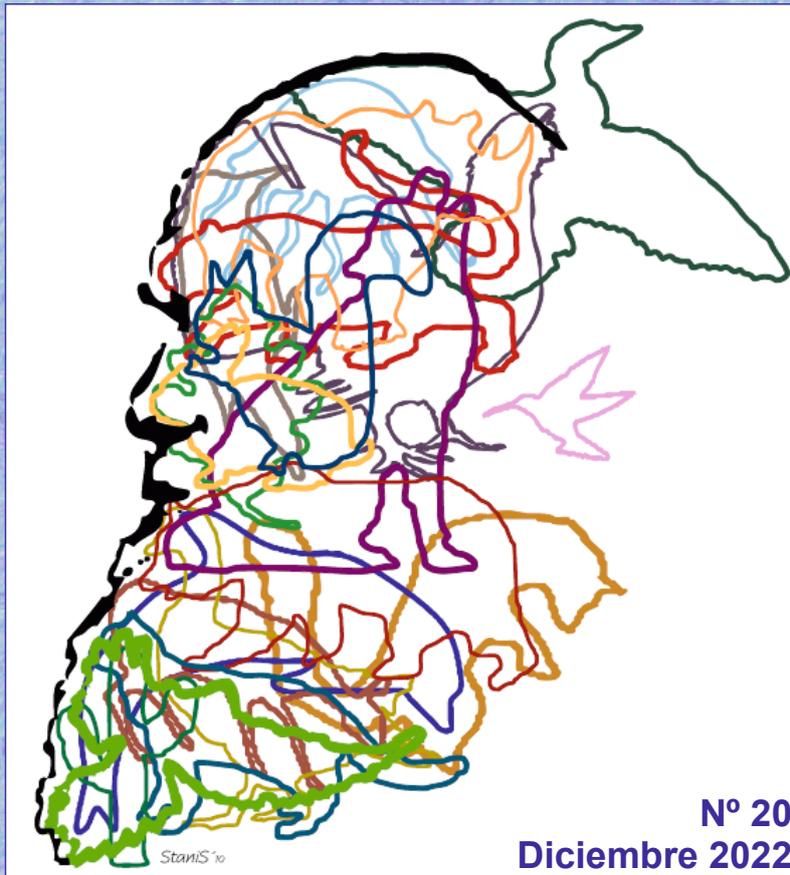


Ambio ciencias



REVISTA DE DIVULGACIÓN CIENTÍFICA E INNOVACIÓN DOCENTE



Nº 20
Diciembre 2022

★ 1968 ★



★ 2022 ★

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 Titular del Área de Zoología

Giovanni Breogán Ferreiro Lera

Alumno de Doctorado

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

Colabora: Servicio de Publicaciones de la Universidad de León.

Maquetación: David Aller Llamera

© **Universidad de León**

© **Los autores**

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

Dep. Legal: LE-903-07



universidad
de león



Facultad de Ciencias
Biológicas y Ambientales

EN PORTADA:

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

ÍNDICE

EDITORIAL

La biología encaramada a hombros de gigantes

José Luis Acebes5

A FONDO

La inteligencia artificial en biomedicina: oportunidades y desafíos

Guillermo Prol Castelo, Beatriz Urda, Iker Núñez-Carpintero, Davide Cirillo, Alfonso Valencia.....7

PONIENDO EN CLARO

Genética y adaptaciones locales en humanos

Javier López de los Mozos González.23

Modificación genética en cerdos destinados a xenotrasplante

Sofía Morán Zafrilla, Margarita M. Marqués y Yolanda Bayón.33

SIGUIENDO LA PISTA

Aplicación de la herramienta de edición genética CRISPR-Cas9 para la generación de grandes deleciones en el genoma de *Streptomyces rimosus*

Carmen Díez Acedo.45

Caracterización de la distribución espacial y temporal del manto de nieve en una zona pirenaica de matorral con vehículos aéreos no tripulados y sensores térmicos de superficie

Pablo Domínguez Aguilar.....57



BAÚL DE LA CIENCIA

La calidad del aire que respiramos: impacto en la salud y el medio ambiente

Fernanda Isabel Oduber Pérez..... 69

Biomíneralización: cuando los organismos crean minerales

Ismael Coronado.....77

UNO DE LOS NUESTROS

La repercusión del trabajo de Louis Pasteur en España

José A. Gil Santos. 101

Gregor Johann Mendel: un científico que se adelantó a su tiempo

Francisca Vaquero Rodrigo y F. Javier Vences Benito. 127

AMBIÓLOGOS DE AQUÍ

El mundo de la auditoría

Ana del Rio Salgado.....143

MI PROYECTO DE TESIS

Estudiando los entresijos detrás de la grasa de la alubia

Alfonso Gonzalo de la Rubia. 147

EDUCANDO EN LO NUESTRO

Un plan innovador de recogida y tratamiento de la información para mejorar el rendimiento académico

Luis Fernando Calvo Prieto, Sergio Paniagua Bermejo, Mónica Santamarta Llorente y Raúl Herrero Martínez..... 153

DE TODO UN POCO

Noticias de actualidad 163

EDITORIAL

La biología encaramada a hombros de gigantes

El año 1822 estuvo repleto de acontecimientos científicos y técnicos reseñables. El 23 de mayo, en Inglaterra, se iniciaron las obras del primer ferrocarril, que discurriría entre las ciudades de Stockton y Darlington, y que sería inaugurado en 1825. El 27 de septiembre, en Francia, Jean-François Champollion anunció que había descifrado la piedra Rosetta. Lo comunicó en su célebre carta a M. Dacier, secretario de la Academia de las inscripciones y lenguas antiguas, e inmediatamente fue publicada por dicha Academia. Este hito marcó un antes y un después en el desciframiento de los jeroglíficos del Antiguo Egipto.

Y también 1822 vio nacer a dos científicos que iban a revolucionar los fundamentos de la Genética y de la Microbiología. El 20 de julio nacía Gregor Johann Mendel en Hynčice, en la actual República Checa, y el 27 de diciembre lo hacía Louis Pasteur, en Dole, Francia. Este número de AmbioCiencias se hace eco de ambos centenarios mediante sendos artículos en la sección **Uno de los nuestros**.

En 1822 se carecía de la perspectiva histórica para captar la repercusión de todos estos acontecimientos: los científicos e ingenieros responsables de la primera línea de ferrocarril no podían sospechar hasta qué niveles llegaría el desarrollo ferroviario posterior; probablemente Champollion no llegó a intuir hasta qué punto su hallazgo revolucionaría el conocimiento de la Historia antigua; y Mendel y Pasteur ni siquiera años después pudieron vislumbrar que sus descubrimientos caminarían unidos, de modo que la Genética se proyectaría en la Microbiología hasta tal punto, que ambas disciplinas llegarían a fusionarse en múltiples líneas de investigación. Tampoco podrían sospechar la extensión y profundidad que alcanzarían sus descubrimientos en el desarrollo científico posterior, de las cuales son botón de muestra tres de los artículos de este número: los dos de la sección **Poniendo en claro**, y uno de la sección **Siguiendo la pista**.

Estas efemérides ilustran que la ciencia en general y la biología en particular avanzan encaramadas a hombros de gigantes, en frase atribuida a Isaac Newton (y a otros sabios antes que él): «Si he podido ver más allá es porque me encaramé a hombros de gigantes». Así se evidencia en los artículos publicados en este número, centrados en temas tan diversos e interesantes como las aplicaciones de la inteligencia artificial en la biomedicina, la gestión hidrológica, la calidad del aire o los entresijos de las auditorías ambientales.

Damos ahora un salto de 150 años y nos situamos en 1972: ese año terminó sus estudios la primera promoción de Licenciados en Biología por esta Facultad, que todavía dependía de la Universidad de Oviedo. Desde entonces, un número ingente de egresados ha enriquecido el panorama científico nacional e internacional. Valga desde aquí nuestro reconocimiento.

Y dando un último paso más, avanzando 35 años, nos situamos en 2007 (ahora sí podemos hablar de la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales de la Universidad de León). Nació de ella una iniciativa sencilla: una revista de divulgación científica que se denominaría *AmbioCiencias*. Desde la publicación

de aquel “número 0”, se irían sucediendo sus ediciones hasta alcanzar el actual número 20. Se cumplen, pues, quince años de aquel humilde nacimiento. Salvando las distancias –como les ocurrió a Mendel y a Pasteur– los iniciadores de la revista tampoco pudieron entrever hasta qué cotas iba a difundirse esta iniciativa. Numerosos autores de reconocido prestigio han enriquecido sus páginas, y muchos alumnos, profesores e investigadores de las Ciencias de la Vida en general, han visto recompensado su trabajo con sus publicaciones en *AmbioCiencias*, accedidas centenares o miles de veces gracias a la difusión que brinda internet. Es el momento de agradecer aquí la entrega incondicional de cuantos han dedicado su tiempo, sus energías y su buen hacer –en particular los miembros de los sucesivos Consejos de Redacción– para conseguir que la revista haya alcanzado el reconocimiento con el que hoy cuenta.

El último fruto de *AmbioCiencias* es la edición a finales de este año del libro *La Biología a hombros de gigantes. 23 de los nuestros*, que recoge los artículos publicados en la sección **Uno de los nuestros**, enriquecidos con algunas biografías más. A lo largo de sus 23 capítulos se rinde homenaje a otros tantos científicos de disciplinas diversas que han fundamentado el edificio biológico vigente, ya que si la Biología ha llegado a los logros actuales se debe a que lo ha hecho encaramada a hombros de estos gigantes.

Así, en 2022, la vida académica actual –probablemente sin ser plenamente conscientes de ello, como en 1822–, estará trazando rail a rail nuevas «líneas férreas» por las que discurrirán en el futuro miles de progresos científicos; estará descifrando nuevas «piedras Rosetta», que permitirán interpretaciones y desarrollos antes insospechados, y estará generando nuevos graduados, que no intuirán todavía –enfrascados en sus apuntes y en sus prácticas de laboratorio– que un día la Biología se apoyará en sus hombros para avanzar más lejos, como en el siglo XIX lo hizo sobre las espaldas de Mendel, Pasteur y tantos otros.

José Luis Acebes
Director de *AmbioCiencias*

A FONDO

La inteligencia artificial en biomedicina: oportunidades y desafíos

Guillermo Prol Castelo ¹, Beatriz Urda ¹, Iker Núñez-Carpintero ¹, Davide Cirillo ¹, Alfonso Valencia ^{1,2}

¹ Barcelona Supercomputing Center, Plaça Eusebi Güell, 1-3, 08034 Barcelona

² ICREA - Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Passeig Lluís Companys 23, 08010, Barcelona

1. Introducción a la inteligencia artificial

“¿Las máquinas pueden pensar?”. Esta pregunta se la formuló Alan Turing¹, considerado como el padre de la computación, ya en el año 1950 (Turing, 1950). Al mismo tiempo, formuló un pequeño juego al que acuñó el nombre de “juego de las imitaciones”. El juego consiste en que una persona *A* interactúa con una máquina *B* y una persona *C*, e intentará adivinar cuál de ellos es la máquina. *A* no tiene acceso visual ni sonoro a *B* ni a *C*: sólo se puede comunicar a través de una terminal con ambas. El nombre de “imitación” se refiere a que la máquina *B* intentará replicar el comportamiento de la persona *C*. Este juego ha pasado a conocerse como el **Test de Turing**, que además ha extendido la idea básica del juego de las imitaciones: ¿podemos distinguir entre una persona y una máquina, por ejemplo, durante una conversación por mensajes de texto? ¿Y durante una llamada telefónica? Puede que un día tengamos incluso que preguntarnos si podemos distinguir a una persona de un robot.

Así pues, la idea de que puedan existir máquinas inteligentes capaces de reproducir el razonamiento humano no es un concepto novedoso en el año 2022. Este concepto general es conocido como **inteligencia artificial** (IA) (Kaul et al., 2020). Dentro de la IA existen principalmente dos secciones con objetivos más concretos (**Figura 1**). El primero es *machine learning* o aprendizaje automático, que trata de identificar patrones dado un conjunto de datos y, de ellos, mejorar a través de la experiencia, es decir, “aprender” de los datos. Un tipo concreto de *machine learning* es el *deep learning*, una variedad de algoritmos que crean redes neuronales artificiales. Estas pueden aprender de los datos proporcionados y tomar decisiones autónomas.

¹ Las contribuciones de Alan Turing fueron extensas en el campo de las matemáticas y la computación. Puede que la más importante fuese en criptografía, tomando un rol determinante al descifrar mensajes encriptados por la máquina Enigma, utilizada por los poderes del Eje en la II Guerra Mundial. Poco después del final de la guerra, en 1952, fue procesado por actos homosexuales y sometido a castración química. En 1954 falleció debido a una intoxicación con cianuro (no se descarta que se hubiese tratado de un suicidio) (*BBC News* 2012).

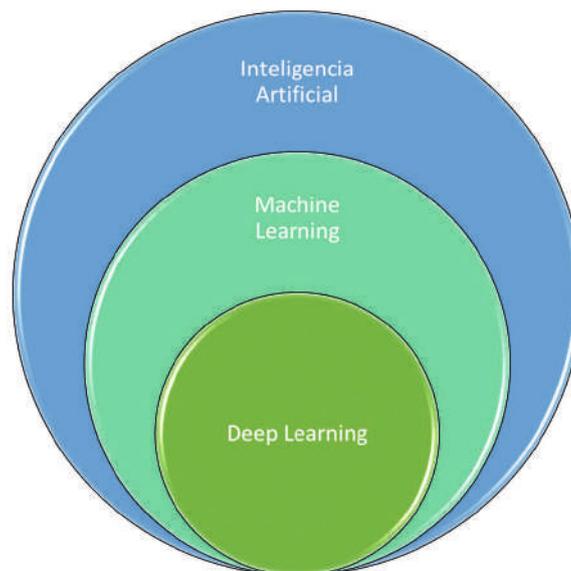


Figura 1. La inteligencia artificial (IA) es una disciplina que abarca al *machine learning*, y este, a su vez, abarca al *deep learning*.

El *deep learning* ha representado un importante avance en el campo de la IA en general, y en su aplicación a datos biomédicos en particular (Yu et al., 2018). Esto se debe a que el *deep learning* permite crear modelos complejos, es decir con muchísimos parámetros, de grandes volúmenes de datos de forma eficiente y con resultados muy precisos.

La estructura de los algoritmos de *deep learning*, sin embargo, no es sencilla. Una **red neuronal** consta de varias capas de “neuronas” que se hallan interconectadas entre ellas y procesan los datos proporcionados para producir un resultado². Cuanto más profunda es la red neuronal, más se suele referirse a estos métodos como una “caja negra” debido a la dificultad de explicar de forma sencilla las razones que llevan al modelo a tomar sus decisiones. Aun así, se han logrado construir redes neuronales que pueden procesar datos de diversa naturaleza. Mención especial merecen las *Convolutional Neural Networks* (CNNs) y, en concreto, la *U-net*, que se ha usado extensivamente para segmentar imágenes biomédicas como por ejemplo radiografías (Ronneberger et al., 2015). La *U-net* está compuesta de dos partes: la primera es en esencia una CNN convencional compuesta de múltiples capas de filtros convolucionales, la segunda consiste en revertir las operaciones neuronales hasta recuperar la arquitectura de la capa inicial. Estas dos trayectorias son simétricas, por lo que se dice que esta red tiene una forma de U. La *U-net* se utiliza sobre todo para segmentar imágenes, es decir, distinguir los distintos objetos: por ejemplo, un coche autónomo necesita saber qué son los distintos objetos que se encuentra (peatones, semáforos, otros vehículos, etc.).

² Esta página web permite jugar con varios patrones de datos y construir redes neuronales básicas para la división de estos patrones en grupos parecidos: <https://playground.tensorflow.org/>. Como se puede comprobar, si el patrón inicial de los datos es sencillo, basta con una red neuronal sencilla. La complejidad de la red aumenta al intentar clasificar datos que siguen patrones más complicados.

Pese a los prometedores resultados de la IA demostrados ya en las décadas de 1970 y 1980, la verdadera explosión en su uso no llegó hasta los años 2000 con el advenimiento de grandes avances en las capacidades de computación tanto de CPUs como de GPUs y la disponibilidad de grandes cantidades de datos, también conocidas como **Big Data** (Cirillo y Valencia 2019). Como su nombre indica, el Big Data se refiere a cualquier conjunto de datos masivo. No solo en la cantidad de información, sino en su variedad (Sagiroglu y Sinanc 2013). Tomemos por ejemplo la cantidad de información que se crea en las distintas redes sociales: cada minuto se suben más de 500 horas de vídeo a YouTube (“How Many Hours of Video Are Uploaded to YouTube Every Minute in 2022? - EarthWeb” 2022) y cada segundo se publican 6.000 *tweets* (Sayce, 2022). Concretamente en biomedicina, podemos encontrar bases de datos que contienen información sobre cada uno de los más de 20.000 genes del genoma humano en estudios realizados en miles de pacientes, por ejemplo como en el caso del proyecto The Cancer Genome Atlas (TCGA) (The Cancer Genome Atlas Research Network et al., 2013). Por ende, existe una enorme cantidad de datos, y una gran exigencia en cuanto a requisitos de potencia computacional por parte de los métodos de *deep learning*.

Con el fin de acelerar los análisis de datos mediante *deep learning*, el uso de **superordenadores** resulta de gran utilidad (“High Performance Computing - OpenStax CNX” n.d.). Estamos ya acostumbrados a vivir rodeados de ordenadores, ya sea en el formato tradicional de “torre”, o en la palma de nuestra mano (recordemos que un *smartphone* actual tiene más potencia que los ordenadores utilizados en la misión espacial Apolo 11 de 1969 en la que Neil Armstrong y Buzz Aldrin, en ese orden, se convirtieron en los primeros humanos en pisar la Luna). Un ordenador portátil actual suele tener al menos 2 o 4 procesadores en su CPU (*Central Processing Unit*). Esto permite que cada procesador pueda actuar independientemente de cada uno al procesar una serie de datos, por ejemplo, al utilizar un cliente de e-mail en una ventana y el navegador de internet en otra. Sin embargo, estos recursos no suelen ser suficientes para implementar algoritmos de *machine learning* o *deep learning* en grandes bases de datos. Por ello, suele recurrirse al uso de superordenadores o *High Performance Computing*. Tomemos como ejemplo concreto el Barcelona Supercomputing Center, donde se encuentra el superordenador **MareNostrum 4**, que contiene un total de 165.888 procesadores, lo que le confiere 11.15 Petaflops, es decir, puede realizar más de 11 mil billones de operaciones por segundo (“MareNostrum” n.d.).

Gracias a todos los desarrollos mencionados, la enorme cantidad de datos y grandes recursos computacionales disponibles, se han logrado grandes avances en la implementación de la IA. Quizá el caso más sonado sea el de los **coches autónomos**. Algunos vehículos ya disponibles para la venta al público integran un sistema de conducción autónomo que, en determinadas circunstancias, no requieren de la intervención del/de la conductor/a. Incluso, en la ciudad de San Francisco, podemos pedir un taxi que nos llevará a nuestro destino de forma totalmente autónoma, sin ningún conductor en el vehículo (*BBC News* n.d.).

Otro caso de éxito se halla en la **generación de imágenes**. El programa DALL·E 2 permite generar imágenes a partir de un texto de búsqueda (“DALL·E

2” n.d.). Al contrario de una búsqueda de imágenes en un buscador de internet convencional, los resultados de DALL·E 2 son generados al momento. Es decir, no existían previamente y no han sido realizadas por una persona, sino por un ordenador.



Figura 2. Imagen generada por DALL·E 2 al introducir la búsqueda “un astronauta a caballo con el estilo de Andy Warhol”. Fuente: <https://openai.com/dall-e-2/>

Volviendo al tema que nos atañe, la IA también ha provisto de herramientas útiles al campo de la biología (por ejemplo, la segmentación de imágenes de microscopía (Stringer et al., 2021)) y la biomedicina. En el ámbito médico, la ‘revolución del Big Data’ supone la entrada en un escenario prometedor, ya que el aumento exponencial en la disponibilidad de datos biomédicos dará respuesta a problemas cada vez más complejos, aumentando de forma considerable el impacto clínico de la investigación, tanto a nivel de diagnóstico, como de tratamiento y monitorización. Comprender las razones que determinan la aparición de enfermedades, así como sus particularidades dependiendo del paciente, requiere de un análisis exhaustivo de los diferentes factores, tanto moleculares como ambientales, relacionados con el desarrollo de una enfermedad en un paciente. Sin embargo, la enorme dimensión que supone el Big Data biomédico también trae de la mano una serie de retos a tener en cuenta, tanto clínicos como técnicos.

Desde el punto de vista clínico, el objetivo principal está en aprovechar esta información para elaborar perfiles individualizados de cada paciente, obteniendo explicaciones y soluciones para cada paciente, la conocida como **medicina personalizada**. Por otro lado, desde el punto de vista técnico, la necesidad del uso de supercomputadores para el procesamiento de los datos se hace patente en paralelo

a la cantidad de datos disponibles, por lo que la generación de algoritmos eficientes no sólo en términos computacionales, sino también a la hora de extraer nuevo conocimiento clínico, supone el principal motivo del reciente interés en la aplicación de métodos de la IA en biomedicina. De la misma manera que la IA puede aprender patrones para generar imágenes o conducir coches, puede utilizarse para buscar patrones en el Big Data biomédico. La IA goza de una gran aplicabilidad para una buena parte de la variedad de datos existentes en el campo médico.

2. Aplicaciones de la inteligencia artificial en biomedicina

El desarrollo de sistemas de IA diseñados para la atención médica y la medicina es un logro sorprendente de la ciencia y la tecnología de nuestro tiempo. Dichos sistemas aprenden a realizar tareas específicas, como diagnosticar enfermedades o recomendar tratamientos, mediante el procesamiento de grandes cantidades de datos producto de la práctica clínica y de la investigación, en buena medida contenidos en grandes bases de datos de información biomédica. La información que conforma el Big Data biomédico se puede dividir en dos grupos (**Figura 3**): por un lado, los **datos moleculares**; tales como variantes genéticas, expresión de genes, estructura de proteínas o los procesos regulativos del metabolismo y el microbioma. En esta categoría se incluye información biológica medible mediante ensayos bioquímicos como secuenciación genómica, proteómica o cristalografía de rayos X, entre muchos otros. Por otra parte, los **datos no moleculares**, como datos clínicos recogidos en Historias Clínicas Electrónicas, imágenes de distinto tipo (imagen médica obtenida con distintos instrumentos o imágenes de muestras de cáncer - patología digital), datos biométricos obtenidos mediante dispositivos electrónicos (*holters*, pulseras inteligentes o *smartwatches*) y demográficos (epidemiología).

El conjunto de los datos biomédicos supone un enorme reto debido a sus características, que en buena medida los diferencian de los datos de otras áreas de la actividad científica y técnica. En concreto los datos biomédicos son:

- de crecimiento muy rápido. Ahora mismo es una de las áreas de actividad humana donde los datos crecen a mayor velocidad
- heterogéneos, como se ha señalado anteriormente el área abarca muchos tipos de datos procedentes de muchas tecnologías distintas
- provistos por pequeños proveedores como hospitales y centros de investigación, por contraposición a los grandes instrumentos científicos como telescopios o aceleradores de partículas, lo que complica su recogida y normalización
- ruidosos, por su propia naturaleza al corresponder a sistemas biológicos complejos que atraviesan numerosos estados fisiológicos
- complejos, puesto que para entender cada uno de ellos es necesario entender toda la cadena de procesos que ha llevado a su producción
- interrelacionados, es muy difícil interpretar aisladamente los datos biomédicos que corresponden a distintas vistas de un mismo proceso o individuo. Esta interrelación entre datos es una característica intrínseca que complica considerablemente el análisis de los datos

- confidenciales, a diferencia de otro tipo de datos en física o ingeniería, los datos biomédicos son altamente confidenciales, lo que hace su manejo muy delicado, incluyendo restricciones y la aplicación de capas adicionales de tecnología para su almacenamiento y análisis seguro

Esta enorme heterogeneidad y a la necesidad general de elaborar estándares para su recolección sistemática. El ejemplo más intuitivo de aplicación de los datos médicos quizás sea la producción de modelos de diagnóstico de enfermedades a partir de imágenes de rayos X o resonancias magnéticas (Malamateniou et al., 2021).

La aplicación de la inteligencia artificial a este abanico de datos médicos ha revolucionado cada uno de los ámbitos de la biomedicina, que podríamos agrupar en las tres grandes áreas que exponemos a continuación: (1) el diagnóstico clínico, (2) los tratamientos de precisión y (3) la gestión y monitorización de la salud.

