, inhibidores tirosín quinasa, receptores tirosín quinasa, terapia sistémica.

#### Introducción

##### Proteínas tirosín quinasa

Las tirosín quinasas (TKs) son enzimas que transfieren grupos  $\gamma$ -fosfato, procedentes de adenosina trifosfato (ATP), hacia residuos de tirosina que forman parte de su sustrato. Estas enzimas pueden aparecer ancladas a la membrana mediante un dominio transmembrana, dando lugar a los receptores tirosín quinasa (RTKs), o pueden aparecer libres en cuyo caso son TKs que no funcionan como receptores (NRTKs) (Smidova *et al.*, 2021).

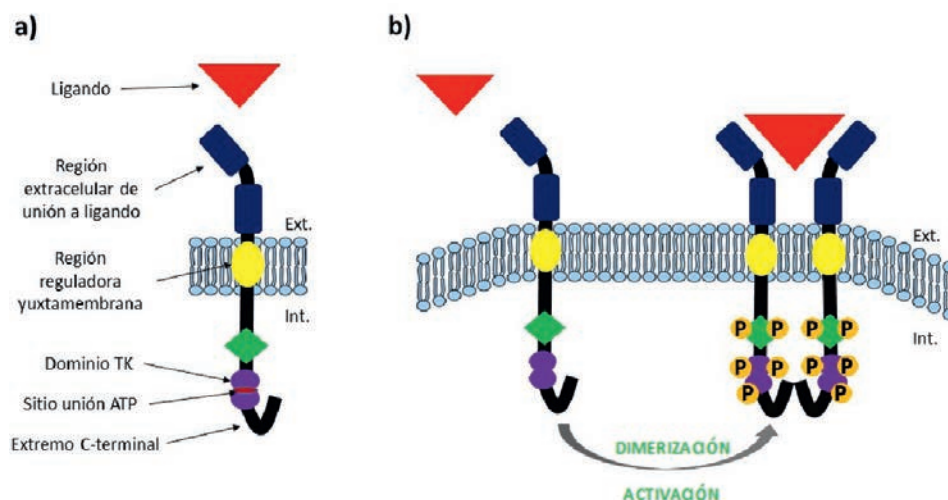
##### Receptores tirosín quinasa

Los RTKs son glicoproteínas situadas en la membrana celular que se encargan de la transducción de señales extracelulares al medio intracelular. Todos presentan una estructura molecular similar (Lemmon y Schlessinger, 2010) (**Figura 1a**):

- Dominio extracelular hidrófilo.
- Dominio transmembrana hidrofóbico.
- Región intracelular o citoplasmática.

El dominio extracelular N-terminal porta la región de unión al ligando y varía en función del ligando específico. El dominio transmembrana posibilita la unión a la membrana lipídica. La región intracelular contiene el dominio proteico TK, dominios reguladores yuxtamembrana y una cola C-terminal (Lemmon y Schlessinger, 2010) (**Figura 1a**).

Los RTKs son receptores específicos de ligando que están inactivos cuando se encuentran en forma de monómeros. Cuando la célula se expone a los ligandos de los receptores, estos ligandos se unen a la región extracelular y provocan la dimerización de los monómeros, dando lugar a los RTKs activos (Lemmon y Schlessinger, 2010; Pottier *et al.*, 2020) (**Figura 1b**).



**Figura 1. (a)** Estructura de un receptor tirosín quinasa. El dominio TK es bilobulado y el sitio de unión del ATP se encuentra entre ambos lóbulos. La región extracelular de unión al ligando presenta un extremo N-terminal. **(b)** Proceso de activación del receptor tirosín quinasa. La unión del ligando provoca la estabilización del dímero, forma activa del RTK, y activa los dominios tirosín quinasa. Los círculos (P) simbolizan los residuos de tirosina fosforilados. Figura de elaboración propia.

Los receptores activos presentan numerosos residuos de tirosina fosforilados que sirven como punto de anclaje para proteínas intracelulares. Estas proteínas presentan dominios como PTB (Dominio de unión a fosfotirosinas) o SH2 (Dominio de homología Src 2), los cuales les permiten unirse a los residuos de tirosina fosforilados presentes en los RTKs, provocando la activación de diferentes cascadas de señalización y respuestas celulares relacionadas con la proliferación, crecimiento, regulación genómica, regulación metabólica, supervivencia o migración (Smidova *et al.*, 2021).

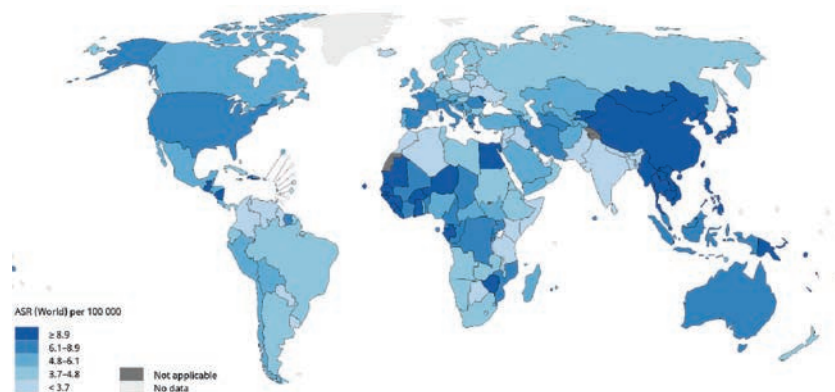
Los inhibidores tirosín quinasa (TKIs) son moléculas de bajo peso molecular que bloquean e impiden la activación de este tipo de receptores.



## Hepatocarcinoma

El cáncer hepático se ha convertido en las últimas décadas en uno de los principales problemas de salud pública en el área de la oncología. El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (CHC) constituye el tipo de neoplasia más común dentro del cáncer hepático primario y se ha convertido en el quinto cáncer con mayor incidencia y el tercero con mayor mortalidad durante el año 2020, provocando 830.180 muertes alrededor de todo el mundo (Llovet *et al.*, 2016).

La incidencia de CHC se distribuye de forma heterogénea en el mundo debido a la distinta prevalencia de los factores de riesgo. La mayor tasa de incidencia se localiza en el Sudeste Asiático y en determinadas regiones del África subsahariana. No obstante, el sur de Europa y el continente americano también son zonas ampliamente afectadas (**Figura 2**) (Cancer Today, 2020).



**Figura 2.** Tasas de incidencia de CHC distribuidas geográficamente en todo el mundo, actualizadas al año 2020. Figura obtenida con GLOBOCAN 2020 *Graph production: IARC* (<http://gco.iarc.fr/today>) World Health Organization.

Los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de CHC son numerosos y diversos. Entre ellos se encuentran la infección por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), el consumo excesivo de alcohol, el tabaco, la hepatitis autoinmune, la hemocromatosis o el déficit en  $\alpha$ 1-antitripsina. La etiología del CHC es compleja y la aparición de este tipo de cáncer depende de muchos factores. Además, el desarrollo de la neoplasia puede derivar de patologías hepáticas previas (Llovet *et al.*, 2016).

El desarrollo de CHC tiene lugar de forma paulatina en un proceso conocido como hepatocarcinogénesis, que consiste en la transformación de hepatocitos sanos en células tumorales (Kanda *et al.*, 2019).

Desde el punto de vista anatómico y/o fisiológico se produce una transición desde el hígado sano al estado cirrótico del órgano. Distintos factores provocan un daño que induce la muerte de hepatocitos. Esta necrosis da lugar a una respuesta inflamatoria en el tejido que conduce a la fibrosis hepática. Si este proceso no se revierte aparece el estado cirrótico, que es irreversible. Posteriormente aparecen nódulos de hepatocitos que se han regenerado y podrán dar lugar al CHC (Llovet *et al.*, 2016).

Desde el punto de vista molecular, el CHC aparece tras la acumulación de una serie de mutaciones o alteraciones en el ADN celular. Cada nódulo presenta distintas combinaciones de mutaciones epigenéticas y genéticas, convirtiéndose en tumores con gran variabilidad. Algunas mutaciones que aparecen con gran frecuencia son las que provocan la inactivación de la ruta p53/retinoblastoma o aquellas alteraciones epigenéticas que afectan a las histonas y a la unión de estas con el ADN. Así mismo, en estos tumores las rutas Wnt/ $\beta$ -catenina, RAS/MAPK y PI3K/mTOR también se encuentran alteradas, en muchos casos debido a mutaciones en RTKs (Ghouri *et al.*, 2017).

Actualmente, debido a la gran variabilidad en los tumores de este tipo de neoplasia, se han diseñado una serie de sistemas basados en algoritmos que tienen en cuenta la variabilidad biológica de los tumores y de los pacientes que resultan útiles para determinar posibles terapias o líneas de actuación para el tratamiento de este tipo de cáncer. El algoritmo o sistema más empleado en todo el mundo es el *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC).

## Objetivos

El objetivo general de este artículo es dilucidar el papel que juegan las proteínas tirosín quinasa en el desarrollo y progresión del CHC, y estudiar cómo los inhibidores de estas proteínas podrían ayudar a frenar la progresión de este tipo de neoplasia. Para dicho fin se propusieron los siguientes objetivos específicos:

Determinar los mecanismos moleculares que implican a las proteínas tirosín quinasa en el desarrollo del cáncer, especialmente en el CHC.

Analizar qué efectos específicos tienen los inhibidores tirosín quinasa sobre sus dianas y los efectos que ejercen sobre el CHC.

Estudiar las posibles aplicaciones clínicas de los inhibidores tirosín quinasa en el tratamiento del CHC, especialmente en estadios avanzados donde los tratamientos clásicos no son eficaces.

## Materiales y métodos

Para alcanzar los objetivos planteados anteriormente se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura reciente. En primer lugar, se empleó el sistema PICOC (*Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Context*) (Centre for reviews and dissemination, 2009) para concretar el ámbito de estudio y para formular la pregunta de investigación. Posteriormente se procedió a la búsqueda bibliográfica. Para ello, se empleó fundamentalmente la base de datos del *National Center of Biotechnology Information* (NCBI), de la cual se tomaron 43 artículos que se emplearon para estudiar y elaborar este trabajo.

## Resultados y discusión

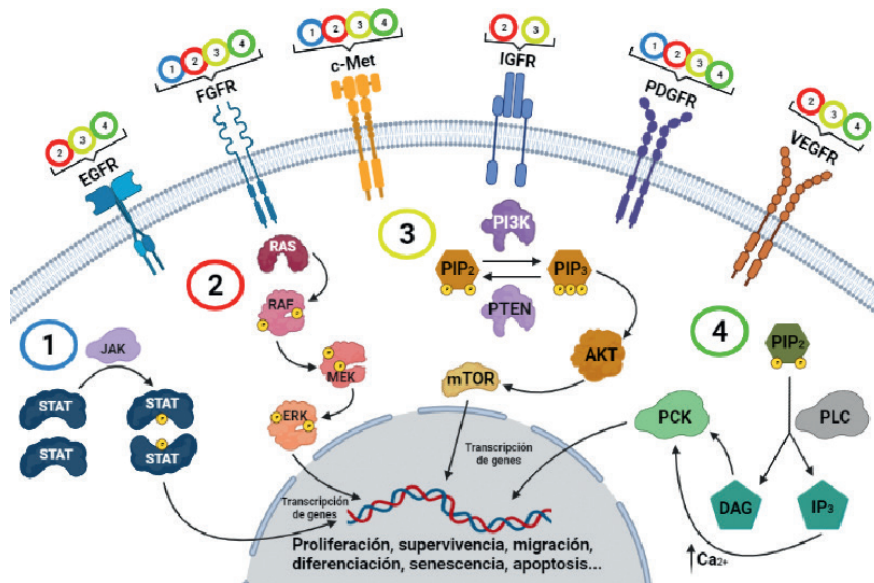
### Papel de los RTKs en la célula

Existen alrededor de 60 RTKs que participan en funciones celulares como la proliferación, la apoptosis, la diferenciación o la migración. No obstante, cuando se produce una desregulación o alguna mutación en los RTKs puede desencadenarse una situación patológica como ocurre en numerosos tipos de cánceres, entre ellos el CHC (Du y Lovly, 2018; Pottier *et al.*, 2020).

### RTKs en condiciones fisiológicas

Los RTKs son receptores específicos de ligando. La unión del receptor al ligando induce la dimerización y activación del receptor, provocando la fosforilación de sus residuos tirosina.

Tras la activación de los RTKs, las proteínas señal interactúan con los residuos de tirosina fosforilados y activan diversas vías de señalización. Las principales rutas de señalización activadas por los receptores RTK y sus funciones se muestran en la **Figura 3** (Hartmann *et al.*, 2009; Pottier *et al.*, 2020).



**Figura 3.** Esquema de las principales rutas activadas por RTKs. Se indican los distintos tipos de RTKs abordados en el presente estudio y las vías de señalización en las que intervienen los mismos. **(1)** Vía JAK/STAT: Cuando el ligando activa el receptor, se activa una proteína JAK que fosforila (P) proteínas STAT. Las STAT fosforiladas dimerizan y se trasladan al núcleo donde actúan como factores de transcripción, promoviendo procesos de proliferación, apoptosis, diferenciación y supervivencia. **(2)** Vía RAS/MAPK: La activación del receptor provoca la activación de Ras. Esta activa a Raf, la cual inicia una cascada de fosforilación que termina con la activación de ERK. Esta última activa a los activadores transcripcionales AP-1 que participan en procesos de regulación del ciclo celular y de la proliferación. **(3)** Vía PI3K/AKT: PI3K fosforila a fosfatidilinositol bifosfato (PIP<sub>2</sub>) dando lugar a fosfatidilinositol trifosfato (PIP<sub>3</sub>). PTEN lleva a cabo la reacción inversa. PIP<sub>3</sub> activa a Akt y ésta activa el complejo de factores transcripcionales TOR. Esta vía participa en procesos de quiescencia, proliferación y resistencia a apoptosis. **(4)** Vía PLC/PKC: La activación del receptor activa la fosfolipasa C (PLC), que escinde PIP<sub>2</sub> en diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>). Ambos productos contribuyen a la activación de la proteína quinasa C (PKC). Esta vía está relacionada con procesos de migración y secreción, entre otros. Figura de elaboración propia.

Para asegurar la homeostasis y la correcta regulación de los procesos celulares mediados por estos receptores se establecen bucles de retroalimentación positiva y negativa para regular la activación y acción de los receptores, controlando así las vías de señalización (Esteban-Villarrubia *et al.*, 2020)

**RTKs en estados oncogénicos**

En la mayoría de los cánceres conocidos los genes que codifican para los RTKs actúan como protooncogenes, es decir, genes que contribuyen al desarrollo y progresión tumoral cuando aparecen mutados o alterados. En estos casos generalmente se induce una activación constitutiva de los RTKs, es decir, los receptores se mantienen activados, aún en ausencia de su ligando, provocando una cascada de señalización continua. Esto conduce a procesos celulares de proliferación, crecimiento, supervivencia e inmortalidad descontrolados, característicos de los estados oncogénicos. (Du y Lovly, 2018; Pottier *et al.*, 2020).

**RTKs en el CHC**

Los RTKs juegan un papel importante en el desarrollo y progresión del CHC. Cuando los genes de dichos RTKs presentes en los hepatocitos desarrollan alguna mutación o alteración contribuyen a la tumorigénesis. Los principales RTKs conductores del desarrollo y progresión tumoral en el CHC son los que se recogen en la **Tabla 1**. Conocer las mutaciones de estos receptores y cómo afectan a la progresión tumoral es fundamental para poder desarrollar tratamientos efectivos que empleen estos elementos como diana contra CHC (Huynh *et al.*, 2012; Dimri y Satyanarayana, 2020).

**Tabla 1.** Principales RTKs abordados en el presente trabajo. Se muestran los ligandos de cada grupo de receptores y las principales funciones celulares en las que intervienen dichos receptores.

Ligando	Receptor	Funciones principales
EGF (Factor de crecimiento endotelial)	EGFR (HER1-4) (Receptor de EGF)	Estimula la supervivencia, el crecimiento y la proliferación. Estimula la diferenciación de diversos tipos celulares.
IGF (Factor de crecimiento similar a insulina)	IGF-1R (Receptor de IGF)	Estimula el crecimiento y la supervivencia.
PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas)	PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ (Receptor de PDGF)	Estimula el crecimiento, la supervivencia, la proliferación y la migración celular.
FGF (Factor de crecimiento de fibroblastos)	FGFR(1-4) (Receptor de FGF)	Estimula la proliferación de varios tipos celulares. Inhibe la diferenciación de ciertos tipos celulares.
VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular)	VEGFR(1-3) (Receptor de VEGF)	Estimula la angiogénesis.
HGF (Factor de crecimiento de hepatocitos)	HGFR (c-Met) (Receptor de HGF)	Estimula la proliferación, la migración, la supervivencia y la angiogénesis. Juega un papel importante en la morfogénesis celular.

Las mutaciones en VEGFRs juegan un papel clave en la angiogénesis tumoral, y por tanto, en el crecimiento y progresión tumoral (Huynh *et al.*, 2012). Las mutaciones en el gen de EGFR tienen papeles importantes en la supervivencia, la proliferación y la adhesión de las células tumorales (Este-



ban-Villarrubia *et al.*, 2020). Las mutaciones en HGF y su receptor c-Met también participan en el desarrollo de CHC, desencadenando procesos de proliferación, migración, supervivencia y morfogénesis celular (Huynh *et al.*, 2012; Dimri y Satyanarayana, 2020). Por último, los receptores de FGF y PDGF mutados contribuyen a la angiogénesis, la activación autocrina y la modificación del microambiente tumoral (de Rosamel y Blanc, 2017; Wu y Fu, 2018).

### **Inhibidores de RTKs para el tratamiento contra el cáncer**

En las últimas décadas se ha visto que el bloqueo farmacológico de RTKs puede permitir desactivar las vías de señalización que dirigen la oncogénesis (Poliaková *et al.*, 2018). En CHC, las principales dianas empleadas para el tratamiento de este cáncer son los RTKs recogidos en la **Figura 3**, así como el receptor KIT, un receptor del SCF (factor de crecimiento de las células troncales) implicado en la supervivencia celular (Dimri y Satyanarayana, 2020; Perera *et al.*, 2020).

Los inhibidores tirosín quinasa (TKIs) son un grupo de pequeñas moléculas que bloquean la acción tirosín quinasa de los RTKs, bloqueando la unión del ligando, la dimerización o la actividad catalítica. Así, inactivan las vías de transducción de señales que participan en la progresión de los tumores (Esteban-Villarrubia *et al.*, 2020).

Actualmente, existen unos 60 TKIs ya aprobados por la FDA, o en ensayos clínicos de fase IV. Además, se están obteniendo resultados prometedores en un gran número de moléculas que se podrían convertir en nuevos TKIs para el tratamiento del cáncer y otras patologías (Wu y Fu, 2018; Foerster y Galle, 2021).

### **Resistencia a TKIs**

En los tratamientos que emplean TKIs es frecuente la adquisición de resistencia a estos fármacos. Esta resistencia parece deberse a la aparición de mutaciones en los genes que codifican para los receptores o a la inducción paracrina y autocrina (Li *et al.*, 2019; Pottier *et al.*, 2020). La adquisición de resistencia por parte de las células tumorales ha exigido el desarrollo de terapias sistémicas con TKIs de primera, segunda e incluso tercera línea en algunos cánceres (Sun y Cabrera, 2018).

### **Terapias sistémicas para el tratamiento de CHC avanzado**

En pacientes con CHC en estado avanzado (BCLC-C) se recurre a terapias o tratamientos sistémicos que intentan frenar la progresión tumoral. Estos tratamientos se clasifican en terapias sistémicas de primera y segunda línea (Roderburg *et al.*, 2020).

### **Tratamientos sistémicos de primera línea**

Los tratamientos de primera línea son los tratamientos estándar tras el diagnóstico (Sun y Cabrera, 2018).

### **TKIs de primera línea**

#### *Sorafenib*

Sorafenib fue el primer TKI aprobado y se estableció como tratamiento estándar para el CHC avanzado. (Foerster y Galle, 2021). Actúa inhibiendo los receptores tirosín quinasa VEGFR2, PDGFR y KIT. La resistencia a este TKI ha sido reportada en un gran número de pacientes tratados, pero todavía no se sabe de forma precisa la causa y mecanismos subyacentes (Raoul *et al.*, 2019).

#### *Lenvatinib*

Lenvatinib se aprobó en 2018 para su uso en CHC avanzado. Actúa inhibiendo los receptores VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR y KIT. Se emplea como tratamiento de primera línea y en casos de resistencia puede sustituir al sorafenib (Hatanaka *et al.*, 2021).

### **Inmunoterapia de primera línea**

Durante años, se ha estudiado el empleo de anticuerpos monoclonales para bloquear los dominios extracelulares de los RTKs e impedir su activación (Kudo, 2019). Existe una terapia combinada de dos anticuerpos aprobada recientemente, que parece ser eficaz para pacientes con CHC avanzado, (Roderburg *et al.*, 2020). Los dos anticuerpos que se emplean son bevacizumab y atezolizumab, que actúan bloqueando VEGF y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-L1), respectivamente. La sobreexpresión de PD-L1 en células tumorales provoca la apoptosis de las células T y la evasión tumoral del sistema inmune.

### **Tratamientos sistémicos de segunda línea**

Los tratamientos de segunda línea se emplean cuando los de primera línea fracasan, generalmente debido al desarrollo de resistencias (Sun y Cabrera, 2018).

### **TKIs de segunda línea**

#### *Regorafenib*

Regorafenib se aprobó en 2017 para emplearlo en pacientes con CHC que han generado resistencia a sorafenib. Actúa bloqueando VEGFR1-3, PDGFR, FGFR y KIT, entre otros (Roderburg *et al.*, 2020).

#### *Cabozantinib*

Cabozantinib es un TKI que actúa sobre VEGFR1-3 y c-MET a tyrosine kinase inhibitor (tki). Actualmente, se está estudiando la combinación de este TKI con anticuerpos monoclonales frente a proteínas clave como PD-1 (Foerster y Galle, 2021).

### **Inmunoterapia de segunda línea**

Actualmente, los fármacos inmunoterápicos de segunda línea para el tratamiento de CHC se encuentran en fases de prueba en ensayos clínicos (Mohr *et al.*, 2021).

*Ramucirumab*

Ramucirumab es un anticuerpo IgG1 (Inmunoglobulina G1) monoclonal que se une específicamente a VEGFR-2, bloqueando su activación. Actualmente se emplea para el tratamiento de pacientes con CHC resistente a sorafenib y lenvatinib (Harding, 2018; Kudo, 2019).

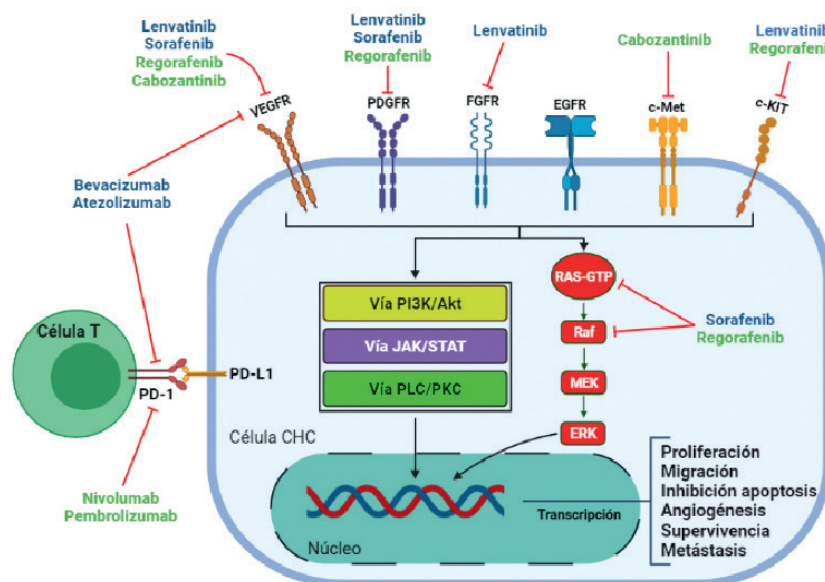
*Nivolumab*

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe PD-1. Actualmente, su uso está aconsejado para pacientes con CHC y resistencia a los tratamientos de primera línea (Kudo, 2019).

*Pembrolizumab*

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD1. Se aconseja su uso para pacientes con CHC en los que no se pueda aplicar o no funcionen los tratamientos de primera línea (Mohr *et al.*, 2021).

En resumen, actualmente existen 5 fármacos con eficacia demostrada para el tratamiento del CHC. Dos de ellos se emplean como tratamiento de primera línea (sorafenib y lenvatinib) y los otros tres en tratamientos de segunda línea, cuando falla sorafenib (regorafenib, cabozantinib y ramucirumab). Así mismo, existen dos tratamientos inmunoterápicos (nivolumab y pembrolizumab) y una terapia combinada (atezolizumab + bevacizumab) (Figura 4). Estos últimos todavía se encuentran en fases de ensayos clínicos por lo que será necesario esperar para analizar cómo se comportan en cuanto a eficacia y seguridad, aunque los resultados obtenidos hasta ahora son muy prometedores.



**Figura 4.** Representación de los TKIs y anticuerpos empleados en los tratamientos sistémicos contra CHC avanzado. Se muestran los fármacos empleados en terapias de primera (azul) y segunda (verde) línea. Así mismo, se indican las moléculas diana sobre las que llevan a cabo su acción de bloqueo (flechas rojas de inhibición). Figura de elaboración propia.

## Conclusiones

Los RTKs funcionan como protooncogenes en un gran número de cánceres, siendo el CHC uno de ellos. Por ello, las mutaciones o alteraciones de estos receptores provocan una desregulación e hiperactivación en determinadas vías de señalización que conduce a un estado oncogénico.

Los TKIs son moléculas que actúan sobre los RTKs e impiden su activación, inhibiendo la activación de vías de señalización.

La aplicación de TKIs en forma de terapias sistémicas ha mostrado buenos resultados durante los últimos años. El empleo de estos inhibidores en CHC avanzado ha permitido aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de muchos pacientes.

Como conclusión general, cabe destacar que los RTKs se han convertido en una de las principales dianas para el tratamiento del CHC debido a su papel clave en el desarrollo y progresión tumoral. Por este motivo, los TKIs son las herramientas idóneas. Cada vez se obtienen resultados más prometedores y se descubren nuevas moléculas que podrían emplearse para mejorar estos tratamientos.

## Perspectivas futuras

Durante años, sorafenib fue el único TKI disponible para el tratamiento del CHC. En la actualidad se dispone de 8 posibles tratamientos para tratar esta neoplasia (TKIs y anticuerpos monoclonales) y existe un gran número de TKIs en desarrollo. Además, se están probando tratamientos combinados de TKIs y anticuerpos con objeto de mejorar su capacidad terapéutica. Ahora, solo cabe esperar que la ciencia continúe explotando este campo de investigación para lograr obtener nuevos fármacos cada vez más eficaces y seguros.

## Bibliografía

- Cancer Today*. 2020. Disponible en <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers> (Acceso: 31 de marzo de 2021).
- Centre for Reviews and Dissemination. 2020. *Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care*. Disponible en: [www.york.ac.uk/inst/crd](http://www.york.ac.uk/inst/crd) (Acceso: 23 de febrero de 2021).
- de Rosamel, L. y Blanc, J. F. 2017. Emerging tyrosine kinase inhibitors for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 22(2):175–190.
- Dervisli, N. y Klahn, S. 2016. Therapeutic innovations: Tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Veterinary Sciences*. doi:10.3390/vetsci3010004.
- Dimri, M. y Satyanarayana, A. 2020. Molecular signaling pathways and therapeutic targets in hepatocellular carcinoma. *Cancers*. doi:10.3390/cancers12020491.
- Du, Z. y Lovly, C. M. 2018. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Molecular Cancer*. doi:10.1186/s12943-018-0782-4.
- Esteban-Villarrubia, J., Soto-Castillo, J. J., Pozas, J., Román-Gil, M. S., Orejana-Martín, I., Torres-Jiménez, J., Carrato, A., Alonso-Gordo, T. y Molina-Cerrillo, J. 2020. Tyrosine kinase receptors in oncology. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22): 1–48.



- Foerster, F. y Galle, P. R. 2021. The current landscape of clinical trials for systemic treatment of hcc. *Cancers*. doi:10.3390/cancers13081962.
- Ghourri, Y. A., Mian, I. y Rowe, J. H. 2017. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *Journal of Carcinogenesis*, 16 (1):1–8.
- Harding, J. J. 2018. Immune checkpoint blockade in advanced hepatocellular carcinoma: An update and critical review of ongoing clinical trials. *Future Oncology*, 14(22):2293–2302.
- Hartmann, J., Haap, M., Kopp, H.-G. y Lipp, H.-P. 2009. Tyrosine kinase inhibitors – A review on pharmacology, metabolism and side effects. *Current Drug Metabolism*, 10(5):470–481.
- Hatanaka, T., Naganuma, A. y Kakizaki, S. 2021. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: A literature review. *Pharmaceuticals*, 14(1):1–20.
- Huynh, H., Wei Jie Ong, R., Yi Qing Li, P., Shean Lee, S., Yang, S. *et al.* 2012. Targeting receptor tyrosine kinase pathways in hepatocellular carcinoma. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 11(6):560–575.
- Kanda, T., Goto, T., Hirotsu, Y., Moriyama, M. y Omata, M. 2019. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: A review. *International Journal of Molecular Sciences*. doi:10.3390/ijms20061358.
- Kudo, M. 2019. Immuno-oncology therapy for hepatocellular carcinoma: current status and ongoing trials. *Liver Cancer*, 8(4):221–238.
- Lemmon, M. A. y Schlessinger, J. 2010. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 141(7):1117–1134.
- Li, J., Halfter, K., Zhang, M., Saad, C., Xu, K., *et al.* 2019. Computational analysis of receptor tyrosine kinase inhibitors and cancer metabolism: Implications for treatment and discovery of potential therapeutic signatures. *BMC Cancer*. doi:10.1186/s12885-019-5804-0.
- Llovet, J. M., Zucman-Rossi, J., Pikarsky, E., Sangro, B., Schwartz, M., Sherman, M. y Gores, G. 2016. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1):1–23.
- Mohr, R., Jost-Brinkmann, F., Özdirik, B., Lambrecht, J., Hammerich, L., *et al.* 2021. Lessons from immune checkpoint inhibitor trials in hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Immunology*, doi:10.3389/fimmu.2021.652172.
- Perera, S., Kelly, D. y O’Kane, G. M. 2020. Non-immunotherapy options for the first-line management of hepatocellular carcinoma: Exploring the evolving role of sorafenib and lenvatinib in advanced disease. *Current Oncology*, 27(53):5165–5172.
- Poliaková, M., Aebersold, D. M., Zimmer, Y. y Medová, M. 2018. The relevance of tyrosine kinase inhibitors for global metabolic pathways in cancer. *Molecular Cancer*, doi:10.1186/s12943-018-0798-9.
- Pottier, C., Fresnais, M., Gilon, M., Jérusalem, G., Longuespée, R. y Sounni, N. E. 2020. Tyrosine kinase inhibitors in cancer: breakthrough and challenges of targeted therapy. *Cancers*, 12(3):731.
- Raoul, J. L., Frenel, J.-S., Raimbourg, J. y Gilibert, M. 2019. Current options and future possibilities for the systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatic Oncology*, 6(1):HEP11.

- Roderburg, C., Özdirik, B., Wree, A., Demir, M. y Tacke, F. 2020. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: from sorafenib to combination therapies. *Hepatic Oncology*, 7(2):HEP20.
- Smidova, V., Michalek, P., Goliasova, Z., Eckschlager, T., Hodek, P., Adam, V. y Heger, Z. 2021. Nanomedicine of tyrosine kinase inhibitors. *Theranostics*, 11(4):1546–1567.
- Sun, W. y Cabrera, R. 2018. Systemic treatment of patients with advanced, unresectable hepatocellular carcinoma: emergence of therapies. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 49(2):107–115.
- Villanueva, A. 2019. Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 380(15):1450–1462.
- Wu, S. y Fu, L. 2018. Tyrosine kinase inhibitors enhanced the efficacy of conventional chemotherapeutic agent in multidrug resistant cancer cells. *Molecular Cancer*. doi:10.1186/s12943-018-0775-3.