El **diagnóstico** efectivo y precoz de las enfermedades es esencial para su adecuado tratamiento y determina, en gran medida, la evolución o pronóstico de los pacientes. La reciente evolución de las pruebas diagnósticas ha dado lugar a un llamativo incremento en la calidad, cantidad y diversidad de datos disponibles, favoreciendo el uso de IA para su procesamiento. Una de las principales ramas de aplicación de la IA en biomedicina consiste en el análisis de imágenes médicas de alta resolución en 2 o más dimensiones (p. ej. radiografías).

Numerosos estudios de *deep learning* han demostrado una capacidad predictiva excelente y similar a la de médicos especialistas en diversas tareas de diagnóstico por imagen, por ejemplo, en el diagnóstico de la retinopatía diabética y los cánceres de próstata o mama (Witowski et al., 2022). Cabe decir que, a menudo, el conjunto de datos utilizados en estas tareas es aún pequeño y se espera que sus precisiones puedan evaluarse y refinarse en el futuro, de forma que aporten información de valor que ayude al especialista en su diagnóstico. De esta manera, la intención no es reemplazar al médico en la toma de decisiones, sino contribuir a una mejora de ésta aportando información complementaria, recuperando posibles casos omitidos o recalando los casos dudosos para su posterior estudio clínico (Topol n.d.).

En otras ocasiones, los diagnósticos se realizan en base a test moleculares, que pueden medir desde varios hasta miles de elementos. Actualmente, estos test pueden identificar las mutaciones genéticas y medir los niveles de expresión génica o de abundancia de proteínas en sangre u otros tejidos de interés. Mediante la aplicación de métodos de *machine learning* a estos datos, pueden identificarse biomarcadores, es decir, elementos moleculares medibles e informativos sobre el estado de una determinada enfermedad o respuesta a tratamiento. Además, estos biomarcadores pueden ser específicos de ciertos subtipos de la enfermedad, permitiendo un diagnóstico y posterior tratamiento más preciso, eficaz e individualizado. Los biomarcadores extraídos por AI son especialmente interesantes en el caso de enfermedades complejas como el cáncer, donde los test tradicionales basados en un número muy limitado de elementos son mucho menos eficaces. Un ejemplo claro de aplicación sería la determinación del tejido primario afectado por cáncer a

partir de una muestra de sangre (Tran et al., 2021). Esta tarea requiere de la integración de una gran cantidad de datos moleculares (p.ej. el conjunto total de mutaciones somáticas y/o los niveles de expresión de todos los genes humanos) para decenas de cánceres diferentes; por tanto, son necesarios modelos basados en *deep learning*. En concreto, varias redes neuronales han conseguido identificar exitosamente el tejido de origen de 24-32 tipos de cánceres distintos a partir de diversos datos moleculares (Jiao et al., 2020; Zhao et al., 2020), incluyendo algunos de los cánceres más raros y de difícil diagnóstico, como el carcinoma quístico adenoide metastásico (Grewal et al., 2019).

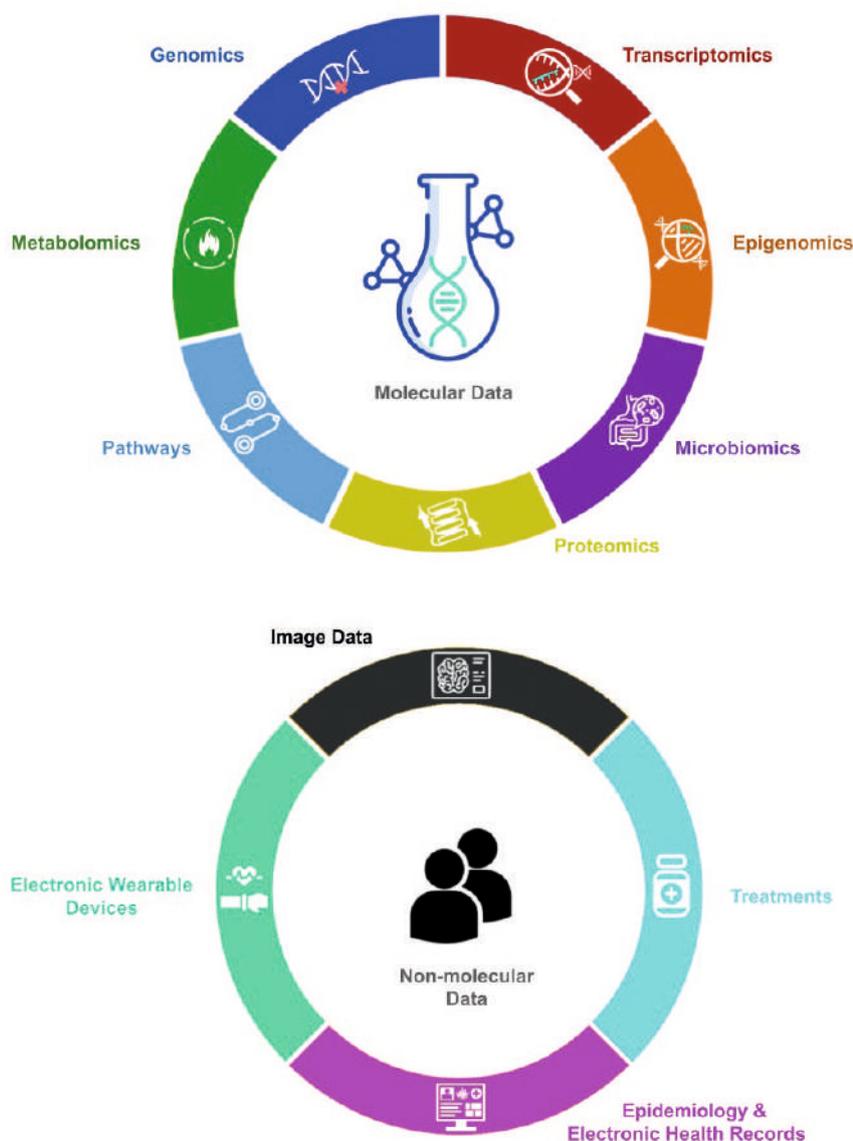


Figura 3. El Big Data biomédico. La información que conforma el Big Data biomédico está compuesta por datos moleculares (genómica, metabolómica, proteómica, etc.) y datos no-moleculares (imágenes, registros médicos electrónicos, sensorica, etc.).

La **medicina personalizada** o de precisión trata de adecuar las intervenciones médicas a cada paciente individual en base a sus características genéticas, bioquímicas, fisiológicas o ambientales. En la actualidad, hay ejemplos de aplicación de técnicas de inteligencia artificial en la práctica totalidad de etapas necesarias para el desarrollo, administración y evaluación de la efectividad de los **tratamientos**. Es especialmente interesante la oncología de precisión, donde se trata de personalizar los tratamientos a las características moleculares y morfológicas de cada tumor, mejorando considerablemente la eficacia de los mismos. Para ello, se miden marcadores moleculares individuales como mutaciones somáticas o niveles de expresión de ciertos genes. En este contexto, son prometedores los modelos predictivos de respuesta a tratamiento. Por ejemplo, se han construido modelos basados en *machine learning* para predecir respuesta a tratamiento en líneas celulares (Chang et al., 2018) y también para trasladar estas predicciones a tumores de pacientes (Chiu et al., 2019) o incluso para predecir respuesta a tratamientos a partir de datos clínicos (Huang et al., 2018). Estos modelos son interesantes porque permiten testear una enorme cantidad de fármacos en toda la diversidad de pacientes disponibles de forma rápida y no invasiva, algo completamente inviable en la realidad. Por tanto, facilitan escoger tratamientos con mayor garantía de efectividad y más personalizados. De hecho, el ideal de la medicina de precisión es disponer de los llamados “**gemelos digitales**” de cada paciente, en los cuales poder simular los efectos de los tratamientos, así como predecir la evolución y desarrollo de enfermedades a lo largo del tiempo (Venkatesh et al., 2022). Si bien aún queda lejos este objetivo, pruebas de concepto en menor escala han sido ya desarrolladas, incluyendo modelos de células individuales, grupos de células o incluso tumores (Montagud et al., 2021).

Una grandísima fuente de información de valor la constituyen los **registros médicos electrónicos**, que contienen tanto datos estructurados (p. ej. edad, enfermedades o tratamientos registrados) como datos no estructurados (p. ej. texto libre anotado por los médicos en consulta). Esta información poblacional puede ser analizada con métodos de *machine learning* y de procesamiento del lenguaje natural, con el fin de extraer asociaciones entre las diferentes variables clínicas para conjuntos de pacientes más o menos generales (Atasoy et al., 2019). Incluso, se han desarrollado algoritmos de *deep learning* capaces de predecir el próximo evento clínico (enfermedad, tratamiento o intervención hospitalaria) dado el historial médico de un paciente (Villegas et al., 2020).

En cuanto a la **gestión y monitorización de los pacientes** y su información médica, el reto principal está en el establecimiento de estándares para su recolección y análisis. Clásicamente, la compilación de datos médicos y epidemiológicos ha sido llevada a cabo pensando en uso clínico de la información (uso primario) y no para su uso en investigación (uso secundario) y por tanto se ha organizado inicialmente como texto libre, sin seguir estándares y metodologías de organización de la información, con vocabularios controlados y campos tabulados y sólo más tarde se han introducidos campos y diccionarios para la descripción de enfermedades y algunos otros datos. Esto hace que ahora sea mucho más fácil procesar datos sistematizados, por ejemplo, provenientes de la elaboración

de encuestas o códigos de enfermedad, que recopilar información de textos no estructurados, por ejemplo, anotaciones escritas por clínicos durante la evaluación de un paciente, para lo que son necesarias tecnologías de Procesamiento de Lenguaje Natural (NLP, *Natural Language Processing*). En paralelo, se están desarrollando toda una serie de esfuerzos para estandarizar los métodos en los que las variables clínicas son recopiladas e identificadas en las bases de datos para asegurar que la información descrita sea equivalente entre estudios (interoperabilidad semántica). Proyectos como *Human Phenotype Ontology* (Köhler et al., 2021) tratan de proveer vocabularios estandarizados para su uso durante la compilación de datos fenotípicos y epidemiológicos.

3. Implementación de la Medicina Personalizada o de Precisión

La mayoría de los países de nuestro entorno han comenzado a desarrollar proyectos de investigación en medicina personalizada o de precisión de ámbito nacional o regional. En todos ellos el objetivo global es la conciliación de los datos fenotípicos (datos clínicos, imagen y otros) con los datos genómicos de distinto tipo, utilizando tecnología de Big Data e IA, inicialmente organizados como proyectos de investigación, pero con el fin último de integrarse en los sistemas de salud de los distintos países.

A nivel europeo, el proyecto **Beyond 1 Million Genomes (B1MG)** (“Beyond One Million Genomes (B1MG) Project” n.d.) está implementando la iniciativa 1+ Million Genomes (1+MG) que realiza el compromiso de 23 países europeos de dar acceso transfronterizo a un millón de genomas secuenciados para 2022. Este esfuerzo transnacional se ejecuta gracias a la actividad de las infraestructuras científicas en biomedicina, como la infraestructura europea de bioinformática **ELIXIR** (“ELIXIR” n.d.) (El BSC coordina el Instituto Nacional de Bioinformática, una infraestructura del Instituto de Salud Carlos III -ISCiii-, que es a su vez el nodo español de ELIXIR). Los desarrollos del conjunto de recomendaciones, estándares, métodos y entorno ético-legal para la utilización de información genómica de B1MG en ámbitos de investigación han sido llevados a cabo, en buena medida, en coordinación con la **Global Alliance for Genomic and Health (GA4GH)**, una alianza internacional y *nonprofit* centrada en permitir el intercambio responsable de datos genómicos clínicos en la que el BSC tiene una participación muy activa.

En paralelo, y de modo complementario, el compromiso de los países europeos y la Comisión Europea para desarrollar el espacio europeo de datos médicos para uso en investigación, o **European Health Data Space** (“European Health Data Space” n.d.), integra el entramado institucional y técnico para el desarrollo de la medicina personalizada en Europa. Estas actividades se realizan bajo unos principios comunes de autonomía de los países que implican una restricción a la exportación de datos genómicos o médicos fuera de las fronteras nacionales. La creación del espacio europeo de datos médicos persigue el objetivo común de hacer posible la investigación biomédica facilitando el análisis conjunto de esta información distribuida con modelos de datos y análisis federados que permiten sentar las bases para el desarrollo conjunto y armonizado de la medicina personalizada en Europa (**Figura 4**).

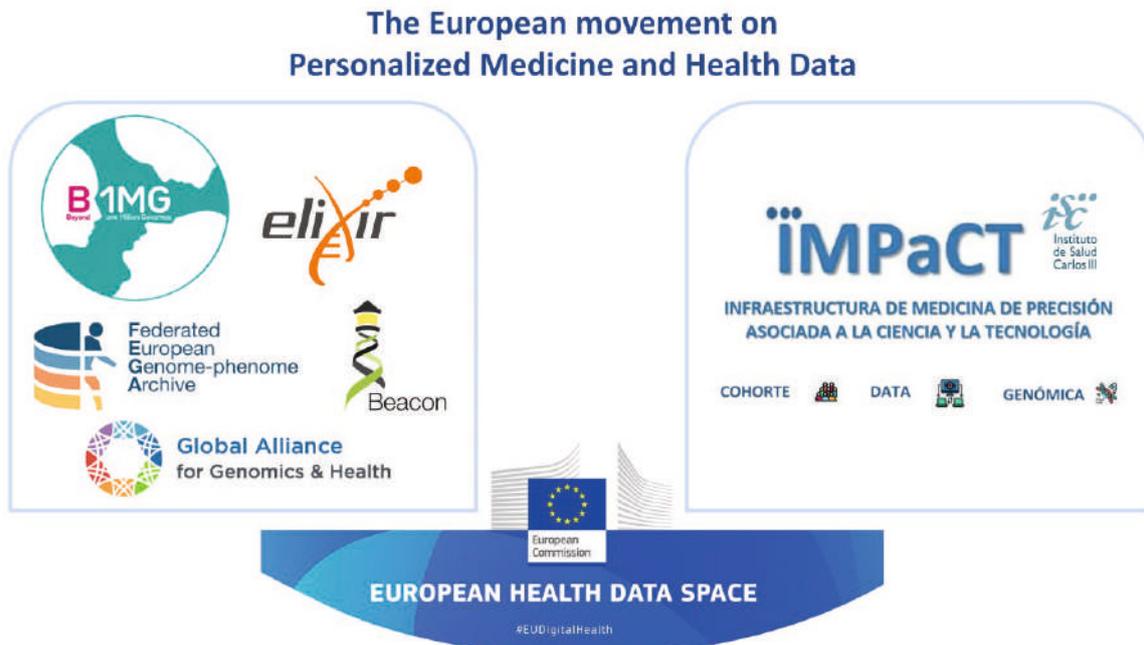


Figura 4. Distintas iniciativas a nivel europeo y nacional están contribuyendo a la definición de las nuevas herramientas, estándares e infraestructuras para la compartición y el uso de datos para la investigación en medicina personalizada o de precisión.

A nivel técnico, los desarrollos de medicina personalizada de los distintos países europeos comparten los elementos básicos, incluyendo una estructura de datos federada necesaria en muchos países para salvaguardar las restricciones legales a la exportación de datos entre sistemas sanitarios de un propio país. De hecho, la federación de los sistemas es un elemento clave común de las iniciativas a nivel europeo. En este sentido, es particularmente relevante la reciente adopción por varios países, incluyendo España, del modelo federado de la base de datos EGA (European Genome Phenome Archive) llamado **Federated EGA** (“Federated EGA - EGA European Genome-Phenome Archive” n.d.). Este modelo permite almacenar y organizar la información genómica dentro de las demarcaciones legales de modo coherente entre distintas fuentes y permitiendo el desarrollo de estudios conjuntos a través de ellas sin exponer los datos fuera de su entorno local protegido. Además, las distintas iniciativas nacionales comparten elementos comunes en cuanto a los sistemas de acceso único, los sistemas para detectar información de interés (llamados “beacons”) y, en buena medida, los sistemas de representación y análisis de los datos.

La iniciativa española de medicina personalizada se llama **IMPACT** (“IMPACT | IMPACT-Data. Infraestructura de Medicina de Precisión Asociada a La Ciencia y La Tecnología” n.d.) y está organizada y financiada por el ISCIII dentro de sus competencias en la financiación de la ciencia en el área de biomedicina. Este proyecto pretende poner la bases de los circuitos de medicina predictiva con tres grande ejes: IMPACT-Cohorte, centrado en la formación de una gran cohorte nacional para estudios epidemiológicos; IMPACT-Genómica, centrado en el cir-

cuito de secuencias genómica en medicina; y IMPaCT-Data, coordinado por el Barcelona Supercomputing Center, centrado en la organización y análisis de datos con la participación de más de 40 grupos incluyendo la mayoría de los institutos de investigación de los hospitales españoles acreditados por el ISCiii.

IMPaCT-Data está desarrollando las bases tecnológicas para:

- la compartición de datos genómicos, información médica extraída de las historias clínicas electrónicas e imagen (incluyendo imagen médica y patología digital)
- la integración de estos niveles de información con las adecuadas herramientas y garantizando la interoperabilidad semántica de los datos
- los sistemas para el análisis de los datos adecuados para cada tipo de área médica, usando cáncer como primer caso de uso
- la creación de un sistema estable de descripción de métodos de análisis incluyendo un entorno de evaluación de los mismos que sienta las bases para la futura persistencia de los desarrollos
- la creación de los prototipos de interconexión entre centros bajo una estructura federada para la compartición y análisis de los datos, incluyendo la implementación de la última versión de “beacons” para la búsqueda de información en bases de datos genómicas y médicas, y de Federated EGA - incluyendo metadatos con las descripciones de los correspondientes datos de los pacientes- en entornos seguros y de acceso controlado
- la generación de modelos de madurez que permita la progresiva incorporación de actores -centros de investigación, institutos de investigación biomédica, y hospitales/sistemas de salud-, a medida que adquieran las capacidades técnicas necesarias.

IMPaCT-Data, y la iniciativa IMPaCT en general, aspiran como proyectos en el área de investigación a explorar, implementar y demostrar tecnologías que posteriormente puedan ser adoptadas e implementadas sistemáticamente por el sistema de salud. Sin estar exenta de dificultades, esta transición de la investigación a los sistemas de salud es común a todos los países europeos que en estos momentos atraviesan caminos similares a los de IMPaCT y pueden beneficiarse de su ejemplo.

4. Limitaciones y perspectivas futuras

La IA trae consigo grandes beneficios para el ámbito de la salud. Sin embargo, aún tiene muchos retos por delante. A continuación analizamos tres retos fundamentales de las aplicaciones de la IA en biomedicina: la escasez de datos, los sesgos en los modelos, y la huella de carbono de los recursos computacionales necesarios.

Escasez de datos. La mayoría de los sistemas de IA están “hambrientos de datos”, ya que dependen de grandes cantidades de datos para el entrenamiento. Ejemplos notables incluyen modelos de IA para patología digital (Niazi et al.,

2019) y modelos de lenguaje con miles de millones de parámetros (Brown et al., 2020). Sin embargo, muchas de las aplicaciones del mundo real, sobre todo en el sector salud, están caracterizadas por volúmenes de datos mucho más pequeños que no pueden aprovechar los avances de modelos muy complejos de IA. El desafío de los datos pequeños no solo es típico de escenarios extremos, como las **enfermedades raras** (es decir, condiciones cuya prevalencia no supera el 50 por cada 100.000 individuos), sino que representa una característica destacada de la medicina personalizada en general, en la medida en que busca desagregar los datos por múltiples atributos personales. Estas situaciones extremas, aunque infrecuentes, tienen un alto impacto colectivo en los sistemas sanitarios. Por ejemplo, 1 de cada 3 camas de hospital está ocupada por niños con una enfermedad rara, lo que representa el 40% de los costes hospitalarios pediátricos. Promover el desarrollo de IA que pueda operar con pequeños conjuntos de datos ayudaría a impulsar el progreso en áreas con acceso a pocos datos y pocos recursos.

Sesgos en los modelos. La calidad y el contenido de los datos tienen un impacto inmenso en qué y cómo aprende la IA. Si los datos contienen sesgos, como artefactos e información faltante o incorrecta, la aplicación de IA puede conducir a resultados discriminatorios y propagar sesgos raciales o de sexo y género, entre otros, en la sociedad (Cirillo et al., 2020). Por ejemplo, un sistema de IA para patología digital que haya sido entrenado usando solo imágenes médicas de un sexo no funcionará con la misma precisión en ambos sexos. La aplicación de tal herramienta en el ámbito clínico crearía una disparidad en la calidad de la atención médica entre los dos sexos con implicaciones negativas para el bienestar. La discriminación en la IA se puede prevenir garantizando la equidad y la confiabilidad en todos los pasos del ciclo de vida del desarrollo de la IA. Esto incluye abordar los sesgos al recopilar y preprocesar los datos, así como durante las etapas de construcción, capacitación y evaluación del modelo y, finalmente, en la fase de implementación y evaluación del impacto de la aplicación de IA para los usuarios finales en entornos del mundo real (Cirillo et al., 2022). La actividad de investigación científica y acción social de iniciativas como **Bioinfo4Women** (<https://bioinfo4women.bsc.es/>) del Barcelona Supercomputing Center son clave para incorporar consideraciones éticas en la implementación de la IA, asegurando que los sistemas maximicen el bienestar y la salud de toda la población.

Recursos computacionales y huella de carbono de la IA. Como mencionamos en la introducción, la implementación de algoritmos de IA requiere ciertamente de mucha potencia eléctrica. Las CPUs modernas suelen consumir unos 30W de potencia, mientras que las GPUs (*Graphic Processing Units*) multiplican por diez la potencia consumida de las CPUs. Una de las GPUs más populares es la Nvidia RTX 3080, que está diseñada para soportar potencias de 350W. Recordemos que una bombilla LED doméstica consume menos de 10W de potencia. Estos requisitos implican no sólo un desembolso económico, sino un gran impacto medioambiental debido a las emisiones de CO₂ asociadas a la producción de energía necesaria. La comunidad de IA ha

puesto en marcha diversas iniciativas para concienciar a los investigadores de esta rama científica. Cabe destacar la Calculadora de Emisiones de *Machine Learning* (<https://mlco2.github.io/impact/>) (Lacoste et al., 2019), que permite estimar aproximadamente la emisión de algunas de las GPUs más usadas. Por ejemplo, si realizamos un experimento durante 30 horas, según esta calculadora, una GPU RTX 3080 emite 5,38 kg de CO₂ (equivalente a conducir 21,7 km en coche). Todo ello sin mencionar también la cantidad de emisiones de CO₂ y uso de minerales que todos estos recursos e infraestructuras requieren tanto para su fabricación como para su mantenimiento.

Conclusiones

En los últimos años, el gran incremento en la capacidad de procesamiento computacional, el desarrollo de técnicas más sofisticadas de *machine learning* y la explosión del *big data* biomédico han revolucionado el estudio de la salud. Técnicas de IA han demostrado efectividad mejorando la capacidad de diagnóstico, tratamiento y monitorización de los pacientes, permitiendo en muchos casos un enfoque más individualizado y eficaz de medicina de precisión. Especial énfasis recibe la aplicación del *machine learning* en el estudio de enfermedades complejas o altamente heterogéneas como el cáncer.

La llegada de la IA al campo de la salud plantea grandes retos, de cuya solución depende su exitosa aplicación. Destaca la necesidad de disponer de grandes repositorios de datos de calidad, que requiere establecer políticas de protección, estructuración, curado y disponibilidad de datos médicos. Así mismo, los esfuerzos destinados a garantizar la diversidad de los datos utilizados y la implementación de algoritmos no sesgados son extremadamente importantes para avanzar hacia una medicina justa y no discriminatoria. Es necesario mencionar la capacidad de procesamiento como un potencial recurso limitante, así como la responsabilidad de diseñar algoritmos que hagan un uso eficaz de los recursos disponibles. Finalmente, la correcta implementación de la IA en la práctica clínica requiere de la colaboración de investigadores, médicos, organismos gubernamentales e industria, que coincidan en la utilidad, fiabilidad y usabilidad de los nuevos protocolos e implementen medidas de evaluación continua de los mismos.

Bibliografía

- Atasoy, H., Greenwood, B. N. y McCullough, J. M. 2019. The digitization of patient care: A review of the effects of electronic health records on health care quality and utilization. *Annual Review of Public Health* 40(1):487–500.
- BBC News. 2012. “Alan Turing: The Codebreaker Who Saved ‘Millions of Lives,’” June 13, 2012. <https://www.bbc.com/news/technology-18419691>.
- BBC News. 2022. “Take a Ride around San Francisco in a Driverless Taxi.” <https://www.bbc.com/news/av/technology-63077437>. Accessed October 29, 2022.
- “Beyond One Million Genomes (B1MG) Project.” n.d. Accessed November 2, 2022. <https://b1mg-project.eu/>.
- Brown, T. B., Mann, B., Ryder, N., Subbiah, M., Kaplan, J. et al. 2020. Language models are few-shot learners. arXiv:2005.14165.

- Chang, Y., Park, H., Yang, H.-Y., Lee, S., Lee, K.-Y. et al. 2018. Cancer drug response profile scan (CDRscan): A deep learning model that predicts drug effectiveness from cancer genomic signature." *Scientific Reports* 8(1):8857.
- Chiu, Y.-C., Chen, H.-I. H., Zhang, T., Zhang, S., Gorthi, A. et al. 2019. Predicting drug response of tumors from integrated genomic profiles by deep neural networks. *BMC Medical Genomics* 12 (1):18.
- Cirillo, D., Catuara-Solarz, S., Morey, C., Guney, E., Subirats, L. et al. 2020. Sex and gender differences and biases in artificial intelligence for biomedicine and health-care." *Npj Digital Medicine* 3 (1):81.
- Cirillo, D., Gonen, H., Santus, E., Valencia, A., Costa-jussà, M. R. y Villegas, M. 2022. Sex and gender bias in natural language processing." In *Sex and Gender Bias in Technology and Artificial Intelligence*, 113–132. Elsevier.
- Cirillo, D. y Valencia, A. 2019. Big data analytics for personalized medicine. *Current Opinion in Biotechnology* 58:161–167.
- "DALL·E 2." n.d. Accessed October 29, 2022. <https://openai.com/dall-e-2/#demos>
- "ELIXIR." n.d. ELIXIR. Accessed November 2, 2022. <https://elixir-europe.org/>
- "European Health Data Space." n.d. Accessed November 2, 2022. https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_en
- "Federated EGA - EGA European Genome-Phenome Archive." n.d. Accessed November 2, 2022. <https://ega-archive.org/federated>.
- "Global Alliance for Genomics and Health." n.d. Accessed November 2, 2022. <https://www.ga4gh.org/>
- Grewal, J. K., Tessier-Cloutier, B., Jones, M., Gakkhar, S., Ma, Y. et al. 2019. Application of a neural network whole transcriptome-based pan-cancer method for diagnosis of primary and metastatic cancers." *JAMA Network Open* 2(4):e192597.
- "High Performance Computing - OpenStax CNX." n.d. Accessed October 29, 2022. <https://cnx.org/contents/u4IVVH92@5.2:10pAFv4r@3/Introduction-to-High-Performance-Computing>
- "How Many Hours of Video Are Uploaded to YouTube Every Minute in 2022? - EarthWeb." 2022. August 2, 2022. <https://earthweb.com/how-many-hours-of-video-are-uploaded-to-youtube-every-minute/>
- Huang, C., Clayton, E. A., Matyunina, L. V., McDonald, L. D., Benigno, B. B. et al. 2018. Machine learning predicts individual cancer patient responses to therapeutic drugs with high accuracy. *Scientific Reports* 8(1):16444.
- "IMPACT | IMPACT-Data. Infraestructura de Medicina de Precisión Asociada a La Ciencia y La Tecnología." n.d. Accessed November 2, 2022. <https://impact-data.bsc.es/about/impact/>
- Jiao, W., Atwal, G., Polak, P., Karlic, R., Cuppen, E., PCAWG Tumor Subtypes and Clinical Translation Working Group et al. 2020. A deep learning system accurately classifies primary and metastatic cancers using passenger mutation patterns. *Nature Communications* 11(1):728.
- Kaul, V., Enslin, S. y Gross, S. A. 2020. History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointestinal Endoscopy* 92(4):807–812.
- Köhler, S., Gargano, M., Matentzoglou, N., Carmody, L. C., Lewis-Smith, D. et al. 2021. The human phenotype ontology in 2021. *Nucleic Acids Research* 49(D1):D1207–1217.

- Lacoste, A., Luccioni, A., Schmidt, V. y Dandres, T. 2019. Quantifying the carbon emissions of machine learning. arXiv:1910.09700.
- Malamateniou, C., Knapp, K. M., Pergola, M., Woznitza, N. y Hardy, M. 2021. Artificial intelligence in radiography: Where are we now and what does the future hold. *Radiography* 27: S58–62.
- “MareNostrum.” n.d. BSC-CNS. Accessed October 29, 2022. <https://www.bsc.es/es/marenostrum/marenostrum>
- Montagud, A., Ponce-de-Leon, M. y Valencia, A. 2021. Systems biology at the giga-scale: large multiscale models of complex, heterogeneous multicellular systems. *Current Opinion in Systems Biology* 28:100385.
- Niazi, M. K. K., Parwani, A. V. y Gurcan, M. N. 2019. Digital pathology and artificial intelligence. *The Lancet Oncology* 20(5):e253–261.
- Ronneberger, O., Fischer, P. y Brox, T. 2015. U-Net: convolutional networks for biomedical image segmentation. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*, edited by N. Navab, J. Hornegger, W. M. Wells y A. F. Frangi, 9351:234–241. Lecture Notes in Computer Science. Cham: Springer International Publishing.
- Sagiroglu, S. y Sinanc, D. 2013. Big data: A review. In *2013 International Conference on Collaboration Technologies and Systems (CTS)*, 42–47. San Diego, CA, USA: IEEE.
- Sayce, D. 2022. The number of tweets per day in 2022. David Sayce. August 3, 2022. <https://www.dsayce.com/social-media/tweets-day/>
- Stringer, C., Wang, T., Michaelos, M. y Pachitariu, M. 2021. Cellpose: A generalist algorithm for cellular segmentation. *Nature Methods* 18(1):100–106.
- The Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein, J. N., Collisson, E. A., Mills, G. B., Shaw, K. R. M. et al. 2013. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer Analysis Project. *Nature Genetics* 45(10):1113–1120.
- Topol, Eric. n.d. “Deep Medicine.” *Eric Topol* (blog). Accessed October 29, 2022. <https://drrictopol.com/portfolio/deep-medicine/>
- Tran, K. A., Kondrashova, O., Bradley, A., Williams, E. D., Pearson, J. V. y Waddell, N. 2021. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection. *Genome Medicine* 13(1):152.
- Turing, A. M. 1950. Computing machinery and intelligence. *Mind* 59(236):433–460.
- Venkatesh, K. P., Raza, M. M. y Kvedar, J. C. 2022. Health digital twins as tools for precision medicine: Considerations for computation, implementation, and regulation. *Npj Digital Medicine* 5(1):150.
- Villegas, M., Gonzalez-Agirre, A., Gutiérrez-Fandiño, A., Armengol-Estapé, J., Carrino, C. P. et al. 2020. Predicting the evolution of COVID-19 mortality risk: A recurrent neural network approach. medRxiv – Infectious Diseases 12.22.20244061.
- Witowski, J., Heacock, L., Reig, B., Kang, S. K., Lewin, A. et al. 2022. Improving breast cancer diagnostics with deep learning for MRI. *Science Translational Medicine* 14(664):eabo4802.
- Yu, K.-H., Beam, A. L. y Kohane, I. S. 2018. Artificial intelligence in healthcare. *Nature Biomedical Engineering* 2(10):719–731.
- Zhao, Y., Pan, Z., Namburi, S., Pattison, A., Posner, A. et al. 2020. CUP-AI-Dx: A tool for inferring cancer tissue of origin and molecular subtype using RNA gene-expression data and artificial intelligence. *EBioMedicine* 61: 103030.

PONIENDO EN CLARO

Genética y adaptaciones locales en humanos

Javier López de los Mozos González¹ y Pedro García García²

¹Graduado en Biología por la Universidad de León, jlopeg10@estudiantes.unileon.es

²Departamento de Biología Molecular, Área de Genética, Universidad de León, Campus de Vegazana s/n, 24071, León, pgarg@unileon.es

Resumen

Los humanos actualmente habitan prácticamente todo el planeta, existiendo poblaciones capaces de vivir en zonas glaciares, prominentes montañas o regiones dominadas por patógenos. A pesar de la gran cantidad de factores que dificultan su supervivencia, se ha visto que determinados grupos tienen una notable capacidad para subsistir en sus ambientes locales, mayor que la que tendría una persona de otra parte del planeta. Esta diferencia de aptitud tiene una base genética, y se denomina “adaptación local”. Durante las últimas décadas han surgido muchos estudios que tratan de encontrar esas variantes genéticas que permiten la adaptación de una población a su entorno local, para lo que se han desarrollado multitud de técnicas que comparan las tasas de cambios en el ADN en distintas especies, las frecuencias de alelos en distintas poblaciones, la asociación de una variante con un rasgo determinado, etc. En este artículo se nombran algunas de las técnicas más empleadas en los estudios de adaptación y, posteriormente, se comentan dos adaptaciones que permiten reconocer los importantes efectos que tiene la diversidad genética en distintos grupos de humanos.

Palabras clave

Adaptación, Bajau, Buceo, *FADS*, Inuit

1. Introducción

Recientemente, se ha observado un aumento del interés de la población por los descubrimientos relacionados con el campo de la genética. A día de hoy, no es raro que en los medios de comunicación aparezcan noticias en las que se habla de enfermedades genéticas, del efecto de los genes en un rasgo determinado o del legado genético de los neandertales. En relación con esto, uno de los ámbitos que ha ganado mayor importancia, llegando a ser incluso un tema recurrente en las revistas científicas, son las adaptaciones que han sufrido los seres vivos a sus respectivos ambientes. Para ser precisos, cuando desde el campo de la genética se dice de un organismo que se ha adaptado a su ambiente, debe entenderse que, en una población determinada de esa especie, se ha producido la selección de ciertos alelos o variantes que son beneficiosos en ese entorno (Rees *et al.*, 2020). Con el paso de las generaciones, esos alelos aumentarán su frecuencia en esa población, haciendo que los miembros de esta muestren una mayor aptitud para sobrevivir o reproducirse en ese ambiente que los de otra población que no tenga esas variantes en alta frecuencia.

La forma en la que la selección positiva puede desembocar en la adaptación de ciertos seres vivos a sus entornos ha sido conocida desde que Charles

Darwin publicó su libro “El origen de las especies” (1859), pero el estudio detallado de los procesos de selección en humanos es mucho más reciente. Hay que recordar que, a día de hoy, podemos encontrar grupos de humanos en prácticamente cualquier lugar de la superficie terrestre, ya sean zonas en las que la temperatura es adversa, alturas en las que la concentración de oxígeno es muy baja, ambientes tropicales con multitud de patógenos, etc. (Rees *et al.*, 2020). El hecho de que diversas poblaciones humanas habiten en ambientes y condiciones tan distintos pero que, a su vez, no muestren mayores dificultades en sobrellevar estas situaciones, ha hecho que el estudio de las adaptaciones locales haya adquirido una gran importancia recientemente y que, por tanto, la bibliografía disponible no sea aún muy conclusiva. A pesar de que aún no se conoce la base genética de gran parte de las adaptaciones descubiertas ni se han detectado todas las existentes, hay casos de adaptaciones bien documentados (**Fig. 1**), como la persistencia de la lactasa en adultos, la resistencia a patógenos (ver Fan *et al.*, 2016 para una revisión) o los dos ejemplos que se mencionarán posteriormente en esta revisión bibliográfica.

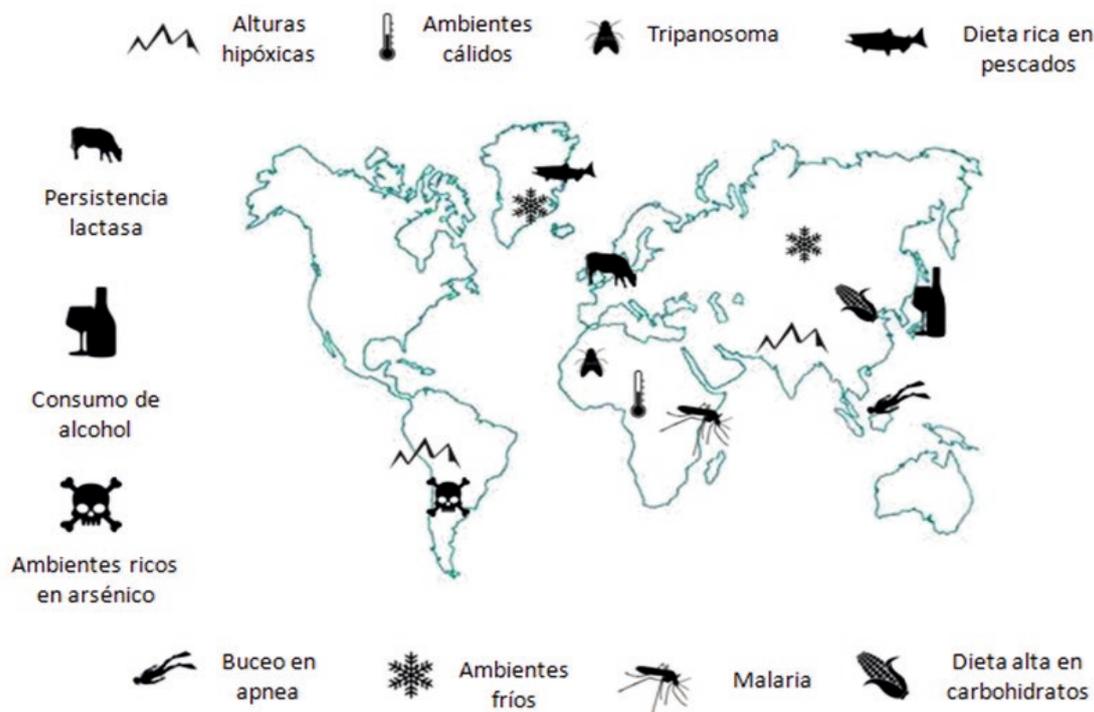


Figura 1. Adaptaciones locales alrededor del mundo. En los últimos años se han descubierto varios casos de alelos adaptativos en ciertas poblaciones. En esta imagen se muestran algunos de ellos, especificando el área geográfica en el que se ha producido la adaptación, los genes implicados y la presión selectiva que motivó este proceso de selección de determinadas variantes genéticas (modificada a partir de Fan *et al.*, 2016).

2. Objetivos

El objetivo de este trabajo será realizar una revisión de los últimos artículos científicos relacionados con la influencia de la genética y la adaptación local

de las poblaciones humanas, destacando las técnicas empleadas para la detección de estos procesos evolutivos y profundizar en algunos ejemplos de adaptaciones en determinados grupos humanos.

3. Detección de las adaptaciones locales

Como observamos en la **Figura 1**, por el momento se ha podido detectar cierta variedad de adaptaciones locales en humanos alrededor del mundo. Esto se ha logrado mediante el uso de diversas técnicas que son capaces de detectar los procesos de selección natural en las secuencias del genoma estudiadas. A pesar de que, a lo largo de las últimas décadas, se han empleado una gran variedad de métodos para detectar estos procesos evolutivos (ver Ronald y Akey, 2005; Lachance y Tishkoff, 2013 para una revisión), como pueden ser las técnicas derivadas del índice F_{st} (Wright, 1950), la prueba LRH (Sabeti *et al.*, 2002, 2009) o la prueba HKA (Hudson *et al.*, 1987), existe una técnica que ha sido capaz de eclipsar a las anteriores en este sentido: la metodología GWAS.

Un GWAS (*Genome-wide Association Study*) es un análisis de asociación entre un rasgo determinado y una variante genética (Flint, 2013). Utilizando una gran cantidad de variantes genéticas de un nucleótido o SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) de distintos grupos de humanos, se va a buscar una relación estadística entre cada una de estas variantes y el rasgo estudiado. El resultado será representado en un gráfico denominado “diagrama de Manhattan” (Hernandez y Perry, 2021) (**Fig. 2**). Si una variante muestra un valor de asociación que supera el umbral de significación marcado en el estudio, está será juzgada como “presuntamente relacionada con el rasgo”. Aun así, después habrá que realizar algunos análisis adicionales para confirmar que realmente es esta variante, y no otro SNP cercano que no haya sido estudiado, la que está relacionada con el rasgo (Uffelmann *et al.*, 2021). Como ya se ha nombrado anteriormente, GWAS es actualmente la mejor técnica para detectar la adaptación local, además de ser una de las técnicas más utilizadas para los análisis genéticos que buscan relaciones entre genes y rasgos (Kondratyev *et al.*, 2021). Sin embargo, esta técnica no es perfecta, y se ha topado con una dificultad en la detección que es difícil de superar, la identificación de marcas de selección sutiles en el genoma (Fu y Akey, 2013).

De forma simplificada, se podría decir que la mayor parte de las adaptaciones que han sido descubiertas por el momento son aquellas en las que la variable adaptativa ha sufrido una “selección fuerte”. Esto es debido, normalmente, a que la variable seleccionada a favor apareció *de novo* después de que apareciese la presión selectiva, por lo que aumentó su frecuencia en la población desde el primer momento (Rees *et al.*, 2020). En numerosas ocasiones esta variable, a su vez, ha arrastrado consigo variantes neutras cercanas (Hernandez y Perry, 2021), formando una combinación alélica o haplotipo que ha aumentado de frecuencia en pocas generaciones y ha dejado una región genética muy homogénea en la población, lo cual es una marca en el genoma que se denomina “barrido duro” (Rees *et al.*, 2020). Sin embargo, no parece lógico pensar que todas las adaptaciones se deben a la aparición de una variable genética milagrosa cuya frecuencia aumenta en respuesta a una presión selectiva determinada. Actualmente, se cree que la

mayor parte de la historia adaptativa humana se debe a otros procesos como la selección en variación permanente, la cual deja una marca en el genoma denominada “barrido suave”, o la selección poligénica, procesos que son mucho más complicados de detectar en análisis genéticos (Fu y Akey, 2013). Además, otro proceso que parece tener una gran importancia para nuestra adaptación a nuevos ambientes tras la salida de África hace unos 70.000 años es la introgresión desde neandertales y denisovanos, eventos que aún siguen siendo difíciles de estudiar (Rees *et al.*, 2020). Por tanto, parece necesario desarrollar nuevas técnicas que permitan detectar estos procesos que resultan tan interesantes para desentrañar nuestra historia evolutiva reciente (Fu y Akey, 2013).

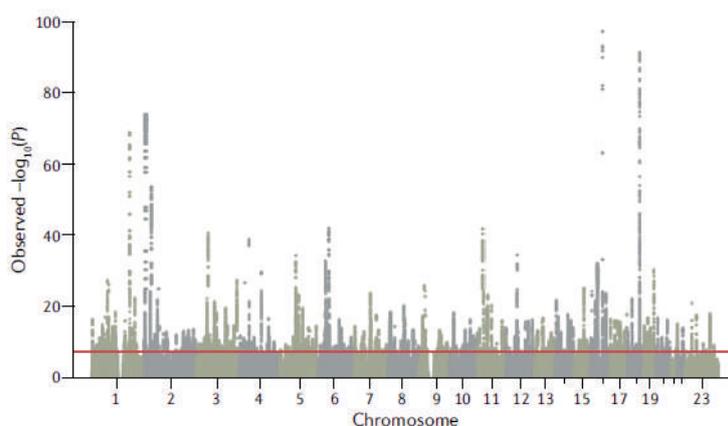


Figura 2. Diagrama de Manhattan. En este gráfico se muestra el valor de asociación de cada SNP con el rasgo estudiado. La línea roja representa el umbral de significación ($P < 5 \times 10^{-8}$); cuando el valor de asociación obtenido en un SNP supera el valor umbral, se determina que el SNP podría estar asociado con ese rasgo (Uffelmann *et al.*, 2021).

4. Ejemplos de adaptaciones locales

Una vez definido el concepto de adaptación local y tras mostrar la técnica más utilizada para identificar estos procesos evolutivos, toca ilustrar esta temática con dos ejemplos que, a pesar de no ser los más nombrados en los textos divulgativos, son ideales para demostrar la importancia que pueden tener estas adaptaciones en la vida de diversas poblaciones alrededor del mundo.

a) Genes *FADS* en los Inuit

En primer lugar, se va a comentar una de las adaptaciones a la dieta más destacables, relacionada con el metabolismo de los ácidos grasos en una población de Groenlandia: los Inuit. Durante los últimos años, se ha observado que en diversas poblaciones existen diferencias genéticas que afectan al rendimiento de unas enzimas determinantes en el metabolismo de ciertos ácidos grasos: los LC-PUFA o ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (con más de 18 átomos de carbono) (Mathias *et al.*, 2011; Aneur *et al.*, 2012; Fumagalli *et al.*, 2015).

Estos LC-PUFA son unas moléculas muy importantes en nuestro cuerpo, ya que son precursoras de moléculas de señalización celular (eicosanoides o prostaglandinas), además de controlar muchos procesos corporales como la inflamación, relacionarse con el desarrollo cerebral infantil, con el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, etc. (Buckley *et al.*, 2017). Sin embargo, los humanos no somos capaces de sintetizar *de novo* estos LC-PUFA (Koletzko *et al.*, 2019; Reynolds *et al.*, 2020), por lo que deben ser obtenidos por la dieta o sintetizados a partir de sus precursores, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena corta o SC-PUFA (18 átomos de carbono o menos) (**Fig. 3**). A pesar de que hay ciertos alimentos, como algunas carnes o mariscos, que tienen gran cantidad de LC-PUFAs, muchas veces el consumo no permite llegar a los niveles necesarios de estas moléculas, por lo que el proceso de biotransformación es primordial para el correcto funcionamiento de nuestro cuerpo (Harris *et al.*, 2019). Aquí es donde entra la región genética *FADS*, que codifica para las enzimas desaturasas de los ácidos grasos, proteínas muy importantes en este proceso y en las que se han encontrado distintos signos de adaptación en varias poblaciones (Buckley *et al.*, 2017).

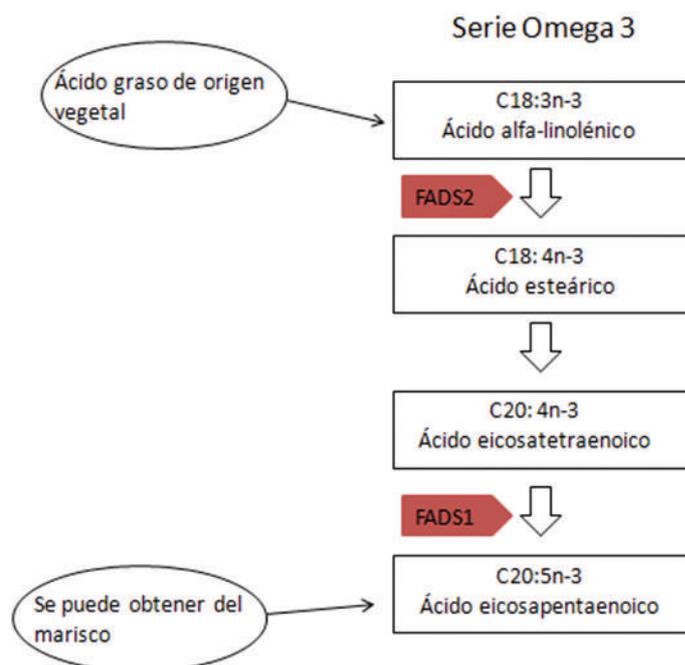


Figura 3. Síntesis de LC-PUFA. En la imagen se observa cómo, partiendo de un SC-PUFA de la serie omega 3, el ácido linolénico, se llega hasta un LC-PUFA, el ácido eicosapentaenoico. En este proceso, las desaturasas de los ácidos grasos, enzimas codificadas por los genes *FADS*, llevan a cabo dos de las reacciones iniciales de esta ruta metabólica. Además, se observa que estas moléculas también pueden incorporarse en algunos alimentos, como es el caso del marisco, con alto contenido de algunos LC-PUFAs (modificada a partir de Buckley *et al.*, 2017).

Los Inuit son una población de Groenlandia cuya alimentación se basa en mamíferos marinos y pescados con alto contenido en LC-PUFA (Ilardo y Nielsen, 2018). Aun así, los análisis de sangre (específicamente los de la composición de la membrana celular de los eritrocitos) de estos individuos han mostrado unos niveles de LC-PUFA en rangos normales, algo que resultó extraño. La base de esto se encuentra en la región genética *FADS*, donde esta población muestra variantes genéticas adaptativas en alta frecuencia que producen una reducción de la eficiencia de las enzimas, haciendo que generen menos LC-PUFA a partir de SC-PUFA. Curiosamente, esta “adaptación a la dieta” también ha mostrado otros efectos protectores cardiovasculares, como la reducción del colesterol total y la insulina sérica en ayunas, además de relacionarse con la altura y el peso (Fumagalli *et al.*, 2015).