## La integración del sistema somatosensorial cutáneo. El sistema de vibrisas

Lorea Chaparro González  
lchapgoo@estudiantes.unileon.es

### Resumen

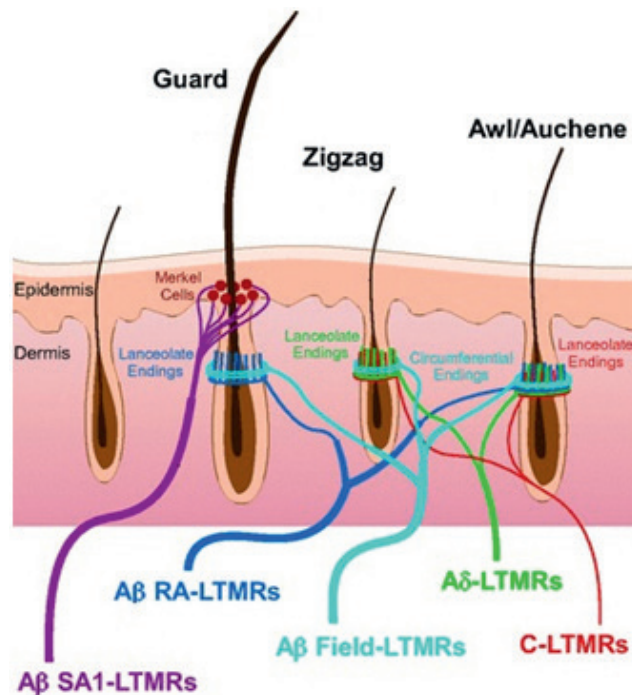
El sentido que denominamos tacto es un sistema muy complejo que en su mayor parte está localizado en la piel. Existen diferentes tipos de receptores sensoriales que permiten reconocer tipos de estímulos muy variados. La mayor parte de estos receptores son estimulados por estímulos físicos como presión, vibración o estiramiento y se denominan mecanorreceptores. Dentro de este tipo de receptores se incluyen los pelos, que pueden llegar a formar sistemas de detección muy complejos formando órganos especializados como el sistema de vibrisas de muchos vertebrados. Este sistema está destinado esencialmente al reconocimiento del medio que rodea al animal. En los roedores, una gran parte de la corteza cerebral y otras regiones del encéfalo están dedicados al procesamiento y respuesta de la información procedente de las vibrisas, que juegan un papel crucial en el reconocimiento de objetos y codificación de texturas como en el desarrollo de diferentes tipos de conductas y aprendizaje.

### Palabras clave:

codificación de texturas, procesamiento sensorimotor, reconocimiento de objetos, vibrisas.

### Introducción

La mayor parte de los diferentes receptores que forman parte del sistema sensorial del tacto detectan distorsiones físicas como vibración, presión o textura y se denominan mecanorreceptores. Muchos de ellos se localizan en la piel e incluyen desde terminaciones nerviosas libres a estructuras especializadas, como los corpúsculos de Paccini, corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Ruffini, discos de Merkel o corpúsculos de Krause. Las terminaciones nerviosas libres son de muy diferentes tipos y pueden detectar no solamente estímulos mecánicos sino también otros estímulos físicos y químicos (Bear *et al.*, 2016; Bajwa y Al Khalili, 2021). La información que transmiten dichas fibras puede dar lugar a muy diferentes percepciones táctiles como la posición, textura, dolor, calor, frío o prurito. Las terminaciones nerviosas mielínicas se asocian generalmente con células epiteliales o conjuntivas para formar corpúsculos especializados que producen respuestas al estímulo rápidas (RA), como los corpúsculos de Paccini, o de Meissner, o respuestas lentas (SA) como los corpúsculos de Ruffini o las fibras de Merkel. Las fibras mielínicas también pueden asociarse a folículos pilosos y presentar respuestas rápidas. Las fibras poco mielinizadas (tipo A) inervan nociceptores y pelos, y las fibras amielínicas de tipo C rodean los folículos pilosos y también llegan a la epidermis, formando en sí mismas nociceptores peptidérgicos y no peptidérgicos, mecanorreceptores y termorreceptores (Bautista y Lumpkin, 2011). La **Figura 1** muestra la asociación de diferentes tipos de fibras con distintos folículos pilosos de ratón (Kuehn *et al.*, 2019).



**Figura 1.** Inervación de los diferentes folículos pilosos murínicos. Las fibras mielínicas de diámetro medio (6-12 micras) denominadas A $\beta$  y respuesta lenta (SA) de tipo 1 (A $\beta$  SA1-LTMR) se asocian con grupos de células de Merkel en la base los pelos “guard”. Las fibras A $\beta$  de respuesta rápida (RA) (A $\beta$  RA-LTMR) forman terminaciones lanceoladas asociadas con folículos de pelos de tipo “guard” y “awl/auchene”. Las fibras mielínicas de diámetro pequeño (1-5 micras) denominadas A $\delta$  (A $\delta$ -LTMR) y las fibras amielínicas (tipo C) también presentan terminaciones lanceoladas asociadas a folículos de pelos “zigzag” y “awl/auchene”. Las fibras A $\beta$  Field-LTMR forman terminaciones en forma de circunferencia que envuelven los folículos pilosos rodeando las terminaciones lanceoladas en todos los tipos de pelos. LTMR: Mecanorreceptores de umbral bajo (modificado de Kuehn *et al.*, 2019).

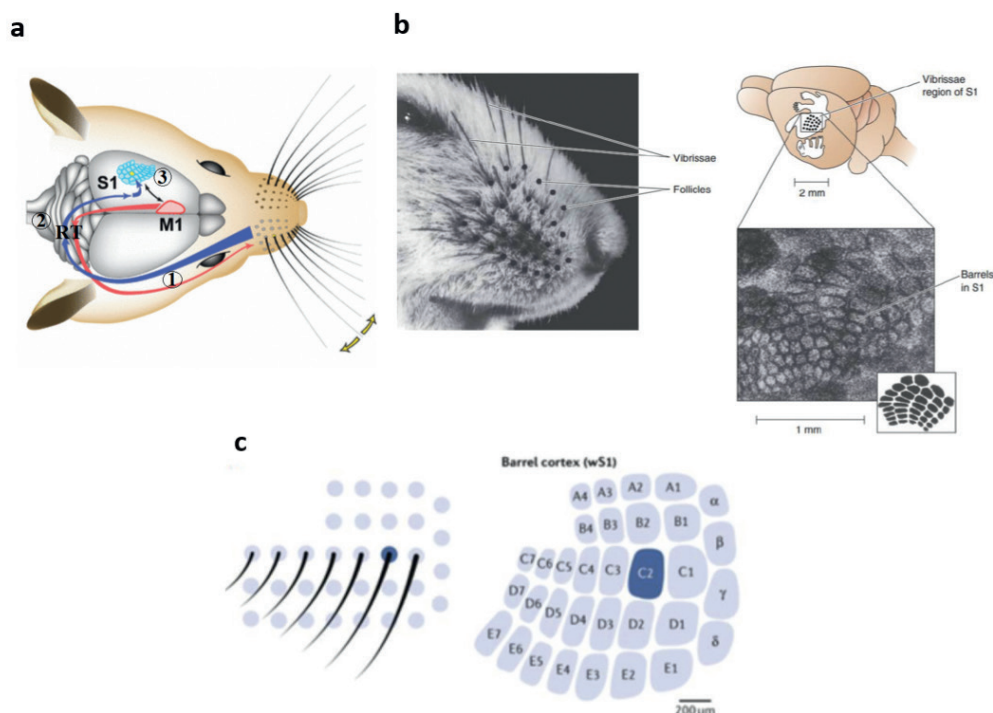
### El sistema de análisis por vibrisas en roedores

Las vibrisas son pelos sensoriales especializados situados en la región facial más rostral, que actúan en conjunto como un órgano sensorial específico.

La deformación de las vibrisas evoca potenciales de acción en las fibras, procedentes del nervio trigémino, que las inervan. Esta información llega a los núcleos del complejo sensorial del trigémino situados en el tronco cerebral, prioritariamente al núcleo principal del trigémino (Hayashi, 1980; Jacquin *et al.*, 1993; Voisin *et al.*, 2002). En este núcleo se reciben las fibras que inervan las vibrisas del mismo lado (fibras homolaterales) que hacen sinapsis en grupos neuronales dispuestos en forma de cilindro, llamados barriletes (Ma, 1991). La superficie de los barriletes presenta una gran densidad neuronal y en el interior aparece un espacio libre de células que constituye la luz del cilindro. En esta primera etapa de la vía, las fibras liberan glutamato como neurotransmi-



sor (fibras glutamatérgicas) (Petersen, 2007). Desde los núcleos del trigémino se envía información al núcleo medial posterior ventral del tálamo (VPM) (vía lemniscal), y al núcleo posterior del tálamo (PO) (vía paralemniscal) (Diamond y Armstrong-James, 1992). Las fibras procedentes de los núcleos del trigémino terminan en el VPM, sobre agregados celulares denominados barriloides, que contienen entre 250 y 300 neuronas (Van Der Loos, 1976; Land y Simons, 1985). Al igual que los barriletes, los barriloides están asociados preferentemente a una única vibrisa de modo que se mantiene una proyección muy ordenada (somatotopía) de las vibrisas en cada región de proyección (Rhoades *et al.*, 1987). Desde el VPM y el PO se envían fibras a la región de la corteza cerebral que recibe la información procedente de las vibrisas y se denomina región wS1 (*whisker-related primary somatosensory cortex*) (Petersen, 2007). La región wS1 está formada por neuronas que también se agrupan en columnas denominadas barriles, presentando igualmente una somatotopía, de modo que la información de una vibrisa llega preferentemente a uno de estos barriles. Los barriles se disponen ordenadamente y forman la denominada corteza de barriles “barrel cortex” (**Fig. 2**) (Petersen, 2019).



**Figura 2.** Mapa somatotópico de las vibrisas en la corteza wS1 de ratón. En **a)** se muestra la vía de transmisión de la información desde las vibrisas al córtex somatosensorial wS1. En **b)** se muestra la disposición de las vibrisas en el hocico del animal (izquierda) y la organización somatotópica del sistema somatosensorial (derecha). El inset muestra la disposición de los barriles, cada uno de los cuales recoge la información de una vibrisa. En **c)** se muestra la correspondencia entre la distribución de las vibrisas y los diferentes barriles de la corteza somatosensorial (modificado de Aronoff *et al.*, 2010; Bear *et al.*, 2016 y Petersen, 2019).

La corteza sensorial que analiza la información del sistema de vibrisas permite reconocer texturas y objetos con gran precisión, en forma análoga al reconocimiento realizado por los dedos de las manos en humanos (Bear *et al.*, 2016).

La corteza en barriles recibe información tanto sensorial como motora desde las vibrisas. El control motor es esencial para el sistema somatosensorial, ya que la información sensorial táctil a menudo se adquiere tocando repetidamente los objetos de una forma activa (Petersen, 2019). La información obtenida es analizada en microcircuitos neuronales en wS1 (Ferezou *et al.*, 2007; Yamashita *et al.*, 2018). La corteza wS1 envía fibras a la corteza motora wM1 (*whisker-related primary motor cortex*) que regula los movimientos de las vibrisas y también envía fibras a la corteza wS1 (**Fig. 2a**) (Aronoff *et al.*, 2010).

La región wM1 de la corteza somatosensorial controla los movimientos exploratorios en las vibrisas de los roedores y facilita la obtención de información sensorial táctil durante la exploración del entorno. La vía motora que realiza este control está formada por fibras que salen de la región wM1 hacia la formación reticular (rt) del tronco encefálico (**Fig. 2a**). Desde esta formación se proyectan axones a las neuronas motoras del núcleo del nervio facial que promueven los movimientos que llevan hacia adelante las vibrisas. Este tipo de movimiento de las vibrisas se denomina protracción (Matyas *et al.*, 2010).

La actividad neuronal de wS1 induce una disminución del contacto entre las vibrisas y el objeto y reduce la información sensorial captada por las mismas (Matyas *et al.*, 2010). Este proceso modula la vía motora mencionada en el párrafo anterior, y se debe a la proyección de wS1 hacia las neuronas de una región sensorial de la porción espinal del núcleo trigémino (núcleo interparietalis, sp5i) que es paralela a la proyección de wM1 hacia la sustancia reticular. Las neuronas de sp5i inervan las neuronas motoras del nervio facial (FN), encargado de controlar los músculos extrínsecos de las almohadillas de las vibrisas, que controlan los movimientos de retracción de las mismas (Sreenivasan *et al.*, 2015). El mecanismo de wS1 para producir la retracción de las vibrisas implica solo tres sinapsis: wS1 - sp5i - FN - músculo, mientras que la protracción de las vibrisas desde wM1 se realiza través de la siguiente vía: wM1 - rt - FN - músculo (Moore *et al.*, 2013).

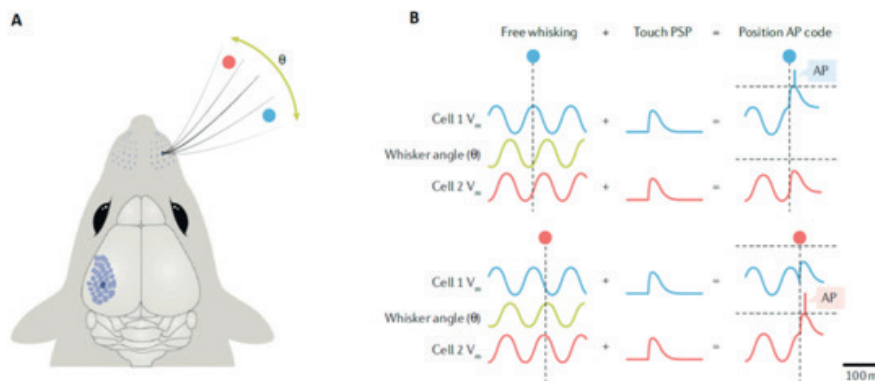
### **Codificación de la textura y reconocimiento de objetos**

Los roedores baten las vibrisas hacia delante y hacia atrás mediante movimientos breves y rápidos para explorar el entorno. Este proceso de deslizamiento les permite discriminar texturas, distinguiendo superficies lisas de rugosas de incluso menos de 100 micras, de manera similar a la yema de los dedos (Carvell y Simons, 1990). Estos movimientos de las vibrisas se consideran unidades de información táctil ya que permiten localizar un objeto con mucha precisión, incluso mediante el uso de una sola vibrisa (Knutsen *et al.*, 2006; Mehta *et al.*, 2007).

La localización del objeto se calcula a partir del número de veces que la vibrisa toca el objeto a lo largo del tiempo y considerando la posición de la misma (Kleinfeld y Deschênes, 2011). Esto requiere la integración de las señales motoras y sensitivas que se generan durante el batido de la vibrisa (**Fig. 3**).

Cuando se produce un contacto se genera un potencial postsináptico (PSP) despolarizante (*touch PSP*) que modifica el estado de despolarización cuando la vibrisa bate libremente (*free whisking*). En la **Figura 3B** se muestra cómo durante el movimiento libre de vibrisas se produce un cambio cíclico en el voltaje celular dependiendo de la posición de la vibrisa. Además, existe cierto desfase entre las diferentes células que reciben la información. Así, la despolarización de la célula 1 es mayor cuando la vibrisa está en una posición más retraída (punto azul) que cuando está en el punto rojo. Si en este momento se suma la despolarización producida por el toque con un objeto, se produce una gran despolarización que desencadena un potencial de acción. Si consideramos otra célula (célula 2) cuyo cambio cíclico está desfasado con respecto a la célula 1 se observa que la suma de la despolarización cíclica y la del toque con el objeto no llega a producir un potencial de acción. En cambio, en el punto rojo, la suma de despolarizaciones es capaz de producir un potencial de acción en la célula 2, pero no en la célula 1 que en ese punto no está suficientemente despolarizada. Por tanto, la diferencia de polarización entre estas células aumenta la probabilidad de desencadenar el potencial de acción en una u otra dependiendo de la posición del objeto (Petersen, 2019).

Así, los estímulos son debidos a cambios de orientación que sufren las vibrisas durante un breve periodo de tiempo. En el proceso de localización de objetos la vibrisa se dobla durante el contacto con el objeto, y en la discriminación de textura se evalúan los procesos de deslizamiento de las vibrisas (Petersen, 2019).



**Figura 3.** Integración sensorimotor para la localización de objetos. En **A)** se muestra el batido de las vibrisas, y en **B)** los cambios de despolarización cíclicos de dichas células dependiendo del ángulo de desviación de la vibrisa (*whisker angle*,  $\Phi$ ) durante el batido libre (*free whisking*). Se muestra el desfase en los cambios de despolarización entre dos células (1 y 2) cuando la vibrisa está en el punto azul o en el punto rojo (Petersen, 2019).

### Procesamiento sensorimotor dirigido a alcanzar un objetivo determinado

Para analizar la función de los circuitos neuronales durante el aprendizaje y la ejecución de tareas se utilizan diferentes modelos. Por ejemplo, se utilizan tareas de detección en las que en animal tiene que detectar mediante las vibrisas algún objeto, y cuando lo ha reconocido obtiene una recompensa en respuesta a

la desviación de una vibrisa (Knutsen *et al.*, 2006; Mehta *et al.*, 2007; Stüttgen y Schwarz, 2008; O'Connor *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2013; Sachidhanandam *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2016).

También se puede hacer un análisis de la actividad neuronal mediante activaciones o inhibiciones farmacológicas u optogenéticas. De hecho, cuando se hacen estimulaciones optogenéticas, se puede sustituir la estimulación de las vibrisas y simular el comportamiento mediante pulsos de luz (Gabernet *et al.*, 2005; O'Connor *et al.*, 2013; Sofroniew *et al.*, 2015).

En estas tareas, el tipo de procesamiento sensorimotor está destinado a la identificación de un objeto determinado y es mediado fundamentalmente por neuronas GABAérgicas (interneuronas inhibitorias), en las que una de las subpoblaciones es positiva a la parvalbúmina (PV+). Cuando las neuronas PV+ son estimuladas optogenéticamente, se suprime la actividad de las neuronas excitadoras, lo que aumenta la tasa de fallos en la respuesta. Por el contrario, la inhibición de estas neuronas promueve la actividad de las neuronas excitadoras y, por consiguiente, aumenta la tasa de aciertos. En este sentido, se ha observado que en tareas de detección las neuronas PV+ de las capas L2 y L3 del córtex responden más activamente cuando hay fallos en la respuesta (Sachidhanandam, *et al.*, 2016). Así, la activación de las neuronas GABAérgicas PV+ parece facilitar la tarea de reconocimiento del objeto.

Sin embargo, en las dendritas de la capa cortical L5, la activación del GABA disminuye la eficacia ante una estimulación optogenética, ya que aumenta el umbral de percepción y se necesita una mayor estimulación para el aumento de la concentración citosólica de calcio relacionado con el rendimiento de las tareas (Takahashi *et al.*, 2016).

### **Aprendizaje sensorimotor basado en mecanismos de recompensa**

Entre los estudios que se realizan para analizar este tipo de aprendizaje, se utiliza un ensayo basado en recompensar a ratones sedientos con una gota de líquido en respuesta a un estímulo de las vibrisas. Este refuerzo parece implicar la potenciación de circuitos neuronales que conectan las vibrisas con regiones cerebrales asociadas a la acción de succión (Petersen, 2019).

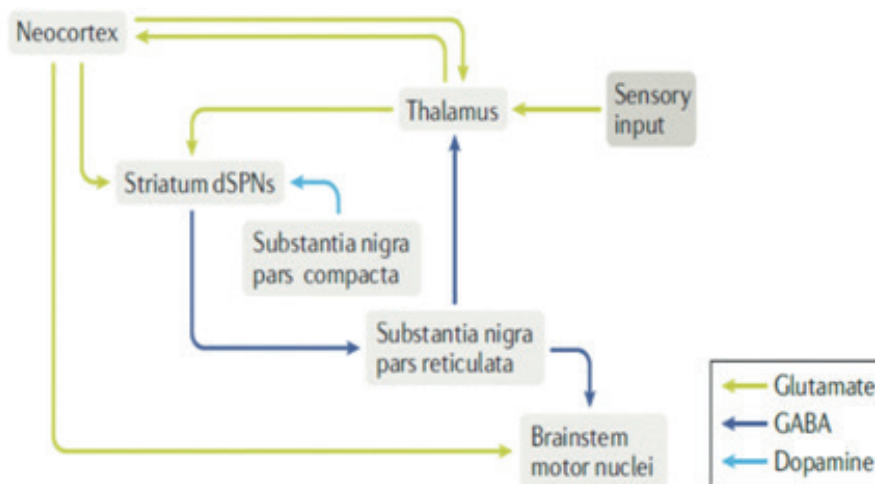
El aprendizaje implica plasticidad neuronal y está modulado por receptores de glutamato, en particular un canal iónico denominado NMDA (ácido N-metil-D-aspartico) (Kampa *et al.*, 2004). La señal que llega puede ser potenciada por neuromoduladores, como por ejemplo acetilcolina (Hasselmo, 2006; Hangya *et al.*, 2015) y dopamina (Schultz *et al.*, 1997; Cohen *et al.*, 2012).

En el caso de la modulación por acetilcolina los mecanismos que intervienen son bien conocidos. Se produce una desinhibición de las dendritas distales de las neuronas piramidales, que normalmente están inhibidas, lo que potencia la plasticidad sináptica (Larkum *et al.*, 1999). En este tipo de aprendizaje basado en recompensa cuando se produce la detección de un objeto mediada por vibrisas, la acetilcolina aumenta la frecuencia de excitación entre neuronas excitadoras en wS1 y wS2 (*whisker-related secondary somatosensory cortex*) (Chen *et al.*, 2013, 2015; Kwon *et al.*, 2016; Yamashita y Petersen, 2016). Esta



excitación recurrente podría servir como una huella de memoria a corto plazo capaz de dirigir circuitos motores corriente abajo de wS1 y wS2 a través de vías de señalización, que involucran a varias regiones cerebrales hasta que, finalmente, alcanzan las neuronas motoras de la lengua y la mandíbula responsables de la acción de sorber (Petersen, 2019).

En el caso de la modulación por dopamina, la activación de receptores dopaminérgicos D1 (D1R) promueve la potenciación a largo plazo de las sinapsis glutamatérgicas en las neuronas espinosas medianas (dSPN) del cuerpo estriado que expresan D1R (**Fig. 4**) (Yagishita *et al.*, 2014). Los movimientos de las vibrisas se correlacionan con la actividad de las neuronas dSPN que expresan D1R, y la estimulación optogenética de estas neuronas puede sustituir el estímulo de las vibrisas (Sippy *et al.*, 2015). Parece, por tanto, que estas neuronas juegan un papel importante en la transformación sensorimotora dirigida a un objetivo.



**Figura 4.** Circuito neuronal que participa en el procesamiento sensorimotor dirigido a objetivos. Este esquema destaca la actuación de la dopamina sobre el receptor de dopamina D1 que expresan las células espinosas medianas (dSPN). Forman la vía directa de las neuronas de la sustancia negra que proyectan al estriado en la potenciación de la entrada glutamatérgica de la corteza y/o del tálamo a través del aprendizaje basado en recompensas. La actividad sensorial de las dSPN puede contribuir a la desinhibición de los núcleos motores del tronco encefálico y el tálamo durante la sorción (Yamashita y Petersen, 2016).

## Conclusiones

En conclusión, el sistema de vibrisas constituye un órgano táctil muy especializado que permite una discriminación muy fina de texturas y reconocimiento de objetos, además de un sistema de orientación muy precisa. Gran parte de la corteza sensorial y motora de los roedores está destinada al análisis y control de este sistema que juega además un papel importante en el aprendizaje basado en mecanismos de recompensa.

## Bibliografía

- Aronoff, R., Matyas, F., Mateo, C., Ciron, C., Schneider, B. y Petersen, C.C.H. 2010. Long-range connectivity of mouse primary somatosensory barrel cortex. *European Journal of Neuroscience*, 31:2221-2233.
- Bajwa, H. y Al Khalili, Y. 2021. Physiology, Vibratory Sense. StatPearls Publishing. Treasure Island, Florida.
- Bautista, D. M. y Lumpkin, E. A. 2011. Probing mammalian touch transduction. *The Journal of General Physiology*, 138:291-301.
- Bear, M. F., Connors, B. W. y Paradiso, M. A. 2016. Neuroscience: exploring the brain. (eds. Lippincott Williams y Wilkins). Philadelphia.
- Carvell, G. E. y Simons, D. J. 1990. Biometric analyses of vibrissal tactile discrimination in the rat. *Journal of Neuroscience*, 10:2638-2648.
- Chen, J. L., Carta, S., Soldado-Magraner, J., Schneider, B. L. y Helmchen, F. 2013. Behaviour-dependent recruitment of long-range projection neurons in somatosensory cortex. *Nature*, 499:336-340.
- Chen, J. L., Margolis, D. J., Stankov, A., Sumanovski, L. T., Schneider, B. L. y Helmchen, F. 2015. Pathway-specific reorganization of projection neurons in somatosensory cortex during learning. *Nature Neuroscience*, 18:1101-1108.
- Cohen, J. Y., Haesler, S., Vong, L., Lowell, B. B. y Uchida, N. 2012. Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature*, 482:85-88.
- Diamond, M. E. y Armstrong-James, M. 1992. Role of parallel sensory pathways and cortical columns in learning. *Concepts Neuroscience*, 3:55-78.
- Ferezou, I., Haiss, F., Gentet, L. J., Aronoff, R., Weber, B. y Petersen, C. C. H. 2007. Spatiotemporal dynamics of cortical sensorimotor integration in behaving mice. *Neuron*, 56:907-923.
- Gabernet, L., Jadhav, S. P., Feldman, D. E., Carandini, M. y Scanziani, M. 2005. Somatosensory integration controlled by dynamic thalamocortical feed-forward inhibition. *Neuron*, 48:315-327.
- Hasselmo, M. E. 2006. The role of acetylcholine in learning and memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 16:710-715.
- Hangya, B., Ranade, S. P., Lorenc, M. y Kepecs, A. 2015. Central cholinergic neurons are rapidly recruited by reinforcement feedback. *Cell*, 162:1155-1168.
- Hayashi, H. 1980. Distributions of vibrissae afferent fiber collaterals in the trigeminal nuclei as revealed by intra-axonal injection of horseradish peroxidase. *Brain Research*, 183:442-446.
- Jacquin, M. F., Renehan, W. E., Rhoades, R.W. y Panneton, W. M. 1993. Morphology and topography of identified primary afferents in trigeminal subnuclei principalis and oralis. *Journal of Neurophysiology*, 70:1911-1936.
- Kampa, B. M., Clements, J., Jonas, P. y Stuart, G. J. 2004. Kinetics of Mg<sup>2+</sup> unblock of NMDA receptors: implications for spike-timing dependent synaptic plasticity. *The Journal of Physiology*, 556:337-345.
- Kleinfeld, D. y Deschênes, M. 2011. Neuronal basis for object location in the vibrissa scanning sensorimotor system. *Neuron*, 72:455-468.
- Knutsen, P. M., Pietr, M. y Ahissar, E. 2006. Haptic object localization in the vibrissal system: behavior and performance. *Journal of Neuroscience*, 26:8451-8464.

- Kuehn, E. D., Meltzer, S., Abaira, V. E., Ho, C. Y. y Ginty, D. D. 2019. Tiling and somatotopic alignment of mammalian low-threshold mechanoreceptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116:9168-9177.
- Kwon, S. E., Yang, H., Minamisawa, G. y O'Connor, D. H. 2016. Sensory and decision-related activity propagate in a cortical feedback loop during touch perception. *Nature Neuroscience*, 19:1243-1249.
- Land, P.W. y Simons, D.J. 1985. Metabolic and structural correlates of the vibrissae representation in the thalamus of the adult rats. *Neuroscience Letters*, 60:319-324.
- Larkum, M. E., Zhu, J. J. y Sakmann, B. 1999. A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers. *Nature*, 398:338-341.
- Ma, P. M. 1991. The barrelettes – architectonic vibrissal representations in the brainstem trigeminal complex of the mouse. Normal structural organization. *Journal of Comparative Neurology*, 309:161-199.
- Matyas, F., Sreenivasan, V., Marbach, F., Wacongne, C., Barsy, B., Mateo, C., Aronoff, R. y Petersen, C. C. H. 2010. Motor control by sensory cortex. *Science*, 330:1240-1243.
- Mehta, S. B., Whitmer, D., Figueroa, R., Williams, B. A. y Kleinfeld, D. 2007. Active spatial perception in the vibrissa scanning sensorimotor system. *PLOS Biology*, 5:e15.
- Moore, J. D., Deschênes, M., Furuta, T., Huber, D., Smear, M. C., Demers, M. y Kleinfeld, D. 2013. Hierarchy of orofacial rhythms revealed through whisking and breathing. *Nature*, 497: 205-210.
- O'Connor, D. H., Clack, N. G., Komiyama, T., Myers, E. W. y Svoboda, K. 2010. Vibrissa-based object localization in head-fixed mice. *Journal of Neuroscience*, 30:1947-1967.
- O'Connor, D. H., Hires, S. A., Guo, Z. V., Li, N., Yu, J., Sun, Q. Q., Huber, D. y Svoboda, K. 2013. Neural coding during active somatosensation revealed using illusory touch. *Nature Neuroscience*, 16:958-965.
- Petersen, C.C. H. 2007. The functional organization of the barrel cortex. *Neuron*, 56:339-355.
- Petersen, C.C.H. 2019. Sensorimotor processing in the rodent barrel cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 20:533-546.
- Rhoades, R. W., Belford, G. R. y Killackey, H. P. 1987. Receptive-field properties of rat ventral posterior medial neurons before and after selective kainic acid lesions of the trigeminal brain stem complex. *Journal of Neurophysiology*, 57:1577-1600.
- Sachidhanandam, S., Sreenivasan, V., Kyriakatos, A., Kremer, Y. y Petersen, C. C. H. 2013. Membrane potential correlates of sensory perception in mouse barrel cortex. *Nature Neuroscience*, 16:1671-1677.
- Sachidhanandam, S., Sermet, B. S. y Petersen, C. C. H. 2016. Parvalbumin-expressing GABAergic neurons in mouse barrel cortex contribute to gating a goal-directed sensorimotor transformation. *Cell Reports*, 15: 700-706.
- Schultz, W., Dayan, P. y Montague, P. R. 1997. A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275:1593-1599.
- Sippy, T., Lapray, D., Crochet, S. y Petersen, C. C. H. 2015. Cell-type-specific sensorimotor processing in striatal projection neurons during goal-directed behavior. *Neuron*, 88:298-305.

- Sofroniew, N. J., Vlasov, Y. A., Hires, S. A., Freeman, J. y Svoboda, K. 2015. Neural coding in barrel cortex during whisker-guided locomotion. *eLife*, 4:e12559.
- Sreenivasan, V., Karmakar, K., Rijli, F. M. y Petersen, C. C. H. 2015. Parallel pathways from motor and somatosensory cortex for controlling whisker movements in mice. *European Journal of Neuroscience*, 41:354-367.
- Stüttgen, M. C. y Schwarz, C. 2008. Psychophysical and neurometric detection performance under stimulus uncertainty. *Nature Neuroscience*, 11:1091-1099.
- Takahashi, N., Oertner, T. G., Hegemann, P. y Larkum, M. E. 2016. Active cortical dendrites modulate perception. *Science*, 354:1587-1590.
- Van der Loos, H. 1976. Neuronal circuitry and its development. *Progress in Brain Research*, 45:259-278.
- Voisin, D.L., Doméjean-Orliaguet, S., Chalus, M., Dallel, R. y Woda, A. 2002. Ascending connections from the caudal part to the oral part of the spinal trigeminal nucleus in the rat. *Neuroscience*, 109:183-193.
- Yagishita, S., Hayashi-Takagi, A., Ellis-Davies, G. C. R., Urakubo, H., Ishii, S y Kasai, H. 2014. A critical time window for dopamine actions on the structural plasticity of dendritic spines. *Science*, 345:1616-1620.
- Yamashita, T. y Petersen, C. C. H. 2016. Target-specific membrane potential dynamics of neocortical projection neurons during goal-directed behavior. *eLife*, 5:e15798.
- Yamashita, T., Vavladeli, A., Pala, A., Galan, K., Crochet, S., Petersen, S. S. A. y Petersen, C. C. H. 2018. Diverse long-range axonal projections of excitatory layer 2/3 neurons in mouse barrel cortex. *Frontiers in Neuroanatomy*, 12:33.
- Yang, H., Kwon, S. E., Severson, K. S. y O'Connor, D. H. 2016. Origins of choice-related activity in mouse somatosensory cortex. *Nature Neuroscience*, 19:127-134.