Se cree que la selección de estas variantes se produjo en el antepasado común de nativos americanos e Inuit a medida que pasaban por el estrecho de Beringia hace unos 10.000 años (Fumagalli *et al.*, 2015; Harris *et al.*, 2019). Parece que la presión selectiva puede ser una dieta alta en LC-PUFA, pero el frío es un factor que también puede influir en este proceso al descubrirse en otros estudios una posible relación entre estas variantes y la tendencia a la obesidad (Huang *et al.*, 2019), que facilitaría mantener una temperatura corporal estable. Aunque por el momento no se puede determinar cuál de los dos, el frío o la dieta, fue el factor más complicado de superar en aquella época, sí que se puede decir que la selección de estas variantes en los genes *FADS* de los Inuit ha sido determinante en la supervivencia de esta población groenlandesa en unas condiciones tan difíciles. Este es un verdadero caso de adaptación de una población humana a su ambiente local.

b) Genes *PDE10A* y *BDKRB2* en los Bajau

La adaptación a la hipoxia ha sido muy estudiada en aquellas poblaciones que viven a miles de metros sobre el nivel del mar, como las del Tíbet o los Andes (ver Moore, 2017 para una revisión). Aun así, recientemente se ha descubierto que existe otra población que muestra una adaptación a la hipoxia viviendo a nivel del mar. En este caso, se va a comentar el caso de los Bajau, una población en la que la falta de oxígeno no viene inducida por la altura, sino por un factor cultural como es la actividad del buceo en apnea (Ilardo *et al.*, 2018).

El estudio de los Bajau, una población de la isla de Borneo (Malasia), demostró que ciertas variantes genéticas podían estar relacionadas con una mayor capacidad de aguantar la respiración durante el buceo en apnea (Ilardo *et al.*, 2018). Los Bajau son una población nómada cuya alimentación depende de que ciertos individuos pasen mucho tiempo recolectando su comida mediante el buceo, llegando a pasar varias horas al día debajo del agua (Schagatay *et al.*, 2011; Loganathan *et al.*, 2022). Desde hace mucho, han mantenido una reputación como magníficos buceadores, existiendo relatos en los que se narra su capacidad para bucear hasta 70 metros de profundidad sin equipamiento especializado (Ilardo *et al.*, 2018). Al parecer, esto no es una respuesta plástica a la costumbre del buceo, sino que tiene una base genética, ya que en los estudios que se han realizado en esta población se ha descubierto que poseen variantes de polimorfismos

en alta frecuencia en 2 genes: *BDKRB2* (codificante para un receptor de bradicina 2) y *PDE10A* (para fosfodiesterasa 10A), que parecen estar relacionados con su extraordinaria capacidad de buceo (Ilardo *et al.*, 2018, 2022).

El primero de ellos, el polimorfismo encontrado en el gen *BDKRB2*, se ha relacionado con un efecto vasoconstrictor durante el buceo (Ilardo *et al.*, 2018). El efecto que tiene este alelo durante la actividad del buceo permite que la sangre se redirija hacia órganos muy importantes en un periodo de apnea, como el cerebro y el corazón, y llegue en menor medida a las extremidades (Baranova *et al.*, 2017). Respecto al segundo polimorfismo, que se encontró en el gen *PDE10A*, se ha relacionado con una mayor liberación de eritrocitos en sangre durante el buceo. La enzima que codifica este gen tiene como función hidrolizar AMPc, un segundo mensajero esencial para la síntesis de la hormona tiroidea (**Fig. 4**). La variante que se encuentra en alta frecuencia en los Bajau, en cambio, reduce la expresión de este gen, por lo que se hidroliza menos AMPc y se sintetiza más hormona tiroidea. Se ha observado que ese aumento de los niveles de T3 y T4 está relacionado con un aumento de la eritropoyesis, y este mayor número de eritrocitos en sangre se va a acumular en el bazo, produciendo un aumento del tamaño de este órgano que es muy característico de la población Bajau. Por tanto, la consecuencia directa de este polimorfismo es un mayor depósito de eritrocitos del bazo que sale a la sangre durante el buceo gracias a la contracción de este órgano, de forma que aumenta el oxígeno en sangre y, consecuentemente, el tiempo durante el cual los Bajau pueden mantenerse en apnea (Ilardo *et al.*, 2018, 2022).

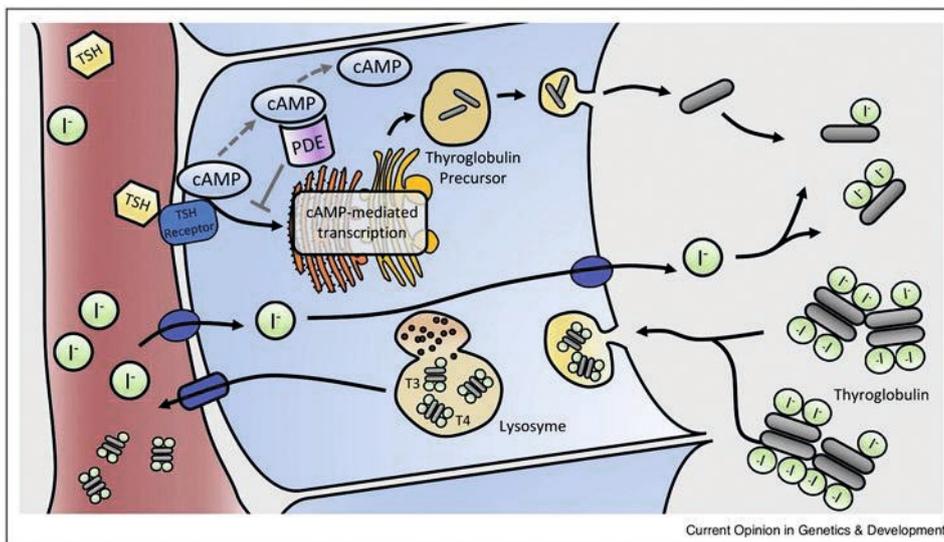


Figura 4. Función de la fosfodiesterasa 10 A en la síntesis de la hormona tiroidea. Tras la unión de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) a sus receptores, se desencadena la síntesis de tiroglobulina, un precursor de la hormona tiroidea, por una vía dependiente de AMPc. La fosfodiesterasa 10A tiene como función hidrolizar este 2º mensajero, de forma que su actuación reduce la síntesis de hormona tiroidea. El polimorfismo encontrado en alta frecuencia en los Bajau disminuye la expresión del gen *PDE10A*, reduciendo así la hidrólisis de AMPc y aumentando la producción de hormona tiroidea, muy relacionada con la eritropoyesis (Ilardo y Nielsen, 2018).

Por tanto, estos 2 polimorfismos, que reducen la expresión de los genes *PDE10A* y *BDKRB2*, parecen ser los relacionados con la capacidad que tienen los Bajau para pasarse varias horas al día bajo el agua, debido tanto a la mayor vasoconstricción refleja durante el buceo como al aumento de la liberación de eritrocitos por el bazo (Ilardo *et al.*, 2018). Este es un ejemplo muy bueno sobre la influencia que puede llegar a tener nuestra cultura en nuestros genes, un caso de coevolución genético-cultural típica de los humanos y tan importante a lo largo de nuestra historia reciente.

Conclusiones

La revisión de la bibliografía referida a las adaptaciones locales deja entrever el futuro prometedor que tiene esta rama de la ciencia, no solo en el campo de la genética sino en otros campos como puede ser la medicina personalizada (Ayuso *et al.*, 2021). Por el momento, la técnica que muestra una mayor proyección de futuro y que destaca entre las demás es la metodología GWAS, la cual ya ha proporcionado una gran cantidad de información en los últimos años. Aun así, queda claro que hace falta desarrollar técnicas que sean capaces de detectar aquellas marcas de selección menos evidentes en el genoma pero de gran importancia en nuestra evolución, como los barridos suaves y la adaptación poligénica.

Como una ilustración de algunas adaptaciones menos conocidas, se han nombrado los genes *FADS* de los Inuit y los genes *PDE10A* y *BDKRB2* de los Bajau. Sin embargo, existen muchos casos de variables adaptativas con grandes efectos en diversas poblaciones, que son realmente interesantes y que aún no son bien conocidos. Este campo de la genética todavía es muy joven y, si bien queda mucho por investigar, parece que va a ser responsable de hallazgos increíbles en las próximas décadas.

Referencias

- Ameur, A., Enroth, S., Johansson, Å., Zaboli, G., Igl, W. *et al.* 2012. Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: A human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids. *The American Journal of Human Genetics*, 90(5):809-820.
- Ayuso, P., García-Martín, E., Cornejo-García, J. A., Agúndez, J. A. G. y Ladero, J. M. 2021. Genetic variants of alcohol metabolizing enzymes and alcohol-related liver cirrhosis risk. *Journal of Personalized Medicine*, 11(5):409.
- Baranova, T. I., Berlov, D. N., Glotov, O. S., Korf, E. A., Minigalin, A. D. *et al.* 2017. Genetic determination of the vascular reactions in humans in response to the diving reflex. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 312(3):H622-H631.
- Buckley, M. T., Racimo, F., Allentoft, M. E., Jensen, M. K., Jonsson, A. *et al.* 2017. Selection in Europeans on fatty acid desaturases associated with dietary changes. *Molecular Biology and Evolution*, 34(6):1307-1318.
- Darwin, C. 1859. *The origin of species*. John Murray.
- Fan, S., Hansen, M. E. B., Lo, Y. y Tishkoff, S. A. 2016. Going global by adapting local: A review of recent human adaptation. *Science*, 354(6308):54-59.

- Flint, J. 2013. GWAS. *Current Biology*, 23(7):R265-R266.
- Fu, W. y Akey, J. M. (2013). Selection and adaptation in the human genome. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 14:467-489.
- Fumagalli, M., Moltke, I., Grarup, N., Racimo, F., Bjerregaard, P. *et al.* 2015. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*, 349(6254), 1343-1347.
- Harris, D. N., Ruczinski, I., Yanek, L. R., Becker, L. C., Becker, D. M. *et al.* 2019. Evolution of hominin polyunsaturated fatty acid metabolism: From Africa to the New World. *Genome Biology and Evolution*, 11(5):1417-1430.
- Hernandez, M. y Perry, G. H. 2021. Scanning the human genome for “signatures” of positive selection: Transformative opportunities and ethical obligations. *Evolutionary Anthropology*, 30(2):113-121.
- Huang, T., Wang, T., Heianza, Y., Wiggs, J., Sun, D. *et al.* 2019. Fish and marine fatty acids intakes, the FADS genotypes and long-term weight gain: A prospective cohort study. *BMJ Open*, 9(7):e022.
- Hudson, R. R., Kreitman, M. y Aguadé, M. 1987. A test of neutral molecular evolution based on nucleotide data. *Genetics*, 116(1):153-159.
- Ilardo, M., dos Santos, M. C. F., Grote Beverborg, N., Rajan, M., Said, M. A. *et al.* 2022. An erythropoietin-independent mechanism of erythrocytic precursor proliferation underlies hypoxia tolerance in sea nomads. *Frontiers in Physiology*, 12:760851.
- Ilardo, M., Moltke, I., Korneliussen, T. S., Cheng, J., Stern, A. J. *et al.* 2018. Physiological and genetic adaptations to diving in sea nomads. *Cell*, 173(3):569-580.
- Ilardo, M. y Nielsen, R. 2018. Human adaptation to extreme environmental conditions. *Current Opinion in Genetics and Development*, 53:77-82.
- Koletzko, B., Reischl, E., Tanjung, C., Gonzalez-Casanova, I., Ramakrishnan, U. *et al.* 2019. FADS1 and FADS2 polymorphisms modulate fatty acid metabolism and dietary impact on health. *Annual Review of Nutrition*, 39:21-44.
- Kondratyev, N. V., Alfimova, M. V., Golov, A. K. y Golimbet, V. E. 2021. Bench research informed by GWAS results. *Cells*, 10(11):3184.
- Lachance, J. y Tishkoff, S. A. 2013. Population genomics of human adaptation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 44:123-143.
- Loganathan, T., Chan, Z. X., Hassan, F., Ong, Z. L. y Majid, H. A. 2022. Undocumented: An examination of legal identity and education provision for children in Malaysia. *PLoS ONE*, 17(2):e02.
- Mathias, R. A., Sergeant, S., Ruczinski, I., Torgerson, D. G., Hugenschmidt, C. E. *et al.* 2011. The impact of FADS genetic variants on $\omega 6$ polyunsaturated fatty acid metabolism in African Americans. *BMC Genetics*, 12:50.
- Moore, L. G. 2017. Measuring high-altitude adaptation. *Journal of Applied Physiology*, 123(5):1371-1385.
- Rees, J. S., Castellano, S. y Andrés, A. M. 2020. The genomics of human local adaptation. *Trends in Genetics*, 36(6):415-428.
- Reynolds, L. M., Dutta, R., Seeds, M. C., Lake, K. N., Hallmark, B. *et al.* (2020). FADS genetic and metabolomic analyses identify the $\Delta 5$ desaturase (FADS1) step as a critical control point in the formation of biologically important lipids. *Scientific Reports*, 10(1):158.

- Ronald, J. y Akey, J. M. 2005. Genome-wide scans for loci under selection in humans. *Human Genomics*, 2(2):113-125.
- Sabeti, P. C., Reich, D. E., Higgins, J. M., Levine, H. Z., Richter, D. J. *et al.* 2002. Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure. *Nature*, 419(6909):832-837.
- Sabeti, P. C., Varilly, P., Fry, B., Lohmueller, J., Hostetter, E. *et al.* 2009. Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. *Nature*, 449(7164):913-918.
- Schagatay, E., Lodin-Sundstrom, A., y Abrahamsson, E. 2011. Underwater working times in two groups of traditional apnea divers in Asia: The Ama and the Bajau. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 41(1):27-30.
- Uffelmann, E., Huang, Q. Q., Munung, N. S., de Vries, J., Okada, Y. *et al.* 2021. Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*, 1:59.
- Wright, S. 1950. Genetical structure of populations. *Nature*, 166:247-249.

Modificación genética en cerdos destinados a xenotrasplante

Sofía Morán Zafrilla¹, Margarita M. Marqués^{2,3}, Yolanda Bayón²

1. Graduada en Biotecnología (promoción 2018-2022). Facultad de CC. Biológicas y Ambientales. Universidad de León. smorazoo@estudiantes.unileon.es

2. Dpto. de Producción Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de León. mmarm@unileon.es

3. Instituto de Desarrollo Ganadero y Sanidad Animal (INDEGSAL), Campus de Vegazana s/n, 24071 León. yolanda.bayon@unileon.es

Resumen

La escasez de órganos humanos para trasplante ha propiciado la búsqueda de otras alternativas, como la posibilidad de utilizar animales como donantes, lo que se conoce como xenotrasplante. El cerdo se ha convertido en la especie donante más prometedora tanto por su similitud anatómica y fisiológica con el ser humano, como por la disponibilidad de metodologías de modificación genética, que han permitido la obtención de modelos porcinos que permiten hacer frente a los riesgos del xenotrasplante. Estos riesgos están asociados con el rechazo inmunológico, la desregulación de la coagulación y la presencia de retrovirus endógenos porcinos. Aunque los resultados de los ensayos preclínicos en primates varían considerablemente, alcanzando diferentes tiempos de supervivencia en función del órgano trasplantado, la inactivación del gen que codifica el antígeno α -Gal ha resultado imprescindible para superar el rechazo hiperagudo, que es la primera y más drástica barrera inmunológica. Los hitos que se han logrado en los últimos años, incluyendo las pruebas clínicas recientes con seres humanos a los que se han realizado trasplantes de riñón o corazón de cerdos modificados genéticamente, acercan un paso más el traslado de los xenotrasplantes a la práctica clínica.

Palabras clave

antígeno α -Gal, CRISPR/Cas9, modificación genética, rechazo inmunológico, retrovirus endógenos porcinos.

Escasez de órganos humanos para trasplante

El trasplante entre individuos de la misma especie, o alotrasplante, está destinado a aquellos pacientes que sufren un daño irreversible en uno o varios de sus tejidos u órganos, siendo necesario para evitar su muerte o mejorar su calidad de vida. Sin embargo, la escasez global de órganos humanos disponibles es el principal factor limitante en estos trasplantes. La Fundación Internacional *Eurotransplant* registró 6803 trasplantes en el año 2021, a pesar de lo cual el número total de pacientes en lista de espera a final de año era de 13460 personas (Eurotransplant, 2022). Para hacer frente a esta grave situación, una de las alternativas que se ha propuesto es el xenotrasplante, es decir, la implantación en un receptor humano de células, tejidos u órganos procedentes de una fuente animal no humana (World Health Organization, 2011).

Idoneidad de la especie porcina como donante

Los primeros experimentos de xenotrasplantes en seres humanos se llevaron a cabo ya en el siglo XVII, con la transfusión de sangre de oveja (Aristiza-

bal et al., 2017). A lo largo del siglo pasado, se realizaron diversos ensayos con órganos de primates, dada la proximidad filogenética al hombre. En la **Figura 1**, se señalan, en una línea de tiempo, los principales ejemplos de xenotrasplantes en humanos realizados hasta finales del siglo XX.

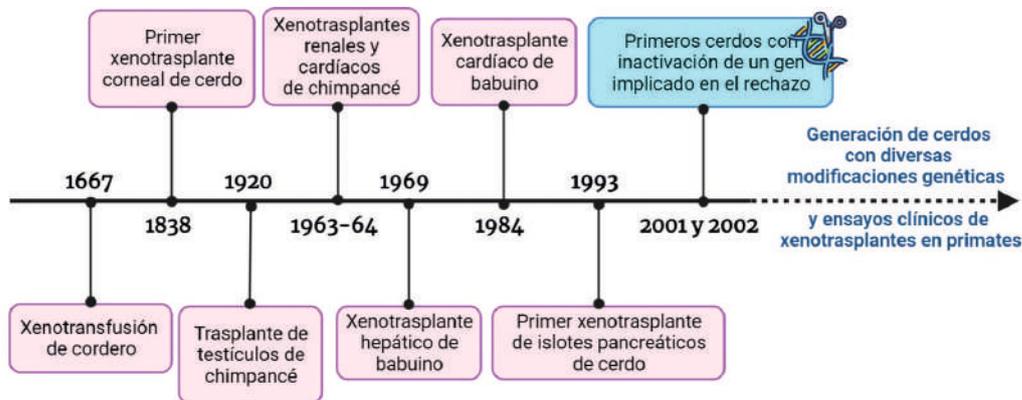


Figura 1. Línea de tiempo de xenotrasplantes a la especie humana hasta finales del siglo XX. Elaborada con Biorender.com a partir de los datos de Aristizabal *et al.* (2017).

Sin embargo, tras el fracaso de los ensayos utilizando primates como donantes, son varios los aspectos que han hecho del cerdo la especie donante más prometedora, como la similitud anatómica y fisiológica con el ser humano, y el alto desarrollo de metodologías de modificación genética; además de presentar menores implicaciones éticas que los primates (Cooper *et al.*, 2015). A finales del siglo XX, gracias a los avances metodológicos, tuvo lugar el primer hito: la obtención de cerdos en los que se había inactivado el gen *GGTA1*, que codifica el antígeno determinante de la primera reacción de rechazo de un xenoinjerto (**Figura 1**). A partir de entonces, en apenas dos décadas ha tenido lugar el desarrollo en la especie porcina de modelos cada vez más complejos, con múltiples modificaciones genéticas, destinados a prevenir el rechazo.

Metodologías para la generación de cerdos destinados a xenotrasplante

La combinación de las metodologías de modificación genética con la transferencia nuclear es fundamental para la obtención de cerdos adecuados para xenotrasplante. La transferencia nuclear de células somáticas (SCNT, *somatic cell nuclear transfer*) implica transferir el núcleo de una célula somática a un oocito enucleado, produciéndose la reprogramación epigenética de la célula donante y generándose un nuevo embrión, que es transferido a una hembra receptora pseudogestante en la que tendrá lugar la gestación (Polejaeva, 2021). Los fibroblastos fetales porcinos son las células más utilizadas como donantes de núcleo (Ouyang *et al.*, 2021); estas células se pueden modificar genéticamente en cultivo para, posteriormente, generar animales modificados genéticamente mediante SCNT.

En las células somáticas se pueden realizar modificaciones dirigidas a genes específicos mediante *gene targeting*, una tecnología que se basa en el meca-

nismo de recombinación homóloga. Los primeros ejemplos en cerdos se obtuvieron en el año 2002, inactivándose el gen *GGTA1*, para obtener cerdos *knockout* o KO (**Figura 2**) (Dai *et al.*, 2002; Lai *et al.*, 2002).



Figura 2. Cerdos con un alelo del gen *GGTA1* inactivado destinados a xenotrasplante, obtenidos mediante *gene targeting* en fibroblastos fetales porcinos (Dai *et al.*, 2002).

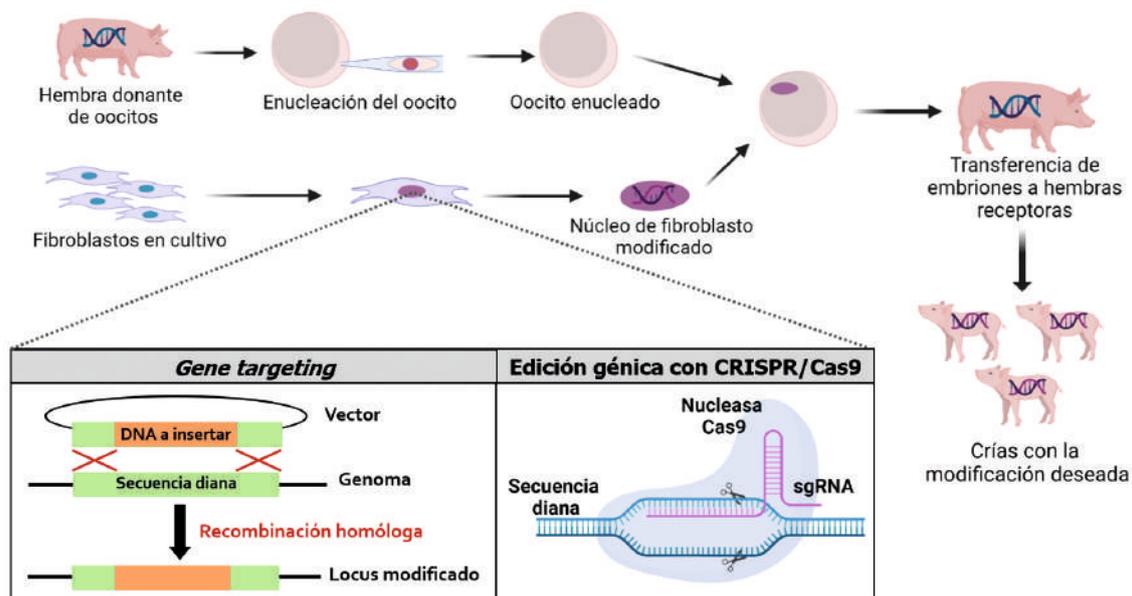


Figura 3. Esquema general para la obtención de cerdos con modificaciones genéticas precisas, mediante transferencia nuclear de células somáticas (SCNT) combinada con *gene targeting* o edición génica. Elaborada con Biorender.com.

No obstante, actualmente existen otras estrategias más eficientes, destacando el sistema de edición génica CRISPR/Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Cas9 nuclease*). Este sistema utiliza una endonucleasa (Cas9) que se une a secuencias específicas preseleccionadas en los genes de interés, para lo

cual es necesario diseñar un RNA de unos 20 nucleótidos que le sirva de guía (sgRNA, *guide RNA*). La nucleasa Cas9 genera cortes de doble hebra en el DNA que, cuando son reparados por el mecanismo celular de unión de extremos no homólogos, pueden originar pequeñas inserciones o deleciones que provocan la inactivación del gen diana (Dmochewitz y Wolf, 2015). En otros casos, tiene lugar la reparación dirigida por homología, lo que requiere introducir en la célula secuencias de DNA exógeno homólogas que serán utilizadas como molde (Perleberg et al., 2018). Las herramientas de edición génica se pueden aplicar tanto directamente en cigotos, como en células somáticas en combinación con SCNT, para generar animales con modificaciones genéticas complejas (Klinger y Schnieke, 2021), tal y como se representa en la **Figura 3**.

Estrategias para hacer frente a los riesgos de los xenotrasplantes

El principal riesgo en los trasplantes es el rechazo, situación en la cual el injerto es reconocido como extraño por el receptor y resulta atacado por su sistema inmune. En el caso de los xenotrasplantes, el rechazo es más acusado por las incompatibilidades moleculares entre ambas especies, tanto a nivel del sistema inmunológico como de la cascada de coagulación. Las reacciones que tienen lugar corresponden a varios tipos de rechazo que están interrelacionados y pueden solaparse: en los primeros minutos u horas, se produce el rechazo hiperagudo; si es superado, semanas o meses después ocurre el rechazo humoral o vascular agudo, que se solapa con el rechazo celular; finalmente, puede sufrir rechazo crónico, meses o incluso años después. De este último apenas se tiene información, pero se cree que sería más acusado que en los alotrasplantes.

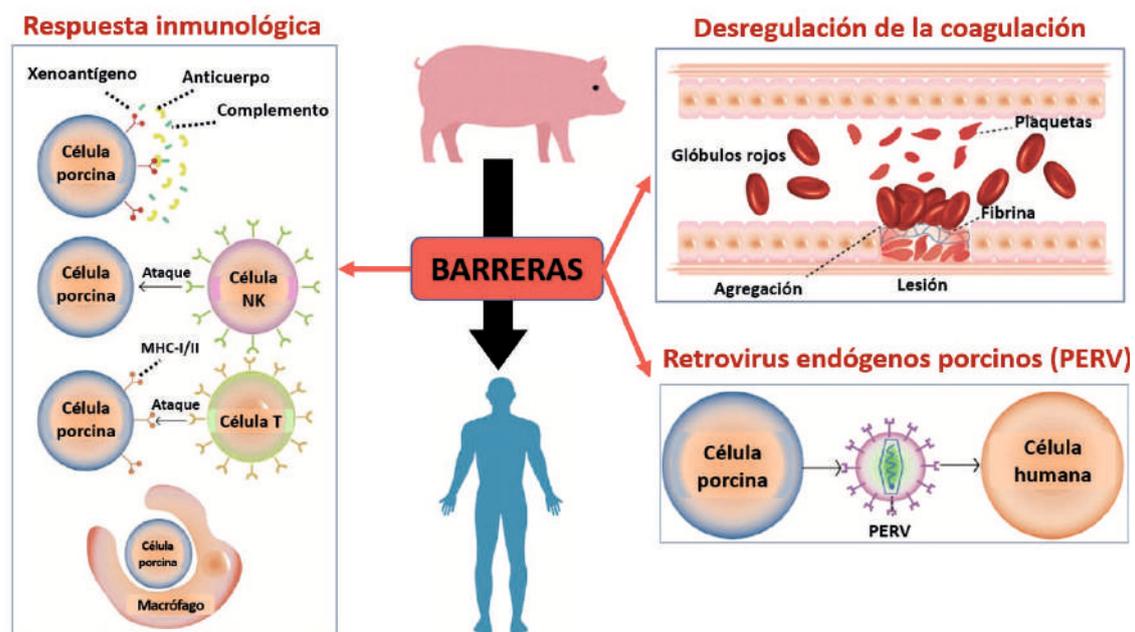


Figura 4. Barreras a superar en el xenotrasplante de cerdo a primate/ser humano para que el xenoinjerto no sea rechazado y alcance la supervivencia a largo plazo. Adaptada de Niu *et al.* (2021).

Otro aspecto clave por el que se ha cuestionado la seguridad de los xenotrasplantes de cerdo al hombre es por la posibilidad de transmisión a la población humana de agentes patógenos del cerdo. En este sentido, la principal preocupación se centra en los retrovirus endógenos porcinos (PERV, *porcine endogenous retrovirus*). La superación de todas estas barreras, que se representan de forma esquemática en la **Figura 4**, es el objetivo de las modificaciones genéticas realizadas en estos animales. A continuación, se comentan las principales estrategias llevadas a cabo.

Supresión del xenoantígeno α -Gal

El rechazo hiperagudo se produce porque anticuerpos preformados del receptor reconocen un antígeno del cerdo llamado α -Gal (galactosa- α -1,3-galactosa), producido por la enzima codificada por el gen *GGTA1*. A diferencia del cerdo, los monos del Viejo Mundo (como los babuinos y los macacos) y los seres humanos no sintetizan esta enzima, pero poseen anticuerpos anti- α -Gal generados durante la etapa neonatal por exposición a antígenos de bacterias del intestino que sí la expresan. El reconocimiento del antígeno α -Gal por los anticuerpos preexistentes (**Fig. 5A**) provoca la activación del sistema del complemento (Meier *et al.*, 2018). Como resultado, la destrucción de la barrera endotelial permite la infiltración de células inmunitarias, y se estimula la cascada de coagulación y la respuesta inflamatoria (Stevens, 2018). De este modo, el rechazo se manifiesta con trombosis, edema y hemorragias, provocando el fracaso del trasplante (**Figura 5C-D**).

La inactivación del gen *GGTA1*, responsable de la producción del xenoantígeno α -Gal, es clave para evitar el rechazo hiperagudo. En 2001, se generaron los primeros cerdos *knockout* heterocigóticos para el gen *GGTA1* (*GGTA1* KO o GTKO; Dai *et al.*, 2002; Lai *et al.*, 2002) y, un año después, se obtuvieron los homocigóticos (Phelps *et al.*, 2003).

Supresión de otros xenoantígenos

Otros antígenos del cerdo son también reconocidos por anticuerpos del receptor y causan el rechazo humoral o vascular agudo, activando también la cascada del complemento (**Fig. 5B**). Estos xenoantígenos son el ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc) y el glicano SDa, producidos, respectivamente, por la enzima codificada por el gen *CMAH* y la enzima codificada por el gen *B4GALNT2*. La inactivación de esos genes en el cerdo ayuda a prevenir este tipo de rechazo.

Expresión de proteínas humanas reguladoras del complemento

Las proteínas reguladoras del complemento (CRP, *complement regulatory protein*) del cerdo no son efectivas a la hora de proteger a las células endoteliales porcinas del xenoinjerto frente al daño producido por el sistema del complemento del receptor. La introducción en el cerdo de genes que codifican CRPs humanas, como CD46, CD55 y CD59, puede atenuar la activación de la cascada del complemento y prolongar la supervivencia (Burdorf *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2018).

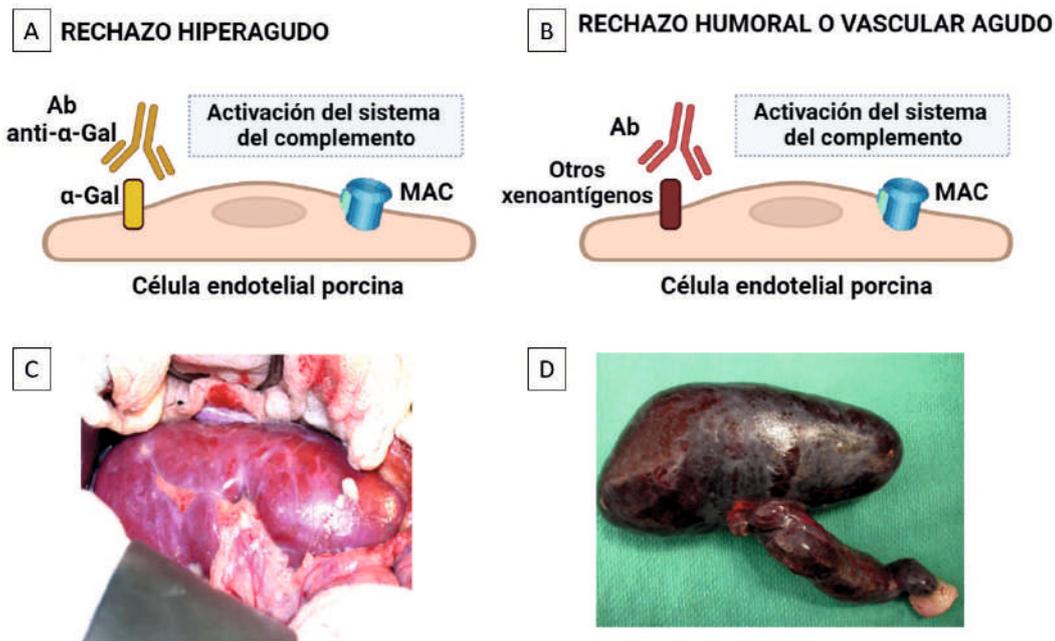


Figura 5. Rechazo hiperagudo (A) y rechazo humoral o vascular agudo (B). El reconocimiento de los antígenos del cerdo por los anticuerpos del receptor del xenoinjerto provoca la activación del sistema del complemento, formándose complejos de ataque a membrana (MAC), que a su vez conducen a la lisis de las células endoteliales. Elaborada con BioRender.com. (C-D) Riñón de un cerdo sin modificaciones genéticas trasplantado a un babuino inmediatamente después del trasplante (C) y 10 minutos después, presentando características típicas del rechazo hiperagudo (D). Fotos tomadas de Cooper *et al.* (2016).

Inhibición de la respuesta inmunitaria celular

Para inhibir la fagocitosis de las células porcinas por macrófagos, se ha propuesto, por ejemplo, expresar en el cerdo la proteína CD47 humana (hCD47), de modo que la interacción CD47-SIRP- α tenga un efecto inhibitorio sobre los macrófagos del primate (Ide *et al.*, 2007). También se ha tratado de prevenir la citotoxicidad por células NK introduciendo en el cerdo el gen *HLA-E*, que codifica para una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad MHC-I (Maeda *et al.*, 2013). Por último, la citotoxicidad por linfocitos T se puede contrarrestar expresando en el cerdo la proteína de fusión CTLA4-Ig, que bloquea la vía de coestimulación CD28-CD80/86, necesaria para la activación completa de las células T (Wang *et al.*, 2015).

Expresión de proteínas humanas reguladoras de la coagulación/inflamación

Las proteínas del cerdo que participan en la retroalimentación positiva y negativa de la cascada de coagulación no son capaces de ejercer correctamente su función sobre las proteínas de coagulación humanas (Stevens, 2018). Esta desregulación de la coagulación supone una importante barrera para los xenotrasplantes y se manifiesta con una microangiopatía trombótica y una coagulación intravascular

diseminada que amenazan la vida del receptor, ya que se ocluyen los vasos sanguíneos produciéndose hipoxia, daño tisular y necrosis (Cowan y Robson, 2015). Se ha intentado contrarrestar con la expresión de proteínas humanas con función anticoagulante/antitrombótica, como hCD39, hCD73, trombomodulina humana (hTBM), TFPI humano (hTFPI) y EPCR humano (hEPCR) (Wolf *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2020).

Inactivación de los retrovirus endógenos porcinos

Los retrovirus endógenos (PERV, *porcine endogenous retrovirus*) se encuentran en múltiples copias en el genoma del cerdo en forma inactiva (provirus) (Denner, 2021). El posible riesgo sería que los PERV presentes en el xenoinjerto pudieran activarse y volverse patogénicos para el receptor (Denner, 2018). Aún no está claro si pueden suponer un riesgo real, ya que, aunque se ha demostrado que pueden infectar células humanas *in vitro* (Patience *et al.*, 1997), no se ha demostrado la infección *in vivo*. No obstante, esta barrera ya se ha superado gracias a la edición génica, que en 2017 hizo posible la generación de animales donde todas las secuencias virales se encuentran inactivadas (Niu *et al.*, 2017).

Tabla 1. Principales modificaciones genéticas en cerdo para prevenir los riesgos derivados del xenotrasplante.

Modificación	Inhibición
Supresión de xenoantígenos	
Inactivación del gen <i>GGTA1</i> (<i>GGTA1</i> KO)	Rechazo hiperagudo
Inactivación del gen <i>CMAH</i> (<i>CMAH</i> KO)	Rechazo vascular agudo
Inactivación del gen <i>B4GALNT2</i> (<i>B4GALNT2</i> KO)	Rechazo vascular agudo
Expresión de proteínas humanas reguladoras del complemento	
hCD46	Activación del complemento
hCD55	Activación del complemento
hCD59	Activación del complemento
Inhibición de la respuesta inmunitaria celular	
Expresión de hCD47	Fagocitosis por macrófagos
Expresión de HLA-E	Citotoxicidad de células NK
Expresión de hCTLA4-Ig o de LEA29Y	Activación de células T
Inactivación del SLA-I o expresión de CIITA-DN	Respuesta de células T
Expresión de proteínas humanas reguladoras de la coagulación/inflamación	
hCD39 y hCD73	Coagulación e inflamación
hTBM	Coagulación
hTFPI	Coagulación
hEPCR	Coagulación
hHO-1 y hA20	Apoptosis e inflamación
Inactivación de vWF	Activación plaquetaria
Inactivación de los retrovirus endógenos porcinos (PERV)	
PERV KO	Reducir el posible riesgo de los PERV

En la **Tabla 1** se recogen las principales modificaciones realizadas en el cerdo que se han detallado en este apartado.

Optimización de un modelo porcino de xenotrasplante

Lo expuesto anteriormente indica que los órganos de cerdo con mayor potencial clínico serían aquellos que reúnan múltiples modificaciones genéticas que permitan superar las diferentes barreras, siendo imprescindible la inactivación del gen que codifica el xenoantígeno α -Gal. La modificación del genoma más compleja descrita hasta ahora fue la realizada por Yue *et al.* (2021). Estos cerdos reúnen un total de 42 modificaciones y se obtuvieron mediante dos rondas consecutivas de edición génica y clonación. Las modificaciones incluyen la supresión de xenoantígenos, la expresión de proteínas humanas y la inactivación de todas las secuencias de los retrovirus endógenos presentes en su genoma. Sin embargo, aún será necesario identificar cuáles son las modificaciones concretas más adecuadas en función del órgano que se pretenda trasplantar.

Resultados de los ensayos preclínicos en primates

Como paso previo imprescindible a los ensayos clínicos en seres humanos, es necesario realizar xenotrasplantes en modelos animales. Los receptores que más se han utilizado son babuinos (*Papio spp.*), el mono Rhesus (*Macaca mulatta*) y el macaco cangrejero (*Macaca fascicularis*) (**Fig. 6A**). Hasta ahora, los mejores tiempos de supervivencia se han obtenido en xenotrasplantes de islotes pancreáticos, riñón y corazón. De hecho, el mayor éxito se ha producido en corazón, órgano con el que se ha llegado a alcanzar una supervivencia de 945 días (Mohiuddin *et al.*, 2016) utilizando cerdos GTKO/hCD46/hTBM. El corazón del cerdo se implantó en el abdomen del receptor sin retirar el corazón del primate (trasplante heterotópico). En cambio, la máxima supervivencia alcanzada en xenotrasplante ortotópico de corazón, es decir, reemplazando el corazón del receptor por el corazón del cerdo, ha sido de 195 días, usando también corazones GTKO/hCD46/hTBM (Längin *et al.*, 2018). En comparación con el resto de órganos, el xenotrasplante de hígado o pulmón origina muchas más complicaciones, fundamentalmente debido a trastornos severos de la coagulación (Hryhorowicz *et al.*, 2020). Ha de tenerse en cuenta que, además del tipo de modificación genética del donante, el éxito de estos ensayos depende de múltiples factores, como la estabilidad y niveles de expresión de los transgenes, el órgano trasplantado, la especie receptora, o la terapia inmunosupresora a la que se somete al receptor (Fischer y Schnieke, 2022). En la **Figura 6B**, se han recogido los tiempos de supervivencia máximos alcanzados en ensayos preclínicos en primates para las células y órganos más estudiados.

Últimos avances: primeras pruebas clínicas en seres humanos

Aunque no existen aún protocolos establecidos, de forma excepcional ya se han llevado a cabo en Estados Unidos xenotrasplantes de órganos de cerdo modificado genéticamente a seres humanos. Los primeros fueron xenotrasplantes de riñón que se realizaron a personas en situación de muerte cerebral a finales del 2021. En un caso, se trasplantó un riñón GTKO a dos personas (Montgomery *et al.*, 2022)

y, en el otro, ambos riñones de un cerdo con 10 modificaciones genéticas (Porrett *et al.*, 2022). Es de destacar que en ninguna de las dos intervenciones hubo signos de rechazo hiperagudo. No obstante, el ensayo clínico que ha alcanzado mayor notoriedad fue aquel realizado en enero de 2022, cuando se trasplantó por primera vez un corazón con 10 modificaciones genéticas a un paciente vivo (Griffith *et al.*, 2022). El órgano trasplantado se mantuvo funcional y sin síntomas de rechazo hasta el día 49, cuando se produjo un repentino fallo cardíaco, aunque la autopsia reveló que las alteraciones del órgano no parecían relacionadas con fenómenos de rechazo.

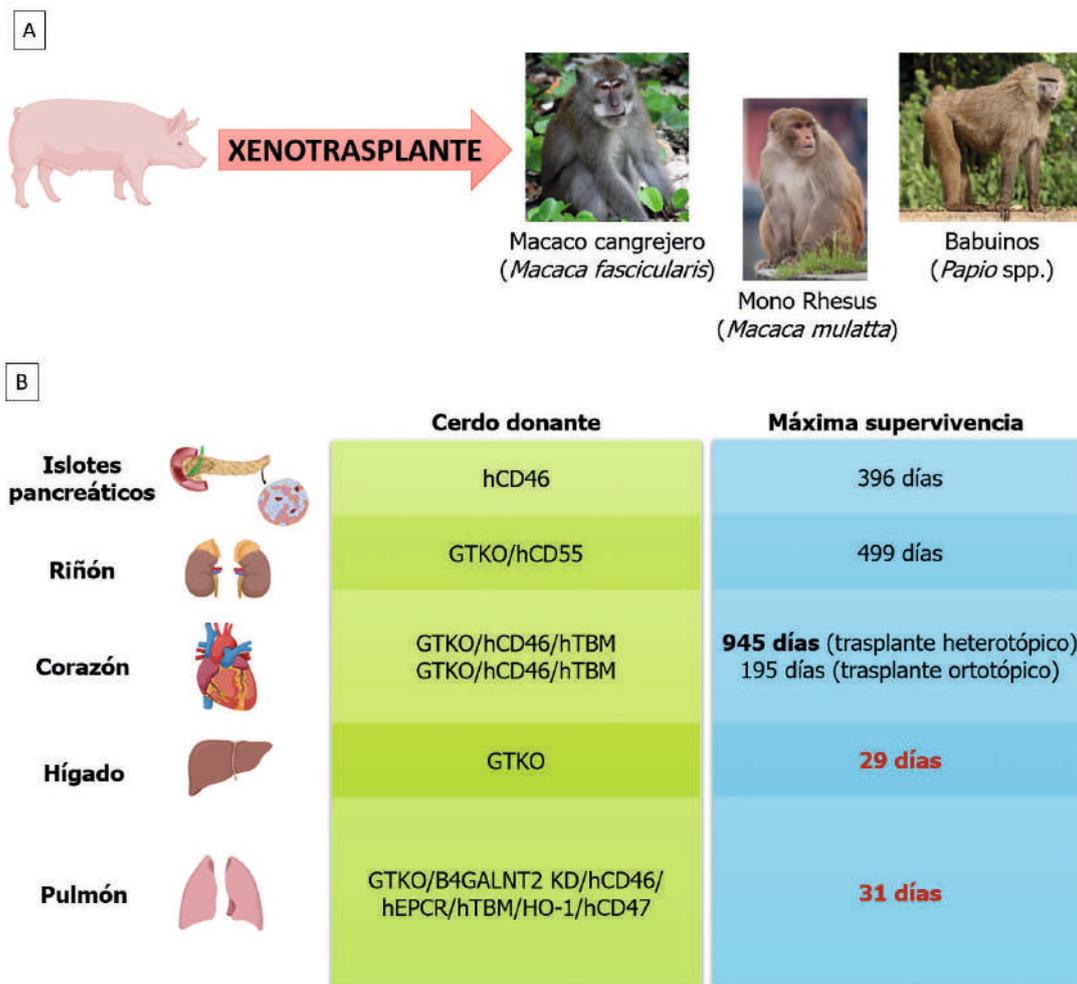


Figura 6. Ensayos preclínicos de xenotrasplante. **A)** Especies de primates más utilizadas como receptores. **B)** Máximos tiempos de supervivencia alcanzados en ensayos preclínicos en primates, indicando las modificaciones que presentaba el cerdo donante.

Consideraciones finales

La idea de trasplantar órganos de cerdos modificados genéticamente, ha dado pie a diversas cuestiones éticas, como aquellas relacionadas con el sacrificio de animales para beneficio humano, el acceso equitativo a un xenotrasplante o las consecuencias que este pueda tener en la identidad de la persona. Estos aspectos éticos, junto a los aspectos técnicos, hacen necesaria una regulación in-

ternacional. De hecho, la Organización Mundial de la Salud, la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos ya han desarrollado algunas directrices al respecto. Finalmente, es necesario mencionar que, de manera simultánea a los avances en el campo de los xenotrasplantes, diferentes equipos de investigación se están centrando en el desarrollo de otras estrategias. Entre ellas podemos citar el uso de dispositivos mecánicos implantables, la medicina regenerativa basada en células troncales pluripotentes, la ingeniería de tejidos o las quimeras interespecie (Mou *et al.*, 2015). El avance de esas investigaciones, junto con el futuro traslado de los xenotrasplantes a la práctica clínica, mantienen la esperanza de paliar la grave situación de la escasez de órganos para mejorar la calidad de vida de miles de personas en todo el mundo.

Referencias

- Aristizabal, A. M., Caicedo, L. A., Martínez, J. M., Moreno, M. *et al.* 2017. Xenotrasplantes, una realidad cercana en la práctica clínica: revisión de la literatura. *Cirugía Española*, 95(2):62-72.
- Burdorf, L., Stoddard, T., Zhang, T., Rybak, E. *et al.* 2014. Expression of human CD46 modulates inflammation associated with GalTKO lung xenograft injury. *American Journal of Transplantation*, 14(5):1084-1095.
- Cooper, D. K. C., Ekser, B. y Tector, A. J. 2015. A brief history of clinical xenotransplantation. *International Journal of Surgery*, 23:205-210.
- Cooper, D. K. C., Ezzelarab, M. B., Hara, H., Iwase, H. *et al.* 2016. The pathobiology of pig-to-primate xenotransplantation: a historical review. *Xenotransplantation*, 23(2):83-105.
- Cowan, P. J. y Robson, S. C. 2015. Progress towards overcoming coagulopathy and hemostatic dysfunction associated with xenotransplantation. *International Journal of Surgery*, 23:296-300.
- Dai, Y., Vaught, T. D., Boone, J., Chen, S. H. *et al.* 2002. Targeted disruption of the $\alpha 1$, 3-galactosyltransferase gene in cloned pigs. *Nature Biotechnology*, 20(3):251-255.
- Denner, J. 2018. Why was PERV not transmitted during preclinical and clinical xenotransplantation trials and after inoculation of animals? *Retrovirology*, 15(1):28.
- Denner, J. 2021. Porcine endogenous retroviruses and xenotransplantation. *Viruses*, 13(11):2156.
- Dmochewitz, M. y Wolf, E. 2015. Genetic engineering of pigs for the creation of translational models of human pathologies. *Animal Frontiers*, 5(1):50-56.
- Eurotransplant. 2022. Eurotransplant - Statistics. Disponible en: <https://statistics.eurotransplant.org/> (Accedido: 29 de enero de 2022).
- Fischer, K. y Schnieke, A. 2022. Xenotransplantation becoming reality. *Transgenic Research*, 31(3):391-398.
- Griffith, B. P., Goerlich, C. E., Singh, A. K., Rothblatt, M. *et al.* 2022. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. *New England Journal of Medicine*, 387(1):35-44.
- Hryhorowicz, M., Lipiński, D., Hryhorowicz, S., Nowak-Terpiłowska, A. *et al.* 2020. Application of genetically engineered pigs in biomedical research. *Genes*, 11(6):670.