## SIGUIENDO LA PISTA

### **Efecto a medio plazo de la recurrencia de los incendios forestales en la regeneración post-fuego del pinar de Tabuyo del Monte**

Paula Monte Santos<sup>1</sup>, Reyes Tárrega<sup>2</sup>, Leonor Calvo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduada en Biología por la Universidad de León

<sup>2</sup>Grupo de Ecología Aplicada y Teledetección (GEAT), Departamento de Biodiversidad y Gestión Ambiental, Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales, Universidad de León, 24071, León, España

#### **Introducción**

##### ***La problemática de los incendios forestales en España***

En los últimos años, los incendios forestales se han convertido en un grave riesgo para la conservación de los ecosistemas debido a las modificaciones en el régimen de los mismos, que están condicionadas por el cambio climático y el cambio en los usos del suelo. En el contexto de cambio global actual, el fuego en la cuenca mediterránea -y en particular en la Península Ibérica- se ha convertido no sólo en una perturbación necesaria y beneficiosa para la dinámica natural de los ecosistemas, sino también en un grave riesgo ecológico, social y económico (World Wide Fund for Nature, 2019). La tendencia observada en las últimas décadas es la disminución del número de incendios forestales a nivel mundial, aunque, debido al patrón de aumento de la frecuencia e intensidad de las sequías a lo largo de toda la cuenca mediterránea (Tramblay *et al.*, 2020), se espera que la recurrencia, severidad, extensión y área de influencia de los incendios forestales aumente en los próximos años (Ruffault *et al.*, 2020). Para poder gestionar correctamente los incendios forestales y afrontar estos eventos como herramientas de modelización del paisaje y obtención de energía (Naveh, 1994; Doerr y Santín, 2016) se debe tener en cuenta uno de los principales factores que determinan el régimen del fuego, la recurrencia, entendida como el número de incendios acaecidos en una zona determinada durante un período de tiempo dado (Johnson, 1992; Pausas *et al.*, 2008; Santana, 2019).

##### **Estrategias regenerativas de las plantas después del fuego**

Generalmente, las plantas que se desarrollan en ecosistemas propensos a los incendios forestales cuentan con dos posibles estrategias fisiológicas y ecológicas que les permiten sobrevivir o recuperarse tras dicha perturbación: el rebrote (regeneración vegetativa a partir de yemas subterráneas o aéreas) (Specht, 1981; Ojeda, 2001; Götzenberg *et al.*, 2003) y la germinación (acumulación de muchas semillas de pequeño tamaño en bancos aéreos o subterráneos y germinación de las mismas por acción del calor provocado por el fuego) (Thanos, 1999; Ojeda, 2001; Montenegro *et al.*, 2004; Fernandes y Rigolot, 2007).

### Objetivos del estudio

En el presente trabajo se pretende comparar la regeneración de la comunidad vegetal dominada por *P. pinaster* en Tabuyo del Monte (sierra del Teleno) (**Figura 1**) en dos escenarios de recurrencia de incendios diferentes: una zona afectada por un solo incendio en los últimos cuarenta años (recurrencia 1, incendio de 2012) y una zona afectada por dos incendios en los últimos cuarenta años (recurrencia 2, incendio de 1998 y posteriormente incendio de 2012). Para ello se tomaron datos de porcentaje de suelo descubierto, cobertura vegetal por especies, por biotipos y por estrategia de regeneración (rebrotadoras y germinadoras), así como distintas variables poblacionales de *P. pinaster*.



**Figura 1.** Imagen general del pinar de Tabuyo del Monte. De atrás adelante: zona control, zona quemada una vez y zona quemada dos veces.

### Diseño experimental

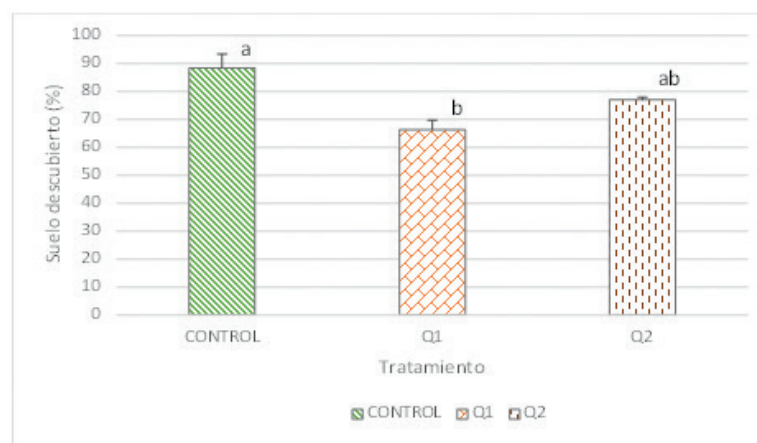
Así, se definieron tres zonas de estudio en el pinar de Tabuyo del Monte: zona quemada una vez, zona quemada dos veces y una zona control no afectada por el fuego en los últimos cuarenta años (**Figura 2**). En cada zona de estudio se evaluaron 6 réplicas en forma de transectos de 20 m cada uno, separados los unos de los otros por aproximadamente 10 m para evitar pseudorreplicar los datos. En cada transecto se muestrearon 10 parcelas de 1 m<sup>2</sup>, separadas entre sí por 1 m de distancia, según un diseño de muestreo de tipo sistemático.

### Resultados y discusión

En la zona control el porcentaje de suelo descubierto es significativamente mayor que en la zona afectada por un solo incendio ( $F = 9,883$ ;  $p < 0,01$ ) (**Figura 3**), ya que la sombra del dosel arbóreo frena la proliferación de matorral en el sotobosque. Por el contrario, en la zona quemada sólo una vez se encontró el menor porcentaje de suelo desnudo, puesto que esta zona del pinar se encuentra en una etapa de regeneración intermedia (ocho años tras el último incendio) y, por lo tanto, el desarrollo del sotobosque no se ve limitado por la competencia interespecífica con *Pinus pinaster*.



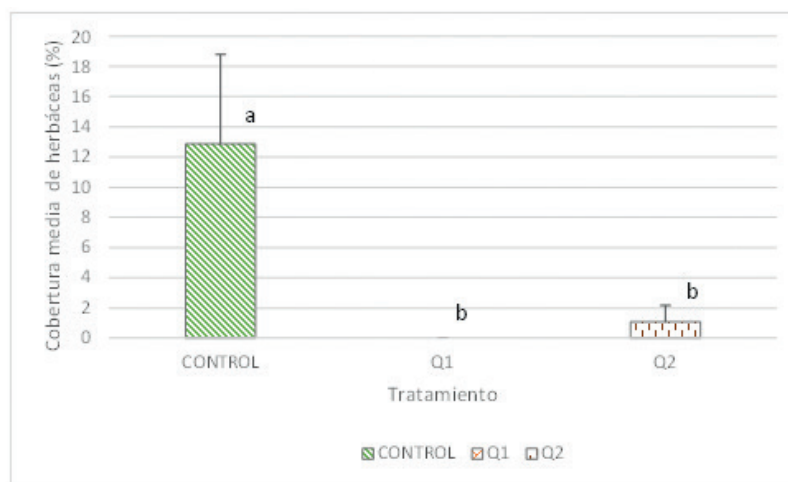
**Figura 2.** Mapa de recurrencia de incendios forestales desde el año 1998 en el pinar de Tabuyo del Monte (Luyego, León). Se localiza geográficamente la zona estudiada en la esquina inferior izquierda (en rojo), el perímetro de los incendios de 1998 (en azul) y 2012 (en amarillo) y las tres zonas estudiadas (control en verde, quemado una vez en naranja y quemado dos veces en rojo). Fuente: herramienta ArcMap del programa ArcGIS 10.7.1. Autor: Paula Monte.



**Figura 3.** Media y error estándar del suelo descubierto en la zona control o no quemada, la zona quemada una vez (Q1) y la zona quemada dos veces (Q2). Se indican las diferencias estadísticamente significativas entre los tres tratamientos, según la prueba paramétrica ANOVA de una vía, mediante letras diferentes.



En el análisis de los biotipos se aprecia una disminución significativa de la cobertura de especies herbáceas en las zonas afectadas por los incendios en relación a la zona control ( $H = 6,845$ ;  $p = 0,02887$ ) (**Figura 4**), lo que se puede explicar mediante la competencia ejercida por parte de las especies leñosas con una elevada regeneración ocho años después del incendio (Luis Calabuig *et al.*, 2000). Además, los resultados obtenidos concuerdan con otros estudios (Calvo *et al.*, 2003) en los que se concluye que, en comunidades dominadas por *Pinus sp.* -propensas a incendios-, la cantidad basal de herbáceas perennes es baja debido a que el fuego destruye las semillas almacenadas en los primeros centímetros del suelo. Además, *Pinus pinaster* produce oleorresinas alelopáticas que podrían inhibir el crecimiento de especies de biotipo herbáceo.



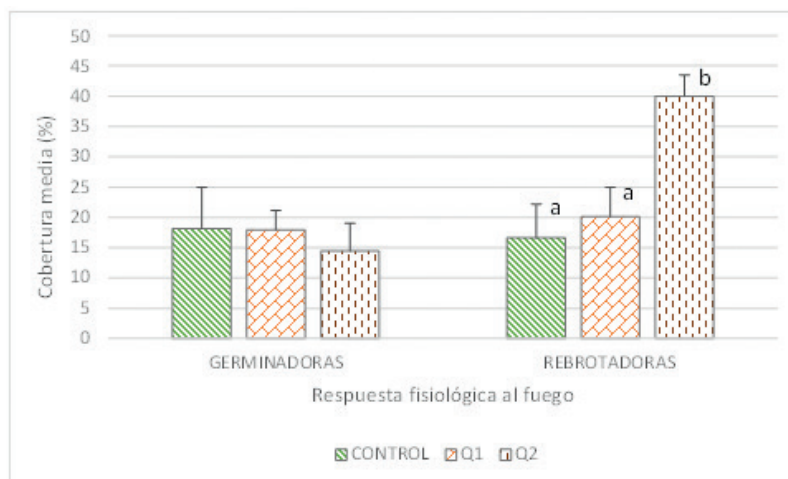
**Figura 4.** Media y error estándar de la cobertura de especies herbáceas en la zona control o no quemada, la zona quemada una vez (Q1) y la zona quemada dos veces (Q2). Se indican las diferencias estadísticamente significativas entre los tres tratamientos, según la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis, mediante letras diferentes.

Las especies leñosas muestreadas en función del tipo de estrategia de regeneración después del fuego fueron las germinadoras *Pinus pinaster*, *Calluna vulgaris*, *Halimium lasianthum* subsp. *alyssoides* y *Erica umbellata*, y las rebrotadoras *Erica australis* subsp. *aragonensis* y *Pterospartum tridentatum* subsp. *lasianthum*. De manera general, los porcentajes de cobertura de las especies germinadoras no varían de forma significativa entre las zonas de estudio ( $H = 5,373$ ;  $p = 0,05525$ ). Sin embargo, las especies rebrotadoras presentan valores de cobertura más elevados en la zona quemada dos veces (Q2) con respecto a la zona control y a la quemada una sola vez (Q1) ( $H = 10,01$ ;  $p = 0,006324$ ) (**Figura 5**).

La cobertura de *Pinus pinaster* es significativamente mayor ( $F = 44,88$ ;  $p = 4,668 \times 10^{-7}$ ) en la zona control que en las zonas quemadas una ( $p = 8,804 \times 10^{-4}$ ) y dos veces ( $p = 2,897 \times 10^{-7}$ ) (**Figura 6**). Se aprecia el patrón opuesto en el caso *Halimium lasianthum* subsp. *alyssoides*, donde se observan valores de cobertura en la zona control significativamente más bajos que los de las zonas quemadas una y dos



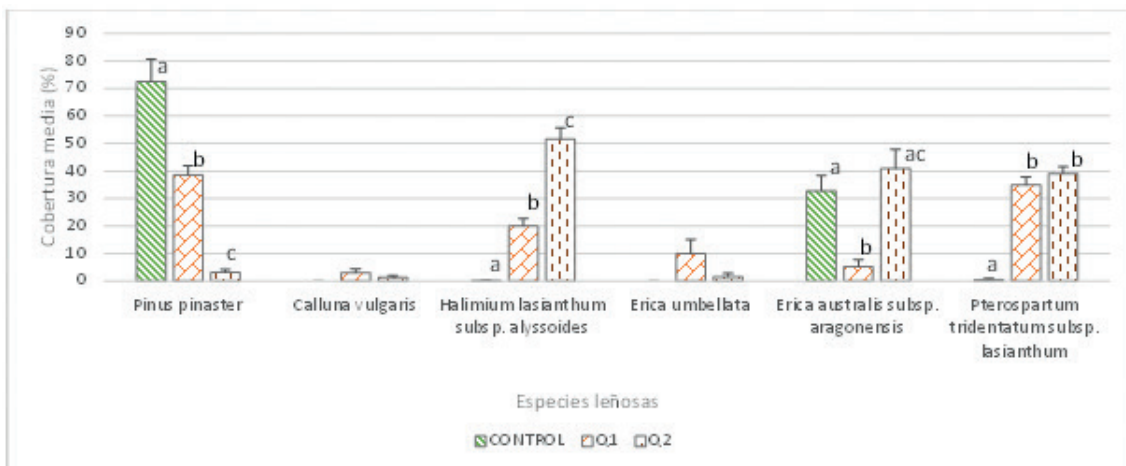
veces ( $p = 0,01099$ ), así como un porcentaje mucho mayor de cobertura en la zona quemada dos veces con respecto a la quemada sólo una vez ( $p = 0,01522$ ) (**Figura 6**). El notable aumento de cobertura de esta especie germinadora y pionera en las zonas afectadas por el fuego podría deberse a que la eliminación de la biomasa aérea favorece que algunas especies oportunistas, con baja representación en la situación original, aumenten su abundancia a medio plazo debido a la ausencia de competencia interespecífica (Luis Calabuig *et al.*, 2000). Por otro lado, la cobertura de *Pterospartum tridentatum* subsp. *lasianthum* presenta diferencias significativas entre ambos escenarios de recurrencia de incendios y la zona control, en la cual la cobertura es significativamente menor ( $H = 11,79$ ;  $p = 2,417 \times 10^{-3}$ ) (**Figura 6**). *Erica australis* subsp. *aragonensis*, una de las especies dominantes del sotobosque, presenta una cobertura media significativamente mayor en la zona control y en la zona quemada dos veces con respecto a la zona quemada sólo una vez ( $p = 6,505 \times 10^{-3}$  y  $p = 7,616 \times 10^{-4}$  respectivamente) (**Figura 6**). Esta especie tiende a influir negativamente (por competencia) en los patrones de regeneración del resto de la comunidad, ya que sus característicos lignotubérculos le confieren una gran ventaja regenerativa con respecto a otras especies acompañantes (Luis Calabuig *et al.*, 2000; Calvo *et al.*, 2002)



**Figura 5.** Media y error estándar de la cobertura de las especies leñosas germinadoras y rebrotadoras muestreadas en la zona control o no quemada, la zona quemada una vez (Q1) y la zona quemada dos veces (Q2). Se indican las diferencias estadísticamente significativas entre los tres tratamientos para cada grupo de plantas, según la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis, mediante letras diferentes.

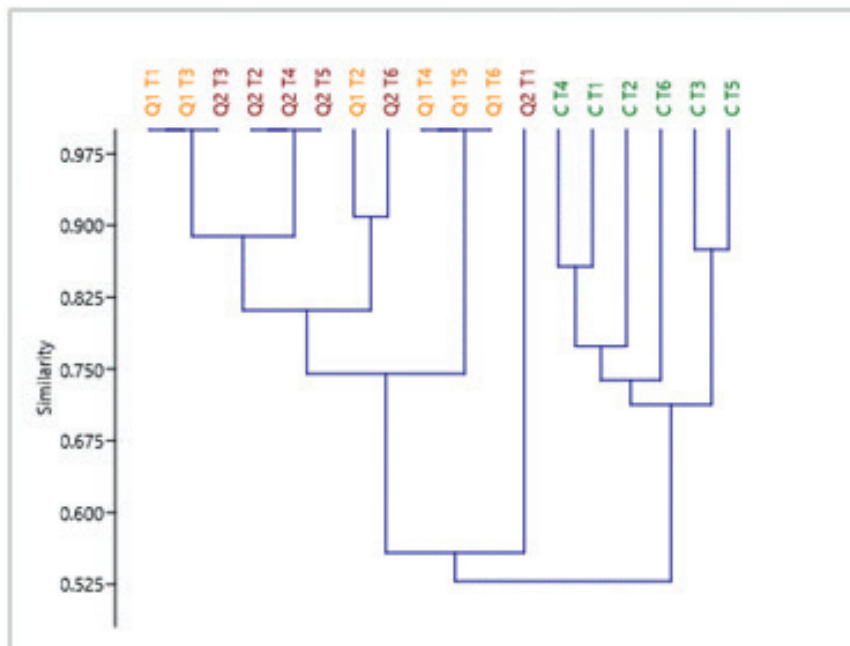
De acuerdo con la bibliografía cotejada, la comunidad de matorral de los ecosistemas propensos a los incendios forestales se caracteriza por contar con una serie de pre-adaptaciones que le otorgan un alto grado de resiliencia, en especial a las especies principalmente rebrotadoras (Calvo *et al.*, 2002; Götzenberg *et al.*, 2003), si bien es cierto que incendios de elevada severidad suelen favorecer la recuperación mayoritaria de las especies germinadoras en detrimento de las rebrotadoras (Luis Calabuig *et al.*, 2000; Fernández-García *et al.*, 2019). Esce-

narios de elevada recurrencia de incendios pueden suponer un importante obstáculo en la regeneración de la comunidad si esta se basara principalmente en la germinación, ya que la vegetación no contaría con el tiempo necesario para su floración, producción de semillas y germinación, lo que podría provocar la extinción local de las poblaciones típicamente germinadoras (Ojeda, 2001). No obstante, si se sucediesen más incendios con una frecuencia más elevada, la reserva de nutrientes del suelo disminuiría drásticamente y las plantas rebrotadoras también verían comprometida su supervivencia (Pausas y Vallejo, 1999; Ojeda, 2001).



**Figura 6.** Media y error estándar de la cobertura de *Pinus pinaster*, *Calluna vulgaris*, *Halimium lasianthum* subsp. *alyssoides*, *Erica umbellata*, *Erica australis* subsp. *aragonensis* y *Pterospartum tridentatum* subsp. *lasianthum* en la zona control o no quemada, la zona quemada una vez (Q1) y la zona quemada dos veces (Q2). Se indican las diferencias estadísticamente significativas entre las zonas de estudio para cada especie leñosa, según la prueba ANOVA de una vía, para las variables paramétricas, o la prueba Kruskal-Wallis, para las variables no paramétricas, mediante letras diferentes.

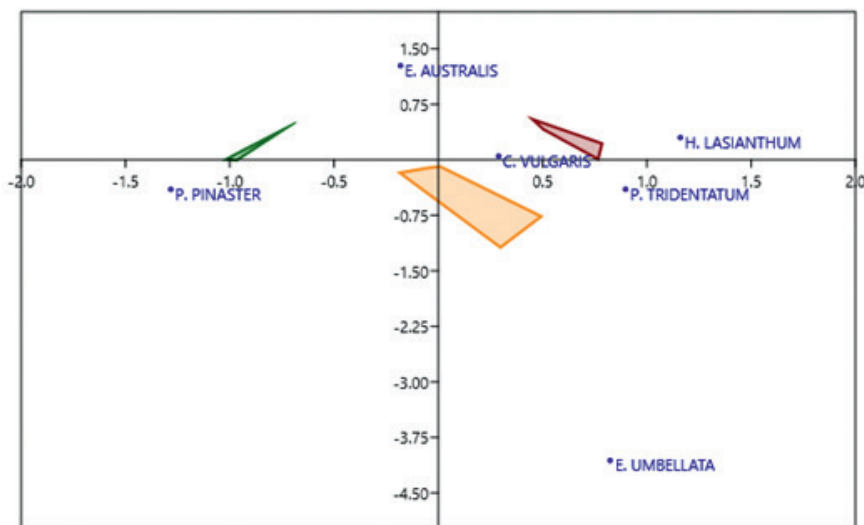
De todo ello se puede deducir que la respuesta diferencial frente al fuego de las especies germinadoras y rebrotadoras tiene como consecuencia inevitable la alteración de la diversidad funcional y florística de la comunidad de sotobosque (Ojeda, 2001). En el dendrograma de la **Figura 7** se puede observar cómo la composición florística del sotobosque presenta una diferencia clara entre la zona control y las zonas quemadas, mientras que en el análisis de correspondencias de la **Figura 8** se observa que *Pinus pinaster* es mucho más frecuente en la zona control, puesto que se trata de una formación de pino marítimo no afectada por incendios forestales en los últimos cuarenta años, por lo que conforma una agrupación forestal mucho más madura y estable de lo que podemos encontrar en la zona quemada sólo en 2012 y en la zona quemada en 1998 y en 2012. Sin embargo, la composición florística de las zonas afectadas por el fuego en ambos escenarios de recurrencia es más similar entre sí que con respecto a la zona control, si bien se encuentran diferencias entre las zonas quemadas, ya que los polígonos están claramente separados.



**Figura 7.** Dendrograma de clasificación cualitativa según el algoritmo UPGMA que agrupa las zonas cuya composición florística es más similar según el índice de Jaccard. En color verde y mediante la letra “C” se representan los seis tramos muestreados en la zona control o no quemada (C T1, C T2, C T3, C T4, C T5, C T6); en color amarillo y mediante el código “Q1” se representan los seis tramos muestreados en la zona quemada una vez (Q1 T1, Q1 T2, Q1 T3, Q1 T4, Q1 T5, Q1 T6); en color rojo y mediante el código “Q2” se representan los seis tramos muestreados en la zona quemada dos veces (Q2 T1, Q2 T2, Q2 T3, Q2 T4, Q2 T5, Q2 T6).

De todo ello se puede deducir que lo que realmente diferencia a la zona control, la zona quemada una vez y la zona quemada dos veces es la abundancia de cada especie en cada unidad experimental y no su presencia o ausencia. A su vez, en cuanto a lo que a composición florística se refiere, se observa cómo las especies de matorral son las que mayor presencia tienen en las zonas afectadas por los incendios. Por lo tanto, los resultados indican que los fuegos sólo inducen pequeños cambios en la composición de especies y en la estructura general de la vegetación, pero que estos no son tan importantes para el estudio funcional de la comunidad como sí lo son las variaciones en la abundancia de dichas especies (Götzenberg *et al.*, 2003).

A nivel de población, la reducción de la cobertura de *Pinus pinaster* a medida que aumenta la recurrencia de los incendios forestales (**Figura 6**) podría indicar que su condición de germinador obligado conlleva ciertas desventajas respecto a otras especies rebrotadoras de sotobosque, las cuales son capaces de aprovechar los recursos de manera más rápida y, por lo tanto, son capaces de reemplazar al arbolado original (Calvo *et al.*, 2003; Fernandes *et al.*, 2008; Fernández-García *et al.*, 2019).



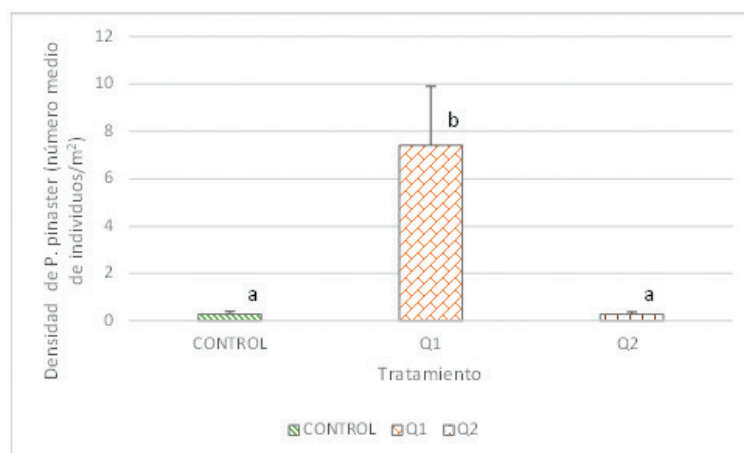
**Figura 8.** Análisis de correspondencias considerando la cobertura de *Pinus pinaster*, *Calluna vulgaris*, *Halimium lasianthum* subsp. *alyssoides*, *Erica umbellata*, *Erica australis* subsp. *aragonensis* y *Pterospartum tridentatum* en la zona control o no quemada, cuyos datos se engloban en un polígono verde, la zona quemada una vez, cuyos datos se engloban en un polígono naranja, y zona quemada dos veces, cuyos datos se engloban en un polígono rojo. Porcentaje de varianza del eje 1: 58,958 %; porcentaje de varianza del eje 2: 26,829 %.

El número de individuos de *Pinus pinaster* es significativamente mayor en la zona quemada una vez con respecto a la zona control y a la zona quemada dos veces ( $H = 11,38$ ;  $p = 0,01522$  y  $p = 0,01499$ , respectivamente) (**Figura 9**). La baja densidad de plántulas de pino marítimo en el sotobosque de la zona control se debe a que los individuos adultos, de más de cuarenta años, presentan, además de crecimiento primario en altura, crecimiento secundario en grosor, mientras que la drástica reducción de la densidad de pinos ante un escenario de doble recurrencia de incendios se podría deber a que la cantidad de semillas en las piñas serótinas de los individuos adultos no habría sido lo suficientemente alta como para garantizar la regeneración natural del pinar (Madrigal *et al.*, 2005; Alanís-Rodríguez *et al.*, 2012; Fernández-García *et al.*, 2019). El notable aumento de densidad de pino marítimo tras un escenario de incendio podría deberse a la eliminación de la competencia con otras especies y a la mayor disponibilidad de luz, de forma que, una vez embebidas en agua, la germinación y el establecimiento de las plántulas están favorecidos (Alanís-Rodríguez *et al.*, 2012; Fernández-García *et al.*, 2019a).

Algunos estudios sugieren que ante incendios con baja regeneración de la comunidad leñosa de sotobosque, *Pinus pinaster* se ve favorecido por la elevada disponibilidad de recursos para su crecimiento y la baja competencia interespecífica (Fernández-García *et al.*, 2019). Los resultados obtenidos en este estudio podrían apoyar esta idea, ya que se observa que en la zona quemada una vez las plántulas de *P. pinaster* alcanzan las mayores alturas máximas (**Figura 10a**) y



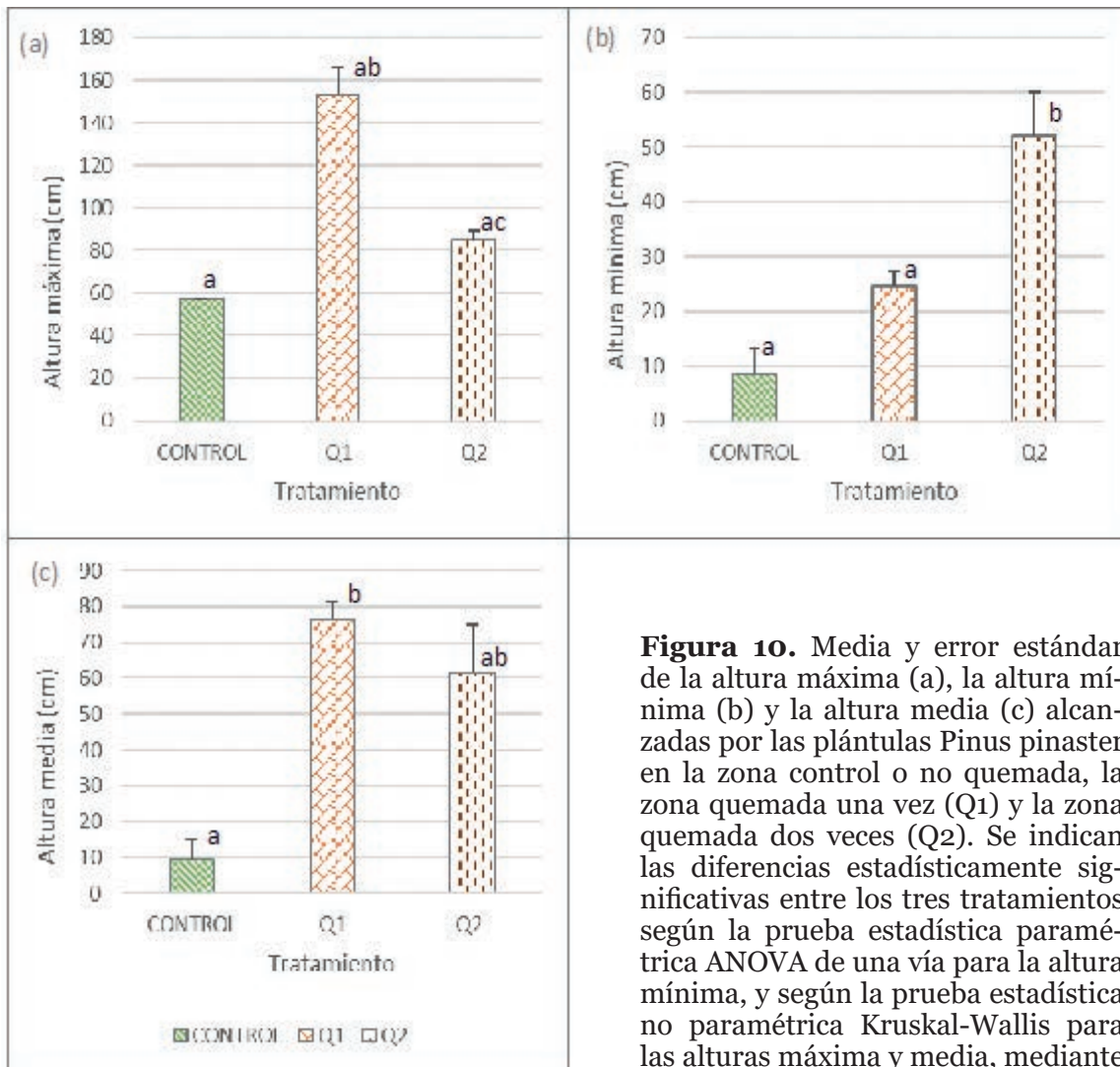
que el porcentaje de cobertura de las especies leñosas de matorral suele ser menor que en la zona quemada dos veces (**Figura 6**). Otros estudios proponen la existencia de una relación entre la reducción del crecimiento de las plántulas de *P. pinaster* y el porcentaje de copa quemada (Niccoli *et al.*, 2019), de modo que, en el caso de los pinos desarrollados en la zona quemada dos veces, se observa cómo ante un escenario de mayor influencia del fuego en el follaje de los plántones, éstos alcanzan una menor altura máxima con respecto a los pinos de la zona quemada sólo una vez. Por otra parte, se puede observar que en la zona control los pinos adultos ejercen tal competencia intraespecífica sobre los individuos jóvenes que impiden su crecimiento en altura, por lo que la altura mínima alcanzada por los mismos es muy baja (**Figura 10b**). Sin embargo, en la zona quemada una vez no existe tal competencia intraespecífica, por lo que las plántulas alcanzan la mayor altura media registrada (**Figura 10c**). Sin embargo, a medida que aumenta la recurrencia de los incendios los nutrientes del suelo se pierden en mayor medida y el substrato se erosiona, dificultando así el desarrollo y crecimiento de las semillas en germinación de *P. pinaster* (Madrigal *et al.*, 2005; Fernández-García *et al.*, 2019).



**Figura 9.** Media y error estándar del número de individuos de *Pinus pinaster* por unidad de superficie en la zona control o no quemada, la zona quemada una vez (Q1) y la zona quemada dos veces (Q2). Se indican las diferencias estadísticamente significativas entre los tres tratamientos, según la prueba estadística no paramétrica Kruskal-Wallis, mediante letras diferentes.

## Conclusiones

1. El porcentaje de suelo descubierto es significativamente menor en situaciones de baja recurrencia de incendios (zona quemada una vez), mientras que la cobertura vegetal total no se ve afectada por la recurrencia de los incendios.
2. A nivel de comunidad de sotobosque, las especies leñosas germinadoras no ven afectada su cobertura por la recurrencia de incendios, pero las especies leñosas rebrotadoras aumentan su cobertura al aumentar la recurrencia. La importancia de las especies herbáceas se reduce significativamente después de los incendios.



**Figura 10.** Media y error estándar de la altura máxima (a), la altura mínima (b) y la altura media (c) alcanzadas por las plántulas *Pinus pinaster* en la zona control o no quemada, la zona quemada una vez (Q1) y la zona quemada dos veces (Q2). Se indican las diferencias estadísticamente significativas entre los tres tratamientos según la prueba estadística paramétrica ANOVA de una vía para la altura mínima, y según la prueba estadística no paramétrica Kruskal-Wallis para las alturas máxima y media, mediante letras diferentes.

3. La recurrencia de incendios no afecta a la composición florística del sotobosque, pero modifica la abundancia de cada especie. Así, en la zona control se encontró mayor abundancia de *Pinus pinaster*, mientras que *Erica australis* subsp. *aragonensis* es mucho más abundante en las zonas más afectadas por el fuego.
4. A nivel de población, escenarios de mayor recurrencia de incendios (zona quemada dos veces) provocan la disminución de la cobertura y la densidad de *Pinus pinaster*, mientras que en escenarios de baja recurrencia (zona quemada una vez) la densidad y altura media de plantones se ven favorecidas con respecto a los individuos control, debido a la estrategia germinadora de esta especie.