- Ide, K., Wang, H., Tahara, H., Liu, J. *et al.* 2007. Role for CD47-SIRP α signaling in xenograft rejection by macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(12):5062-5066.
- Klinger, B. y Schnieke, A. 2021. Twenty-five years after Dolly: How far have we come? *Reproduction*, 162(1):F1-F10.
- Lai, L., Kolber-Simonds, D., Park, K., Cheong, H. *et al.* 2002. Production of knockout pigs by nuclear transfer cloning. *Science*, 295:1089-1092.
- Längin, M., Mayr, T., Reichart, B., Michel, S. *et al.* 2018. Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature*, 564(7736):430-433.
- Liu, F., Liu, J., Yuan, Z., Qing, Y. *et al.* 2018. Generation of GTKO diannan miniature pig expressing human complementary regulator proteins hCD55 and hCD59 via T2A peptide-based bicistronic vectors and SCNT. *Molecular Biotechnology*, 60(8):550-562.
- Lu, T., Yang, B., Wang, R. y Qin, C. 2020. Xenotransplantation: Current status in preclinical research. *Frontiers in Immunology*, 10:3060.
- Maeda, A., Kawamura, T., Ueno, T., Usui, N. *et al.* 2013. The suppression of inflammatory macrophage-mediated cytotoxicity and proinflammatory cytokine production by transgenic expression of HLA-E. *Transplant Immunology*, 29(1-4):76-81.
- Meier, R. P. H., Muller, Y. D., Balaphas, A., Morel, P. *et al.* 2018. Xenotransplantation: back to the future?. *Transplant International*, 31(5):465-477.
- Mohiuddin, M. M., Singh, A. K., Corcoran, P. C., Thomas, M. L. *et al.* 2016. Chimeric 2C10R4 anti-CD40 antibody therapy is critical for long-term survival of GTKO. hCD46.hTBM pig-to-primate cardiac xenograft. *Nature Communications*, 7:11138.
- Montgomery, R. A., Stern, J. M., Lonze, B. E., Tatapudi, V. S. *et al.* 2022. Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation. *New England Journal of Medicine*, 386(20):1889-1898.
- Mou, L., Chen, F., Dai, Y., Cai, Z. *et al.* 2015. Potential alternative approaches to xenotransplantation. *International Journal of Surgery*, 23:322-326.
- Niu, D., Ma, X., Yuan, T., Niu, Y. *et al.* 2021. Porcine genome engineering for xenotransplantation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 168:229-245.
- Niu, D., Wei, H.-J., Lin, L., George, H. *et al.* 2017. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science*, 357(6357):1303-1307.
- Ouyang, H., Han, J. y Huang, Y. 2021. Pig Cloning Using Somatic Cell Nuclear Transfer. (En Hu, K. ed.) *Nuclear Reprogramming: Methods and Protocols*. New York: Humana, pp. 1-18.
- Patience, C., Takeuchi, Y. y Weiss, R. 1997. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature Medicine*, 3:282-286.
- Perleberg, C., Kind, A. y Schnieke, A. 2018. Genetically engineered pigs as models for human disease. *Disease Models and Mechanisms*, 11(1):dmm030783.
- Phelps, C. J., Koike, C., Vaught, T. D., Boone, J. *et al.* 2003. Production of α 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. *Science*, 299(5605):411-414.
- Polejaeva, I. 2021. Generation of genetically engineered livestock using somatic cell nuclear transfer. *Reproduction*, 162(1):F11-F22.
- Porrett, P. M., Orandi, B. J., Kumar, V., Houpp, J. *et al.* 2022. First clinical-grade porcine

- kidney xenotransplant using a human decedent model. *American Journal of Transplantation*, 22(4):1037-1053.
- Stevens, S. 2018. Xenotransplantation. (En Tsoufias, G. ed.) *Organ Donation and Transplantation - Current Status and Future Challenges*. London: IntechOpen, pp. 331-351.
- Wang, Y., Yang, H.-Q., Jiang, W., Fan, N.-N. *et al.* 2015. Transgenic expression of human cytotoxic T-lymphocyte associated antigen4-Immunoglobulin (hCTLA4Ig) by porcine skin for xenogeneic skin grafting. *Transgenic Research*, 24(2):199-211.
- Wolf, E., Kemter, E., Klymiuk, N. y Reichart, B. 2019. Genetically modified pigs as donors of cells, tissues, and organs for xenotransplantation. *Animal Frontiers*, 9(3):13-20.
- World Health Organization. 2011. Second WHO global consultation on regulatory requirements for xenotransplantation clinical trials: October 17-19 2011, Switzerland: World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341817> (Accedido: 13 de junio de 2022).
- Yue, Y., Xu, W., Kan, Y., Zhao, H. Y. *et al.* 2021. Extensive germline genome engineering in pigs. *Nature Biomedical Engineering*, 5(2):134-143.

SIGUIENDO LA PISTA

Aplicación de la herramienta de edición genética CRISPR-Cas9 para la generación de grandes deleciones en el genoma de *Streptomyces rimosus*

Carmen Díez Acedo¹ ; Alen Pšeničnik² ; Hrvoje Petković³

Facultad de C.C. Biológicas y Ambientales. Universidad de León. Graduada de Biotecnología (promoción 2018-2022). Departamento de “Food biotechnology”, Universidad de Ljubljana (Eslovenia).

1. cdiezo3@estudiantes.unileon.es ; 2. alen.psenicnik@bf.uni-lj.si;

3. hrvoje.petkovic@bf.uni-lj.si

Resumen

Mediante la aplicación de la técnica de CRISPR-Cas9 se ha conseguido la deleción de fragmentos de ADN de 245 kpb a 450 kpb del cromosoma de la cepa productora de oxitetraciclina, *Streptomyces rimosus* ATCC 10970. Estas deleciones afectaron a la misma región de un extremo del cromosoma que, según el análisis bioinformático, contiene varios agrupamientos genéticos que codifican para enzimas implicadas en la biosíntesis de metabolitos secundarios. La generación de grandes deleciones en esta parte del cromosoma de *S. rimosus* probablemente hará que las cepas modificadas sean más robustas, reduciendo de esta forma la inestabilidad morfológica y genética. Para ello, mediante diferentes procedimientos de clonación se ensamblaron 3 construcciones en *Escherichia coli* de plásmidos que contenían la maquinaria CRISPR-Cas9, para posteriormente ser introducidas independientemente en *S. rimosus* usando técnicas de conjugación, para conseguir las deleciones correspondientes. A pesar de las grandes deleciones generadas, los clones modificados de *S. rimosus* seguían manteniendo la morfología de la cepa original de referencia, pudiendo representar atractivas factorías de células microbianas para la producción de diferentes metabolitos.

Palabras clave

Antibióticos, CRISPR-Cas9, grandes deleciones, *Streptomyces*.

Introducción

Género *Streptomyces*

El género *Streptomyces* pertenece a la familia *Streptomycetaceae*. Esta familia pertenece al filo *Actinobacteria* y en el orden recientemente renombrado *Streptomycetales* (Kämpfer, 2015). El género *Streptomyces* es el único miembro de la familia *Streptomycetaceae* (Hasani *et al.*, 2014), con bacterias Gram-positivas con un alto valor de G+C en genoma (aproximadamente 70 %) y capaces de crecer en ambientes aeróbicos. Las especies de *Streptomyces* son bacterias quimioorganotróficas y filamentosas que se encuentran en los mismos hábitats que un amplio rango de hongos, y presentan una similitud morfológica macroscópica con estos últimos (Hasani *et al.*, 2014).

Los representantes de *Streptomyces* son los principales productores de metabolitos secundarios, actuando estos en muchos casos como agentes antibac-

terianos, antifúngicos, antivirales, antiparasitarios, antitumorales o inmunosupresores (Bekiesch *et al.*, 2016); sus miembros se caracterizan por poseer un gran cromosoma lineal de un tamaño aproximado entre 8-10 mega-pares de bases (Mpb), y parte de su información genética está codificada en plásmidos lineales o circulares (Gravius *et al.*, 1994).

Streptomyces rimosus

Streptomyces rimosus ATCC 10970 es una actinobacteria filamentosa utilizada para la producción del antibiótico oxitetraciclina. *S. rimosus* tiene un gran cromosoma lineal con numerosos agrupamientos genéticos largos repetidos, y un único plásmido lineal gigante. El cromosoma de *S. rimosus* tiene una organización genética compleja con una región central de genes conservados flanqueada por brazos cromosómicos variables. El cromosoma de *S. rimosus* ATCC 10970 tiene un tamaño aproximado de 8,6 Mpb, y un 72 % de G+C en su DNA (Petković *et al.*, 2006).

Grandes deleciones del genoma

Las deleciones del genoma de ciertas bacterias pueden incidir en la reducción de la carga metabólica bacteriana, incrementándose de esta forma la producción de metabolitos secundarios, como se ha descrito en el caso de *S. rimosus* y el antibiótico oxitetraciclina (Bu *et al.*, 2020). El cromosoma de *S. rimosus* presenta una región central (*core*), donde se encuentran los genes esenciales para las funciones básicas para la viabilidad bacteriana y los brazos izquierdo y derecho donde se encuentran, entre otros, los agrupamientos genéticos prescindibles (Bu *et al.*, 2019). En los extremos de los brazos se pueden encontrar los agrupamientos (*clusters*) genéticos de biosíntesis (BGCs), encargados de la síntesis de antibióticos u otros metabolitos secundarios.

CRISPR-Cas9

Las bacterias presentan en muchos casos sistemas de inmunidad innato (enzimas de restricción) descrito hace medio siglo, y adaptativo basado en el recientemente descrito sistema CRISPR-Cas9. Este último protege a las bacterias/arqueas del acceso de ácidos nucleicos extraños, que pudiera recombinar con el propio (Zhang, 2019). El proceso de actuación de este sistema se divide en 3 pasos:

- Adaptación: se produce la infección del virus, que introduce su material genético. Este material es detectado y algunas proteínas del sistema CRISPR lo integran en el genoma del procarionta.
- Expresión: cuando se produce una nueva infección, la secuencia CRISPR se expresa.
- Interferencia: si se detecta material genético extraño, es eliminado y cortado por las nucleasas Cas9.

CRISPR-Cas9 como técnica de edición genética

Lo que realmente nos interesa del sistema CRISPR-Cas9 es su capacidad

de edición; para ello es necesaria la nucleasa Cas9, que escinde las dos cadenas de DNA, y el RNA guía, que dirige a la enzima al punto de corte deseado. Modificando la secuencia del RNA guía, y haciéndola complementaria al del genoma del procarionta, se pueden realizar diferentes procesos de edición (Thurtle-Schmidt y Lo, 2018).

Una vez realizado el corte en la doble hebra, se lleva a cabo el proceso de reparación, que puede ser mediante (i) una recombinación homóloga, en la cual se incluyen las regiones de homología UP y DOWN en el plásmido, para que el DNA se repare de forma correcta, o (ii) por recombinación no homóloga, que no usa molde y, por tanto, se repara al azar produciendo inserciones y deleciones.

Este trabajo fue desarrollado durante mi estancia en la Universidad de Ljubljana (Eslovenia), bajo la supervisión y dirección del Profesor Hrvoje Petković, director del Departamento de biotecnología alimentaria (*food Biotechnology*) en colaboración con el Dr. Alen Pšeničnik.

Hipótesis y objetivo

La hipótesis de este trabajo afirma que es posible la delección de grandes fragmentos (de más de 100 kpb) en *S. rimosus* mediante la aplicación del sistema CRISPR-Cas9. Para ello, se elimina una parte importante del brazo cromosómico izquierdo que contiene los BGCs.

En este caso, se propone realizar 3 deleciones de tamaños diferentes, donde la delección avanza hacia el extremo 5' del brazo izquierdo. De esta forma, la región de aguas abajo (3'-DOWN) de homología es siempre la misma, y las regiones aguas arriba (5'-UP) cambian en función del tamaño. El tamaño de las deleciones propuestas sería de 245, 350 y 450 kpb.

Material y métodos

Para llevar a cabo las deleciones del genoma se construyeron 3 plásmidos recombinantes diferentes, con idéntica región de homología 3'-DOWN, siendo variables las regiones 5'-UP y la secuencia de RNA guía en cada plásmido.

Las 3 construcciones plasmídicas fueron usadas para transformar las cepas de *Escherichia coli*, seleccionando los clones recombinantes y transfiriendo los plásmidos de forma individual a la cepa de *S. rimosus* mediante sistemas conjugativos. Como último paso, se confirma la delección en las cepas de *S. rimosus* mediante reacciones de PCR (**Fig. 1**).

Resultados

Clonación y construcción de los plásmidos

El primer paso fue la construcción y ensamblaje de los plásmidos recombinantes (**Fig. 2**).

Para ello, se llevó a cabo la amplificación por PCR de las diferentes regiones de homología UP, así como las secuencias de RNA guía específicas (**Fig. 3**).

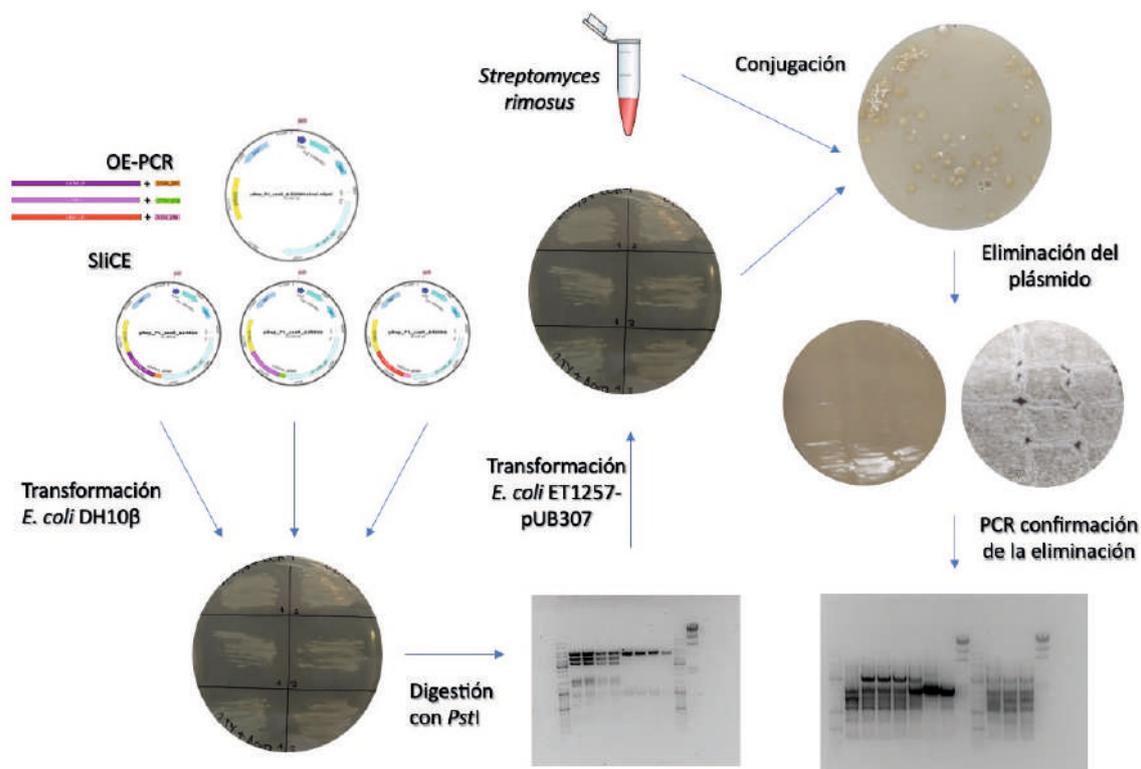


Figura 1. Esquema general del experimento.

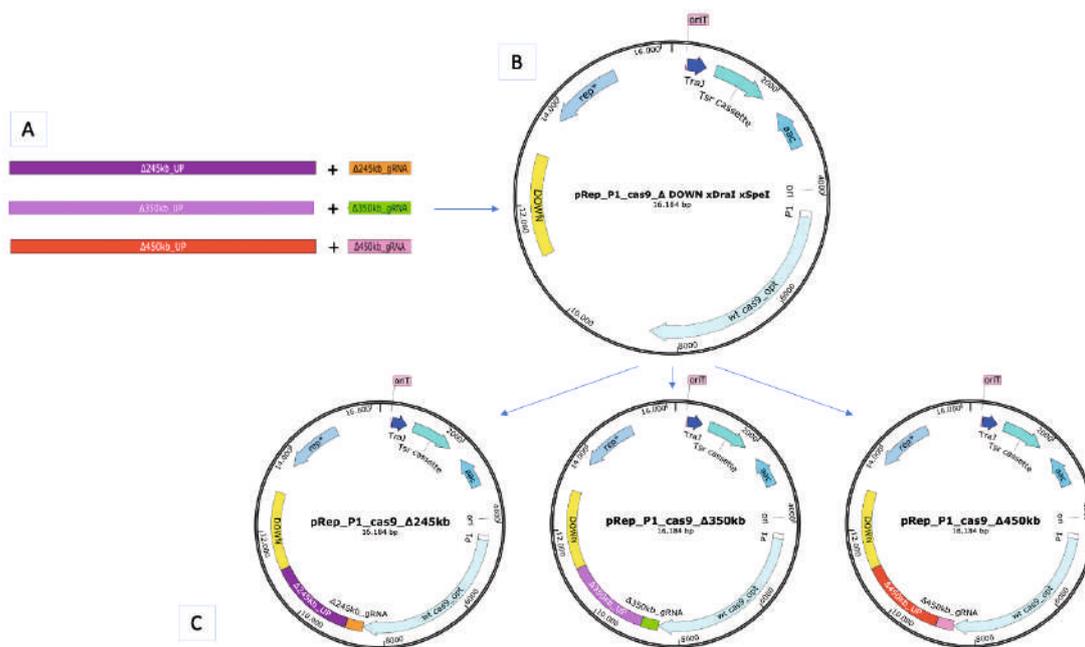


Figura 2. A. Ensamblaje de la región de homología UP, y las correspondientes guías RNAs (de arriba a abajo: $\Delta 245$ kbp, $\Delta 350$ kbp y $\Delta 450$ kbp). B. Plásmido pRep_P1_cas9_ΔDOWN digerido con las enzimas *DraI* y *SpeI*. C. Los plásmidos ensamblados para las diferentes deleciones (de izquierda a derecha: 245, 350 y 450 kpb).

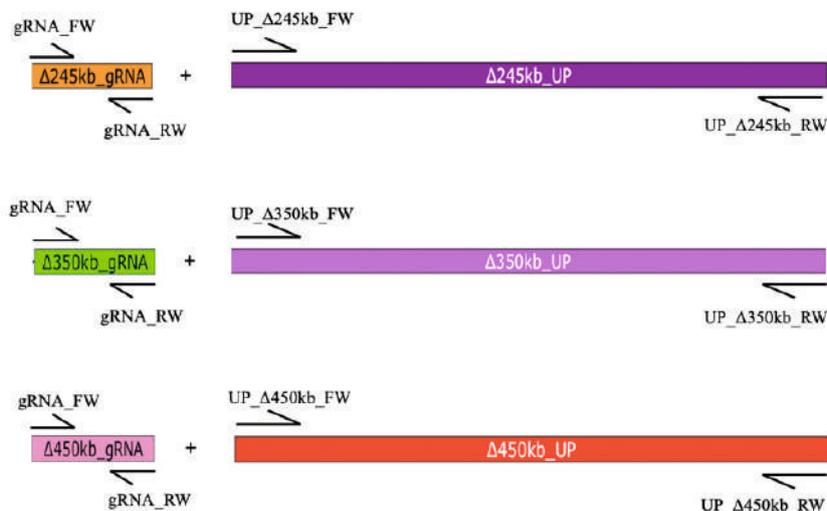


Figura 3. Esquema de la amplificación de las regiones UP (parte derecha) y regiones de RNA guía (parte izquierda), para cada uno de los plásmidos (de arriba hacia abajo: 245 kpb, 350 kpb y 450 kpb).

El siguiente paso consistió en la unión de los fragmentos amplificados para UP y para el RNA guía, para cada uno de los 3 plásmidos. Para esto, se llevó a cabo una PCR de fusión, donde los *primers* de los extremos (FW de la guía y RW de secuencia UP) se añadieron una vez iniciada la reacción (**Fig. 4**).



Figura 4. Esquema de los fragmentos obtenidos de la PCR de fusión (de arriba hacia abajo: 245 kpb, 350 kpb y 450 kpb).

Una vez obtenidos los fragmentos obtenidos en la PCR de fusión, se llevó a cabo una reacción “SliCE” para provocar la recombinación con el plásmido base, idéntico en los tres casos, que posee la región de homología DOWN. Este plásmido base procede de un plásmido recombinante que fue previamente digerido con las enzimas de restricción *DraI* y *SpeI*.

La mezcla de la reacción se usó individualmente (3 ensayos) para transformar las cepas de *E. coli* DH10B, para posteriormente seleccionar y verificar el correcto ensamblaje de los plásmidos recombinantes.

Verificación y ensamblaje de los plásmidos.

La verificación/ensamblaje de los plásmidos se llevó a cabo mediante la digestión con la enzima de restricción *Pst*I. 8 plásmidos procedentes de otros tantos clones en el ensayo de 245-kpb fueron aislados y digeridos con la enzima *Pst*I, (**Fig. 5A**), de forma que únicamente los 4 primeros fueron ensamblados de manera correcta. Por otro lado, los 6 plásmidos para la delección de 350-kpb fueron satisfactoriamente ensamblados (**Fig. 5B**), mientras que en el caso de los plásmidos para la delección 450-kpb únicamente 2 de ellos fueron correctos.

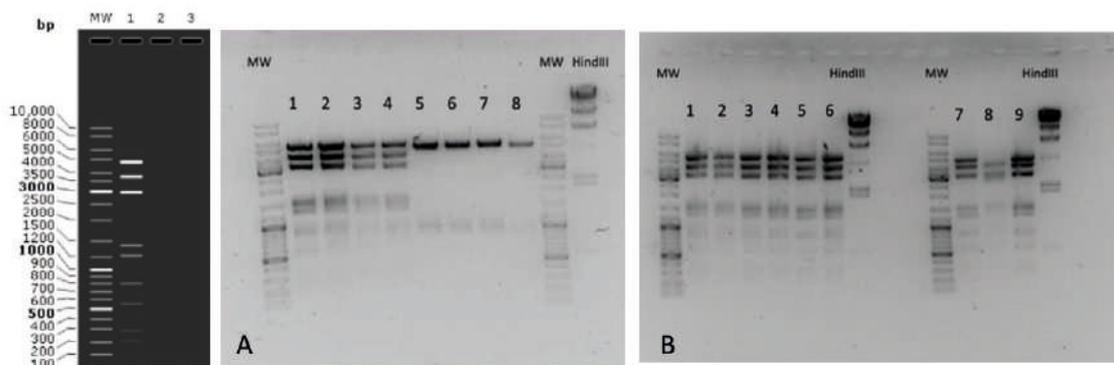


Figura 5. Patrón de restricción previsto de los plásmidos tras la reacción de restricción *Pst*I (carril 1); MW (marcador de tamaño de peso molecular). **A.** Electroforesis en gel de agarosa para plásmidos de delección 245-kpb, aislados de transformantes individuales (de 1 a 8), digeridos con *Pst*I. **B.** Ensayo con plásmidos para delecciones de 350-kpb (del 1 al 6), y 450-kpb (del 7 al 9), digeridos con *Pst*I.

Transferencia del plásmido por conjugación

Los plásmidos que fueron correctamente ensamblados aislados de *E. coli* DH10B, se usaron para transformar la cepa *E. coli* ET12567-pUB307 por electroporación; esta última es capaz de transferir los plásmidos indicados con anterioridad a cepas de *S. rimosus* por electroporación.

En la conjugación, *S. rimosus* (actuando como receptora) acepta el plásmido y lo integra en su genoma para proceder a la delección de los diferentes fragmentos. La selección de los transconjugantes correctos se realiza por selección con tioestreptona y ácido nalidíxico para eliminar las colonias donadoras de *E. coli* (**Fig. 6**).

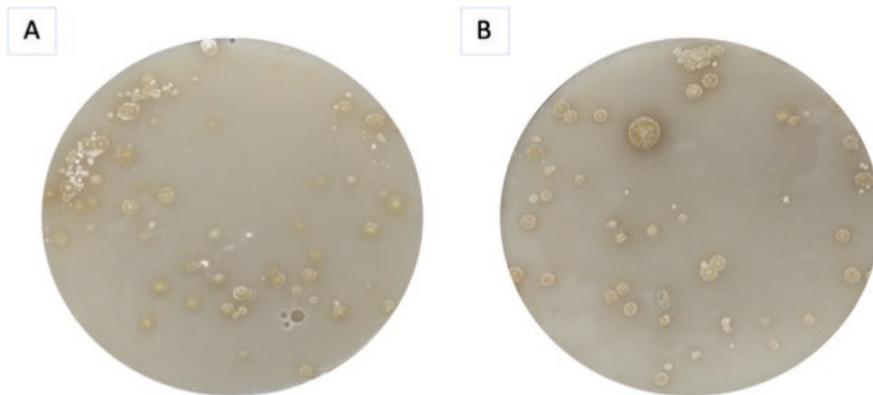


Figura 6. Selección en medio SM + MgCl₂/CaCl₂ de transconjugantes con el plásmido para la delección 450-kpb. **A.** Extensión de 100 μ L de la mezcla de conjugación; **B.** Con 200 μ L de la mezcla de conjugación.

Proceso de subcultivo

La eliminación del plásmido se llevó a cabo mediante sistemas de subcultivo. Para ello, se realizaron dos pases (subcultivos) en medio TSB líquido sin antibiótico. Tras esos pases, el último cultivo se sembró en medios SM y SM+Tio (**Fig. 7**). El último paso del proceso de subcultivo se basa en la técnica de *replica plating*, donde se siembra la misma colonia en un medio sin- y con- antibiótico (**Fig. 8**). En el ensayo las colonias que crecieron en el medio con antibiótico fueron descartadas (el plásmido usado en delección seguía integrado: gen para Tio^r, sin ser eliminado).

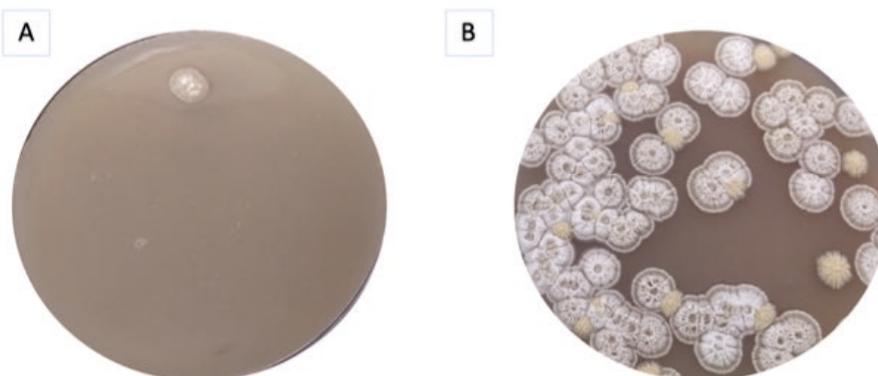


Figura 7. Cultivos diluidos de los transconjugantes de *S. rimosus* + el plásmido de la delección 350-kpb, después del proceso de subcultivo. Dilución 10⁻⁶ de los subcultivos crecidos en: **A.** Medio SM+Tio. **B.** Medio SM.

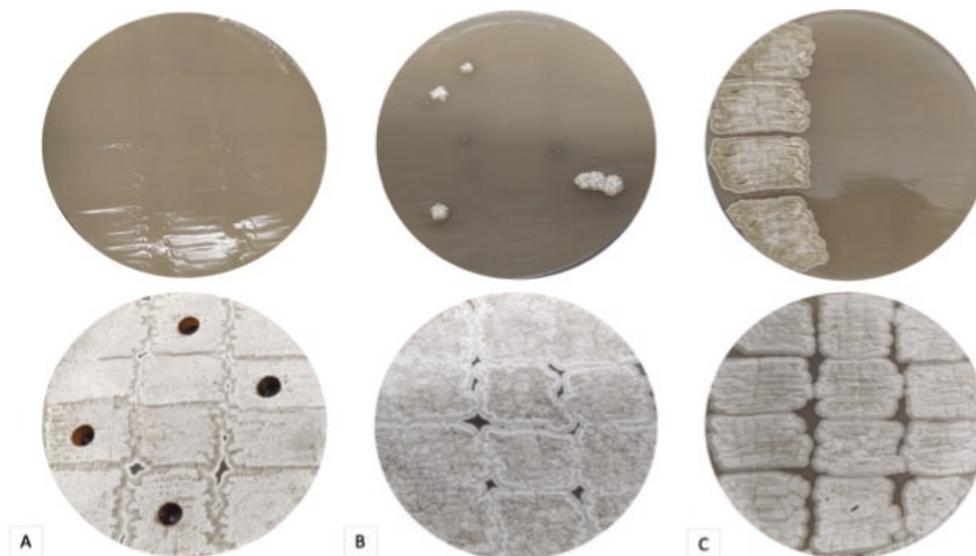


Figura 8. Técnica de *replica plating* de transconjugantes de *S. rimosus*. Fila superior: medio SM+Tio; Fila inferior: medio SM. **A.** Clones con plásmido para la deleción 245-kpb. **B.** Clones con plásmido para 350-kpb. **C.** Clones con plásmido para 450-kpb.

Confirmación de la deleción

Para confirmar las deleciones existentes en los diferentes clones, se llevó a cabo el aislamiento de las colonias que habían eliminado correctamente los plásmidos, y posteriormente se llevó a cabo una reacción de amplificación por PCR.

Respecto a la deleción de 245-kpb, todos los amplicones, menos el tercero, habían delecionado correctamente la región deseada, debido a que presentan una banda de 2334-pb esperada después de la deleción. Sin embargo, la muestra 3 presenta una apariencia similar a los controles (**Fig. 9**).

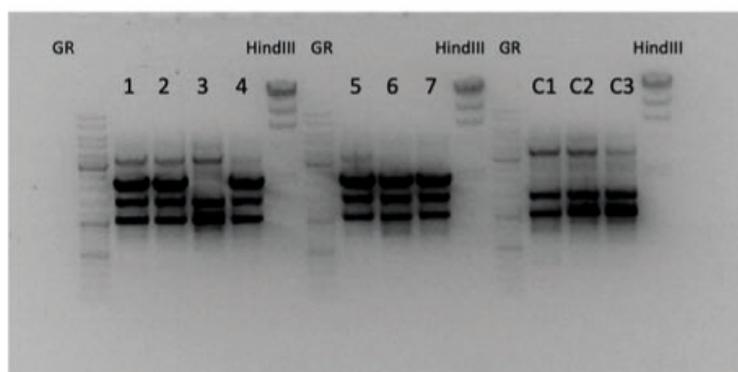


Figura 9. Electroforesis en gel de agarosa de la confirmación por PCR de la deleción de 245-kbp. Del 1 al 7 se cargaron las diferentes muestras de genoma de las cepas *S. rimosus* ATCC 10970. C1, C2 y C3 son los controles correspondientes al genoma no editado de la bacteria (silvestre: *Wild Type*).

Por otra parte, en el caso de la delección de 350-kpb, únicamente dos de las muestras consiguieron eliminar correctamente la región, al presentar una banda de 2356-pb esperada para esa delección (**Fig. 10**).

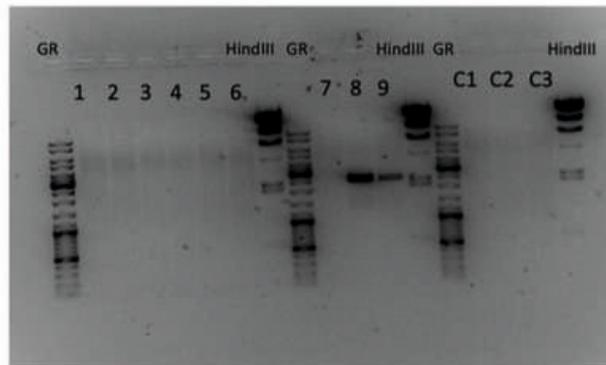


Figura 10. Electroforesis en gel de la confirmación por PCR de la delección de 350-kpb. Del 1 al 9, se cargaron las diferentes reacciones de PCR de las cepas *S. rimosus* ATCC 10970. C1, C2 y C3 son los controles correspondientes al genoma no editado de la bacteria (WT).

Con respecto a la delección de 450-kpb en los clones transconjugantes obtenidos, únicamente los dos últimos amplicones han sido exitosos al eliminar la región esperada del genoma, al presentar una banda de 2042-pb (**Fig. 11**).

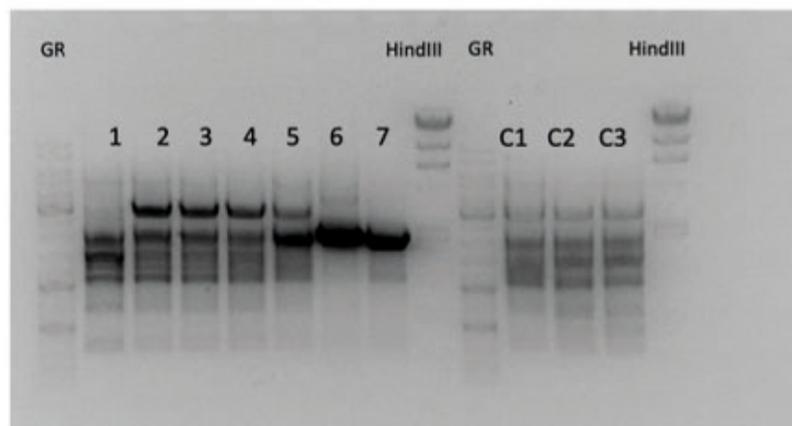


Figura 11. Electroforesis en gel de la confirmación por PCR de la delección de 450 kbp. Del 1 al 7, se cargaron las diferentes reacciones de PCR de las cepas *S. rimosus* ATCC 10970. C1, C2 y C3 son los controles para clones con genoma no editado.

Discusión y conclusiones

El sistema CRISPR-Cas9 fue descubierto en un elevado número de procariontas (bacterias y arqueas) frente a los desafíos virales (fagos), usando un sistema equivalente a la inmunidad adquirida en los sistemas animales. La aplicación de

esta herramienta en el campo de la biología molecular está siendo determinante en diferentes ámbitos como la sanidad (terapia génica, ensayos preclínicos, etc.), en diagnóstico, con técnicas para la identificación de agentes patógenos (e.g. de coronavirus), o en otras aplicaciones biotecnológicas como la generación de fármacos nuevos o en el incremento en la producción de antibióticos ya presentes en cepas bacterianas. El enfoque de esta última aplicación ha llevado a la utilización de CRISPR-Cas9 en los procesos de biología sintética, integrando la biología molecular con la biología de sistemas. Un abordaje sencillo de esto último consiste en la modificación de la dotación genética de representantes de *Streptomyces*, el principal productor de antibióticos bacteriano; uno de los abordajes basado en la delección de fragmentos cromosómicos de gran tamaño de agrupamientos genéticos (no esenciales) implicados en el metabolismo secundario y no directamente vinculado a la producción del antibiótico diana, está resultando prometedor en *S. rimosus*. Su aplicación en este trabajo nos permite generar las siguientes conclusiones:

CRISPR-Cas9 es un método eficaz para crear delecciones a gran escala y con ello reducir el genoma en *Streptomyces rimosus*.

La eficacia del método depende del tamaño de la región del genoma eliminada, siendo más difícil la eliminación de segmentos más grandes.

La nucleasa Cas9 parece tener cierta toxicidad en *S. rimosus*, lo cual se relaciona con el bajo número de transconjugantes obtenidos y la rápida pérdida del plásmido de las cepas, cuando carecían de presión selectiva.

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento al profesor Luis Mariano Mateos Delgado (Universidad de León) que revisó la última versión de mi Trabajo Fin de Grado. A Marata, Miki, Sara, Belén, Elena, Pechu y Roberto (<3), y a todas las personas que he conocido durante mi estancia Erasmus que han hecho que esta experiencia sea inolvidable, y han hecho que todo sea mucho más fácil. Y, por último, a mi familia que siempre me apoya.

Bibliografía

- Bekiesch, P., Basitta, P. y Apel, A. K. 2016. Challenges in the heterologous production of antibiotics in *Streptomyces*. *Archiv der Pharmazie*, 349(8):594–601.
- Bu, Q. T., Li, Y. P., Xie, H., Wang, J., Li, Z. Y., Chen, X. A., Mao, X. M. y Li, Y. Q. 2020. Comprehensive dissection of dispensable genomic regions in *Streptomyces* based on comparative analysis approach. *Microbial Cell Factories*, 19(1):99.
- Bu, Q. T., Yu, P., Wang, J., Li, Z. Y., Chen, X. A., Mao, X. M. y Li, Y. Q. 2019. Rational construction of genome-reduced and high-efficient industrial *Streptomyces* chassis based on multiple comparative genomic approaches. *Microbial Cell Factories*, 18(1):16.
- Gravius, B., Glocker, D., Pigac, J., Pandza, K., Hranueli, D. y Cullum, J. 1994. The 387 kb linear plasmid *pPZG101* of *Streptomyces rimosus* and its interactions with the chromosome. *Microbiology*, 140(9):2271–2277.



- Hasani, A., Kariminik, A. y Issazadeh, K. 2014. Archive of SID *Streptomyces*: characteristics and their antimicrobial activities. *International Journal of Advanced Biological and Biomedical Research*, 2(1):63–75.
- Kampfer, P. 2015. Streptomycetales ord. nov. En *Bergey's Manual of Archaea and Bacteria*, 1-1.
- Petković, H., Cullum, J., Hranueli, D., Hunter, I. S., Perić-Concha, N., Pigac, J., Thamchaipenet, A., Vujaklija, D. y Long, P. F. 2006. Genetics of *Streptomyces rimosus*, the oxytetracycline producer. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 70(3):704–728.
- Thurtle-Schmidt, D. M. y Lo, T. W. 2018. Molecular biology at the cutting edge: A review on CRISPR/CAS9 gene editing for undergraduates. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 46(2):195–205.
- Zhang, F. 2019. Development of CRISPR-Cas systems for genome editing and beyond. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 52:e6.

Caracterización de la distribución espacial y temporal del manto de nieve en una zona pirenaica de matorral con vehículos aéreos no tripulados y sensores térmicos de superficie

Pablo Domínguez Aguilar¹

¹ Graduado en Ciencias Ambientales. Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales. Universidad de León. email: pdomia@estudiantes.unileon.es

Resumen

Los sistemas montañosos son un importante reservorio de agua para los ecosistemas y las actividades humanas en forma de nieve. El calentamiento global amenaza con alterar el equilibrio hidrológico de los sistemas montañosos, lo que puede provocar grandes problemas para satisfacer la demanda de agua en el futuro. En este trabajo se ha realizado la caracterización espacial y temporal del manto de nieve en una zona de nieves marginales del Pirineo Central. El estudio de estas zonas resulta de interés desde el punto de vista de la gestión hidrológica y se ha realizado mediante el análisis de datos térmicos obtenidos de sensores distribuidos en dos zonas del área de estudio y mediante la interpretación de mapas de nieve generados por fotogrametría de imágenes adquiridas por tres vehículos aéreos no tripulados (UAVs). Los datos térmicos de los sensores han proporcionado información valiosa para estudiar la variabilidad espacial y temporal de la nieve: se han observado fuertes diferencias en la dinámica nival en zonas muy próximas espacialmente debidas, por un lado, a la exposición solar y a los vientos dominantes y, por otro, a la interacción con la vegetación de la zona, compuesta por arbustos y árboles de bajo porte, aunque no se ha podido determinar exactamente el efecto de esta interacción. Por último, se proponen opciones de mejora para esta técnica.

Palabras clave

fotogrametría, gestión hidrológica, matorral, nieve marginal, sensores térmicos, sistemas montañosos

1. Introducción

Los sistemas montañosos desempeñan un papel fundamental en el ciclo hidrológico a nivel global: almacenan agua durante el invierno en forma de nieve y hielo para liberarla paulatinamente durante los meses cálidos. Este aporte de agua es fundamental para satisfacer la demanda hídrica de los sistemas naturales y las actividades humanas enmarcadas en la cuenca hidrológica (Viviroli *et al.*, 2007).

Debido al calentamiento global cada vez se acumula menos nieve durante el invierno y se funde antes. Esto supone una amenaza para la seguridad hídrica de las cuencas cuyo aporte de agua es dependiente de los sistemas montañosos, ya que los periodos de sequía estivales se vuelven más intensos (Barnett *et al.*, 2005; Viviroli *et al.*, 2007). Diversos estudios indican que mientras que a escala global la tendencia es de disminución y menor duración del manto de nieve, existe una gran variabilidad a escala local y regional sobre la evolución del manto de nieve. Esta variabilidad está con-

dicionada principalmente por diferencias climáticas, topográficas, geomorfológicas, de vegetación y otros procesos a pequeña escala (Brown y Mote, 2009; Viviroli *et al.*, 2011). En consecuencia, resulta necesario realizar estudios en detalle de áreas pequeñas para mejorar nuestra comprensión sobre cómo influyen estos factores en la dinámica nival.

Los Pirineos son una cordillera con una alta variabilidad climática que está sufriendo cambios notables en los últimos años:

- Disminución progresiva de los caudales máximos, mínimos y medios (Renard *et al.*, 2008)
- Recuperación de cubierta vegetal en zonas agrícolas abandonadas, habiéndose pasado de un 30 % a un 2 % de superficie cultivada (López-Moreno *et al.*, 2008)
- Desplazamiento de la *tree-line*, ecotono de transición entre el bosque y el pasto de altura, hacia altitudes mayores (Sangüesa-Barreda *et al.*, 2018)
- Transformación de zonas con nieve estable durante el invierno en zonas de nieve marginal, que presentan un elevado grado de heterogeneidad espacial y temporal en la distribución de la nieve (Bormann, 2013)

La transformación de los ambientes de media montaña debida al cambio climático va a condicionar la acumulación de nieve y, por tanto, el balance hídrico. Por ello resulta fundamental estudiar estos ambientes para entender cómo puede verse afectada la capacidad de reserva de los sistemas montañosos y poder plantear una adecuada política de gestión hidrológica en el futuro.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar la caracterización inicial de una zona de estudio con presencia de nieve marginal en el Pirineo Central aragonés mediante la recopilación de datos térmicos y la adquisición de imágenes con UAVs (Vehículos aéreos no tripulados, “drones”), estableciendo los límites de dichas técnicas. Se entiende por nieve marginal aquellas acumulaciones bajas, de menos de 1 m de espesor, con múltiples procesos de acumulación y fusión de nieve en la misma temporada.

Área de estudio

El área de estudio se halla en el Puerto del Cotefablo (UTM 30N 729144 4723019), en el Pirineo Central aragonés (**Figura 1**). Cuenta con una extensión de 3,4 ha y comprende un rango de altitudes de 1642 a 1696 m. La vegetación es un matorral de transición entre un pinar (*Pinus uncinata*) y un pastizal de altura, en el que predominan el boj (*Buxus sempervivens*), el enebro (*Juniperus communis*) y el erizón (*Echinopartum horridum*). Presenta una ladera de orientación este y otra de orientación oeste. Un aspecto importante, puesto que existen diferencias destacables entre ambas laderas: la ladera oeste recibe mayor radiación solar que la ladera este y la vegetación

es distinta. Mientras que el boj ocupa por igual ambas laderas, el enebro se sitúa únicamente en la ladera este y el erizón en la oeste. Para poder analizar de manera más detallada el efecto de estas diferencias entre ambas laderas se han definido dos zonas en las que centrar el estudio, una en cada ladera. El estudio se ha llevado a cabo desde el 18/11/2021 hasta el 24/02/2022.

2. Material y métodos

El estudio se ha realizado mediante dos técnicas: generación de mapas de espesor de nieve mediante fotogrametría de imágenes adquiridas con UAVs y análisis de datos térmicos en diversos puntos de ambas laderas (indicados en la **Figura 1**).

Mapas de nieve generados por fotogrametría

Para elaborar los mapas de nieve se han empleado tres UAVs: *SenseFly eBee-X*, *DJI Mavic Pro 2* y *DJI Matrice 300*. Las fechas de cada vuelo y el UAV que se empleó se indican en la **Tabla 1**. El número de vuelos y la fecha en que se realizaron estaban sujetos a dos criterios fundamentales: la caída de nieve en días recientes y las condiciones atmosféricas, fundamentalmente la ausencia de nubes y viento. No obstante, el último vuelo se realizó en mayo para garantizar que no quedara nieve en la zona y así poder usarlo como referencia.

La adquisición de imágenes la realiza la aeronave de manera autónoma ejecutando un plan de vuelo establecido en base a distintos parámetros. Una vez adquiridas, las imágenes se someten a un proceso de fotogrametría mediante el que se obtiene una nube de puntos que recrea la superficie tridimensional fotografiada. Esto se consigue gracias al solapamiento de las imágenes, ya que al localizarse un mismo punto en varias imágenes distintas resulta posible extraer información sobre el relieve. Al comparar la superficie de un día de nieve frente a la del día sin nieve se obtiene el espesor del manto por la diferencia de altitud entre ambas.

La metodología empleada se basó en otros trabajos realizados con UAVs en otra zona de estudio del Pirineo Central en los que se ha aplicado con éxito (Revuelto *et al.*, 2021a; 2021b). En el caso de este trabajo, los vuelos se llevaron a cabo con un grado de solapamiento del 85 % y una altitud de vuelo de entre 80 m y 120 m sobre el nivel del suelo.

Tabla 1. Relación de fechas de vuelo y UAV empleado.

Fecha del vuelo	14/12/2021	03/01/2022	19/01/2022	24/02/2022	11/05/2022
UAV empleado	<i>eBee-X</i>	<i>Mavic Pro 2</i>	<i>Matrice 300</i>	<i>Matrice 300</i>	<i>eBee-X</i>

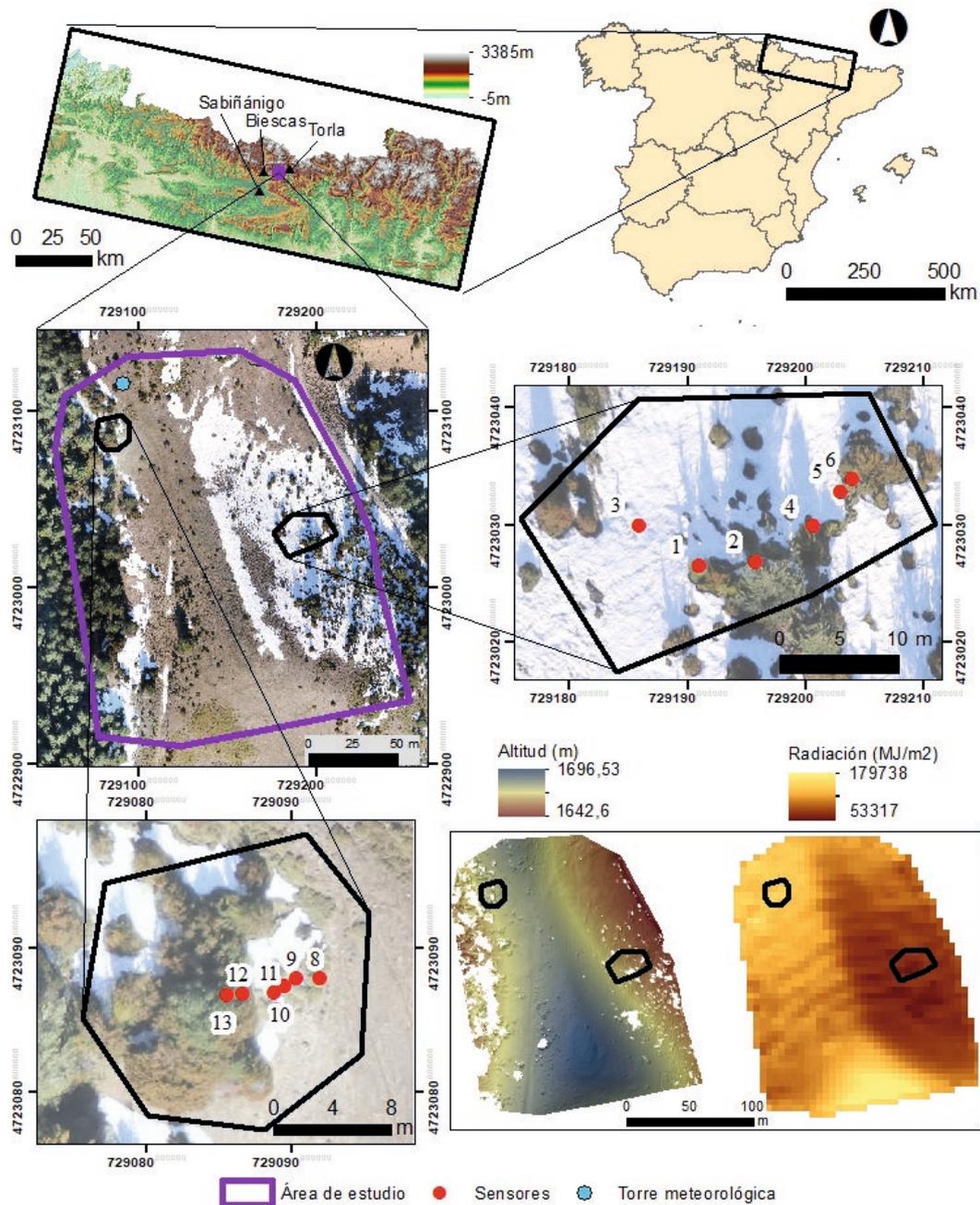


Figura 1. Ubicación del área de estudio. Se muestra la localización de la torre meteorológica y la distribución de los sensores en las zonas seleccionadas de cada ladera. La foto base corresponde al aspecto del área de estudio el día 19/01/2022. Se incluyen además un mapa topográfico y un mapa de radiación para descripción más detallada (Elaboración propia).