## Bibliografía

- Alanís-Rodríguez, E., Jiménez-Pérez, J., Valdecantos-Dema, A., González-Tagle, M. A., Aguirre-Calderón, Ó. A. y Treviño-Garza, E. J. 2012. Composición y diversidad de la regeneración natural en comunidades de *Pinus- Quercus* sometidas a una alta recurrencia de incendios en el noreste de México. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 83(4):1208-1214.
- Calvo, L., Santalla, S., Marcos, E., Valbuena, L., Tárrega, R. y Luis, E. 2003. Regeneration after wildfire in communities dominated by *Pinus pinaster*, an obligate seed-er, and in others dominated by *Quercus pyrenaica*, a typical resprouter. *Forest Ecology and Management*, 184(1-3):209-223.
- Calvo, L., Tárrega, R. y De Luis, E. 2002. The dynamics of mediterranean shrubs species over 12 years following perturbations. *Plant Ecology*, 160:25-42.
- Doerr, S. H. y Santín, C. 2016. Global trends in wildfire and its impacts: Perceptions versus realities in a changing world. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371:20150345.
- Fernandes, P. M. y Rigolot, E. 2007. The fire ecology and management of maritime pine (*Pinus pinaster* Ait.). *Forest Ecology and Management*, 241(1-3):1-13.
- Fernandes, P. M., Vega, J. A., Jiménez, E. y Rigolot, E. 2008. Fire resistance of European pines. *Forest Ecology and Management*, 256:246-255.
- Fernández-García, V., Fulé, P. Z., Marcos, E. y Calvo, L. 2019. The role of fire frequency and severity on the regeneration of Mediterranean serotinous pines under different environmental conditions. *Forest Ecology and Management*, 444:59-68.
- Götzenberg, L., Buhk, C., Hensen, I. y Sánchez Gómez, P. 2003. Postfire regeneration of a thermomediterranean shrubland area in south-eastern Spain. *Anales de Biología*, 25:21-28.
- Johnson, E. A. 1992. *Fire and vegetation dynamics: Studies from the North American boreal forest*. New York: Cambridge University Press.
- Luis Calabuig, E. de, Calvo Galván, M. L. y Tárrega García-Mares, R. 2000. Quince años de sucesión después de corta experimental en brezales de *Erica australis* L. en la provincia de León (España). *Pirineos: Revista de Ecología de Montaña*, 155:75-90.
- Madrugal, J., Hernando, C., Martínez, E., Guijarro, M. y Diéz, C. 2005. Regeneración post-incendio de *Pinus pinaster* Ait. en la Sierra de Guadarrama (Sistema Central, España): modelos descriptivos de los factores influyentes en la densidad inicial y la supervivencia. *Investigación Agraria: Sistemas y Recursos Forestales*, 14:36-51.
- Montenegro, G., Ginocchio, R., Segura, A., Keely, J. E. y Gómez, M. 2004. Fire regimes and vegetation responses in two Mediterranean-climate regions. *Revista Chilena de Historia Natural*, 77(3):455-464.
- Naveh, Z. 1994. The Role of Fire and Its Management in the Conservation of Mediterranean Ecosystems and Landscapes, en Springer, New York, NY, pp. 163-185.
- Niccoli, F., Esposito, A., Altieri, S. y Battipaglia, G. 2019. Fire severity influences eco-physiological responses of *Pinus pinaster* Ait. *Frontiers in Plant Science*, 10:539.
- Ojeda, F. 2001. Regeneración del brezal mediterráneo: apuntes para la conservación. *Asociación Española de Ecología Terrestre*, 10(2).

- Pausas, J. G., Llovet, J., Rodrigo, A. y Vallejo, R. 2008. Are wildfires a disaster in the Mediterranean basin? - A review. *International Journal of Wildland Fire*, 17(6): 713-723.
- Pausas, J. G. y Vallejo, V. R. 1999. The role of fire in European Mediterranean ecosystems, en *Remote Sensing of Large Wildfires*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 3-16.
- Ruffault, J., Curt, T., Moron, V., Trigo, R. M., Mouillot, F. *et al.* 2020. Increased likelihood of heat-induced large wildfires in the Mediterranean Basin. *Scientific Reports*, 10:13790.
- Santana, N. C. 2019. Fire recurrence and normalized difference vegetation index (NDVI) dynamics in brazilian savanna. *Fire*, 2(1):1.
- Specht, R. L. 1981. General Characteristics of Mediterranean-Type Ecosystems, en Conrad, C. E. y Oechel, W. C. (eds.) *Proceedings of the Symposium on Dynamics and Management of Mediterranean-Type Ecosystems*. San Diego, California: Pacific Southwest Forest and Range Experiment Station, Berkeley, California, pp. 13-19.
- Thanos, C. A. 1999. Fire effects on forest vegetation. The case of Mediterranean pine forests in Greece, en Eftichidis, G., Balabanis, P., y Ghazi, A. (eds.) *Wildfire management*. Algosystems & European Commission DGXII, pp. 323-336.
- Tramblay, Y., Koutroulis, A., Samaniego, L., Vicente-Serrano, S. M., Volaire, F. *et al.* 2020. Challenges for drought assessment in the Mediterranean region under future climate scenarios, *Earth-Science Reviews*, 210:103348.
- WWF (2019) *Arde el Mediterráneo*. Disponible en: [https://wwfes.awsassets.panda.org/downloads/wwf\\_informe\\_incendios\\_forestaales\\_2019\\_arde\\_el\\_mediterraneo\\_2019.pdf](https://wwfes.awsassets.panda.org/downloads/wwf_informe_incendios_forestaales_2019_arde_el_mediterraneo_2019.pdf) (Accedido: 9 de enero de 2021).



## Efecto de un programa de ejercicio físico sobre la respuesta a proteínas mal plegadas en las células mononucleares de la sangre periférica de pacientes pediátricos con obesidad

Manuel Pérez-Pérez<sup>1</sup>, María José Cuevas<sup>1</sup>, Rocío Quiroga<sup>1,2</sup>, Marta Rivera-Villoria<sup>1</sup>, Susana Martínez-Flórez<sup>1</sup>, José Antonio de Paz<sup>1</sup>, Javier González-Gallego<sup>1</sup>, Brisamar Estébanez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Biomedicina de la Universidad de León, Dpto. Ciencias Biomédicas, León, España

<sup>2</sup> Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), Servicio de Pediatría y Neonatología, León, España

### Resumen

La prevalencia de la obesidad infantil ha aumentado a nivel global de forma preocupante, especialmente por las consecuencias que se pueden manifestar en la edad adulta. Se ha demostrado que esta afección aumenta el estrés de retículo endoplásmico (ERE) y, por lo tanto, activa la respuesta a proteínas mal plegadas (UPR). El ejercicio físico es una de las principales propuestas para atajar este reto de salud pública y, específicamente, para resolver el ERE. Por consiguiente, el objetivo de este estudio fue la evaluación del efecto de un programa de entrenamiento combinado de fuerza y resistencia de 12 semanas sobre la UPR en células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) de pacientes pediátricos obesos. Para ello, se distribuyeron aleatoriamente 12 niños obesos (9 – 11 años) en un grupo entrenado (GE, n = 8), que se sometió al protocolo de entrenamiento, y un grupo control (GC, n = 4), que mantuvo sus rutinas habituales. Se analizaron proteínas de la UPR (ATF4, ATF6 p50, BiP, CHOP, p-eIF2 $\alpha$ , p-IRE1 y XBP1s) por *Western Blot* antes y después del periodo de entrenamiento. Los resultados demostraron que el entrenamiento atenuó el aumento en la fosforilación de eIF2 $\alpha$  e IRE1 en comparación con el GC. Además, se observó un efecto tiempo x grupo en la expresión de CHOP tras el entrenamiento. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la expresión de ATF4, ATF6 p50, BiP o XBP1 tras el periodo de entrenamiento. En conclusión, los resultados sugieren que el programa de entrenamiento promueve un alivio en el ERE de los pacientes pediátricos obesos. No obstante, se necesitan nuevas investigaciones para determinar la eficacia de programas de entrenamiento alternativos.

### Palabras clave

ejercicio, estrés de retículo endoplásmico (ERE), niños, obesidad, células mononucleares de la sangre periférica (PBMC), proteínas mal plegadas (UPR).

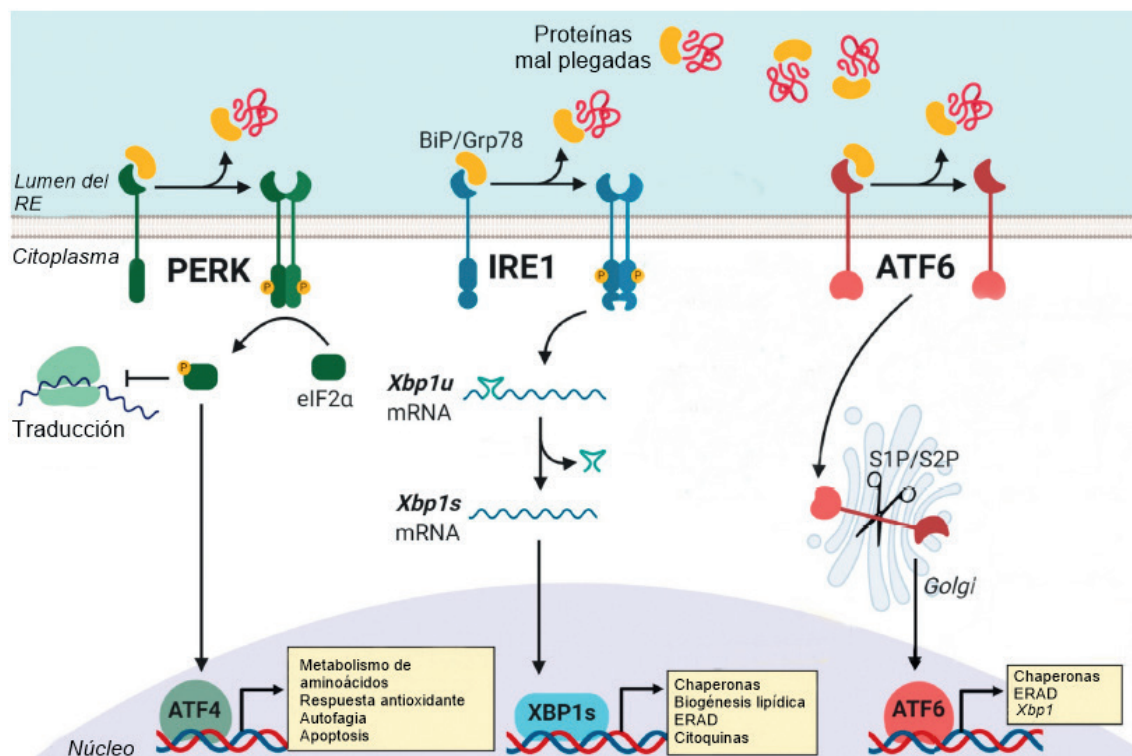
### Introducción

El aumento en la prevalencia de la obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más preocupantes del siglo XXI. La aparición de la obesidad durante la infancia aumenta las probabilidades de desarrollar enfermedades cardiovasculares o diabetes de forma precoz. Así, la prevención y tratamiento de la obesidad infantil se postula como uno de los grandes retos de la sociedad actual (Organización Mundial de la Salud, 2021).

La obesidad es responsable de diversas alteraciones a nivel celular como la acumulación de proteínas no plegadas o mal plegadas en el lumen del retículo

endoplásmico (RE), generando una situación conocida como estrés de RE (ERE) (Pagliassotti *et al.*, 2016). Las células alivian el ERE a través de la respuesta a proteínas mal plegadas (UPR), tratando de restaurar la homeostasis del RE y, de no ser posible, induciendo la apoptosis (Hetz *et al.*, 2020). Esto se manifiesta en las células de los pacientes con obesidad en forma de una activación crónica de la UPR (Pagliassotti *et al.*, 2016).

La UPR puede activarse mediante tres vías (**Fig. 1**), cada una de ellas iniciada por una proteína transmembrana del RE: la quinasa de retículo endoplasmático de tipo proteína quinasa R (PERK), la enzima 1 $\alpha$  dependiente de inositol (IRE1) y el factor activador de transcripción 6 (ATF6). En condiciones normales, la proteína de unión a inmunoglobulina (BiP o GRP78), una de las chaperonas más abundantes en el RE, mantiene inactivos a estos iniciadores de la UPR. Cuando, durante una situación de ERE, se incrementan los niveles de proteínas mal plegadas, BiP se une a ellas, activando a los iniciadores al liberarse de los mismos (Kopp *et al.*, 2019).



**Figura 1. Activación de la UPR.** La disociación de la chaperona BiP de PERK, IRE1 y ATF6 para unirse a las proteínas mal plegadas en una situación de ERE, induce la activación de las tres vías de señalización de la UPR. Los factores de transcripción activados en estas vías conducen a cambios en la expresión génica con el objetivo de restaurar la homeostasis. Figura modificada de Flores-Santibáñez *et al.* (2019).

La autofosforilación de PERK, desencadena la fosforilación de la subunidad  $\alpha$  del factor de iniciación de la traducción eucariota 2 (eIF2 $\alpha$ ), reduciendo

la traducción proteica. A su vez, eIF2 $\alpha$  fosforilado induce la síntesis del factor de transcripción activador 4 (ATF4), que activa la expresión de genes implicados en la restauración de la homeostasis. La autofosforilación de IRE1 permite la síntesis de la forma activa de la proteína 1 de unión a X-box (XBP1), que también activa genes dirigidos a paliar el ERE. Por último, la activación de ATF6 supone su traslocación al aparato de Golgi, donde se escinde un fragmento activo de la misma (ATF6 p50) encargado de inducir la expresión de BiP, entre otros factores. Cuando no se consigue aliviar el ERE por medio de la UPR, se activan vías apoptóticas promovidas por la proteína homóloga de C/EBP (CHOP o GADD153), cuya expresión está, principalmente, inducida por ATF4 (Fernández *et al.*, 2015; Hetz *et al.*, 2020).

Se ha demostrado que la práctica regular de ejercicio físico puede contribuir a la recuperación de la homeostasis de RE. Numerosos estudios (Da Luz *et al.*, 2011; Cai *et al.*, 2016; Khadir *et al.*, 2016) describen cómo, tras distintos programas de entrenamiento, los niveles de activación de la UPR en células de individuos obesos disminuyen acercándose a los de individuos normopeso, evidenciando una atenuación del ERE.

### Objetivo

El objetivo de este trabajo consistió en la evaluación de un entrenamiento de fuerza y resistencia de 12 semanas como agente terapéutico para atenuar el ERE en niños obesos mediante la UPR, algo que, en este grupo de población, a nuestro conocimiento, no se había probado hasta el momento. Específicamente, se investigó su capacidad para modificar los principales biomarcadores de la UPR (ATF4, ATF6 p50, BiP, CHOP, p-eIF2 $\alpha$ , p-IRE1 y XBP1s) en las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) de niños diagnosticados con obesidad.

### Materiales y métodos

En el estudio participaron 12 niños diagnosticados con obesidad de entre 9 y 11 años del Servicio de Pediatría y Neonatología del Complejo Asistencial y Universitario de León (CAULE), divididos en 2 grupos aleatoriamente: un grupo control (GC; n = 4), en el que los niños no se someterían al programa de entrenamiento y mantendrían sus rutinas habituales, y un grupo de entrenamiento (GE; n= 8), en el que los niños completaron 30 sesiones de ejercicios combinados de fuerza y resistencia.

El diseño experimental constó de 14 semanas. El plan de entrenamiento se desarrolló en 2-3 sesiones semanales de 40 minutos cada una a lo largo de 12 semanas en las que se combinaron ejercicios de fuerza y resistencia. Durante la semana anterior y posterior al periodo de entrenamiento se tomaron muestras de sangre y se aislaron las PBMC mediante el procedimiento esquematizado en la **Figura 2**.

El análisis de expresión de las proteínas se llevó a cabo mediante *Western Blot*, relativizando la cuantificación proteica a la de la  $\beta$ -actina. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS versión 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.

UU.). Se utilizó una prueba de Shapiro-Wilk para confirmar la normalidad de los datos para todas las variables de resultados. El análisis de varianza de dos vías (ANOVA) con medidas repetidas por grupo (GC y GE) y tiempo (pre y post entrenamiento) con un *post hoc* de Bonferroni se utilizó para comparar los niveles basales y el efecto del entrenamiento. Las diferencias se consideraron significativas cuando  $p < 0,05$ . Los datos se presentan como media  $\pm$  error estándar de medias (EEM).

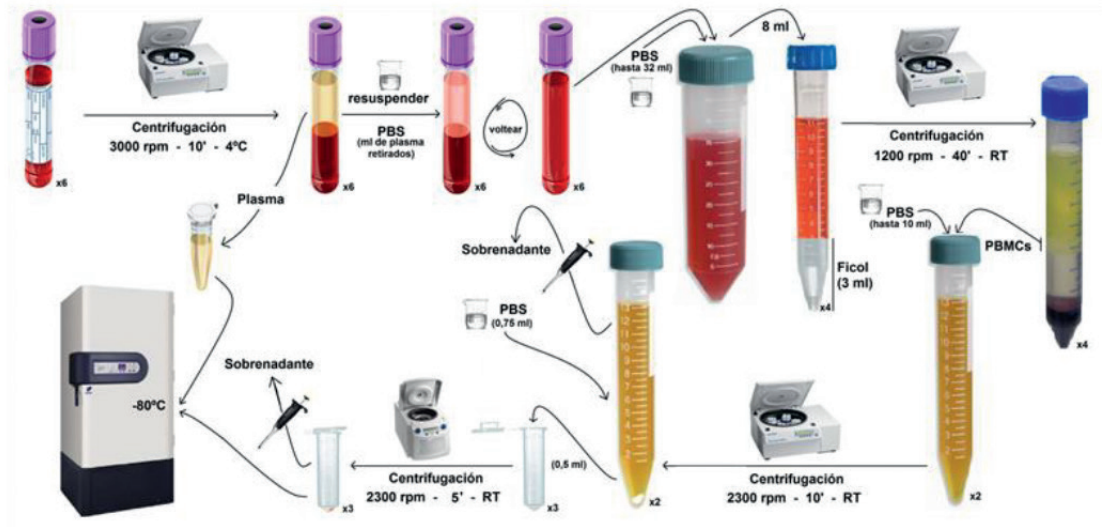


Figura 2. Proceso de extracción de las PBMC. Tomado de Estébanez, B (2016).

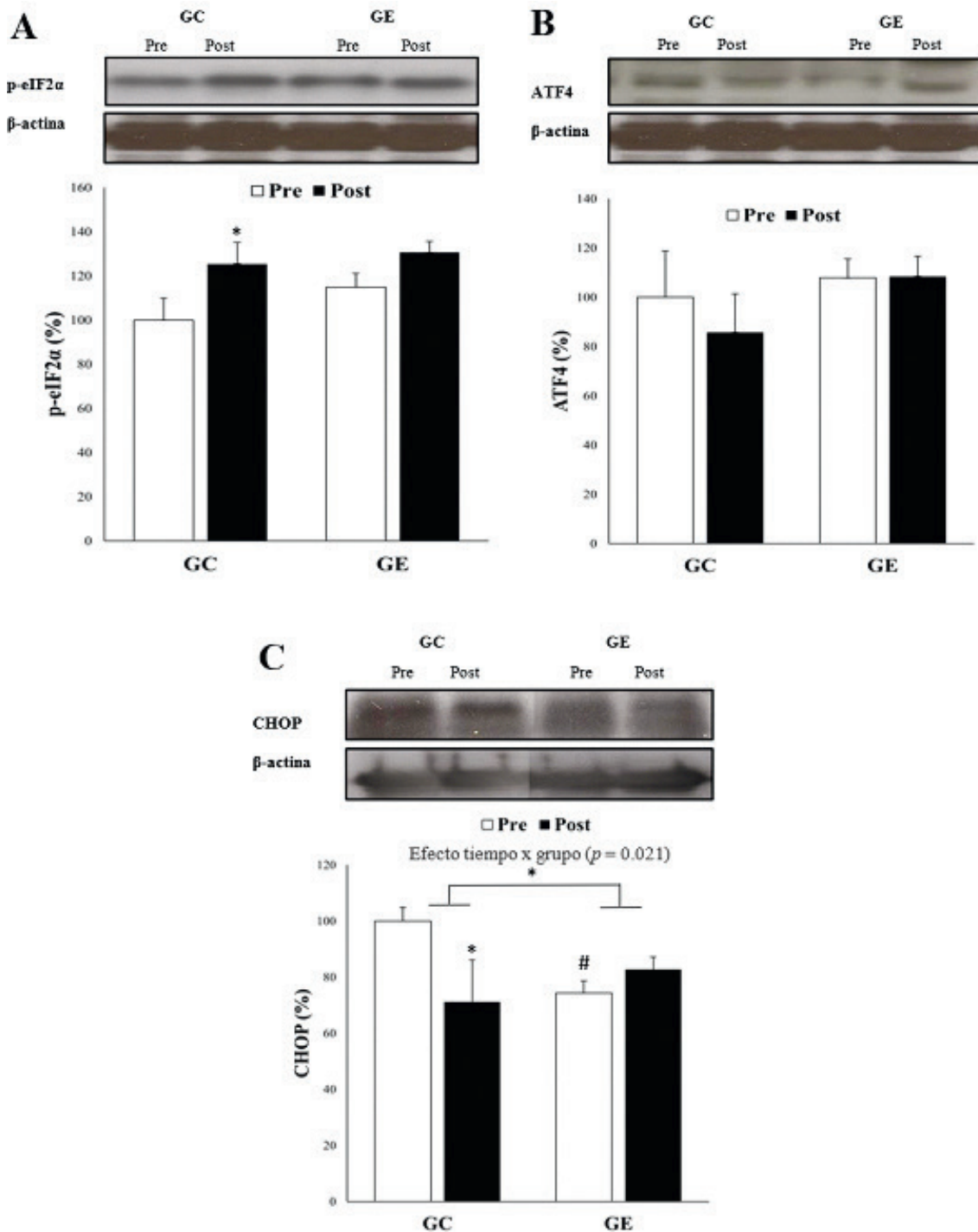
## Resultados

En la vía de señalización de PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4/CHOP, se produjo un aumento significativo de p-eIF2 $\alpha$  en el GC ( $p = 0,033$ ), mientras que en el GE se detectó un aumento no significativo ( $p = 0,056$ ) (Fig. 3A). En el caso de ATF4, no se detectaron variaciones significativas ni en el GC ( $p = 0,408$ ) ni en el GE ( $p = 0,959$ ) (Fig. 3B). Por otro lado, se observó un descenso significativo en los niveles de CHOP en el GC ( $p = 0,005$ ), mientras que en el GE no se apreciaron variaciones significativas ( $p = 0,350$ ) (Fig. 3C). Además, se detectó un efecto tiempo x grupo significativo entre ambos grupos en CHOP ( $p = 0,021$ ) y se observó que el estado basal de ambos grupos era diferente ( $p = 0,005$ ).

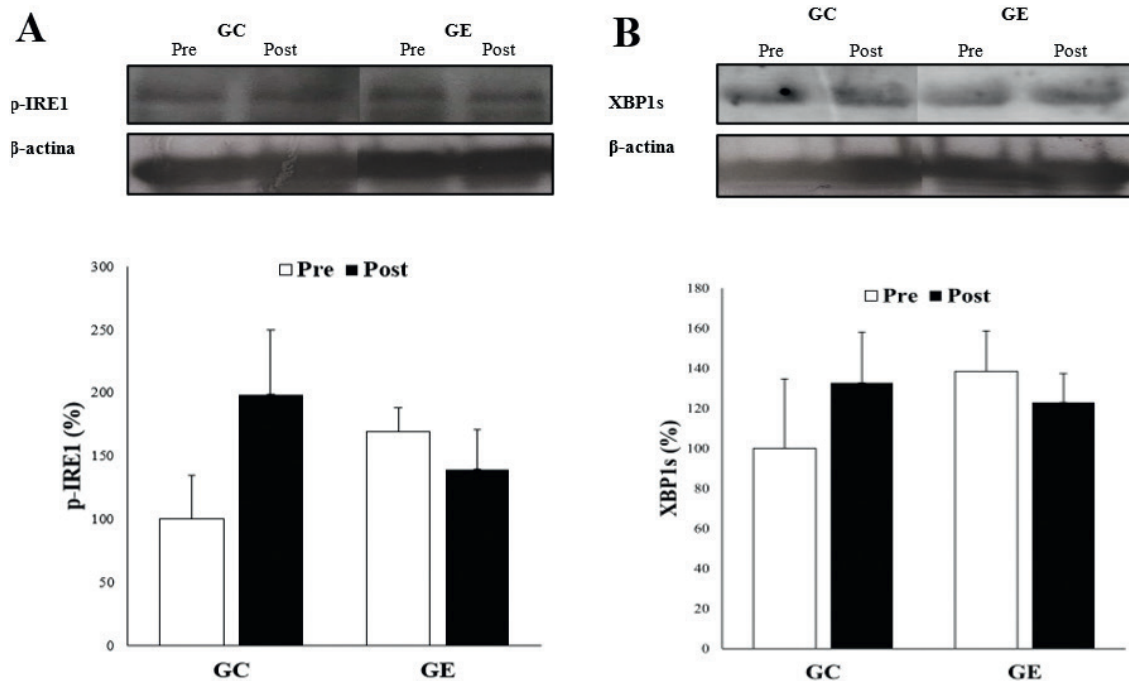
En cuanto a la vía de señalización de IRE1/XBP1, en la Figura 4A se reflejó una tendencia de aumento no significativa de la fosforilación de IRE1 en el GC ( $p = 0,111$ ), mientras que se detectó un descenso no significativo en el GE ( $p = 0,207$ ). En cuanto a XBP1s, no se apreciaron variaciones significativas en ninguno de los grupos experimentales a estudio (GC:  $p = 0,229$ ; GE:  $p = 0,407$ ) (Fig. 4B).

Por último, en la vía de ATF6/BiP, se obtuvieron descensos no significativos en ATF6 p50 en ambos grupos (GC:  $p = 0,252$ ; GE:  $p = 0,393$ ) (Fig. 5A). Del mismo modo, tampoco se detectaron variaciones significativas en la expresión de BiP (GC:  $p = 0,991$ ; GE:  $p = 0,659$ ) (Fig. 5B).

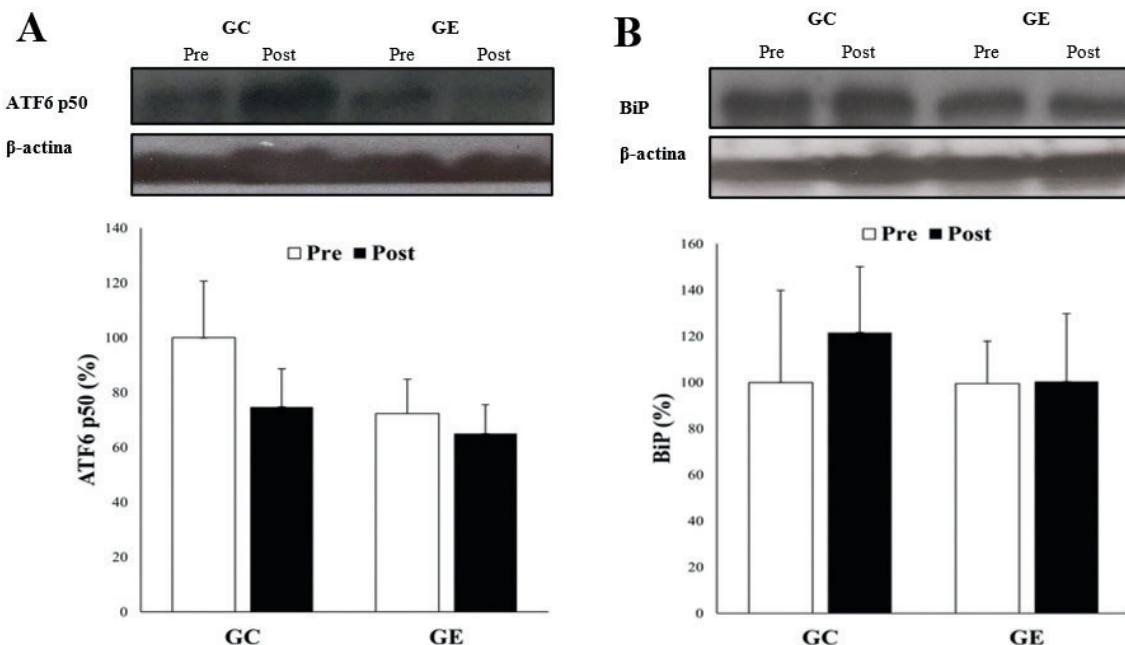




**Figura 3.** Cuantificación densitométrica y *Western Blots* representativos de p-eIF2 $\alpha$  (A), ATF4 (B) y CHOP (C) en las PBMC de niños obesos, antes (pre) y después (post) de un programa de entrenamiento de 12 semanas. Los valores se presentan como la media  $\pm$  EEM. \*Diferencias significativas con respecto al valor preentrenamiento del mismo grupo ( $p < 0,05$ ). #Diferencias significativas con el valor preentrenamiento del grupo control. Grupo control (GC) y grupo entrenado (GE).



**Figura 4.** Cuantificación densitométrica y *Western Blots* representativos de p-IRE1 (A) y XBP1s (B) en las PBMC de niños obesos, antes (pre) y después (post) de un programa de entrenamiento de 12 semanas. Los valores se presentan como la media  $\pm$  EEM. Grupo control (GC) y grupo entrenado (GE).



**Figura 5.** Cuantificación densitométrica y *Western Blots* representativos de ATF6 p50 (A) y BiP (B) en las PBMC de niños obesos, antes (pre) y después (post) de un programa de entrenamiento de 12 semanas. Los valores se presentan como la media  $\pm$  EEM. Grupo control (GC) y grupo entrenado (GE).

## Discusión

La obesidad provoca una situación crónica de ERE, conduciendo a una activación de la UPR (Pagliassotti *et al.*, 2016). Además, se ha puesto de manifiesto que el ejercicio físico a largo plazo tiene capacidad para atenuar esta activación de la UPR, evidenciando un alivio del ERE (Hong *et al.*, 2017). Por ello, en este estudio se evaluó la capacidad de un programa de entrenamiento para aliviar el ERE en las PBMC de niños con obesidad.

El aumento significativo en la fosforilación de eIF2 $\alpha$  en el GC, que no ocurre en el GE, sugiere que el entrenamiento podría estar evitando el aumento en la activación de esta vía. De un modo similar, Da Luz *et al.* (2011) y Cai *et al.* (2016), en estudios llevados a cabo en ratas obesas, observaron una reducción en la fosforilación de eIF2 $\alpha$  tras distintos programas de entrenamiento, revirtiendo así la situación que se observaba en ratas obesas sedentarias con respecto a ratas normopeso y evidenciando un alivio del ERE.

El ejercicio físico puede potenciar la expresión de la proteína inducible por daño en el ADN y detención del crecimiento (GADD34) (Wu *et al.*, 2011), que participa en la desfosforilación de eIF2 $\alpha$  para restaurar la traducción (Nakka *et al.*, 2016). Así, la atenuación en la fosforilación de eIF2 $\alpha$  podría deberse a un aumento en la expresión de GADD34 por el entrenamiento.

En cuanto a la expresión de ATF4, no se encontraron cambios significativos en ninguno de los grupos. Estudios como el de Kim *et al.* (2014) demuestran que la intensidad del ejercicio influye en la expresión de ATF4, por lo que la intensidad de este protocolo de entrenamiento podría no ser suficiente para modificar su expresión.

La obesidad está estrechamente vinculada con trastornos de autoinmunidad, ya que aumenta la secreción de algunas adipocinas inhibitoras de la apoptosis células inmunes (Baranowska-Bik y Bik, 2020). Es posible que este hecho pueda provocar una disminución en la expresión de CHOP en las PBMC del GC, desregulando la respuesta inmunitaria al dificultar la apoptosis. En esta línea, los resultados obtenidos para el GE podrían sugerir una mayor regulación de la respuesta inmune tras el entrenamiento.

Además, se ha visto que, en macrófagos, vías inflamatorias como la señalización por receptores de tipo *Toll* (TLR) inhiben la expresión de ATF4, provocando que su diana, CHOP, se exprese también en menor cantidad (Grootjans *et al.*, 2016). En concreto, la expresión TLR4 se encuentra disminuida en células inmunes de humanos obesos sometidos a programas de entrenamiento (Robinson *et al.*, 2015). De forma similar, en un estudio previo realizado sobre los propios pacientes del presente trabajo, se determinó que el protocolo de entrenamiento inhibió significativamente la activación de la vía inflamatoria del receptor de tipo Nod con dominio de pirina 3 (NLRP3), asociada a la obesidad (Quiroga *et al.*, 2020). Por consiguiente, el ejercicio está mitigando la respuesta inflamatoria en el GE, lo que provoca una atenuación de la regulación negativa sobre CHOP.

Adicionalmente, se ha visto que el ejercicio físico puede promover la autofagia (Andreotti *et al.*, 2020), un proceso capaz de inducir la expresión de CHOP (Altman *et al.*, 2009), lo que también podría evitar el descenso observado en el GC.

De la misma manera que p-eIF2 $\alpha$ , el protocolo de ejercicio parece atenuar el aumento en la fosforilación de IRE1 observado en el GC (aunque de forma no significativa). De hecho, diversos estudios reportan un descenso paralelo en los niveles de fosforilación de ambas proteínas tras protocolos de entrenamiento (Cai *et al.*, 2016; Khadir *et al.*, 2016), lo que implicaría un alivio del ERE mediado por el ejercicio físico. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en los niveles de XBP1s en ninguno de los grupos, al igual que en estudios previos (Deldicque *et al.*, 2013).

Por último, los niveles de ATF6 p50 y los de su diana transcripcional BiP no se vieron afectados por el entrenamiento. En este mismo sentido, en un estudio con PBMC de ancianos, la expresión de ATF6 permaneció inalterada pese al entrenamiento (Estébanez *et al.*, 2019).

### Conclusiones

En este estudio se detectó un aumento en la activación de la UPR en el GC, evidenciado por un aumento en la fosforilación de eIF2 $\alpha$  e IRE1, mientras que el protocolo de ejercicio implementado atenuó esta respuesta en el GE. Esto sugiere que el programa de entrenamiento es capaz de promover la restauración de la homeostasis del RE, aliviando el estado de ERE en las PBMC de niños con obesidad. Los resultados obtenidos son consistentes con la literatura existente hasta este momento, aunque todavía no existiesen evidencias para el caso concreto de niños obesos.

Sin embargo, en otras proteínas de la vía no se aprecian variaciones considerables. Por otro lado, en el caso de CHOP, se observa justo el efecto contrario, aunque esto podría ser explicado atendiendo a procesos inflamatorios que disminuyen su expresión y que son atenuados como consecuencia del protocolo de entrenamiento o procesos de autofagia promovidos por el ejercicio físico y que potenciarían su expresión.

### Bibliografía

- Altman, B. J., Wofford, J. A., Zhao, Y., Coloff, J. L., Ferguson, E. C. *et al.* 2009. Autophagy provides nutrients but can lead to chop-dependent induction of bim to sensitize growth factor-deprived cells to apoptosis. *Molecular Biology of the Cell*, 20(4):1180–1191.
- Andreotti, D. Z., Silva, J. do N., Matumoto, A. M., Orellana, A. M., de Mello, P. S. y Kawamoto, E. M. 2020. Effects of physical exercise on autophagy and apoptosis in aged brain: human and animal studies. *Frontiers in Nutrition*, 7:94.
- Baranowska-Bik, A. y Bik, W. 2020. The association of obesity with autoimmune thyroiditis and thyroid function - Possible mechanisms of bilateral interaction. *International Journal of Endocrinology*, 8894792.
- Cai, M., Wang, H., Li, J. J., Zhang, Y. L., Xin, L. *et al.* 2016. The signaling mechanisms of hippocampal endoplasmic reticulum stress affecting neuronal plasticity-related protein levels in high fat diet-induced obese rats and the regulation of aerobic exercise. *Brain, Behavior, and Immunity*, 57:347-359.



- Da Luz, G., Frederico, M. J. S., Da Silva, S., Vitto, M. F., Cesconetto, P. A. *et al.* 2011. Endurance exercise training ameliorates insulin resistance and reticulum stress in adipose and hepatic tissue in obese rats. *European Journal of Applied Physiology*, 111(9):2015-2023.
- Deldicque, L., Cani, P. D., Delzenne, N. M., Baar, K. y Francaux, M. 2013. Endurance training in mice increases the unfolded protein response induced by a high-fat diet. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 69(2):215-225.
- Estébanez González, B. 2016. Estudio de la interacción autofagia-inflamación-apoptosis en ancianos que participan en un entrenamiento de fuerza. Trabajo Fin de Máster, Universidad de León, España.
- Estébanez, B., Moreira, O. C., Almar, M., de Paz, J. A., González-Gallego, J. y Cuevas, M. J. 2019. Effects of a resistance-training programme on endoplasmic reticulum unfolded protein response and mitochondrial functions in PBMC from elderly subjects. *European Journal of Sport Science*, 19(7):931-940.
- Fernández, A., Ordóñez, R., Reiter, R. J., González-Gallego, J. y Mauriz, J. L. 2015. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: Relation to autophagy and apoptosis. *Journal of Pineal Research*, 59(3):292-307.
- Flores-Santibáñez, F., Medel, B., Bernales, J. I. y Osorio, F. 2019. Understanding the role of the unfolded protein response sensor IRE1 in the biology of antigen presenting cells. *Cells*, 8(12):1563.
- Grootjans, J., Kaser, A., Kaufman, R. J. y Blumberg, R. S. 2016. The unfolded protein response in immunity and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 16(8):469-484.
- Hetz, C., Zhang, K. y Kaufman, R. J. 2020. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(8):421-438.
- Hong, J., Kim, K., Kim, J.-H. y Park, Y. 2017. Role of endoplasmic reticulum stress, autophagy, and inflammation in cardiovascular disease, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 4:29.
- Khadir, A., Kavalakatt, S., Abubaker, J., Cherian, P., Madhu, D. *et al.* 2016. Physical exercise alleviates ER stress in obese humans through reduction in the expression and release of GRP78 chaperone. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(9):1409-1420.
- Kopp, M. C., Larburu, N., Durairaj, V., Adams, C. J. y Ali, M. M. U. 2019. UPR proteins IRE1 and PERK switch BiP from chaperone to ER stress sensor. *Nature Structural and Molecular Biology*, 26(11):1053-1062.
- Nakka, V. P., Prakash-babu, P. y Vemuganti, R. 2016. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress, oxidative stress, and autophagy: potential therapeutic targets for acute CNS injuries. *Molecular Neurobiology*, 53(1):532-544.
- Organización Mundial de la Salud. 2021. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> (Acceso 25/7/2021).
- Pagliassotti, M. J., Kim, P. Y., Estrada, A. L., Stewart, C. M. y Gentile, C. L. 2016. Endoplasmic reticulum stress in obesity and obesity-related disorders: An expanded view. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(9):1238-1246.

- Quiroga, R., Nistal, E., Estébanez, B., Porras, D., Juárez-Fernández, M., Martínez-Flórez, S., García-Mediavilla, M. V., de Paz, J. A., González-Gallego, J., Sánchez-Campos, S. y Cuevas, M. J. 2020. Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children. *Experimental and Molecular Medicine*, 52(7):1048-1061.
- Robinson, E., Durrer, C., Simtchouk, S., Jung, M. E., Bourne, J. E., Voth, E. y Little, J. P. 2015. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, 119(5):508-516.
- Wu, J., Ruas, J. L., Estall, J. L., Rasbach, K. A., Choi, J. H. *et al.* 2011. The unfolded protein response mediates adaptation to exercise in skeletal muscle through a PGC-1 $\alpha$ /ATF6 $\alpha$  complex. *Cell Metabolism*, 13(2):160-169.

## BAÚL DE LA CIENCIA

### Biología y Ciencias Ambientales frente al reto de la transición energética

Estrella Alfaro-Saiz<sup>1,2</sup>, Yasmina Alonso Villadangos<sup>2</sup>, Carmen Acedo-Casado<sup>2</sup> y Esperanza Fernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Herbario LEB. Servicio de Investigación de la Universidad de León. Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales, Universidad de León, E-24007. León

<sup>2</sup>Grupo de Investigación TaCoBi, Dpto. Biodiversidad y Gestión Ambiental, Área de Botánica, Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales, Universidad de León, E-24007. León

<sup>3</sup>Departamento de Geografía y Geología. Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales, Universidad de León, E-24007. León

#### Resumen

En el contexto de la “transición ecológica justa” tanto a nivel español como europeo y mundial, se persigue frenar la crisis de abastecimiento de energía, y no comprometer la conservación del Patrimonio Natural, ya que esto empeoraría la actual crisis de biodiversidad que, sabemos, vertebró nuestra salubridad. Pero, ¿estamos preparados para asumir el cambio energético y la crisis de la biodiversidad de una manera coherente y coordinada? El objetivo de este artículo es realizar una pequeña revisión de la situación actual, desde la perspectiva de la conservación y evaluar las mejoras necesarias que debemos exigir como ciudadanos, analizando el papel del conocimiento científico y poniendo en valor nuestras capacidades que como biólogos y ambientólogos como ciudadanos y ciudadanas con conocimientos sobre temas, que afectan a los seres vivos y a su relación con la parte física del planeta.

#### Palabras clave

Biodiversidad, descarbonización, eólicos, geología, planeta tierra.

Vivimos en un momento marcado por una emergencia climática que exige cambios drásticos e inminentes, como la descarbonización energética, y que requiere establecer un modelo de producción diferente al que tenemos en la actualidad. Pero cuando se plantea un cambio tan importante y sin precedentes, como el que estamos viviendo en el momento actual, hemos de hacerlo de la mejor y más eficiente manera posible. Nuestras decisiones de hoy son las que van a marcar el mañana. Estamos a tiempo de elegir el tipo de transición energética que queremos. Hagámoslo bien.

El modelo de consumo y producción elegido debe abastecernos de energía, claro, pero es obvio que no puede comprometer la conservación del Patrimonio Natural, ya que esto empeoraría la actual crisis de biodiversidad que, sabemos, vertebró nuestra salubridad (Aerts *et al.*, 2018), la resiliencia de nuestro ecosistema (Elmqvist *et al.*, 2003) y los servicios ecosistémicos de los que dependemos los humanos (Levin, 1999). Es por ello que, tanto a nivel español como

europeo y mundial, frenar ambas crisis forma parte de los objetivos prioritarios que se están plasmando en políticas y estrategias coordinadas por las diferentes administraciones.

Pero, ¿realmente estamos preparados para asumir el cambio energético y la crisis de la biodiversidad de una manera coherente y coordinada?

El objetivo de este artículo es realizar una pequeña revisión de la situación actual, desde la perspectiva de la conservación del Patrimonio Natural y la biodiversidad y evaluar las mejoras necesarias que debemos exigir como ciudadanos, analizando el papel del conocimiento científico y técnico en la resolución de este problema.

La revista *Ambociencias* está especialmente orientada a la publicación de artículos de divulgación sobre la ciencia que hacemos las personas que, habiendo estudiado o trabajando en la Universidad de León, nos hemos especializado en disciplinas relacionadas con la Tierra y con la vida. Y es que, con mucha frecuencia, nuestras investigaciones son básicas para comprender el funcionamiento de este sistema que es nuestro planeta y los seres vivos que lo habitamos. Sin embargo, es habitual olvidar que la educación recibida en las licenciaturas, grados y doctorados en Biología y Ciencias Ambientales nos capacita no sólo para la investigación, la docencia o la actividad empresarial, sino también para ser ciudadanos y ciudadanas con conocimientos sobre temas que afectan a los seres vivos y a su relación con la parte física del planeta.

En este contexto, el conocimiento y la sensibilidad de las personas que hemos estudiado disciplinas relacionadas con las ciencias de la Tierra y la vida es más necesario que nunca. Por este motivo, nos ha parecido interesante hablar de cómo algunas de nosotras, biólogas, geólogas y ambientalistas, nos enfrentamos a uno de los principales conflictos sociales: la mal llamada transición ecológica justa.

## El contexto actual

### La necesaria neutralidad del carbono

Desde que, en el año 1988, se creara el Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático (IPCC), las evidencias sobre el fenómeno de calentamiento global de nuestro planeta no han dejado de crecer. Aunque tarde y a regañadientes, muchos países han atendido a las recomendaciones del informe del IPCC (IPCC, 2018) y aceptado la necesidad de hacer frente a este problema, principalmente mediante la reducción de emisiones de gases de efecto invernadero. Este ha sido el objetivo de la Unión Europea quien, a partir del llamado Acuerdo de París (COP-21) ha establecido la necesidad de alcanzar, en el año 2050, la denominada neutralidad de carbono (la cantidad de dióxido de carbono liberado a la atmósfera debe ser igual que la cantidad retirada de la atmósfera). Alcanzar este objetivo supone abandonar la energía basada en el uso de combustibles fósiles (principales, aunque no únicos, generadores de gases de efecto invernadero) y optar por energías no contaminantes, básicamente las obtenidas de fuentes renovables.



Para ello, la Comisión Europea presentó una visión estratégica a largo plazo que, además de alcanzar la neutralidad de carbono, debería permitir el desarrollo de una “economía próspera, moderna y competitiva” que asegure una transición socialmente justa ([https://ec.europa.eu/clima/policies/strategies/2050\\_es](https://ec.europa.eu/clima/policies/strategies/2050_es)).

Como miembro de la Unión Europea, nuestro país se adhirió a estos objetivos y en junio de 2020 se publicó el Real Decreto-Ley 23/2020, por el que se aprueban medidas en materia de energía y otros ámbitos para la reactivación económica. Unos meses más tarde, Madrid recibió la Cumbre Mundial del Clima (COP-25) durante la cual decenas de jefes de estado, científicos, empresarios, técnicos ambientales y ciudadanos se reunieron para alcanzar acuerdos y compromisos entre naciones con el objetivo de combatir los efectos del cambio climático. El 31 de marzo de 2021 se publicó el Plan Nacional Integrado de Energía y Clima 2021-2030 (PNIEC), que, entre otras medidas, impulsa la instalación de potencia de producción energética procedente de fuentes renovables.

En este contexto surge una serie de estrategias ambientales basadas en una producción energética que se alimenta de fuentes renovables gratuitas. Es importante entender que no se trata de una de muchas opciones, sino de la única posible en estos momentos de evidente calentamiento climático. Sin embargo, no podemos olvidar que la huella cero de carbono sólo es uno de los múltiples problemas que hibridan y convergen en la crisis global actual. Otras amenazas, como la pérdida de biodiversidad y ecoespacios naturales señalada previamente, están también ahí, de tal manera que la solución a un determinado problema no puede nunca impedir o retardar la solución de otros.

### **El problema de los megaproyectos en energías renovables**

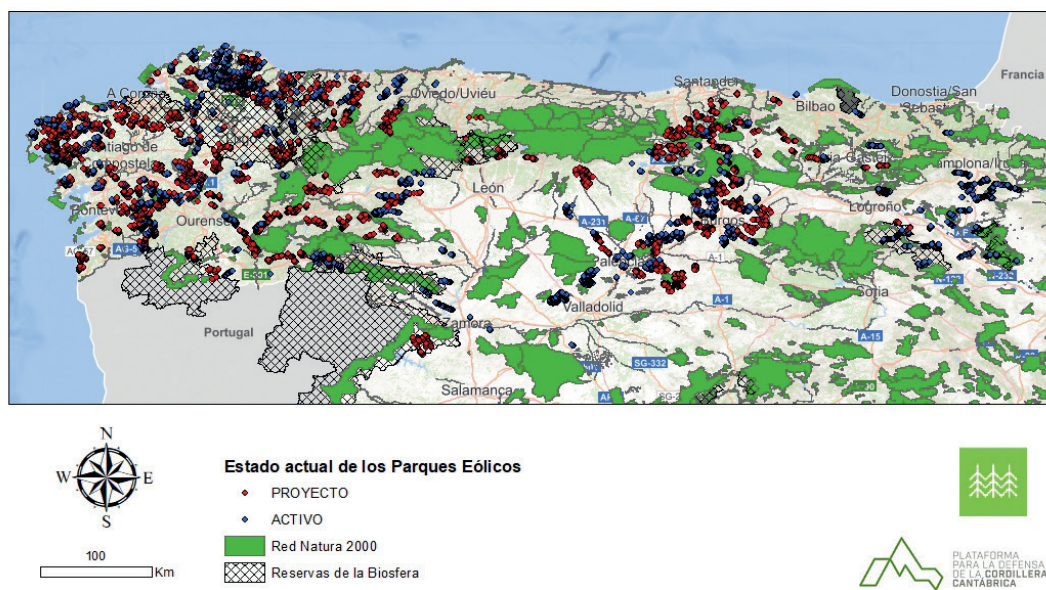
Todo lo dicho anteriormente se resume en la idea de que una transición a energías renovables es imprescindible. Pero, ¿es adecuado el modelo con el cual estas energías se están implantando? Para responder a esta pregunta es obligatorio conocer los rasgos básicos del mismo.

Los proyectos que, en estos momentos, se están presentando con el objetivo de generar electricidad a partir de energías renovables tienen unas características muy concretas: 1/Apuestan por polígonos energéticos (solares o eólicos) de grandes dimensiones; 2/Su ubicación, decidida por la propia empresa que proyecta, no contempla los valores naturales, culturales o sociales de las zonas donde están proyectados; 3/Sus Estudios de Impacto Ambiental (EsIA) contienen, con mucha frecuencia, errores profundos y minimizan las afecciones negativas al territorio; 4/En varios casos, un mismo territorio está ocupado por proyectos de varias empresas que se superponen; 5/Es habitual que grandes proyectos se encuentren fragmentados en otros menores; 6/No se tienen en cuenta los efectos sinérgicos y/o acumulativos de estos proyectos cuando, de llevarse a cabo sólo algunos de ellos, habrá grandes extensiones ocupadas por estas infraestructuras; 7/No se evalúan las líneas de evacuación junto a los proyectos a los que se asocian, ni se diseñan de manera estratégica y coherente, para que puedan servir a varios proyectos.

Un pequeño resumen de las afecciones de estos polígonos industriales de producción energética sobre los recursos naturales incluye los siguientes puntos: 1/La Gea y el suelo, sustento base para el desarrollo de la vida; 2/La flora y vegetación y, por tanto, a todos los organismos que puedan desarrollarse en los hábitats que conforman; 3/La fauna, enfatizando el impacto sobre aves y murciélagos; 4/El recurso hídrico y 5/El paisaje. Estas afecciones se producen en la fase inicial de construcción, en la fase de explotación y durante el desmantelamiento, en caso de que este se lleve a cabo. Las obras afectan a la remoción del suelo, eliminan la cubierta vegetal, compactan el terreno y terminan cubriendo de asfalto y hormigón las zonas en las que se instalan. Los accesos, muchas veces caracterizados por su paso a través de terrenos abruptos, conllevan kilómetros de amplias e intrincadas pistas que han de salvar grandes desniveles, lo que conlleva una ejecución complicada, afectando a grandes superficies de terreno.

En este momento, en el cual se conocen ya numerosos proyectos en diferentes fases de desarrollo (**Figura 1**), se aprecian varios aspectos que es imprescindible mejorar si queremos lograr el objetivo de que la transición a energías renovables no afecte negativamente a la biodiversidad y a los espacios naturales. Entre ellos, podemos destacar dos:

**Parques eólicos activos y proyectados en el ámbito de la Cordillera Cantábrica  
Red Natura 2000 y Reservas de la Biosfera**



**Figura 1.** Mapa de la situación actual de los parques eólicos proyectados y activos en la Cordillera Cantábrica, Red Natura 2000 y Reservas de la Biosfera.

### Los Estudios y las Evaluaciones de Impacto Ambiental

Los EsIA y las Evaluaciones de Impacto Ambiental (EIA), a menudo son realizados por personas con estudios en Biología y Ciencias Ambientales. Son

los instrumentos que deberían evitar la degradación y sobreexplotación de los recursos naturales que suelen estar vinculadas a las actividades humanas en el medio ambiente. Pero ¿son estas herramientas realmente eficientes? Los EsIA son realizados por empresas privadas contratadas por los promotores que, a menudo y debido a la situación, se realizan en tiempos récord. Las empresas que los realizan deberían de estar certificadas por un organismo que avale el equipo de trabajo que se encuentra detrás de los informes y que descarte las empresas que no puedan cumplir unos estándares.

Para que los EsIA funcionen realmente como garantes del medio ambiente, estos deben ser rigurosos, actuales y multidisciplinarios. Además, deben adaptarse a los protocolos que cada uno de los recursos naturales requiera, evitando que los inventarios se ejecuten de manera general y en una misma fecha para todos los grupos de especies. Deben evaluar adecuadamente el impacto sobre cada uno de los elementos afectados, adaptando el esfuerzo de muestreo al necesario en cada caso y respetando la corología de los diferentes grupos de especies. Los mapas y la cartografía deben ser actuales, realizarse con una resolución y detalle adecuados a la escala del proyecto. Deben ser evaluados los impactos sinérgicos y acumulativos y tener en cuenta factores tan importantes como la conectividad y los corredores ecológicos (Valladares *et al.*, 2017). Deben evitarse las medidas compensatorias, ya que muchos de los ambientes y recursos afectados no son susceptibles de restaurarse. Deben tener en cuenta la existencia de un patrimonio geológico y el hecho de que este es “no renovable”, es decir, no admite restauración. Como tampoco se pueden restaurar los ecosistemas de montaña o los ecosistemas hídricos. No se puede restaurar la biodiversidad original de muchos de estos ambientes, por su vulnerabilidad y complejidad. Los ambientes con una alta vulnerabilidad no han de restaurarse, puesto que la medida más eficiente que tenemos para su conservación es, sin duda, su **preservación**.

Las EIA, llevadas a cabo por personal de la administración pública, deberían ser avaladas por equipos multidisciplinarios formados por expertos que, en caso de detectar carencias o fallos en cualquiera de los puntos de los EsIA, estos sean rechazados por la administración de manera contundente. Dicho en otras palabras, si los informes de las empresas no tienen la calidad suficiente, lo que con frecuencia detectamos en una primera lectura, que estos vuelvan de nuevo a la casilla de salida.

En base a lo expuesto, las EIA han de dejar de ser un mérito trámite administrativo para convertirse en la eficiente herramienta que pueden llegar a ser si los EsIA se realizan correctamente y en ambas fases participan especialistas en cada campo.

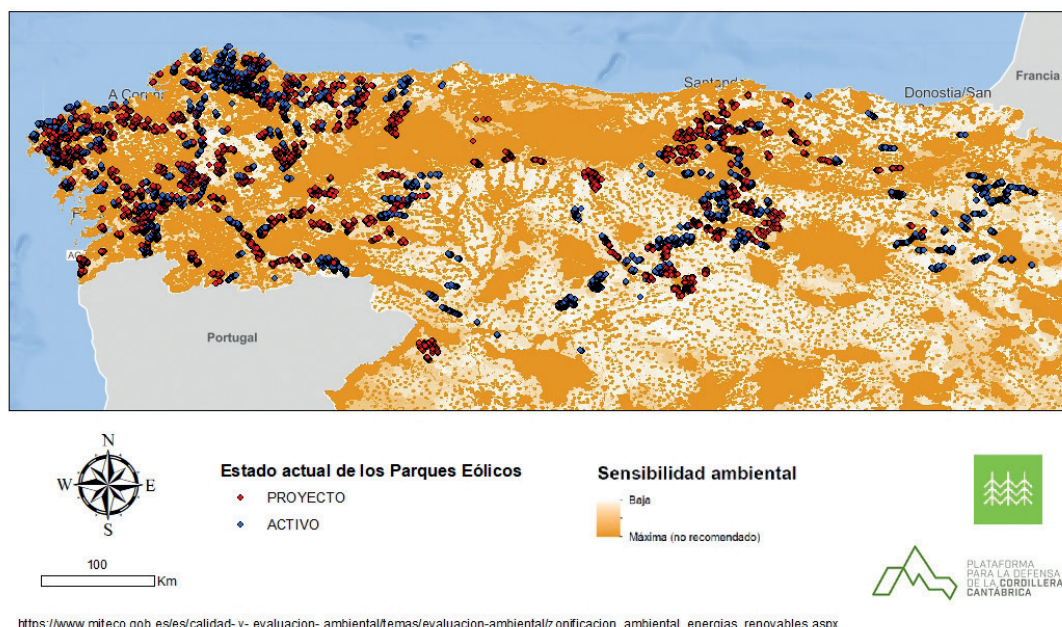
### **La necesidad de una ordenación territorial vinculante**

La proyección de la industria energética prevista requiere una estrategia real de ordenación territorial que contemple la descentralización de la producción, que evite su transporte a grandes distancias y que contemple un equilibrio entre producción y consumo. Actualmente, su implementación carece de una ordenación real y, si la hay, se encuentra basada en una legislación obsoleta que regula estructuras anticuadas que nada tienen que ver con las actuales. La De-



claración ambiental Estratégica del PNIEC (2021-2030) delega la ordenación del territorio a las comunidades autónomas, que aún no han desarrollado ningún plan o zonificación para determinar la capacidad de acogida de sus territorios y agilizar el procedimiento administrativo, pese a reconocer que esto puede aumentar el impacto sobre el medio. En vista de los problemas ambientales de estas instalaciones, el Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico (MITECO) presentó una zonificación orientada a la planificación de los proyectos de energías renovables, mediante el desarrollo de una herramienta cartográfica ([https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/evaluacion-ambiental/zonificacion\\_ambiental\\_energias\\_renovables.aspx](https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/evaluacion-ambiental/zonificacion_ambiental_energias_renovables.aspx)) que, sin embargo, no tiene carácter vinculante (**Figura 2**).

**Parques eólicos activos y proyectados en el ámbito de la Cordillera Cantábrica y sensibilidad ambiental**



[https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/evaluacion-ambiental/zonificacion\\_ambiental\\_energias\\_renovables.aspx](https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/evaluacion-ambiental/zonificacion_ambiental_energias_renovables.aspx)

**Figura 2.** Mapa de la situación actual de los parques eólicos proyectados y activos en la Cordillera Cantábrica y mapa de sensibilidad ambiental frente a los proyectos de energías renovables elaborado por el MITECO ([https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/evaluacion-ambiental/zonificacion\\_ambiental\\_energias\\_renovables.aspx](https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/evaluacion-ambiental/zonificacion_ambiental_energias_renovables.aspx)).

Minimizar los efectos negativos requiere una planificación integral del territorio nacional, con un enfoque técnico multidisciplinar, que se encuentre basada en el mejor y más actualizado conocimiento y que se complemente con el resto de Estrategias y Planes vigentes en la actualidad (<https://www.miteco.gob.es/ca/biodiversidad/planes-y-estrategias/>). Es necesario, por tanto, una zonificación vinculante que excluya zonas sensibles y que sea coherente con los planes europeos de ampliación de los espacios naturales.



En este contexto, resulta incoherente proyectar industrias energéticas en las áreas tampón de la Red Natura 2000, ya que es muy probable que la ampliación de los espacios protegidos se vea comprometida por el solapamiento con estas áreas industriales, teniendo en cuenta que estas han de proyectarse de manera que garanticen la supervivencia de las mismas ante amenazas como el cambio climático o las áreas en las que las especies o los hábitats tienen posibilidad de expandirse.

### **La respuesta de la comunidad científica, técnicos y especialistas**

En respuesta a esta problemática directamente relacionada con el medio natural, comienzan a producirse una serie de posicionamientos públicos e intervenciones de una comunidad científica que muestra su preocupación. Así, en una carta publicada en la revista *Science*, un grupo destacado de investigadores españoles de diferentes áreas de conocimiento denunciaron que las energías renovables en España amenazan la biodiversidad, y reclaman la implementación de planes basados en un conocimiento ecológico actualizado que considere, además, los efectos cumulativos y sinérgicos de las instalaciones propuestas (Serrano *et al.*, 2020).

En este mismo sentido, durante los años 2020 y 2021 surgen diferentes grupos de trabajo, plataformas y asociaciones que, con diferentes sensibilidades y territorios de actuación, muestran su preocupación por estos procesos. A modo de ejemplo, citaremos tres:

El grupo de trabajo MEDINAT (<https://medinat.es>) está centrado en las afecciones al medio natural en el ámbito de la Cordillera Cantábrica. A través de su web se ofrece una serie de argumentos basados en bibliografía científica, así como una serie de normativas encaminadas a informar al ciudadano y ofrecerle herramientas que pueda utilizar en informes o alegaciones. De este grupo se hablará en extenso en el próximo apartado.

La Plataforma para la Defensa de la Cordillera Cantábrica (PDCC, <https://www.cordilleracantabrica.org/>) lanza con éxito una campaña de *crowdfunding* (<https://fdjcc.org/es/>) con el objetivo de asesorarse de un equipo jurídico y técnico que le permita llevar a cabo diversas acciones legales. La finalidad de estas acciones es doble: por un lado, proteger los ambientes cantábricos y, por otro, asesorar a las asociaciones y ayuntamientos que se vean afectados por estas instalaciones.

De manera colaborativa e impulsada por científicos preocupados por las afecciones a la biodiversidad, ciudadanos comprometidos y decenas de asociaciones y plataformas, nace la Alianza Energía y Territorio «ALIENTE», defendiendo una transición energética que garantice la conservación de la biodiversidad (<https://aliente.org/manifiesto>).

No son las únicas manifestaciones de científicos vinculados a la conservación o al estudio de la biodiversidad, sino que es numerosa la bibliografía, los informes y/o las cartas y noticias que tratan el tema desde diferentes perspectivas (Sánchez-Zapata *et al.*, 2019; Bolonio *et al.*, 2020; Alfaro-Saiz & Fernández, 2021; Guitián, 2021).

## **Dos ejemplos de qué podemos hacer desde la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales**

### **El grupo de trabajo MEDINAT**

Como se indicó previamente, MEDINAT es un grupo abierto de trabajo, formado por profesores y especialistas de diferentes universidades que trabajan en disciplinas relacionadas con el medio natural. Este grupo de trabajo nace en la Universidad de León a finales del año 2020, promovido por la necesidad de que los retos de la transición energética sean afrontados desde una visión ecosistémica del planeta, buscando soluciones integrales y sinérgicas, tanto para la población humana y sus culturas, como para el resto de seres vivos y para el sustrato que soporta, regula y mantiene la vida en la Tierra. Su objetivo principal es la creación de materiales basados en trabajos científicos, así como recoger documentos legislativos que ayuden a la realización de una transición energética realmente justa, que no implique daños al medio natural o a cualquiera de sus componentes. Para poner toda esta información a disposición de la ciudadanía, se ha publicado un informe-manifiesto al que se pueden adherir tanto personas interesadas a nivel individual, como asociaciones o plataformas a través de la web [medinat.es](http://medinat.es).

### **Los trabajos fin de grado y fin de máster**

Como personas pertenecientes a una comunidad científica que se encuentra ligada a la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales de la Universidad de León, algunos alumnos implicados han comenzado a orientar sus trabajos hacia la generación de documentos técnicos que permitan actualizar el conocimiento de las especies y los espacios. En esta línea, se ha propuesto ya una serie de trabajos para realizar, como trabajos de fin de Grado y fin de Máster, llevados a cabo por los estudiantes, pero también desde grupos de trabajo y grupos de investigación de la Universidad de León.

A modo de ejemplo comentaremos uno de los estudios, realizado por Yasmina Alonso Villadangos durante el curso escolar 2020-2021 para la asignatura de Gestión del Patrimonio Natural del Máster Universitario en Geoinformática para la Gestión de Recursos Naturales. Guiado por Esperanza Fernández, el estudio presentado tiene como objetivo evaluar el impacto de la instalación de cuatro polígonos industriales de energía eólica actualmente proyectados en la Montaña Central Leonesa: Ábano, Elanio, Cotada Grande y Barrios de Gordón. Con el fin de comprobar si la ubicación de dichos parques eólicos sería adecuada en relación a la conservación de los valores naturales de la zona de estudio, se comprobó la afección sobre áreas relacionadas con la Red Natura 2000, las Reservas de la Biosfera y los Lugares de Interés Geológico (LIG).

Las conclusiones de este trabajo sugieren que el desarrollo de estos polígonos provocará impactos ambientales negativos severos, entre los que cabe destacar:

Sobre la flora y vegetación por el desbroce y aplanado del suelo para la construcción de vías e infraestructuras.

Sobre la fauna, por ruidos, vibraciones y el impacto de aves contra las aspas de los aerogeneradores.

Sobre el suelo, por la pérdida directa, contaminación y/o compactación del mismo.

Sobre las formas del relieve, debido al aplanado del suelo, los cambios en sus usos y el paso de la maquinaria. También debido a la más que probable utilización de las rocas como recursos de aprovisionamiento para la construcción de las infraestructuras necesarias.

Sobre el agua, por modificación de la dinámica de los acuíferos y cursos de agua superficiales.

Sobre el sistema socioeconómico del territorio afectado, dado que zonas que actualmente tienen usos agrícolas y ganaderos quedarán inutilizadas por la instalación de los polígonos industriales. Esto conlleva asociado un cambio en las actividades económicas de los habitantes de la zona.

### **A modo de conclusiones**

El cambio climático que se pretende frenar es un fenómeno complejo y, como tal, carece de soluciones simples. Sabemos que el mero cambio de un modelo energético por otro no es suficiente para revertir el calentamiento global, ya que existen otros factores importantes y vinculados a este fenómeno que no pueden ser obviados. Ante el dilema de si merece la pena una lucha urgente contra el cambio climático por medio de la implementación de energías alternativas procedentes de fuentes renovables, la respuesta es que sí. Simplemente, exigimos que se haga de la mejor manera posible. No podemos sacrificar el patrimonio natural bajo el cumplimiento de ese objetivo. Debemos repensar el modo de realizarlo.

El calentamiento climático es una realidad compleja y, por tanto, carece de soluciones simples. Entre estas soluciones se encuentra el cambio de un modelo energético basado en combustibles fósiles a otro basado en fuentes de energía no emisoras de gases de efecto invernadero. Por tanto, el uso de energías renovables como la solar o la eólica es un paso imprescindible en la lucha contra este calentamiento. No obstante, esta transición energética no puede, en ningún caso, provocar pérdidas irreparables en un medio natural que, de por sí, está ya muy amenazado y que, no lo olvidemos, es la base que sustenta toda la vida en el planeta, incluyendo la de nuestra especie.

Nuestra propuesta es que la descarbonización de la economía tiene que ser una oportunidad para avanzar hacia la conservación de la naturaleza y no lo contrario. Si todas las personas nos involucramos en la preservación de la gea, flora, fauna y hongos locales podremos construir un camino para fomentar una biodiversidad resiliente que permita una mejor calidad de nuestra vida en La Tierra. Trabajar juntos es clave para crear un futuro sostenible para todos sus habitantes. Y en este reto, las personas que trabajamos en Biología, Geología y Ciencias Ambientales tenemos mucho que decir y mucho que aportar.

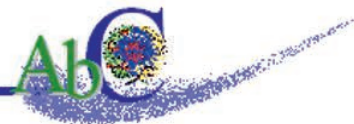
## Agradecimientos

Por su constante trabajo altruista, a todas las asociaciones, plataformas y personas que se están posicionando, dejándose la piel en muchos casos, para frenar esta amenaza a la biodiversidad. En especial a la Plataforma en Defensa de la Cordillera Cantábrica (PDCC), Luna Verde, la Plataforma por la Defensa de la Montaña Central Leonesa, la Alianza Energía y Territorio (ALIENTE), la Sociedad Española para la Conservación y Estudio de los Murciélagos (SECEMU) y la Sociedad Española de Ornitología (SEO). Gracias especialmente a Mario Quevedo por su trabajo constante y su generosidad, que nos han ayudado a generar los mapas.

## Bibliografía

- Aerts, R., Honnay, O. y Van Nieuwenhuysse, A. 2018. Biodiversity and human health: mechanisms and evidence of the positive health effects of diversity in nature and green spaces. *British medical bulletin*, 127:5-22.
- Alfaro-Saiz E. y Fernández E. 2021. Cómo gestionar la transición energética para que no acabe con la biodiversidad. *The Conversation* 159493. Disponible en: <https://theconversation.com/como-gestionar-la-transicion-energetica-para-que-no-acabe-con-la-biodiversidad-159493>. [Acceso: 05/09/2021].
- Bolonio L., Serrano D., Valera F., Osuna D., Ursúa E. y Montelío E. 2021. Biodiversidad, ¿la gran perdedora de la transición energética? *El Diario*. Disponible en: [https://www.eldiario.es/ultima-llamada/biodiversidad-gran-perdedora-transicion-energetica\\_132\\_6304781.html](https://www.eldiario.es/ultima-llamada/biodiversidad-gran-perdedora-transicion-energetica_132_6304781.html). [Acceso: 05/09/2021].
- Elmqvist, T., Folke, C., Nyström, M., Peterson, G., Bengtsson, J., Walker, B., & Norberg, J. 2003. Response diversity, ecosystem change, and resilience. *Frontiers in Ecology and the Environment*, 1:488-494.
- Gutián J. 2021. Un parque eólico amenaza la naturaleza en las montañas a caballo de El Bierzo y Galicia. *Quercus*, 423:38-39.
- IPCC. 2018. Global warming of 1.5°C. An IPCC Special Report on the impacts of global warming of 1.5°C above pre-industrial levels and related global greenhouse gas emission pathways, in the context of strengthening the global response to the threat of climate change. [https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/sites/2/2019/06/SR15\\_Full\\_Report\\_High\\_Res.pdf](https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/sites/2/2019/06/SR15_Full_Report_High_Res.pdf).
- Levin, S. 1999. *Fragile dominion: complexity and the commons*. Reading, MA: Perseus Books, 83(1):246-247.
- Sánchez-Zapata, J., Arroyo, B., Baglione, V., Díaz, M., Forero, M. *et al.* 2019. Documento de posición del Comité Científico de SEO/BirdLife con respecto a la transición energética y energías renovables respetuosas con la biodiversidad. SEO/BirdLife, Madrid.
- Serrano, D., Margalida, A., Pérez-García, J.M., Juste, J., Traba, J. *et al.* 2020. Renewables in Spain threaten biodiversity. *Science*, 370(6522):1282-1283.
- Valladares, F., Gil, P. y Forner, A. (coord.). 2017. Bases científico-técnicas para la Estrategia estatal de infraestructura verde y de la conectividad y restauración ecológicas. Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente. Madrid. 357 pp.





[https://ec.europa.eu/clima/policies/strategies/2050\\_es](https://ec.europa.eu/clima/policies/strategies/2050_es) [Acceso: 06/09/2021]  
[https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/evaluacion-ambiental/zonificacion\\_ambiental\\_energias\\_renovables.aspx](https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/evaluacion-ambiental/zonificacion_ambiental_energias_renovables.aspx) [Acceso: 06/09/2021]  
<https://www.miteco.gob.es/ca/biodiversidad/planes-y-estrategias/> [Acceso 06/09/2021]  
<https://medinat.es> [Acceso 07/09/2021]  
<https://www.cordilleracantabrica.org/> [Acceso 07/09/2021]  
<https://fdjcc.org/es/> [Acceso 07/09/2021]  
<https://aliente.org/manifiesto> [Acceso 10/09/2021]

## UNO DE LOS NUESTROS

### Rita Levi-Montalcini, la dama del sistema nervioso

María Paz Herráez y Marta Lombó  
Área de Biología Celular. Universidad de León

El próximo año se cumple una década del fallecimiento de la “dama del sistema nervioso”. Las notables contribuciones de la Dra. Rita Levi-Montalcini a la Ciencia, especialmente en el campo de la Neurobiología, la convierten en una de las científicas clave del siglo XX. Si a ello unimos su trayectoria vital (digna de un guion de Hollywood), su personalidad y su lucha incansable por la justicia social, nos encontraremos ante una de las investigadoras más singulares de la historia.

A lo largo de este artículo repasaremos la trayectoria que llevó a Rita Levi-Montalcini, junto a su colega Stanley Cohen, a ser galardonada con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1986 por el descubrimiento, en el año 1952, del factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés *Nerve Growth Factor*). Dicho logro marcaría un antes y un después en el estudio de la Biología Celular moderna. Trabajadora incansable, continuó profundizando en el conocimiento de esta molécula y sus funciones biológicas hasta su muerte, a los 103 años. Además de sus artículos científicos y los libros de los que es autora, numerosas entrevistas en distintos medios de comunicación o editoriales de prensa especializada, nos permiten conocer tanto sus aportaciones a la ciencia como sus reflexiones sobre los temas más variados. Tal y como a ella le gustaba, prescindiremos de títulos y apellidos y, con todo el respeto y admiración, nos referiremos a ella como “Rita”. Confiamos en que su enorme figura no quedará por ello disminuida.

#### Primeros años de Rita Levi-Montalcini

Rita Levi-Montalcini nació en abril de 1909 en Turín, en el seno de una familia judía acomodada. Rita siempre estuvo muy estrechamente unida a su madre, pero fue su padre (un hombre conservador de perspectiva victoriana) quien tendría una influencia decisiva en su vida. Él les había planteado, a ella y a sus dos hermanas, un futuro como amas de casa. Sin embargo, Rita le manifestó muy pronto que no tenía ninguna vocación de esposa ni de madre, y que su intención era seguir estudiando. La muerte de su institutriz, Giovanna, la había afectado tanto que quería estudiar Medicina y, pese a que su padre le planteó numerosas objeciones, finalmente le dio su aprobación. Emocionada, Rita se dedicó en cuerpo y alma a los exámenes de acceso, y en otoño de 1930 entró por primera vez en el Instituto Anatómico de la facultad de Medicina de Turín.

#### Inicios en la investigación con Giuseppe Levi

En el segundo año de carrera, Rita inició su actividad investigadora como estudiante interna en el grupo liderado por Giuseppe Levi (con quien no tenía ningún tipo de parentesco) y que era famoso entre los alumnos por su gran talento científico y por su manifiesta oposición al régimen fascista. La concesión del

Nobel a tres de sus pupilos (Renato Dulbecco, Salvador Luria y Rita Levi-Montalcini) da prueba de su gran capacidad como Maestro con mayúsculas. El primer encargo que le hizo Giuseppe Levi fue un tedioso y desagradable análisis del desarrollo de las circunvoluciones cerebrales en fetos humanos, tarea que frustró y desesperó a Rita, y que estaba abocada al fracaso desde su inicio. Posteriormente, Rita comenzó los experimentos que se enmarcarían dentro de su tesis doctoral. Levi le encargó el estudio de la formación de colágeno reticular en tejidos conjuntivos, musculares y epiteliales; un tema que afrontó con pasión y que reconcilió, en cierto modo, a discípula y maestro. Durante esta etapa, aprendió técnicas vanguardistas para la época, las cuales resultarían muy útiles para sus investigaciones posteriores. La primera fue la tinción de las fibras nerviosas conocida como impregnación cromo-argéntica, descrita por Camilo Golgi e implementada por Santiago Ramón y Cajal, a quien le sirvió para profundizar en el conocimiento de la estructura del sistema nervioso, obteniendo por ello el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1906. La segunda fueron las técnicas de cultivo celular que Giuseppe Levi había aprendido en Palermo y desarrollado en su propio laboratorio en colaboración con Hertha Meyer, científica alemana con la que Rita volvería a trabajar posteriormente.

### **Su investigación en época de fascismo**

En 1938, en Italia se publicó la “Ley por la defensa de la raza” promulgada por Mussolini. En ella se establecía que los judíos no pertenecían a la raza italiana, por lo que se les prohibía casarse con arios y se les privaba de ciertos derechos como ejercer, entre otras, funciones académicas.

Ante tan drásticas medidas, y después de haber realizado una estancia de nueve meses en Bélgica (donde también Giuseppe Levi proseguía con sus experimentos de cultivos celulares), Rita decidió continuar su investigación en la clandestinidad. Para ello, contó con la complicidad de su madre y sus hermanos que la ayudaron a montar en su dormitorio un precario laboratorio (de lo más *robinsoniano*) dedicado al estudio del desarrollo nervioso en embriones de pollo, muestras que podía obtener con relativa facilidad. Este laboratorio, parecido según sus propias palabras “a la celda de un convento”, mantuvo a Rita y a Levi (que se unió a ella tras volver de una Bélgica ya ocupada por los alemanes) al margen de las atrocidades cometidas por el Tercer Reich. Desde la primavera de 1941 hasta el otoño de 1942, ambos científicos consagraron su tiempo a estudiar el efecto de las regiones periféricas sobre la diferenciación de las células motoras de la médula espinal y de las células sensitivas de los ganglios espinales durante los primeros estadios de desarrollo. Rita se interesó por este tema al leer una publicación del científico alemán Viktor Hamburger en la que analizaba el efecto de la amputación de un miembro en los sistemas motores y sensitivos que lo inervan. A la semana siguiente de la amputación, él observaba una reducción en el número de ganglios espinales sensitivos encargados de la inervación del miembro amputado. Hamburger interpretó que esto se debía a la falta de un factor inductivo, producido por los tejidos periféricos e indispensable para la diferenciación de las neuronas (Hamburger, 1934). Sin embargo, en los experimentos de Rita y Levi,

que utilizaron la impregnación cromo-argéntica, se apreciaba que las neuronas motoras y sensitivas sí se desarrollaban y diferenciaban en ausencia del miembro, y su regresión se producía posteriormente ante la imposibilidad de establecer conexiones con los tejidos periféricos (Levi-Montalcini y Levi, 1943, 1942). De esta forma, las neuronas no necesitarían para su diferenciación una interacción temprana con el miembro, lo que contradecía la existencia de factores inductivos producidos por el tejido periférico. El contacto con el miembro permitía su supervivencia.

La incesante guerra impidió a Rita ahondar en los resultados obtenidos, llegando a dudar de la validez de las investigaciones que ella y Levi habían llevado a cabo en su laboratorio improvisado. Sin embargo, tras la victoria de las fuerzas aliadas, su vida daría un giro inesperado. Un día de primavera de 1946, Levi la llamó a su despacho para que leyera una carta del mismísimo Hamburger. Asombrado por los resultados de los investigadores italianos, que contradecían sus propias conclusiones, Hamburger le pedía a Levi que permitiera a su discípula pasar un semestre en la Universidad de Washington en Saint Louis, la ciudad de Missouri donde él trabajaba, para discutir ambos resultados.

### **Investigación en el laboratorio de Viktor Hamburger**

Un año más tarde, en septiembre de 1947, Rita emprendió su viaje en un barco polaco, el *Sobieski*, en el que también se había embarcado su colega Renato Dulbecco, otro de los discípulos de Levi que recibió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología (1975), por establecer la relación entre las infecciones víricas y los procesos carcinogénicos.

A su llegada a EE. UU., Rita comprendió por qué este país era considerado “la meca de la investigación” y su estancia en él se prolongó durante 26 años, un periodo que ella siempre recordaría como el “más productivo de su vida”. Allí se codeó con las élites científicas del momento (su ya amigo Salvador Luria, Hermann Muller y James Watson, entre otros) y tuvo la oportunidad de seguir de cerca los grandes avances en otras áreas de la biología. Al principio, estos encuentros le plantearon dudas acerca del futuro de sus investigaciones en Neuroembriología, una disciplina que ni de lejos progresaba tanto como la Virología o la Genética. No obstante, esta incertidumbre sobre las investigaciones en el sistema nervioso no duraría mucho. En 1950, un ex-alumno de Hamburger, Elme Bueker, le envió por carta los resultados que había obtenido en una ingeniosa variante del experimento original de Hamburger y del que Rita había realizado en su laboratorio doméstico. En su estudio, Bueker injertó tejido tumoral de ratón, concretamente del sarcoma 180, en las paredes de embriones de pollo, observando que los ganglios sensoriales aumentaban en volumen y que las fibras de los ganglios se prolongaban hacia el interior del tumor. Él atribuyó estos resultados a la capacidad del tumor de crear condiciones favorables para el crecimiento de las fibras nerviosas, de modo similar a las provocadas por el injerto de un miembro adicional. Fue tal el interés que este fenómeno despertó en Rita y Hamburger que ambos decidieron dejar de lado sus propios experimentos y, para gozo de Bueker, repetir el que él había llevado a cabo. Para tal fin, Rita utilizó la tinción cromo-ar-



géntica que había importado de Turín, lo que les permitió observar el comportamiento de las fibras nerviosas. De esta forma, confirmó los hallazgos de Bueker y vio que el tumor no solo promovía la diferenciación de las células simpáticas y de las sensitivas de un modo mucho más intenso de lo que lo haría un miembro supernumerario, sino que estimulaba la prematura producción y ramificación de las fibras nerviosas entre las células tumorales (Levi-Montalcini y Hamburger, 1951). Además, este efecto se extendía a toda la cadena ganglionar, provocando el crecimiento de nuevas fibras nerviosas que inervaban diversos órganos e invadían las venas del embrión obstruyendo la circulación. De este modo, Rita formuló la hipótesis de que las células tumorales segregaban un factor humoral difusible que estimulaba, de manera prematura y anormal, la diferenciación de las células nerviosas simpáticas y la proliferación de las fibras nerviosas.

Ante el escepticismo de su maestro Levi, Rita decidió llevar a cabo otro experimento para convencerle, a él y al resto de la comunidad científica, de que su hipótesis sobre el factor tumoral era válida. Para ello, injertó fragmentos del S180 en la membrana corioalantoidea que recubre al embrión, evitando así un contacto directo entre el embrión y el tumor. Los resultados fueron similares a los obtenidos anteriormente: el volumen de los ganglios sensitivos y, sobre todo el de los simpáticos, era mucho mayor que el de los embriones control. Esto corroboraba que el tumor libera un factor soluble, el cual, a través del sistema circulatorio del embrión, alcanza los ganglios neuronales estimulando el desarrollo de las células nerviosas y el crecimiento de las fibras (Levi-Montalcini, 1952; Levi-Montalcini y Hamburger, 1953).

### **Estancia en Río de Janeiro**

Por aquel entonces, Rita y Hamburger, ya eran conscientes de que, para continuar este fascinante descubrimiento, que, en palabras de la propia Rita, aun despertaba entre sus colegas más perplejidad que interés, era necesario identificar la naturaleza del factor y sus mecanismos de acción. Así pues, decidieron inyectar en los embriones extractos químicos del tumor y observar si estos producían los mismos efectos que vieron al trasplantar el propio tumor en el embrión. La ausencia de respuesta les hizo pensar en la importancia de aislar e identificar correctamente el factor. Para ello, Rita pensó en la conveniencia de utilizar células en cultivo en lugar de embriones, una técnica que ya había empleado con la supervisión de Hertha Meyer, quien ahora desarrollaba su investigación en Río de Janeiro. Hamburger consiguió que la Fundación Rockefeller le financiara una estancia de tres meses en Río a finales del verano de 1952. Rita aprovechó el viaje para visitar a su familia en Turín y, de allí, volar a Brasil llevando escondidos durante el trayecto dos ratoncitos blancos con los injertos del S180.

En sus primeros experimentos *in vitro*, los resultados no fueron los esperados: las muestras del S180 tomadas de los ratones y cultivadas junto a los ganglios sensitivos y simpáticos de embriones de pollo no estimulaban su desarrollo. Abatida por estos resultados negativos, Rita puso sus últimas esperanzas en probar el efecto de los tumores trasplantados en pollo, en lugar de ratón, que eran los que había utilizado para sus experimentos en Saint Louis. Los resulta-

dos fueron asombrosos: de los ganglios sensitivos y simpáticos cultivados con fragmentos del S180 injertados en embriones de pollo había emergido un tupido halo de fibras nerviosas (Levi-Montalcini *et al.*, 1954). La euforia de Rita sobre el descubrimiento de este factor tumoral se vio empañada cuando, al cultivar los ganglios junto con tejido no neoplásico de ratón, vio que (aunque en menor grado) también se inducía el crecimiento de las fibras nerviosas. Finalmente, Rita decidió aparcar el “efecto ratón” y centrarse en el “efecto tumor” para indagar en la naturaleza del factor de crecimiento producido por las células tumorales.

### El descubrimiento de NGF

Justo antes de volver a Saint Louis, Hamburger le comunicó a Rita la necesidad de montar un laboratorio de cultivos celulares y de contratar a una persona con conocimientos en Bioquímica para poder seguir investigando sobre el factor tumoral. El elegido fue Stanley Cohen, hijo de rusos americanos emigrados a América, y doctor en Bioquímica por la Universidad de Michigan pero que, según sus propias palabras, sabía más bien poco de neuroembriología. Esto pareció no importarle a Rita que, desde el primer momento, confió en Cohen y que años más tarde llegaría a afirmar lo afortunada que se sentía de que su camino y el de Cohen se hubieran cruzado.



**Figura 1.** Rita Levi-Montalcini en su laboratorio de la Universidad de Washington en St Louis (a la izquierda y arriba alrededor de 1959; abajo en 1963). Imágenes cedidas por los archivos de la Bernard Becker Medical Library, Washington University School of Medicine.

En sus primeros experimentos juntos, Rita y Cohen utilizaron homogeneizados del tumor libres de células y vieron que se producía el mismo efecto en los ganglios simpáticos en cultivo que aquéllos observados por Rita en los expe-

rimentos de Brasil. A partir de este homogeneizado, Cohen fue capaz de aislar una molécula, cuyas características eran parecidas a las de una nucleoproteína (Cohen *et al.*, 1954). A esta molécula, aún desconocida, la denominaron factor del crecimiento nervioso; el famoso NGF.

### **Del escepticismo a la aceptación del factor de crecimiento**

El descubrimiento del NGF representaba un hallazgo extraordinario, ya que cambiaba por completo la interpretación de los mecanismos que gobiernan el desarrollo y diferenciación del sistema nervioso. Su reconocimiento por la comunidad científica se resistía ya que, según la hipótesis aceptada en la época, el programa de diferenciación celular estaba determinado en los genes. Por primera vez se observaba el papel trófico de un factor soluble, clave en la supervivencia celular que, secretado por células no nerviosas, ejercía su efecto sobre el sistema nervioso autónomo, lo que resultaba francamente difícil de asimilar.

Inicialmente, Rita y Cohen desconocían si la actividad del factor soluble aislado de las células tumorales la desarrollaba todo el complejo nucleoproteico o tan sólo uno de sus componentes, el ácido nucleico o la proteína. Al utilizar veneno de serpiente para digerir la fracción de ácido nucleico y obtener la fracción proteica, comprobaron con sorpresa que los efectos del NGF se multiplicaban, pero también en las muestras control, en las que solamente se había aplicado el veneno de serpiente (Cohen y Levi-Montalcini, 1956). De aquellos experimentos concluyeron que el NGF era de naturaleza peptídica y que, además, estaba presente en altas concentraciones en el veneno de serpiente. La curiosidad los llevó a analizar un órgano con ciertas semejanzas al productor del veneno de serpiente, las glándulas submandibulares de ratón macho adulto, y su sorpresa fue mayúscula cuando comprobaron su enorme capacidad para estimular el crecimiento de fibras nerviosas en el ensayo *in vitro* y confirmar, posteriormente, su alto contenido en NGF. Estos datos invalidaron definitivamente la hipótesis de que los efectos del factor tumoral utilizado en experimentos anteriores eran debidos a una infección viral, como sostenían en la época numerosos científicos escépticos. Asimismo, explicaba el “efecto ratón” que trajo de cabeza a Rita en sus experimentos de Río: los tejidos de ratón, aunque en menor medida que las glándulas salivales, son capaces de sintetizar y secretar NGF. Las glándulas de ratón representarían una fuente del factor de crecimiento para los estudios posteriores, a la vez que planteaban nuevos enigmas acerca de su papel biológico.

A finales de los años 50, Cohen preparó un anticuerpo anti-NGF que, al ser inyectado en embriones de pollo de 3 días, impedía el desarrollo normal de los ganglios simpáticos, confirmando definitivamente el papel clave del NGF endógeno en el desarrollo, así como su papel trófico sobre las neuronas del sistema simpático (Levi-Montalcini y Booker, 1960). El desarrollo de esta herramienta, que permitía analizar los efectos del bloqueo además de la administración, abrió un periodo sumamente productivo y estimulante, en el que realizaron notables progresos encaminados a desentrañar su actividad biológica y sus mecanismos de acción (Levi-Montalcini, 1964; Levi-Montalcini y Booker, 1960a, 1960b).

La colaboración de Rita y Stand Cohen duró 6 años de trabajo intenso y muy satisfactorio para ambos, en los que también identificaron el segundo factor de crecimiento, el EGF o factor de crecimiento epidérmico (Cohen, 1962), al que Stand Cohen dedicó su carrera investigadora. Tal y como le dijo el propio Stand: “Rita, tú y yo, por separado somos buenos, pero juntos somos maravillosos”.

### **La progresión del NGF: de factor neurotrófico a integrador de la respuesta homeostática**

Tras la marcha de Stand Cohen de la Universidad de Washington, Pietro Angeletti entró a formar parte del equipo de Rita como experto bioquímico. Su colaboración fue duradera y permitió a Rita, a principios de los años 60, realizar un cambio personal muy apetecido: fundar en Italia un laboratorio para compaginar su trabajo en USA con largas estancias en su país, cerca de su familia, a la que se sentía muy unida. La fundación en Roma del Laboratorio de Neurobiología, posteriormente Laboratorio de Biología Celular del Consejo Nacional de Investigación Italiano, creó un nuevo foco de investigación en NGF en el que participaron numerosos investigadores italianos. Durante años Rita y Angeletti se alternaron en la dirección de ambos laboratorios, el americano y el italiano, que funcionaban de forma coordinada. Sus objetivos principales eran, por un lado, la identificación de la estructura de NGF, sus receptores y su mecanismo de acción y, por otro, el conocimiento de sus dianas celulares y sus funciones biológicas. La dirección de la primera tarea recayó en Pietro Calissano, encargándose Rita y Luigi Aloe del estudio funcional.

Durante ese periodo se identificó la secuencia aminoacídica del NGF, formado por dos subunidades de 118 aminoácidos (Hogue-Angeletti y Bradshaw, 1971) y, años después, también fue identificado el gen que lo codifica (Scott et al., 1983) El estudio de los receptores de NGF resultó más complejo, ya que su biodisponibilidad es mucho más reducida. El primer receptor identificado fue el receptor de baja afinidad p75, de la familia de los receptores asociados a proteínas G, cuya ausencia no parecía tener ninguna consecuencia en el desarrollo. Los mecanismos de acción de NGF comenzaron a estudiarse utilizando células tumorales de un feocromocitoma, el PC12, que resultan relativamente sencillas de cultivar y sufren diferenciación neuronal en respuesta a NGF, pero los progresos fueron lentos. El descubrimiento posterior de que existen otras dianas celulares para NGF fuera del sistema nervioso complicaba aún más la comprensión del mecanismo ya que, como explicaba Rita, una única molécula señal, el NGF, es capaz de promover la supervivencia o la diferenciación cuando actúa sobre una neurona o una célula tumoral, pero provoca la liberación de histamina cuando actúa sobre un mastocito (Levi-Montalcini, 1993). La diversidad de los efectos sólo podía deberse a la capacidad del receptor para activar diferentes rutas o a la existencia de distintos receptores, lo que fue descartado durante años. No fue hasta la década de los 90 cuando se identificó y clonó el receptor de alta afinidad -TrkA- de la familia de receptores tirosin-kinasas, presumiblemente responsable de la mayoría de las funciones de NGF.



Por lo que respecta al estudio funcional, la actividad trófica del NGF había quedado claramente demostrada desde los primeros experimentos, pero nuevos ensayos *in vivo* e *in vitro*, revelaron que el gradiente de concentración de NGF es capaz de guiar la direccionalidad del crecimiento de las fibras nerviosas, lo que confirmaba la sospecha del siempre inspirado Ramón y Cajal, de la existencia de factores quimiotácticos. Además, ensayos realizados en embriones de pollo y ratón, mostraron que NGF provocaba la diferenciación de todas las células de la cresta neural hacia células nerviosas simpáticas, evitando la formación de células cromafines, lo que demostraba que, además de ser un factor de supervivencia con propiedades quimiotácticas, es también un factor de diferenciación (Levi-Montalcini y Aloe, 1980). Estas tres funciones identificadas en NGF (trófica, quimiotáctica y diferenciadora), son características de todos los factores de crecimiento descubiertos a partir de entonces, y representaron en su día una magnífica revelación.

La búsqueda de otras dianas celulares de NGF fuera del sistema nervioso autónomo se inició entre poblaciones neuronales en el sistema nervioso central (SNC), centrándose en neuronas adrenérgicas por su mayor similitud con las dianas entonces conocidas de NGF, y fue abandonada sin resultados. Casi tres décadas después, a finales de los años 80, se identificaron en el SNC poblaciones de células colinérgicas, localizadas en centros cognitivos, que responden a NGF (Levi-Montalcini, 1987). La posibilidad de que la degeneración que sufren esos núcleos cerebrales en las demencias seniles, en particular en el Alzheimer, pudiera ser prevenida o revertida por el suministro de NGF, supuso un avance de las posibilidades terapéuticas que se han ido desarrollando en torno a este factor de crecimiento y fue una de las líneas de investigación más productivas del equipo de Rita (revisado por Aloe *et al.*, 2012).

Un nuevo paso adelante se produjo cuando tras la inoculación intrauterina de anticuerpos anti-NGF durante el desarrollo embrionario o tras el suministro de NGF exógeno en ratones recién nacidos, los investigadores del equipo de Rita observaron que el NGF no sólo es esencial para el desarrollo del sistema nervioso, sino también en la formación del tiroides, el timo y otros órganos (Aloe *et al.*, 1981). Eso ampliaba el espectro de acción de la neurotrofina, indicando un papel más amplio, no limitado al sistema nervioso. La contribución de Rita fue esencial para documentar la capacidad de NGF para estimular la activación, supervivencia y proliferación de los mastocitos, células del sistema inmune consideradas de segundo orden (Aloe *et al.*, 1994; Aloe y Levi-Montalcini, 1977). Estudios posteriores confirmaron que numerosas glándulas endocrinas y otras células del sistema inmune, incluyendo los linfocitos B y T, también son dianas de NGF, cuya actividad abarca por igual el sistema nervioso, el endocrino y el inmunitario, los tres sistemas encargados de la homeostasis. Esta actividad transforma la consideración de NGF, ya que, más que una neurotrofina, debe considerarse una citoquina (Levi-Montalcini *et al.*, 1996). Tal y como cuenta Rita en su autobiografía (Levi-Montalcini, 1988), le satisfacía profundamente haber llegado a descubrir el papel clave de esta citoquina en el control homeostático del organismo a través de dos “personajes periféricos”, las neuronas simpáticas y los mastocitos,

“hermanos menores” del sistema nervioso y el inmune respectivamente. Dada la implicación de los mastocitos en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, en el laboratorio de Rita centraron su atención en el papel del NGF y los mastocitos en enfermedades como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide o el lupus eritematoso (Leon *et al.*, 1994).

Otra satisfacción del final de su carrera consistió en descifrar el significado de la presencia de NGF en el veneno de serpiente y las glándulas submandibulares de ratón macho, que tan intrigante resultó durante décadas. En el veneno de serpiente el NGF parece servir como vehículo para que las toxinas que contiene consigan entrar a las células que expresan receptores para NGF. Respecto a las glándulas salivares, se observó que los ratones macho sometidos a aislamiento, liberan a la sangre el NGF que acumulan, sugiriendo una relación con la agresividad y los mecanismos de respuesta al estrés (Aloe *et al.*, 1986). Para comprobar su hipótesis se analizó el contenido de NGF en sangre de soldados que realizaban su primer salto en paracaídas, confirmando que los niveles de NGF aumentaban un 84% antes del lanzamiento y se disparaban un 107 % adicional 20 minutos después del aterrizaje (Aloe *et al.*, 1994). La liberación de NGF ligada al estrés actúa como mecanismo activador de las defensas inmunitarias y neuroendocrinas (Levi-Montalcini, 1993). Para su satisfacción, lo que empezó siendo una historia marginal, que explicaba el crecimiento de algunas fibras nerviosas, acabo mostrándose como un mecanismo integrador de los tres sistemas que conforman una única red homeostática. El perfecto broche para una investigadora como ella, con una visión integradora, extraordinariamente capaz de conectar y asociar datos dentro del caos y cuyo hilo conductor fue siempre el deseo de explicar.

La implicación de NGF en los tres sistemas, así como en las células epiteliales, los adipocitos, los cardiomiocitos, su relación con las enfermedades degenerativas, la reparación de heridas, los mecanismos del dolor, la angiogénesis, la fertilidad o el estado de enamoramiento, amplían cada día el espectro de funciones vitales relacionadas con el NGF, así como el de las patologías que pueden beneficiarse de terapias basadas su manejo y el de sus vías de señalización (ver por ejemplo la reciente revisión de Wise *et al.*, 2020).

Durante casi 30 años desde el descubrimiento del NGF, el grupo liderado por Rita Levi-Montalcini se dedicó a su estudio prácticamente en solitario, pero la importancia de los hechos demostrados, especialmente tras la concesión del premio Nobel, atrajo la atención de numerosos equipos de investigación. Curiosamente, el desembarco de tantos investigadores independientes en “su” campo, no fue bien acogido por Rita, que veía con frustración cómo tenía que lidiar con problemas burocráticos y limitaciones de presupuesto en el laboratorio italiano, mientras que otros laboratorios mejor equipados progresaban a mejor ritmo. Tras un breve periodo de rechazo y escepticismo, aceptó de buen grado las nuevas contribuciones al conocimiento del NGF.

Aunque formalmente en 1979 tuvo que dejar la dirección del Laboratorio de Biología Celular que había fundado, por alcanzar el límite de edad legal, Rita siempre siguió trabajando y con más de 100 años continuó asistiendo a diario al Europe Brain Research Institute que fundó en 2002. Su última dedica-

ción abordaba el estudio de los orígenes evolutivos del NGF junto con jóvenes investigadores que exploraron su presencia en invertebrados y que consideraban muy inspiradores sus consejos y conversaciones. Su larga carrera investigadora, ligada al estudio del NGF, es el perfecto ejemplo de cómo la embriología experimental, basada en la observación microscópica de los fenómenos, progresó hacia una auténtica biología del desarrollo, integrando numerosas disciplinas y abordajes experimentales.

### **Rita Levi-Montalcini, una personalidad única**

Rita Levi-Montalcini era apasionada y tenaz, optimista y joven. Todos sus colaboradores coinciden en el entusiasmo y dedicación de su maestra. Como relata la revista *Nature* con ocasión de su centenario, durante las décadas en que su investigación fue más intensa, Rita requería a sus colaboradores para discutir sobre el curso de la investigación a horas intempestivas, con una actitud y un ritmo de trabajo que resultaba inspirador para algunos y difícil de seguir para otros. Su pupila durante los años 70 Ruth Hogue Angeletti, se consideraba muy afortunada por trabajar con una mentora tan brillante, expansiva y generosa de espíritu y decía no conocer a nadie con la misma clase de dedicación al trabajo (“Nobel laureate celebrates her centenary” 2009).

Pero Rita no sólo destacaba por su forma de trabajar, sino por su extraordinaria personalidad. Era exigente, pero cercana, disfrutaba del trato abierto y directo con los jóvenes investigadores y rechazaba la distancia entre profesores y estudiantes propia de la universidad italiana de la segunda mitad del siglo XX (“llámame Rita” decía a quien se dirigía a ella de forma más protocolaria). Su aspecto menudo y vivo llamaba también la atención por su impecable vestuario, siempre perfectamente peinada, enjoyada y con trajes a medida, era conocida en el laboratorio de EE. UU. como “la reina de Italia”. Era elegante en sus modales y tenía un refinado gusto musical y artístico, que cultivó de forma especial gracias a su estrechísima relación con su hermana Paola, dedicada al arte casi con la misma pasión que Rita a la ciencia. Su motivación siempre fue el conocimiento y no el reconocimiento o los honores, que por otra parte llegaron desde muy diversos ámbitos.

El primer gran reconocimiento fue la concesión, junto con Stand Cohen del premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1986, siendo la cuarta mujer de la historia en obtenerlo. Según la relación de motivos del Nobel “el descubrimiento del NGF es un perfecto ejemplo de cómo un agudo observador puede crear conceptos a partir de un aparente caos”. La proyección que supone un premio de estas características la dio a conocer fuera del mundo científico y le permitió cumplir uno de sus anhelos: contribuir a la educación de las mujeres de países africanos para mejorar sus posibilidades de desarrollo. Para ello creó junto con su hermana Paola, la “Rita Levi Montalcini Foundation”, a la que dedicó gran parte de la dotación económica del premio.

En 2001 fue nombrada senadora vitalicia de la república italiana y, fiel a su personalidad, lo tomó como un deber y acudió al senado regularmente hasta su muerte, participando activamente en los debates y votaciones. Su voto

fue decisivo, por ejemplo, para la aprobación de los presupuestos presentados en 2006 por el gobierno de Romano Prodi, quien se vio obligado a mantener una partida dedicada a la ciencia que había previsto suspender. Su compromiso personal con la ciencia, la educación, la juventud o las mujeres, quedó reflejado en sus propuestas legislativas y en su producción literaria. Escribió 21 libros -al final de su vida con la ayuda de su colaboradora Giuseppina Tripodi- dedicados a explicar la historia de NGF, sus ideas sobre educación o feminismo, su actitud vital ante el envejecimiento, que, en sus propias palabras, afectaba a su cuerpo, pero no a su mente, o su propia biografía, que humildemente tituló “Elogio de la imperfección”.



**Figura 2.** Rita Levi Montalcini, con 98 años, desarrollando una ponencia en el International NGF meeting: Katzir Conference on Life and Death in the Nervous System, en Israel (arriba); con 99 años en el acto de investidura como doctora honoris causa por la Universidad Complutense de Madrid (dcha.), y durante la celebración de su centenario (izda.). Imágenes, respectivamente, bajo licencia Creative-Commons, cedida por la Universidad Complutense de Madrid y propiedad de la “Presidenza della Repubblica Italiana”

“Si muero ahora o en un año, es lo mismo: lo que importa es el mensaje que dejas detrás de ti. Es la única forma de evitar que tu paso por la tierra se evapore en una gran nada” Con 103 años, el 30 de diciembre de 2012, Rita falleció en



Roma y miles de personas acudieron a honrar su memoria. La huella de su paso por la tierra ha sido profunda, no sólo por su contribución al avance del conocimiento, sino por su extraordinaria e inspiradora personalidad.

### Bibliografía

- Aloe, L., Alleva, E., Böhm, A. y Levi-Montalcini, R. 1986. Aggressive behavior induces release of nerve growth factor from mouse salivary gland into the bloodstream. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 83:6184–6187.
- Aloe, L., Bracci-Laudiero, L., Alleva, E., Lambiase, A., Micera, A. y Tirassa, P. 1994. Emotional stress induced by parachute jumping enhances blood nerve growth factor levels and the distribution of nerve growth factor receptors in lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 91:10440–10444.
- Aloe, L., Cozzari, C., Calissano, P. y Levi-Montalcini, R. 1981. Somatic and behavioural postnatal effects of fetal injections of nerve growth factor antibodies in the rat. *Nature*, 291:413–415.
- Aloe, L. y Levi-Montalcini, R. 1977. Mast cells increase in tissues of neonatal rats injected with the nerve growth factor. *Brain Res.*, 133:358–366.
- Aloe, L., Rocco, M.L., Bianchi, P. y Manni, L. 2012. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J. Transl. Med.*, 101(10)1–15.
- Cohen, S. 1962. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J. Biological Chem.*, 237:1555-1562.
- Cohen, S. y Levi-Montalcini, R. 1956. A nerve growth-stimulating factor isolated from snake venom. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 42:571.
- Cohen, S., Levi-Montalcini, R. y Hamburger, V. 1954. A nerve growth-stimulating factor isolated from sarcomas 37 and 180\*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 40:1014-1018.
- Hamburger, V. 1934. The effects of wing bud extirpation on the development of the central nervous system in chick embryos. *J. Exp. Zool.*, 68:449–494.
- Hogue-Angeletti, R. y Bradshaw, R. 1971. Nerve growth factor from mouse submaxillary gland: amino acid sequence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 68, 2417–2420.
- Leon, A., Buriani, A., Dal Toso, R., Fabris, M., Romanello, S., Aloe, L. y Levi-Montalcini, R., 1994. Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 91:3739–3743.
- Levi-Montalcini, R. 1952. Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 55:330–344.
- Levi-Montalcini, R. 1964. Growth control of nerve cells by a protein factor and its antiserum. *Science*, 143:105–110.
- Levi-Montalcini, R. 1987. The nerve growth factor 35 years later. *Science*, 237:1154–1162.
- Levi-Montalcini, R. 1988. Elogio de la imperfección. Booket Ciencia. ISBN: 9788490660829
- Levi-Montalcini, R. 1993. NGF: hacia una nueva frontera en la neurobiología. Alianza Editorial, Madrid. ISBN: 84-206-2763-1
- Levi-Montalcini, R. y Aloe, L. 1980. Tropic, trophic, and transforming effects of nerve growth factor. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 25:3–15.

- Levi-Montalcini, R. y Booker, B. 1960a. Destruction of the sympathetic ganglia in mammals by an antiserum to a nerve-growth protein. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 46:384–391.
- Levi-Montalcini, R. y Booker, B. 1960b. Excessive growth of the sympathetic ganglia evoked by a protein isolated from mouse salivary glands. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 46:373–384.
- Levi-Montalcini, R. y Levi, G. 1942. Les conséquences de la destruction d'un territoire d'innervation périphérique sur le développement des centres nerveux correspondants dans l'embryon de poulet. *Arch. Biol.*, 53:537–545.
- Levi-Montalcini, R. y Levi, G. 1943. Recherches quantitatives sur la marche du processus de différenciation des neurones dans les ganglions spinaux de l'embryon de poule. *Arch. Biol.*, 54:189–206.
- Levi-Montalcini, R. y Hamburger, V. 1951. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J. Exp. Zool.*, 116:321–361.
- Levi-Montalcini, R. y Hamburger, V. 1953. A diffusible agent of mouse sarcoma, producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of viscera in the chick embryo. *J. Exp. Zool.*, 123:233–287.
- Levi-Montalcini, R., Meyer, H. y Hamburger, V. 1954. In vitro experiments on the effects of mouse sarcomas 180 and 37 on the spinal and sympathetic ganglia of the chick embryo. *Cancer Res.*, 14:49–57.
- Levi-Montalcini, R., Skaper, S.D., Dal Toso, R., Petrelli, L. y Leon, A. 1996. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine. *Trends Neurosci.*, 19:514–520.
- Nobel laureate celebrates her centenary. 2009. *Nature*, 458:1090–1090.
- Scott, J., Selby, M., Urdea, M., Quiroga, M., Bell, G.I. y Rutter, W.J. 1983. Isolation and nucleotide sequence of a cADN encoding the precursor of mouse nerve growth factor. *Nature*, 302:538–540.
- Strata, P. 2018. Rita Levi-Montalcini and her major contribution to neurobiology. *Rend. Lincei*, 29:737–753.
- Wise, B.L., Seidel, M.F. y Lane, N.E. 2020. The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 171(17):34–46.

## AMBIÓLOGOS DE AQUÍ

### Investigación, gestión, divulgación y detección de COVID

Raúl de la Puente

“La adaptación es la base de la biología”, con esta frase logró captar mi atención mi maestro de Ciencias Naturales durante mi primer año de instituto. Con sus clases se fue llenando poco a poco mi vaso de inquietud sobre la ciencia, en especial la Genética.

Aunque siempre he mirado de reojo las carreras informáticas, la Biología era lo que siempre me había gustado y esa fue la carrera que escogí. Decidí estudiar en León, es lo más cercano a casa que puede encontrar un palentino como yo, aunque no descarté Salamanca hasta el último momento. No voy a negar que el primer año fue difícil: aunque sepas que la Universidad supone un gran cambio en la cantidad de materia a estudiar, realmente nunca llegas a estar preparado del todo. Ese primer curso contaba con algunas materias que podríamos llamar “generalistas” y que poco tenían que ver con mi gusto por la Genética, aunque después del tiempo comprendí que estaba equivocado, esas materias tienen su razón de ser.

El segundo curso de la carrera terminó con la desmotivación inicial. Ya adaptado a la vida universitaria, tanto en cuestiones de estudios como sociales, empecé a conocer a profesores con los que trabajaría en el área de Genética algún año más tarde. La carrera de Biología duraba un lustro (al menos) e iba adaptándose al gusto de cada estudiante con dos ramas y numerosas asignaturas para elegir. La elección solía ser algo radical, si preferías salir al campo te decantabas por la rama ambiental. Si como a mí, te gustaba el laboratorio, lo tuyo era la rama fundamental. Las asignaturas del segundo curso me lo confirmaron, yo era más de bata y poyata. Algunas asignaturas se me atragantaron, como la Zoología o la Antropología. Durante los últimos cursos, arrastrando alguna que otra asignatura, con materias más afines a mis gustos y ayudándome de créditos de libre elección curricular obtenidos por mis habilidades deportivas, me fui adaptando y los resultados fueron mejorando. Finalmente terminé la carrera en seis años, el último dedicado exclusivamente a la Microbiología Industrial, “un hueso duro de roer”. Exclusivamente no, porque entré en el laboratorio de Genética, el campo científico que siempre había sido mi preferido.

Al terminar la carrera, la nota de mi expediente no me permitió estar en los primeros puestos de mi promoción y obtener alguna beca, pero no me impidió cumplir el objetivo que me había propuesto, dedicarme a la investigación y doctorarme. En el Área de Genética me acogieron rápidamente; en cualquier laboratorio hay trabajo de sobra por hacer, lo que te permite iniciarte en el mundo de la investigación. En Genética comencé trabajando con marcadores AFLPs y variación somaclonal en centeno y los resultados me permitieron presentar una Tesina de Licenciatura bajo la tutela de los profesores Marisa Ruiz y

Carlos Polanco. Después llegó algún contrato que me llevó a colaborar con otros laboratorios e iniciarme en otras técnicas, como la metagenómica. Así participé en el estudio de la diversidad bacteriana existente en reactores de fermentación anaerobia, incluso antes de que se pusiera de moda la “sencilla” secuenciación masiva.

Finalmente llegó la oportunidad de comenzar una verdadera vida de investigación: conseguí una beca de Formación de Personal Investigador asociada a un proyecto que dirigía otro de mis mentores en el mundo científico, el profesor Marcelino Pérez de la Vega. Mi tesis doctoral cambiaba de los cereales, el centeno, a una de las legumbres más queridas por estas tierras, la lenteja. Serían cuatro años de laboratorio estudiando genes relacionados con los estreses bióticos y abióticos en los cultivos de lenteja. Estos estudios me permitieron trabajar con infinidad de marcadores moleculares que podrían encuadrarse dentro de las tecnologías genómicas y relacionadas siempre con la amplificación de ADN por PCR (SNPs, CAPS, SCARs, SSRs, RAPDs e ISSRs) y su separación mediante electroforesis (en agarosa o en poliacrilamida, teñidos con bromuro, SysbrGreen o plata). Las técnicas utilizadas también incluían la secuenciación de muchos de los fragmentos amplificados o la utilización de instrumentos como el Li-Cor 4300 capaz de detectar el cambio en un par de bases entre genotipos, utilizando grandes fragmentos de ADN. El objetivo era generar y ampliar mapas genéticos de diversos cruzamientos entre lentejas y localizar en dichos mapas genes que pudieran estar relacionados con la resistencia a los estreses mencionados. Además, había que analizar los datos, por lo que tuve que aprender a manejar diferentes programas de ordenador. Se trataba de una verdadera, aunque tosca, tarea de Bioinformática. En principio no había necesidad de un superordenador, un PC un poco potente bajo Windows permitía ejecutar programas desde la línea de comandos, pero también realice algún análisis en Caléndula, el superordenador del Centro de Supercomputación de Castilla y León ubicado en la Universidad de León. En cualquier caso, el mundo de los ordenadores siempre me ha gustado y en aquel momento estaba trabajando en mis dos pasiones, laboratorio de Genética e Informática.

Tras los años de formación en León, primero el grado y después el doctorado pasé a trabajar en Granada. Comenzó así una nueva etapa de mi vida como encargado del área de Biología Molecular del nodo coordinador del Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Tuve que adaptarme a un trabajo nuevo con ritmos y recursos nuevos, que debían permitir dar servicio a la investigación biomédica andaluza.

El trabajo desarrollado incluía múltiples tareas, principalmente suministrar a otros centros todo tipo de material biomédico. Era necesario estar al día en todo tipo de métodos y tecnologías para seguir prestando un servicio de calidad y también aplicar el conocimiento adquirido sobre marcadores moleculares para la identificación de muestras. Realmente la formación nunca termina y siempre es necesario seguir aprendiendo. Como investigador del biobanco y doctor, dirigí trabajos de fin de máster, acudí a reuniones científicas y publiqué alguno de los resultados obtenidos.



Además, participé en plataformas de programación de procesos de automatización, junto a informáticos de formación, para mejorar el rendimiento del centro de trabajo en su función de biobanco, y lo más importante, trabajé en la mejora de la base de datos para la administración de los millones de muestras de las que disponíamos.

Los años de doctorado y de investigación en Granada los completé tratando de divulgar ciencia con el sobrenombre de “DoctorGenoma”, principalmente en el proyecto “Blog de Laboratorio” ([blogdelaboratorio.com](http://blogdelaboratorio.com)), que llegó a tener decenas de miles de visitas diarias, y actualmente mantiene millares de lectores que leen sus casi 500 artículos. Uno de mis artículos más actuales se refiere a la COVID-19 y ha tenido picos de 10000 lectores diarios. Así conocí a auténticos profesionales de la divulgación con los que participé en diferentes proyectos: Fui redactor y editor de la revista “Journal of Feelsynapsis”, ahora reconvertida en el portal “Principia”, con la que ganamos el premio Bitácoras al mejor blog de divulgación científica. Difundí oficialmente eventos como el “Simposio de Secuencias Moleculares” dentro de las series anuales del Centro de Regulación Genómica (CRG) dedicados a la biología computacional. Fui participante y organizador de varias ediciones de “Desgranando Ciencia”. También fui locutor del programa Trending Ciencia, en su momento, uno de los proyectos más importantes de podcasting; Aparte de las redes sociales he participado en la divulgación científica de forma presencial en eventos como CienciAstorga, ADN Challenge, La noche de los Investigadores, Ferias de la Ciencia, Semanas de la Ciencia o Aniversarios del Parque de las Ciencias de Granada.

Después de mi etapa de trabajo a las orillas del Genil, he regresado de nuevo a la ribera del Bernesga. La pandemia de la COVID-19 trajo consigo una oportunidad de trabajo, la atención primaria leonesa necesitaba un apoyo para combatir la nueva enfermedad y la Universidad de León montó un laboratorio COVID. Su función principal debía ser la realización de pruebas de diagnóstico, principalmente por PCR, en las que tenía experiencia. El equipo de diagnóstico de la COVID-19 de la ULE está dirigido por la Dra. Ana Carvajal, y en él participamos mis compañeras Bárbara Luján y Sara Sánchez y yo mismo. Hacemos un equipo que trabaja como una máquina perfectamente engranada y que ha sido capaz de realizar más de 25000 análisis mediante qPCR y más de 1000 test ELISA, con una carga de trabajo de hasta 280 casos diarios.

Además, nuestro laboratorio ha sido uno de los componentes del consorcio SeqCOVID, un proyecto encabezado por el Instituto de Biomedicina de Valencia, que ha servido para crear una base de datos con las secuencias genómicas del virus SARS-CoV-2 procedentes de casos seleccionados de personas infectadas en España y que ha generado una valiosísima información sobre las variantes encontradas (incluida una típicamente “cazorra”) que permite un análisis epidemiológico sobre el avance y desarrollo de la COVID-19. La importancia del análisis queda reflejada en varias publicaciones, una de ellas en Nature. Y, por si fuera poco, hemos generado un humilde proyecto sonoro en forma de podcast llamado “Laboratorio COVID”, donde abrimos las puertas a nuestro laboratorio.

Todo lo aprendido durante mis años de doctorando y, posteriormente, en el ámbito biomédico en Granada ha facilitado sobremanera mi participación en la puesta a punto del laboratorio. Mi faceta investigadora, en la que analizaba la variabilidad genética, el uso de herramientas informáticas y diversas bases de datos, junto con la gestión de muestras biológicas de origen humano y la organización de bases de datos de información clínica, me han permitido participar de forma activa en el combate contra la COVID-19 en el que todos estamos involucrados.



## MI PROYECTO DE TESIS

### **Análisis de las tendencias climáticas y bioclimáticas ocurridas en el Estado de California y relación con la vegetación**

Alejandro González Pérez

Dpto. de Biodiversidad y Gestión Ambiental, Área de Botánica. Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales. Universidad de León. [agonp@unileon.es](mailto:agonp@unileon.es)

El cambio climático es uno de los problemas actuales que suscita un gran interés. El último informe de evaluación publicado por el Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático (IPCC) advierten que para 2030 se podrá alcanzar el umbral de +1,5 °C, lo que puede suponer consecuencias irreversibles como el aumento del nivel del mar, la frecuencia de inundaciones, olas de calor, incendios y sequías, y que se agravarán cada vez más con el paso del tiempo. La evidencia más significativa es el aumento de la temperatura de la superficie global de 1,09 °C más alta en 2011-2020 que en 1850-1900, con mayores incrementos sobre la tierra de 1,59 °C, y la intermitencia de las precipitaciones. Por un lado, la temperatura media global de la superficie ha aumentado desde finales del siglo XIX y por otro cabe destacar que a nivel mundial los eventos de tormentas locales serán más intensos conforme se produce el aumento de temperatura (Masson-Delmotte *et al.*, 2021).

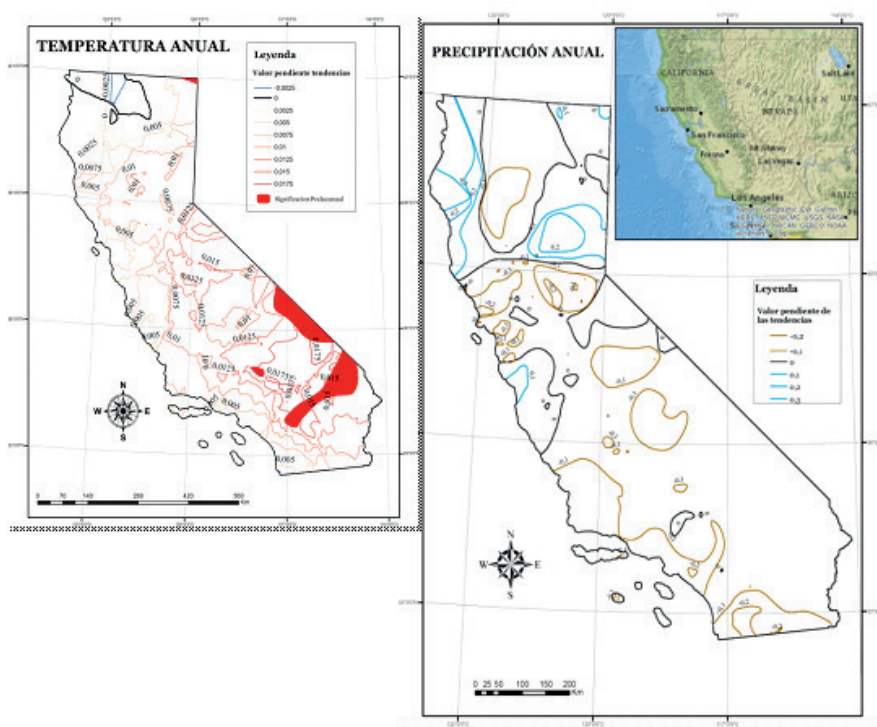
Comprender las tendencias de variables climáticas como la temperatura y la precipitación y las tendencias de los índices bioclimáticos es de gran importancia tanto teórica como aplicada. Desde un punto de vista teórico, nos ayudan a entender cómo ha ido cambiando el clima en base a observaciones previas. Además, podemos establecer las tendencias de estos parámetros e índices y utilizarlo para proyectar lo que sucederá en el futuro. En el ámbito aplicado, la combinación de las variables climáticas en índices bioclimáticos y el estudio de su evolución es fundamental si queremos establecer las relaciones entre el clima, la flora, la vegetación y los efectos que los cambios del clima pueden tener sobre ellas. La Bioclimatología, gracias a su carácter predictivo, es una ciencia que puede ser utilizada para la conservación de hábitats y para el control de los recursos agrícolas y forestales. Sabiendo que el clima es variable en el tiempo y el espacio, detectar una tendencia significativa en estos parámetros e índices bioclimáticos es un gran desafío para los investigadores.

En esta línea, este proyecto de tesis se centra en el análisis de las tendencias climáticas y bioclimáticas ocurridas en el Estado de California y su relación con la vegetación. Este Estado es el tercero más grande de los Estados Unidos, con un área de 423.955 km<sup>2</sup>. Su orografía es muy variada y su proximidad a la costa del Pacífico es uno de los factores determinantes en el clima del estado. Existen investigaciones previas (LaDochy *et al.*, 2007) y actuales que avalan que el clima de California está cambiando, pero ¿qué importancia tiene el cambio? ¿Durante qué período de tiempo se han producido los cambios? ¿Ocurre de forma homogénea en todo el territorio? Con este proyecto de tesis, se pretende ayudar a dar respuesta a estas cuestiones.

El objetivo de esta investigación es triple; el primero de ellos es el análisis actualizado de las tendencias climáticas y bioclimáticas ocurridas en el Estado de California en el periodo 1980-2019 a escala mensual, estacional y anual. En segundo lugar, estudiar las relaciones existentes entre las variables climáticas y bioclimáticas y los patrones de teleconexión con más influencia en el clima de California en ese periodo y, por último, definir los escenarios de cambio climático futuro más probables para el Estado de California y determinar posibles variaciones en el área de distribución de algunos taxones representativos de este territorio, como *Sequoia sempervirens* Endl. La realización de este estudio está basada en la clasificación bioclimática de Rivas Martínez *et al.* (2011).

Cuando hablamos de teleconexión climática nos referimos a un patrón recurrente a gran escala que persiste en el tiempo con anomalías de presión y circulación que se extienden a amplias áreas geográficas y que pueden influir directa o indirectamente en las temperaturas y precipitaciones de una región del planeta. A veces, los efectos de estos patrones pueden durar varios años consecutivos (Sheridan, 2003). Uno de los más conocidos es El Niño, que tiene efectos sobre el clima en California, además de otros siete que se han tenido en cuenta en esta investigación.

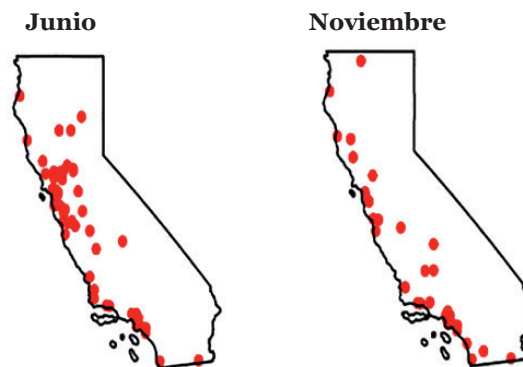
Los resultados de esta tesis se muestran en mapas de tendencias, en los que se presenta la magnitud de aumento o disminución de los parámetros e índices bioclimáticos estudiados en isolíneas con distintos colores. También se incluyen las áreas que muestran significación estadística ( $p < 0,05$ ) cuando existen (**Figura 1**).



**Figura 1.** Mapas de los resultados de tendencia anual de las temperaturas y precipitaciones para el periodo de estudio (1980-2019) en el Estado de California.



A la luz de estos resultados se observa, durante el periodo de estudio, un aumento en la temperatura anual de  $+0,6\text{ }^{\circ}\text{C}$  en todo el territorio y una disminución de  $-7,6\text{ mm}$  de precipitación en el centro y sur de California. Finalmente, y como se aprecia en la **Figura 2**, el patrón de teleconexión que más influencia tiene en las temperaturas medias y cuyo efecto se produce preferentemente en la línea de costa del Estado es *Pacific Decadal Oscillation* (PDO).



**Figura 2.** Mapa de algunos resultados mensuales de las correlaciones (en rojo se muestran las estaciones meteorológicas con significación estadística) entre los valores de temperatura media y el patrón de teleconexión (PDO) en el Estado de California.

### Bibliografía

- LaDochy, S., Medina, R., Patzert, W. 2007. Recent California climate variability: Spatial and temporal patterns in temperature trends. *Climate Research*, 33(2):159-169.
- Masson-Delmotte, V., Pirani, S.L., Connors, C., Péan, S., Berger, N. *et al.* 2021. Climate Change 2021: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change, IPCC.
- Rivas-Martínez, S., Rivas-Sáenz, S., & Penas, Á. 2011. Worldwide bioclimatic classification system. *Global Geobotany*, 1:1-638 + 4 maps.
- Sheridan, S.C. 2003. North American weather-type frequency and teleconnection indices. *International Journal of Climatology*, 23:27-45.

## EDUCANDO EN LO NUESTRO

### Docencia en la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales en tiempos de COVID: crónica de un desafío

Sara del Río González

Vicedecana 2<sup>a</sup>. Fac. Ciencias Biológicas y Ambientales. Universidad de León

#### Resumen

El confinamiento decretado el día 14 de marzo de 2020 en España y la suspensión de toda actividad lectiva presencial en la Universidad de León a partir del día 16 de marzo supuso el inicio de un reto al que tuvimos que enfrentarnos de forma inmediata y en el que estuvimos implicados todos los estamentos de la Facultad. Realizamos en este artículo un repaso cronológico sobre cómo se ha desarrollado la actividad docente en la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales desde ese mes de marzo de 2020 hasta la actualidad.

#### Antecedentes y suspensión de la actividad docente presencial en la ULe

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró pandemia internacional la situación de emergencia de salud pública ocasionada por la COVID-19.

El jueves día 12 de marzo, y ya condicionadas por la situación sanitaria, se celebraron las elecciones a Rector en la Universidad de León. A la vista del escenario provocado por la pandemia, el Rector en funciones envía a las 12:51 h del día 13 de marzo un correo electrónico a toda la comunidad universitaria informando que, a partir del 16 de marzo, quedaba suspendida toda actividad lectiva en la ULe. Indica, además: *“En estos momentos se están elaborando normas y directrices conjuntas entre la Consejería de Educación y las cuatro Universidades públicas de Castilla y León que le serán comunicadas a partir de las 19:00 h de hoy”*. A las 19:56 h de ese mismo día 13 de marzo, el Rector remite las medidas adoptadas por las Universidades Públicas de Castilla y León en coordinación con la Consejería de Educación sobre la COVID-19. Las medidas notificadas el 13 de marzo se complementaron con el *“Plan de contingencia general de la Universidad de León sobre las medidas a adoptar ante el estado de alarma generado por el COVID-19”*.

El sábado 14 de marzo el Gobierno de España declara el estado de alarma en todo el territorio nacional al amparo de lo dispuesto en el artículo cuarto, apartados b) y d) de la Ley Orgánica 4/1981 de 1 de junio, de los estados de alarma, excepción y sitio. Ello suponía el confinamiento domiciliario de todo el país.

#### Docencia durante el periodo de confinamiento

A primera hora del lunes 16 de marzo los Decanos y Directores de Centro mantienen reunión con el Rector tras la cual debían informar y hacer cumplir en sus centros todas las normas y recomendaciones que previamente se habían indicado y elaborado. En lo que a nuestra Facultad se refiere, el Decanato envía ese

mismo día el “*I Comunicado del Decano*” de los XIV que se mandaron durante el segundo semestre del curso 2019-20 y el siguiente curso 2020-21 para informar de la situación provocada por la pandemia y sus implicaciones en la actividad docente e investigadora que se desarrollaba en la Facultad.

En el “*I Comunicado del Decano*” remitido al profesorado se informa, entre otras cuestiones, que los edificios de la FCCBA permanecerían cerrados “*desde ese mismo día por la tarde (16 de marzo), hasta nuevo aviso*”. La docencia, en la medida de lo posible, debería seguir impartándose. Irremediablemente, y a partir de ese momento, toda la docencia tendría que ser virtual.

En ese primer comunicado se informó además sobre las herramientas y plataformas disponibles para la impartición de la docencia *on line*, pero siempre respetando la libertad y buen hacer del profesor a la hora de elegir el método más conveniente o adecuado para el desarrollo de las clases y la realización de los exámenes. No quedaba más remedio que poner a prueba nuestra resiliencia y, en muchos casos, reinventarnos.

Paralelamente, los alumnos fueron puntualmente informados de las medidas para adaptar la docencia a la situación de no presencialidad provocada por la pandemia.

Después de todo el maremágnum de normativas e información recibidas, la pregunta parecía obvia y ahora, ¿cómo lo vamos a hacer? Yo no me “maneje” con las nuevas tecnologías. Esto va a ser un desastre. No voy a poder adaptarme. Copiarán en los exámenes..., fueron algunas de las múltiples cuestiones y aseveraciones que todos probablemente pronunciamos o escuchamos en esos primeros momentos de incertidumbre. De la noche a la mañana tuvimos que cambiar de forma radical la manera a la que estábamos acostumbrados a impartir docencia, especialmente en nuestra Facultad, donde la presencialidad, fundamentalmente en el desarrollo de las clases prácticas, es esencial en la formación de nuestros estudiantes.

Todos nos pusimos manos a la obra, buscamos información, preguntamos a los que parecían más expertos, hicimos cursos acelerados y nos “pegamos” con las nuevas tecnologías para poder adaptar nuestra docencia a la nueva situación. Las opciones fueron varias y dispares: docencia en directo a través de la plataforma AVIP, vídeos grabados, presentaciones con audio, resúmenes, mapas conceptuales y otra documentación subida a la plataforma Moodle. Además de los cursos que se impartieron desde la Escuela de Formación de la ULe, desde la web “Yo trabajo en casa” toda la comunidad universitaria tuvo acceso a diferentes recursos y manuales para continuar los estudios y el trabajo desde casa (**Fig. 1**). A pesar de que seguramente pasamos por momentos de desánimo y también quizás de frustración (sobrada cuenta puede dar el innumerable número de correos electrónicos recibidos en aquellos meses por el Decano), la colaboración y dedicación de todos los estamentos de la Facultad fue ejemplar.

En el “*III Comunicado del Decano*” remitido el 31 de marzo se solicitaba a los Coordinadores de curso un informe detallado que incluyera la totalidad de la docencia impartida hasta el momento en cada una de las asignaturas en relación con la agenda de actividades aprobada (incluyendo las pruebas), así como el

modo de impartición de las mismas y el porcentaje de alumnos que habían participado en las actividades. Las Coordinaciones y Consejos de Curso funcionaron adecuadamente durante todo el curso a pesar de la situación de confinamiento.

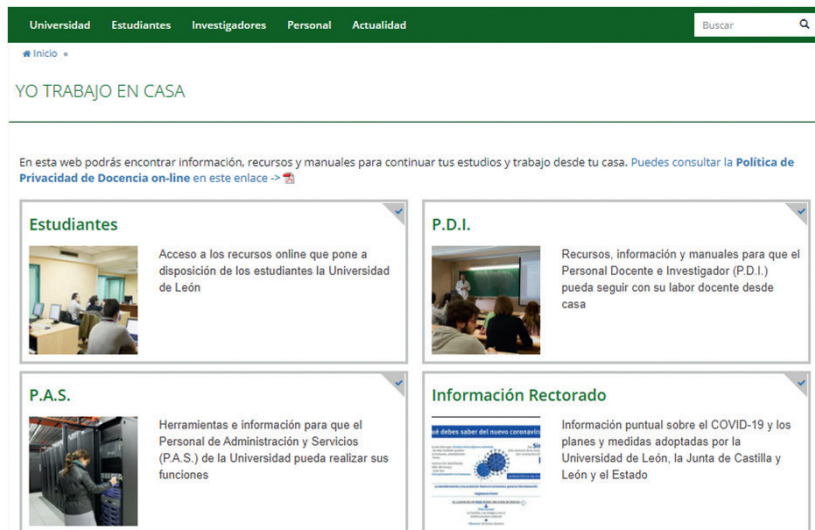


Figura 1. Web “Yo trabajo en casa” de la ULE

Se acercaba la Semana Santa y muchos confiábamos en que después del periodo vacacional la situación sanitaria habría mejorado y podríamos retomar el segundo semestre con una vuelta a la deseada y ansiada normalidad. Nada más lejos de la realidad. Estamos a fecha de este escrito a finales de noviembre de 2021 y aún no la hemos recuperado totalmente. El día 2 de abril, tras la reunión mantenida entre el Rector y los Decanos y Directores de Centro, se envió el “*IV Comunicado del Decano*” informando que: “*en este momento se plantea como único escenario la enseñanza y evaluación online hasta finalizar el curso*”.

Además de continuar con la adaptación de la docencia a las nuevas tecnologías y modalidades de enseñanza en línea, se nos instó por parte del Rectorado a la modificación de las guías docentes. Debíamos indicar en las mismas la metodología de impartición de las clases, las formas de evaluación y la valoración otorgada a cada una de las pruebas. En los Comunicados VI, VII, VIII y IX enviados por el Decanato se explicaron, entre otras cuestiones, los pasos para llevar a cabo este proceso. Se siguieron los trámites habituales y una vez realizadas las modificaciones pertinentes se enviaron para su aprobación en Consejo de Gobierno.

El curso iba avanzando y en el “*X Comunicado del Decano*”, enviado el 24 de mayo, se informaba que a partir del día 25 de dicho mes se iniciaba la “*Fase I del Plan de incorporación flexible para PDI y PAS*”. Entre las medidas a seguir era de obligado cumplimiento el registro a la entrada y la salida de la Facultad situado en la puerta principal, por lo que se diseñaron los circuitos pertinentes para ordenar la circulación en el Centro. Los alumnos no podrían acceder a la Facultad, salvo para hacer uso del préstamo bibliotecario o, en su momento y si así se estableciera, realizar alguna gestión administrativa. La docencia continuaba impartándose en línea.



Comenzaron pronto los exámenes finales, que también fueron virtuales, al igual que las correspondientes revisiones. Nos volvió a asaltar la duda y la preocupación del plagio, a pesar de que el ministro Castells manifestara el 12 de mayo: “*si los alumnos copian bien, es una prueba de inteligencia*” y que: “*la obsesión por evitar que los universitarios no copien es un reflejo de una vieja pedagogía autoritaria*”. Perfeccionamos, en cualquier caso, el manejo y la configuración de los cuestionarios de Moodle, haciendo baterías interminables de preguntas y ajustando los tiempos de respuesta para tratar de evitar que nuestros estudiantes “hicieran gala de esa prueba de inteligencia”. Parece que a pesar de los habituales contratiempos que fueron surgiendo fuimos capaces de superar el reto. Al menos así lo reflejaron las encuestas de satisfacción de los estudiantes con la docencia del PDI, no apreciando diferencias con los resultados relativos a cursos precedentes.

Entretanto, el Vicerrectorado de Ordenación Académica dio el visto bueno al calendario oficial para el curso 2020-21 que había sido aprobado en Junta de Facultad. Se publican también los nuevos decretos en relación a la situación sanitaria provocada por el COVID-19. A raíz de ello, y tras las reuniones mantenidas entre los Decanos y Directores de Centro con el Rector, se envió el día 26 de junio el “*XI Comunicado del Decano*” informando sobre la planificación de la docencia para el próximo curso 2020-21. La premisa desde el Rectorado era que la docencia fuera presencial, teniendo en cuenta que la capacidad de las aulas (aforo) debería ser, como mínimo, el doble de los estudiantes asignados al aula.

Pasados los exámenes de ambas convocatorias (que se mantuvieron mayoritariamente tal y como estaban establecidos en las correspondientes agendas de actividades) nos tocaba enfrentarnos a la defensa de los TFGs y TFM. Aunque se recomendó inicialmente que fueran *on line*, los miembros de los tribunales designados pudieron decidir la modalidad de presentación (presencial, online o mixta), estableciendo para cada caso los protocolos necesarios.

Y así finalizó julio y con él, el ya inolvidable y esperemos que irrepetible curso 2019-20. Habíamos superado el reto, como así lo demostraron los indicadores elaborados por la Oficina de Evaluación y Calidad de la ULe.

### **Abogando por la máxima presencialidad en el curso 2020-21**

No descansamos mucho en agosto, pues debíamos organizar la docencia del próximo curso 2020-21. Siguiendo el postulado de máxima presencialidad propugnado por el Rectorado y teniendo en cuenta que el aforo debería ser como mínimo, el doble de los estudiantes asignados al aula, probamos varias posibilidades de conexión entre aulas. Experimentamos con distintos tipos de micrófonos, altavoces, cámaras, aplicaciones y programas informáticos. Parte de ese equipamiento fue subvencionado por la Universidad y otro material se compró directamente por la Facultad. Pronto los términos Meet, Wacom, Jabra, cámaras-lupa de pie, HDMI, VGA, aula espejo, etc., fueron incorporándose a nuestro vocabulario habitual (**Fig. 2**).



**Figura 2.** Cámara web para videoconferencias, micrófono omnidireccional y tableta gráfica han sido algunos de los recursos utilizados en la impartición de la docencia teórica y práctica

Estaba todo organizado y programado para que los alumnos de 2º, 3º y 4º de todos los Grados que se imparten en la Facultad empezaran el curso el lunes día 7 de septiembre (tal y como se había aprobado en Consejo de Gobierno). Pero poco antes de comenzar el curso, una nueva orden ministerial sobre exigencias sanitarias derivadas de la pandemia de COVID-19, incorporó a las medidas ya existentes de ocupación del 50 % del aforo en aulas y uso de mascarilla, el metro y medio de distancia entre estudiantes. Tuvimos, metro en mano, que medir espacios en todas las aulas y laboratorios para cumplir la nueva norma. Esta inesperada modificación implicó un cambio total en la planificación previamente realizada, lo que nos obligó a retrasar una semana el inicio del curso.

Debido al número de alumnos de nuestro Centro y teniendo en cuenta los espacios disponibles, ya no era viable que todos los estudiantes recibieran la docencia teórica de forma presencial, pues los aforos de las aulas, tanto del Edificio Central como del Darwin, quedaron reducidos, prácticamente, a un tercio de su capacidad. Decidimos entonces que los alumnos de los Grados de Biotecnología y Ciencias Ambientales además de 4º curso del Grado en Biología asistieran de forma presencial a las clases teóricas. Para los cursos con mayor número de alumnos se organizaron aulas espejo que fueron dotadas con los equipos necesarios (cámaras de techo en el caso de las aulas 8 y 0.1 del Edificio Central y Darwin respectivamente, micrófonos y altavoces).

Los estudiantes de 1º, 2º y 3º de Biología (al ser los grupos más numerosos) recibirían toda la docencia teórica de manera virtual. También se habilitaron y equiparon con ordenador portátil (con cámara y micrófono incorporados) y tableta gráfica varias aulas en el Darwin desde las que el profesor podía retransmitir en directo su docencia. Las clases prácticas (incluidas

las de campo), tutorías y seminarios se impartieron presencialmente con los cambios en el número de grupos o reestructuración de las sesiones que fueron necesarias y dotando a las aulas y laboratorios de los equipos ópticos e informáticos que se requirieran para ello. Los parciales y exámenes finales se realizaron de forma presencial.

Toda la información relativa a la organización e inicio del curso se trasladó en la Junta Extraordinaria de Facultad celebrada el día 4 de septiembre.

El día 18 de septiembre se envió el “*XII Comunicado del Decano*” informando sobre los circuitos de movimiento establecidos en los dos edificios, distribución de aulas para cada Grado, duración de las clases, protocolo de limpieza y desinfección de aulas y laboratorios, funcionamiento de aulas espejo, material y equipamiento disponible para la impartición de docencia teórica y práctica, uso del código QR que se había creado desde la Facultad para el control de asistencia en aulas y laboratorios, etc. Y, una vez más, se recordaba que íbamos a depender mucho de tecnologías que podían tener fallos, por lo que debíamos ser pacientes ante esas situaciones y hacer uso de nuestra ya demostrada resiliencia.

Y ciertamente que así fue. Durante las primeras semanas del curso 2020-21 los problemas con las tecnologías fueron habituales, especialmente con el sonido de las aulas espejo. Las cámaras y los micrófonos se desconfiguraban con más frecuencia de la deseada y todos los días surgían percances nuevos a los que debíamos enfrentarnos y tratar de resolver. Algunos debidos seguramente al célebre Murphy (nuevas leyes se dictaron en esas semanas), otros a los “duendes nocturnos”... y otros, no se sabe muy bien a qué o quién...

El día 17 de octubre se remite el “*XIV Comunicado del Decano*” trasladando información sobre los nuevos equipos adquiridos para la mejora de la impartición de la docencia presencial tanto en aulas como en laboratorios. El Decano comenta también que los informes de los alumnos en relación con la docencia recibida son en su mayoría positivos.

Las diferentes olas de contagios que se sucedieron a lo largo del curso determinaron que en todos los Grados hubiera alumnos confinados. El listado y estado de los confinados fue comunicado al Decano por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la ULe. Se realizaron conexiones vía *Google Meet* para que los estudiantes pudieran seguir la docencia y se les facilitó la realización de los exámenes una vez finalizaron el periodo de confinamiento.

El segundo semestre se desarrolló igual que el primero y llegado el momento de elaborar las agendas de actividades del próximo curso, las preguntas volvían a ser las mismas de hacía casi un año, ¿cómo será el próximo curso?, ¿podremos volver a la situación previa a la pandemia?, ¿cuándo lo sabremos? Nadie en ese momento podía responder a esas preguntas, así que nos planteamos la planificación del nuevo curso (al menos el primer semestre), como había sido hasta el momento.

Con los exámenes y la defensa de los TFGs y TFMs finalizó en julio el curso 2020-21. Habíamos vuelto a superar la prueba, pero seguíamos, sin embargo, en una incertidumbre casi crónica a la que parecía íbamos acostumbrándonos con el paso de los meses.

### Recuperando espacio en el curso 2021-22

El verano acabó y nueve días antes de que llegara el otoño iniciamos el actual curso 2021-22.

A principios de septiembre el Rectorado comunicó a los Decanos y Directores de Centro un cambio en la distancia mínima de seguridad entre estudiantes, pudiendo reducirse de 1,5 a 1,2 m. La modificación de la normativa nos permitía recuperar parte del aforo de las aulas, pero la presencialidad completa en todos los cursos y Grados seguía sin ser posible.

Las aulas espejo no funcionaron como hubiéramos deseado, así que para el presente curso optamos por la presencialidad alterna para la docencia teórica en 1<sup>er</sup>, 2<sup>o</sup> y 3<sup>o</sup> curso del Grado en Biología y 1<sup>er</sup> curso de Ciencias Ambientales (**Fig. 3**). La periodicidad con la que los estudiantes han acudido al Centro es establecida por los correspondientes Consejos de Curso. En el resto de cursos se ha continuado con la docencia teórica presencial cumpliendo siempre con las medidas establecidas. Las clases prácticas, tutorías y seminarios se han desarrollado como en el curso anterior (**Fig. 4**). Los exámenes han sido y serán también presenciales.

La puesta en práctica de la ya tan “manida” resiliencia, la mayor experiencia de todos, o quizás que ya se habían cumplido anteriormente todas las leyes de Murphy, han determinado que los problemas con las tecnologías este curso hayan sido más puntuales.



**Figura 3.** Clase teórica en el Edificio Central, curso 2021-22





**Figura 4.** Clase práctica en laboratorio del Edificio Darwin, curso 2021-22

Queda menos de un mes para comenzar las vacaciones de Navidad y los datos revelan que la situación de la pandemia en el momento actual no parece augurar un pronto final. En esa incertidumbre en la que seguimos viviendo no tenemos noticias de cómo podremos desarrollar el segundo semestre. Tampoco sabemos si en el próximo curso 2022-23 recuperaremos la tan ansiada “normalidad”.

### **El desafío, “casi” superado**

Ha pasado un año y ocho meses desde aquel 16 de marzo de 2020 en que se nos comunicaba que quedaba suspendida toda actividad lectiva presencial en la ULe. Hemos superado momentos difíciles, en ocasiones frustrantes. La perspectiva del tiempo pasado ayuda a recordar esos trances con más serenidad y con la tranquilidad de haber realizado entre todos (o al menos eso intentamos) un buen trabajo, pero asumiendo, por supuesto, los errores cometidos.

Lo más difícil está hecho. La resolución definitiva del “casi” con el que matizamos el título de este apartado ya no depende directamente de nosotros sino de la evolución de la COVID-19 y de lo que las normativas nos autoricen. La experiencia docente que nos ha dejado la pandemia nos ha permitido, entre otros aspectos, mejorar nuestras competencias digitales. A pesar de todo, es seguro que tanto profesores como estudiantes y personal de administración y servicios añoraremos la docencia 100 % presencial y sin ningún tipo de restricción.

Confiemos poder recuperarla pronto, pues es una de las señas de identidad de nuestra Facultad.

## DE TODO UN POCO

El año 2021 ha estado nuevamente marcado por la excepcional situación provocada por la COVID-19. Este hecho nos ha obligado, otro año más, a suspender o modificar algunas de las actividades en las que de forma habitual participa la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales (FCCBA) de la Universidad de León. A pesar de ello, y en la medida de lo posible, hemos continuado colaborando y organizando eventos tanto de carácter científico y cultural como formativo y divulgativo.

Muchas de estas actividades se resumen en esta sección (inicialmente denominada *Noticias de actualidad*), que está a punto de cumplir 15 años. Todos debemos congratularnos por este hecho, pues las más de cien mil visitas y descargas que han tenido los artículos publicados en AmbioCiencias, sumando los datos aportados por el repositorio de la Biblioteca universitaria de la Universidad de León (Buleria) y la plataforma ResearchGate, ponen de manifiesto la importancia y difusión de nuestra revista.

### Jornadas, congresos y conferencias

El 11 de febrero se conmemoró el ***Día Internacional de la mujer y la niña en la Ciencia***. Con el objetivo de visibilizar la importancia de la ciencia y de la figura de la mujer como un referente en la investigación científica, las Dras. Leonor Calvo y Esperanza Fernández acudieron a distintos centros educativos de la provincia abordando temáticas como el nuevo paradigma de los incendios forestales o la arqueología. Además, se propuso otra actividad abierta al público en general organizada por la Dra. Estrella Alfaro titulada “*La vida de las plantas y las plantas en tu vida*” y “*Botánica es femenino*”, realizada a través de *Google Meet*.

La Asociación de Biotecnólogos (ABLE) organizó en el mes de febrero una versión online del evento **Con Ciencia, Té**. Las charlas se retransmitieron en formato vídeo, a través de la plataforma IGTV de la red social Instagram durante todos los jueves de dicho mes. Se realizó también los días 27 de octubre, 3 y 10 de noviembre una nueva edición del evento, ya presencial, en el café Varsovia, impartiendo once pequeñas charlas de quince minutos de duración.

Los días 3 y 12 de marzo se impartieron las **conferencias** tituladas: “*ArcGis on line como plataforma GIS para monitorización y control de una operación tipo BALMIS*” y “*El Programa de Observación de la Tierra de la Agencia Espacial Europea (ESA): Aplicaciones a la prevención de riesgos naturales*” a cargo, respectivamente, del comandante D. Carlos Borrallo Morisco y de D. Antonio de la Fuente. Ambas conferencias fueron organizadas por el Máster de Riesgos Naturales de la Facultad.

Entre el 12 marzo y el 9 de abril se realizó una nueva edición, en esta ocasión a través del canal YouTube, del ciclo de conferencias de divulgación científica **ConCiencia (Fig. 1)**, organizadas por ABLe. El 12 de marzo, la investigadora de la ULe Sonia Martínez Martínez, impartió la conferencia titulada “*Superbacterias: problema actual del uso de antibióticos*”. El 19 de marzo, Germán Orizaola

Pereda, investigador del Departamento de Biología de Organismos y Sistemas de la Universidad de Oviedo y experto en ecología evolutiva en entornos extremos, presentó la conferencia titulada: “*Chernobyl, ¿paraíso natural?*”. El Dr. Michal Letek Polberg impartió la charla titulada: “*Reposicionamiento de fármacos para tratar infecciones causadas por bacterias multirresistentes*” el día 26 de marzo. El ciclo se cerró el 9 de abril con la ponencia “*Dulce inmunidad: nuevas tecnologías de protección de cultivos*”, a cargo de Hugo Mérida Martínez, investigador en el Área de Fisiología Vegetal de la Facultad.



**Figura 1:** Cartel informativo de conferencia impartida en las Jornadas ConCiencia 2021

Los días 23, 24 y 25 de marzo se celebraron las **II Jornadas de Puertas Abiertas online**, organizadas por los Vicerrectorados de Estudiantes y Relaciones Institucionales y con la Sociedad de la Universidad de León, con el objetivo de acercar al futuro alumnado universitario la oferta de Grados de la ULe, los servicios universitarios y las facilidades para estudiar en los Campus de León y Ponferrada. Expertos y responsables de la Universidad proporcionaron, mediante distintas charlas emitidas en directo, información de primera mano para interactuar con los participantes y aclarar todas las dudas que pudieran surgir en el futuro alumnado universitario. En esa misma línea tuvieron lugar los días 15, 16 y 17 de junio, las **II Jornadas online de Posgrados de la ULe**, en las que se ofreció información sobre la oferta de Másteres y Programas de Doctorado que se imparten en los Campus de León y Ponferrada.

La Facultad, junto con la Universidad de Tras Os Montes y Alto Douro (Vila Real, Portugal), el Núcleo de Estudiantes de Genética y Biotecnología (AD-NGB) y la Asociación de Biotecnólogos de León (ABLE), organizó durante los días 15 y 16 de abril, las **III Jornadas Ibéricas de Genética y Biotecnología**. Se celebraron de forma semi-presencial en el Aula Magna de la Facultad a través de la plataforma Teams (**Fig. 2**). Las Dras. Ana Isabel González, Penélope García-Angulo, M<sup>a</sup> Luz Centeno, el Dr. Pedro García y las alumnas de Biotecnología Patricia De La Madrid y Marina Pérez, presidenta y vicepresidenta de ABLe, res-



pectivamente, formaron parte del Comité Organizador de las Jornadas. Los principales objetivos de estas Jornadas son el intercambio de conocimientos científicos entre alumnos, profesores y científicos, actualizando así conocimientos en el área de Genética y Biotecnología. Las contribuciones científicas se presentaron en sesiones de pósteres, comunicaciones orales y conferencias. Antonio Fernández Medarde, Alfredo Corell, Miguel Castanho, Fernando González Candelas, Dezso David y Raquel Godinho, fueron algunos de los investigadores que impartieron conferencias en estas Jornadas.



**Figura 2:** Cartel informativo y celebración de las III Jornadas Ibéricas de Genética y Biotecnología en el Aula Magna de la Facultad

Desde la Facultad también se organizaron, como en años anteriores, las **Jornadas de Orientación Profesional**. Este año y debido a la pandemia se celebraron online el día 19 de mayo. Seis egresados de la Facultad hablaron de su trayectoria profesional en distintas empresas, institutos de investigación y centros tecnológicos. Las jornadas se completaron con las intervenciones de Mariam Fernández y Yolanda González (FGULEM) que presentaron el programa de prácticas en empresas para titulados y con las explicaciones de Rosa Villacé (Colegio Oficial de Biólogos de Castilla y León), sobre las áreas de competencia y salidas profesionales para colegiados.

Los días 1 a 3 de septiembre se celebró en la Facultad el **Internationale Symposium ad Honorem Prof. Salvador Rivas Martínez**, organizado por el Área de Botánica del Departamento de Biodiversidad y Gestión Ambiental y con una directa implicación por parte del Centro. Acudieron al evento 85 investigadores originarios de todo el mundo que discutieron y debatieron sobre numerosos aspectos relacionados con la ciencia Geobotánica mediante la impartición de conferencias invitadas, comunicaciones orales y pósteres. El día 3 de septiembre estuvo dedicado al *In Memoriam* al Prof. Dr. Salvador Rivas Martínez. Numerosos discípulos, compañeros y amigos honraron su memoria mediante intervenciones orales y presentaciones. El acto finalizó con la inauguración de la "*Biblioteca Prof. Salvador Rivas Martínez*" por parte de Dña. Pilar Garcés García, Viceconsejera de Universidades e Investigación de la Junta de Castilla y León, el Decano de la Facultad y Dña. Mercedes Desojo Górriz, viuda del Prof. Rivas. El espacio para la Biblioteca, situada en la planta baja del Edificio Central, fue cedido por la Facultad y cuenta aproximadamente con un total de 3000 libros, 18000 separatas, 1300 revistas y 40000 fichas bioclimáticas, que fueron donados en su totalidad por el Dr. Rivas a la Universidad de León (**Fig. 3**).





**Figura 3:** Biblioteca Salvador Rivas Martínez situada en la planta baja de la Facultad

Durante los meses de octubre, noviembre y diciembre se impartieron en el marco del **I Ciclo de Conferencias de Investigación y Divulgación Científica de la FCCBA**, las charlas: “*Dulce inmunidad vegetal: nuevas tecnologías de protección de cultivos*”, “*Importancia del estudio del cuerpo en la evolución humana*”, “*Aerosoles atmosféricos: influencia sobre la composición química del agua de lluvia*”, “*Comportamiento y conservación de grandes carnívoros; una historia de osos y lobos*”, “*Hablemos de sexo: ecología y evolución de los sistemas reproductivos en plantas*”, “*Cambio climático, vegetación y fuego: se lo que hicisteis el último verano*”, “*It’s getting hot in here: cambio climático y vegetación*”, a cargo de los Profesores Contratados Doctores y Ayudantes Doctores Hugo Mérida, Laura Rodríguez, Fernanda Oduber Pérez, Andrés Ortiz Fernández, Victoria Ferrero Vaquero, Saúl Manzano Rodríguez e Iván Prieto Aguilar. Uno de los objetivos de este ciclo de conferencias es que los profesores podamos conocernos mejor, con el fin, entre otras cuestiones, de establecer posibles colaboraciones de investigación.

### Cursos y talleres

Como en años anteriores, profesores de la Facultad participaron en la dirección e impartición de **Cursos de Verano y de Extensión Universitaria**. Entre ellos pueden destacarse: “*Micología Aplicada*”, bajo la dirección de la Dra. Ana Belén Fernández Salegui, “*Biologic-Art*” organizado por las Dras. Marta Eva García González y Estrella Alfaro Saiz, “*Grandes retos de los incendios forestales: nuevas tecnologías y adaptación al cambio global*”, dirigido por la Dra. Leonor Calvo y “*Biología de la Conservación de Flora y Fauna en la Cordillera Cantábrica*” bajo la dirección de las Dras. Marta Eva García González y Raquel Alonso Redondo.

Un año más, se organizaron e impartieron durante el mes de septiembre dos **Cursos 0**, dirigidos a estudiantes de nuevo ingreso y con el objetivo de repasar, afianzar y completar algunos conceptos fundamentales y básicos, ya estudiados en el Bachillerato y en la Formación Profesional. Los Dres. Roberto López González y Fernando José Pereira García dirigieron el curso “*Química para titulaciones de grado en Ciencias Experimentales*” y el Dr. Eduardo García Ortega organizó el curso titulado “*Física para estudiantes de Ciencias*”.

### **Innovación docente y otras actividades**

El PDI de la Facultad ha continuado organizando y participando en actividades de innovación docente. Durante el mes de mayo se celebró en el Salón de Grados la **Primera edición de la Liga Botánica de la Universidad de León (ULE)**, organizada por el Grupo de Innovación Docente “Adquisición de Competencias en Botánica Sistemática y Conservación Vegetal mediante aprendizaje activo (ACBoSCo)”. La Liga Botánica tiene como finalidad contribuir a fomentar el interés y apreciación por las plantas entre los estudiantes universitarios, así como mejorar su capacidad de percepción del interés global que las especies de algas, hongos y plantas tienen en la investigación del conocimiento y el mantenimiento de la diversidad de la vida sobre la tierra. La actividad reunió a 70 estudiantes de los tres Grados impartidos en la Facultad que fueron distribuidos en 12 equipos de competición.

Del 17 al 23 de mayo se celebraron las **VIII Jornadas de Prácticas de Botánica**, organizadas por el Grupo de Innovación Docente ACBoSCo. Este año se recuperaron las actividades presenciales entre las que destacaron la conferencia “*No existen las vacaciones low cost en la costa. ¿Es posible recuperar los sistemas dunares cantábricos*”, impartida por D. J. Ignacio Alonso Felpete y la exposición de paneles con los resultados de los proyectos prácticos de los estudiantes en la Sala de Exposiciones de la Facultad.

La pandemia tampoco impidió la celebración de **Geología 21 León**, el día 8 de mayo. Los “Geolodías” pretenden dar a conocer la Geología y compartir experiencias con todos aquellos aficionados a esta ciencia y con todos los que se animen a descubrirla. Debido a la situación provocada por la COVID-19, el Geolodía se desarrolló mediante excursiones en pequeños grupos, o desde casa, a través de vídeos sobre lugares especiales de cada provincia. En esta ocasión, el Geolodía se celebró en la Cueva de Llamazares, situada en el municipio de Valdelugeros y en la Reserva de la Biosfera de Los Argüellos. En la organización de esta actividad han participado, entre otros, los Dres. Esperanza Fernández e Ismael Coronado. Aunque no ha sido posible realizar la excursión a la Cueva de Llamazares, se elaboraron folletos informativos y un vídeo que está disponible en YouTube.

Los días 15 y 16 de abril se retransmitieron por *streaming* las **VII Jornadas de Investigadoras de Castilla y León**, organizadas por las cuatro Universidades de Castilla y León. La Dra. Leonor Calvo impartió la ponencia titulada “*Ojos en el espacio para el estudio de los incendios de sexta generación*” y la Dra. Lombó Alonso presentó la comunicación oral “*Termotaxis: un potencial mecanismo de selección espermática en mamíferos*”. La Universidad de León se encargará de la organización de la VIII edición que se celebrará en 2022.

El día 9 de julio tuvo lugar en el Aula Magna San Isidoro del Rectorado el acto de **Graduación de las promociones 2020-21 de la FCCBA (Fig. 4)**. El Dr. José Luis Sánchez Gómez impartió la conferencia titulada “*Los secretos que esconden las nubes*”. El 23 de julio se celebró la graduación de las promociones 2019-20. La conferencia “*De la descarbonización al hidrógeno verde*” fue pronunciada por el Dr. Javier Martín Villacorta.

El 24 de septiembre se celebró una nueva edición de la “*Noche europea de l@s investigador@s*”. Es un evento público anual impulsado por la Comisión Europea que ofrece a los científicos europeos la oportunidad de mostrar la diversidad de la ciencia y su impacto en la vida cotidiana de los ciudadanos, así como estimular el interés por las carreras científicas y técnicas, especialmente entre los jóvenes. El programa está compuesto por microcharlas, conferencias y talleres divulgativos para todos los públicos impartidos por investigadores de la Universidad de León. En esta edición, los investigadores de la Facultad, Yaiza Carnicero y Luis Getino, organizaron el taller titulado: “*¿Eso es bioquímica? Experimentos sencillos para descubrir la bioquímica*”.



**Figura 4:** Acto de Graduación de las promociones 2020-21 de la FCCBA

Del 8 al 14 de noviembre tuvo lugar la *XIX edición de la Semana de la Ciencia en Castilla y León* con la coordinación del Parque Científico Universidad de Valladolid y la colaboración de la Consejería de Educación a través de la Fundación Universidades y Enseñanzas Superiores de Castilla y León. Tiene como finalidad fomentar la cultura científica en la ciudadanía, favorecer la incorporación de los investigadores a los entornos de divulgación de la ciencia y acercar a la sociedad la actividad de las instituciones que forman parte de esta iniciativa. Varios profesores de la Facultad participaron en la misma impartiendo conferencias, talleres y visitas a los laboratorios donde los investigadores desarrollan sus actividades.

### **Festividad de San Alberto Magno**

Por fin este año pudimos celebrar de forma presencial el día del patrón de nuestra Facultad, San Alberto Magno. El Acto Académico tuvo lugar en el Aula Magna de la Facultad el día 12 de noviembre y fue presidido por el Rector Magnífico D. Juan Francisco García Marín, el Decano de la Facultad D. Antonio Laborda Navia y la Vicedecana 1ª Dña. Laura López Campano. La conferencia “*Sostenibilidad biológica*” fue pronunciada por el Dr. Alberto Acedo Bécares



(Biome Makers Cofounder & CSO). Se entregaron distinciones honoríficas a los profesores y personal de administración y servicios de la Facultad jubilados durante los cursos 2019-20 y 2020-21 y se impusieron las becas a los Licenciados en Biología de la promoción 1991-96 (**Fig. 5**). También se anunció la concesión de los Premios Anuales “DSM-Vitatene Awards for Academic Excellence” y Premio Fin de Carrera Chemo León Pharma”.

El programa de actividades también incluyó durante esa semana y el jueves siguiente la presentación de los libros “*Carqueisa florida, loba parida. El lobo en la cultura tradicional zamorana*” y “*El último urogallo*”, el documental “*Foca monje: un camino de regreso*” así como la impartición de varias conferencias.



**Figura 5:** Licenciados en Biología de la promoción 1991-96 con el Decano de la Facultad el día de la celebración de San Alberto



Si tienes alguna sugerencia o quieres enviarnos tus artículos, tu proyecto de tesis o alguna fotografía para la portada, ponte en contacto con nosotros:

[ambiociencias@unileon.es](mailto:ambiociencias@unileon.es)

La edición electrónica de la revista se puede consultar en:

<http://centros.unileon.es/biologia/ambiociencias1/>

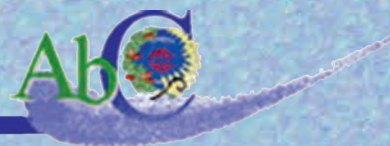
Ambio Ciencias



REVISTA DE DIVULGACIÓN CIENTÍFICA E INNOVACIÓN DOCENTE

**En contraportada:** logotipo diseñado por el Dr. Estanislao de Luis Calabuig como anuncio del quincuagésimo aniversario de los estudios de Biología en León.





FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES. UNIVERSIDAD DE LEÓN