Recopilación de datos de temperatura con sensores térmicos superficiales

Para la obtención de datos térmicos se instalaron doce equipos *Tomst TMS-4*, seis en cada ladera (en adelante, sensores). Estos sensores recogen la temperatura a 15 cm sobre la superficie del suelo, en la superficie del suelo y a 8 cm bajo el suelo (en adelante, superficie, suelo y subsuelo, respectivamente), además de medir la humedad del suelo (Wild *et al.*, 2019). La toma de datos se realizó durante el periodo de estudio (18/11/2021 – 24/02/2022) de manera continua cada 15 minutos hasta su retirada de la zona. En la **Tabla 2** se indica la posición de cada uno respecto a la vegetación. Además de los sensores, existe en la zona de estudio una torre meteorológica Hobo que, entre otras variables ambientales, mide la temperatura. Su ubicación y la de los sensores se muestra en la **Figura 1**.

Tabla 2. Relación de los sensores respecto a la vegetación

Sensor Tomst	Ladera	Vegetación	Posición respecto a vegetación
1	E	Enebro	Bajo la cubierta
2	E	Boj	Bajo la cubierta
3	E	-	En un claro
4	E	Enebro	Bajo el extremo de la cubierta
5	E	Enebro	Bajo el extremo de la cubierta
6	E	Enebro	Bajo el extremo de la cubierta
8	O	Erizón	Bajo la cubierta
9	O	-	En un claro entre erizones
10	O	Erizón	Bajo la cubierta, poco densa
11	O	-	En un claro entre erizones
12	O	Boj	Bajo el extremo de la cubierta
13	O	Boj	Bajo la cubierta

Con los datos de temperatura superficial y de la torre meteorológica se han calculado las dos variables de estudio: Oscilación térmica diaria (OTD) y temperatura media diaria (TMD). La OTD es la diferencia entre las temperaturas máxima y mínima diarias. La OTD se ha utilizado para establecer dos criterios (proxys) de cara a la detección de nieve en la ubicación de cada sensor, de manera similar a otros trabajos (Danby y Hik, 2007) i) si $OTD < 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ existe acumulación de nieve abundante y ii) si $OTD < 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ existe cierta acumulación de nieve, pero sin formar un manto estable. La TMD también puede emplearse como criterio de detección de nieve: su estabilización en torno a los $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante varios días es indicativo de la presencia de nieve, así como la inversión de las temperaturas. En ausencia de nieve, la temperatura más elevada es la de superficie y la más baja la medida bajo el suelo. Sin embargo, en los días fríos el manto de nieve actúa como aislante entre el aire frío y el suelo, por lo que la temperatura en superficie tiende a ser menor que la medida a mayor profundidad en el manto de nieve y se establece un gradiente térmico creciente desde el suelo hacia la superficie.

3. Resultados y discusión

Mapas de nieve

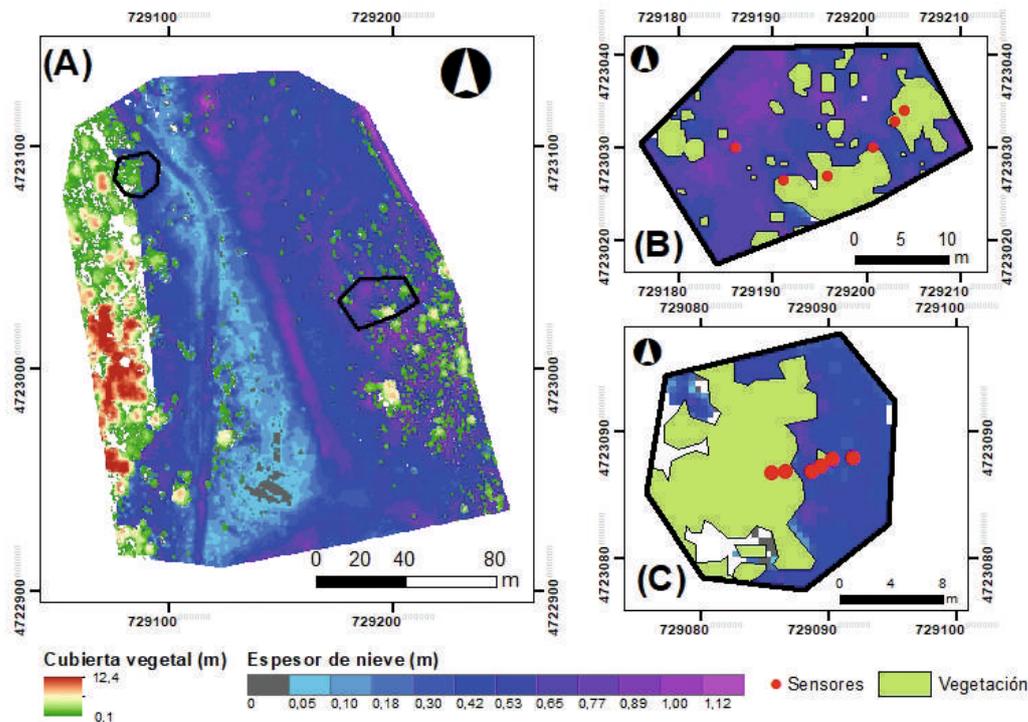


Figura 2. Mapa de nieve del 14/12/2021. (A) Área de estudio con capa de vegetación obtenida tras procesado de las imágenes. (B) Detalle de la ladera este. (C) Detalle de la ladera oeste. En (B) y (C) se señala la superficie ocupada por vegetación con el color verde.

En la **Figura 2** se presenta el mapa de nieve del 14/12/2021, el día con mayor acumulación de nieve. Se indica la presencia de vegetación para enmarcar mejor los resultados obtenidos. Se puede observar que en la ladera este se produce mayor acumulación de nieve que en la oeste. Esta diferencia es debida a la acción del viento predominante de componente oeste, lo que causa que en las laderas orientadas al oeste se produzca la erosión de la nieve, que se acumula a sotavento en las laderas este. Este efecto puede apreciarse claramente en el mapa: a la derecha del eje de la divisoria de aguas, en la ladera este, se encuentran los mayores espesores de nieve mientras que a la izquierda, en la ladera oeste, se encuentran los más bajos. Otro efecto que se puede observar en ambas laderas es la protección de la vegetación sobre el manto de nieve: en la ladera oeste el espesor es mayor a lo largo del límite del bosque y en la ladera este también es mayor en las zonas con vegetación.

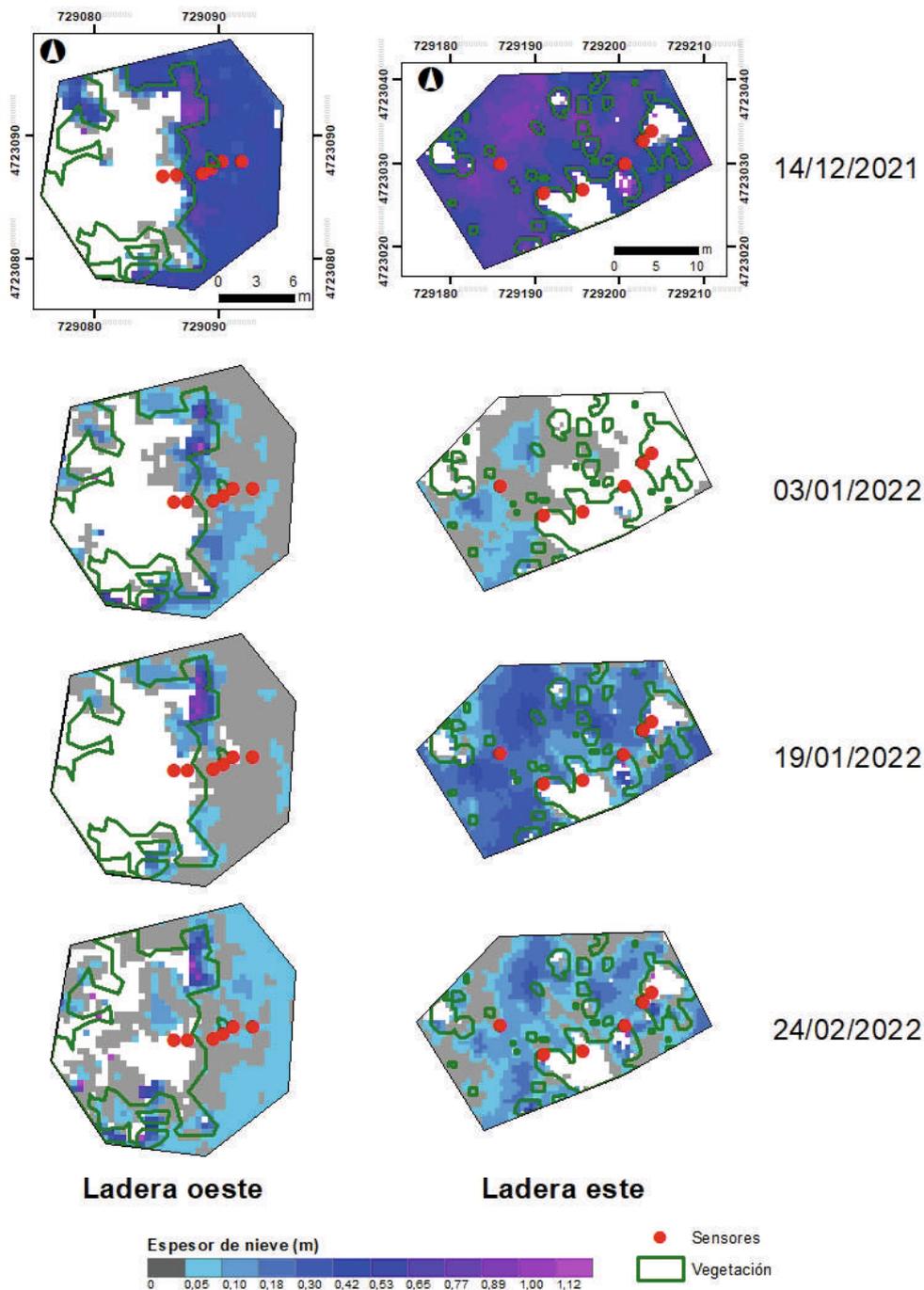


Figura 3. Comparación del manto de nieve entre ambas laderas en las fechas en las que se realizaron los vuelos.

A continuación se presenta la evolución del manto de nieve en las áreas seleccionadas de cada ladera (**Figura 3**). En la ladera oeste la nieve desaparece casi completamente en los meses de enero y febrero, mientras que en la ladera este la pérdida de espesor es más lenta y la nieve permanece

durante todo el periodo de observación, debido a la fuerte acumulación ligada a la acción del viento y a la menor radiación solar recibida (**Fig. 1**). En esta ladera queda patente el efecto de la vegetación mencionado anteriormente, ya que se observa un gradiente de espesor creciente desde el claro hacia la cubierta vegetal.

El mapa del 03/01/2022 presenta muchos píxeles en blanco, sin dato, fuera del contorno de la vegetación. Esto se puede observar principalmente en el extracto correspondiente a la ladera oeste y se extrapola al resto del mapa. Puede deberse fundamentalmente a un error técnico en el procesado de las imágenes tomadas por el *Mavic Pro 2*, ya que cuenta con un sistema de posicionamiento distinto al UAV que ejecutó el vuelo de referencia, por lo que se producen desajustes.

Otro aspecto destacable es que en la ladera oeste se observa un dato de espesor anómalo, unos 4 m al norte de los sensores. Este valor se mantiene constante por encima de 1 m en los cuatro mapas, lo que pone de manifiesto un defecto de esta técnica: hay vegetación que no ha sido correctamente eliminada de la capa del suelo durante el procesado de las nubes de puntos. Los filtros empleados en esta fase del proceso se establecen manualmente para cada caso mediante diversos parámetros y requieren de un largo proceso de prueba y error hasta que se consiguen los resultados deseados. Estas limitaciones ligadas al trabajo con fotogrametría son conocidas (Zhang *et al.*, 2016).

Datos térmicos

3.1.1. Ladera este

Para el análisis de la información de los sensores se han seleccionado, en base al proxy OTD < 2 °C en temperatura superficial, los sensores que mayor y menor acumulación de nieve presentan en cada ladera. Se ha analizado la evolución de sus TMDs para establecer fechas destacables que se han empleado en la interpretación conjunta de la variación de la OTD y la TMD superficial en los distintos sensores de la ladera.

En la **Figura 4** se presenta la evolución de la OTD y TMD superficial de los sensores de la ladera este. Se puede observar como a partir de la fecha *a* (23/11/2021) se reduce notablemente la OTD y la TMD de los sensores se estabiliza en torno a 0 °C o se encuentra por debajo. Esto indica el comienzo de la acumulación de nieve. Entre las fechas *b* y *c* (10/12/2021 – 19/12/2021), la estabilización de la TMD sucede en todos los sensores, indicando una acumulación considerable en todos ellos. Más adelante se suceden rápidamente una fuerte bajada de las temperaturas (*d*) y un episodio de precipitación (*e*), lo que en los sensores que aún mantenían cierta acumulación de nieve provoca un marcado descenso de la TMD, ya que la nieve impide que la radiación solar caliente el sensor y amortigua los aumentos de la temperatura ambiental. Durante la segunda mitad de enero y la primera de febrero el aumento de ambas variables indica la fusión progresiva del

manto hasta que finalmente, y tras otro marcado episodio de precipitación (f), toda la nieve se funde el 16/02/2022 (g).

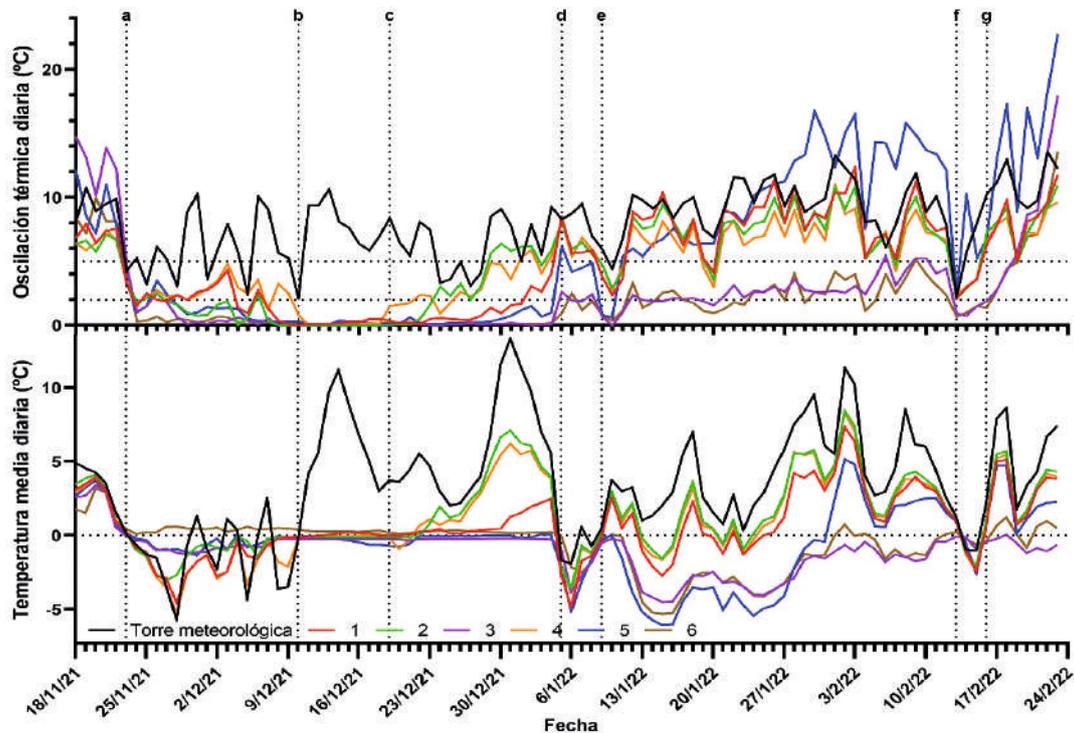


Figura 4. Evolución de las variables de estudio superficiales en los sensores de la ladera este. Las guías verticales con letras a-g indican fechas de interés: a) inicio de la acumulación de nieve, b) todos los sensores presentan acumulación, c) desaparece la nieve de los primeros sensores, d) marcado descenso de la TMD en el área de estudio, e) y f) episodios de precipitación, g) desaparición de la nieve en todos los sensores. Las guías horizontales en la gráfica superior se corresponden con los valores de OTD empleados para determinar la presencia de nieve en el entorno del sensor: 2 °C y 5 °C. Las líneas de colores corresponden a los sensores 1-6; la línea gris corresponde a la torre meteorológica.

3.1.2. Ladera oeste

Después de realizar el mismo análisis que en la ladera este, se presenta la evolución de la OTD y TMD superficial de los sensores de la ladera oeste en la **figura 5**. Con las letras a-g se indican los mismos eventos que los descritos en la otra ladera. No obstante, las fechas en las que estos se producen varían notablemente. Por ejemplo, en esta ladera la fusión del manto de nieve se produce con notable anterioridad, antes incluso del segundo periodo de precipitación. Por este motivo, la fecha f indica la desaparición del manto de nieve y la g el evento de precipitación, al revés que en la **Figura 4**. El resto de letras sí se corresponden con el mismo fenómeno en ambas laderas, pero difieren en la fecha.

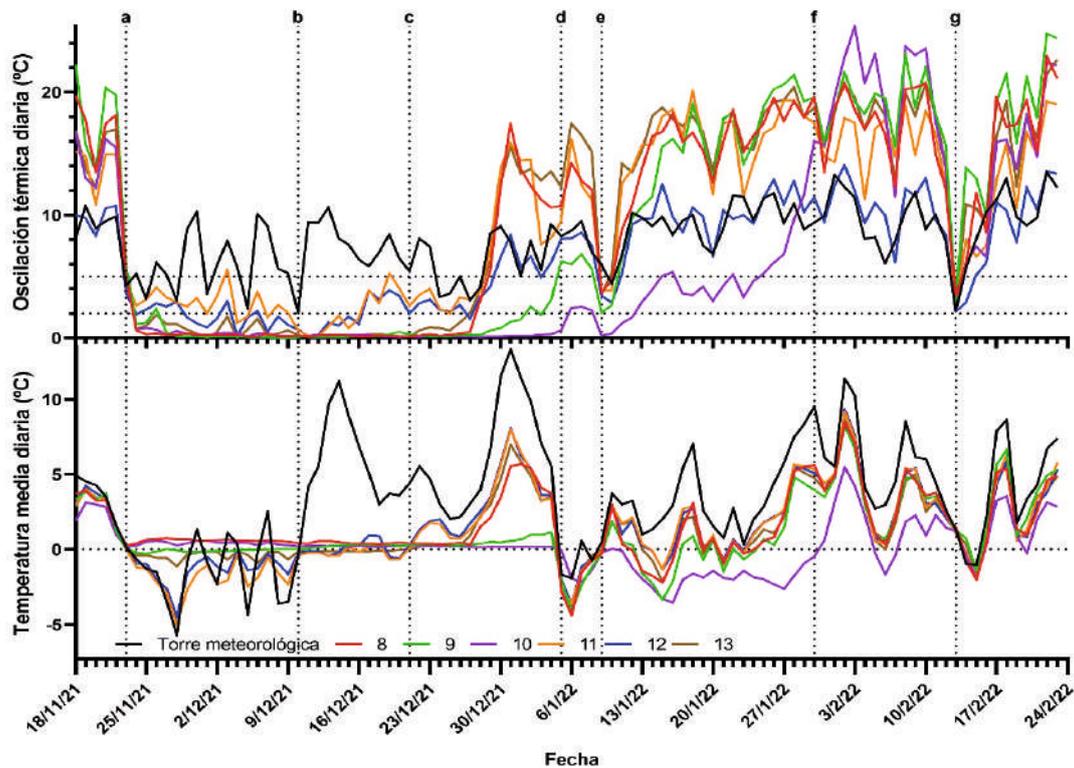


Figura 5. Evolución de las variables de estudio superficiales en los sensores de la ladera oeste. Las guías verticales con letras a-f indican fechas de interés: a-f) duración del manto de nieve en el sensor con mayor acumulación, b-c) duración del manto de nieve en el sensor con menor acumulación, e) y f) episodios de precipitación. Las guías horizontales en la gráfica superior se corresponden con los valores de OTD empleados para determinar la presencia de nieve en el entorno del sensor: 2 °C y 5 °C. Las líneas de colores corresponden a los sensores 8-13 ; la línea gris corresponde a la torre meteorológica.

3.1.3. Interpretación general de los resultados obtenidos con los sensores térmicos

En primer lugar, la información proporcionada por los sensores coincide con las conclusiones extraídas de la interpretación de los mapas de nieve: en la ladera este se acumula más nieve que en la ladera oeste.

El análisis de la información de los sensores plantea varias cuestiones. Por un lado, hay una gran diferencia entre la OTD de los sensores de la ladera este y los de la oeste a partir de la fecha *d*, a comienzos de enero, cuando se produce el fuerte descenso de la TMD de la torre. Esto se debe tanto a un incremento de la temperatura máxima diaria, condicionado por la radiación solar, como a una reducción de la temperatura mínima causada por mecanismos de enfriamiento de la superficie terrestre por radiación emitida por la noche. Este segundo fenómeno es común en ambas laderas. Sin embargo, dado que la ladera oeste recibe

más radiación, los sensores en ella se calientan más durante el día y esto provoca la diferencia entre las laderas.

Analizando la relación de los sensores con la vegetación circundante no se obtienen conclusiones claras, lo que puede indicar dos cosas distintas: i) la vegetación arbustiva no favorece la formación de un manto de nieve estable bajo su cubierta o ii) el efecto protector de la vegetación es parte de una respuesta más compleja en la que pueden influir otros factores que no hemos tenido en cuenta como las horas de sol que recibe el sensor, si se coloca a barlovento o sotavento de la vegetación, etc. Para poder aclarar esto sería necesario realizar un estudio con un mayor número de muestras y mayor control sobre los parámetros ambientales mencionados, de tal manera que los resultados obtenidos sean robustos.

Por último, los proxys empleados para la detección de nieve deberían ser revisados. En el estudio usado como referencia para plantear nuestros proxys se emplea un proxy de OTD $< 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Danby y Hik, 2007), pero hay que señalar que los mantos de nieve con los que se trabaja son de 50 cm. En nuestra zona de estudio el régimen de nieve presenta una fuerte variabilidad intra- e interanual y 50 cm es un espesor que no suele mantenerse durante un periodo de tiempo largo en muchos puntos. Por ese motivo se aumentó el margen de detección, con la intención de ser capaces de detectar los cambios continuos de suelo desnudo a suelo nevado y viceversa. En trabajos futuros podría plantearse la posibilidad de estudiarlo mediante la variación de la OTD y la TMD en la superficie del suelo respecto a las superficiales (por ejemplo: que se observe variación brusca en la OTD superficial mientras la del suelo permanece estable), ya que el proxy de OTD superficial $> 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ no parece ser capaz de responder a esta cuestión.

4. Conclusiones

Con este trabajo se ha logrado describir la variabilidad del manto de nieve de esta área de estudio tanto a nivel espacial como a nivel temporal. Mediante los mapas de nieve obtenidos por fotogrametría se ha podido conocer el estado general en cuanto a la presencia de nieve de toda el área de estudio, mientras los sensores han servido para hacer un diagnóstico continuo de la temperatura en los puntos concretos en los que se colocaron, pudiendo extrapolar algunas observaciones. Principalmente, se ha comprobado que la ladera este del área de estudio acumula más nieve que la ladera oeste y que la interacción entre la nieve y la vegetación parece depender de más factores de los que se han analizado en este estudio.

También se han observado algunos inconvenientes: en los mapas no se ha conseguido discernir entre vegetación y suelo desnudo en algunos puntos y con el empleo de proxys solo el de OTD superficial $< 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ha servido para identificar los periodos en los que la nieve cubre los sensores. Resulta necesario, por tanto, refinar los filtros de procesamiento de las nubes de puntos y proponer un nuevo proxy que sea capaz de distinguir entre suelo desnudo y bajas acumulaciones. Para ello es muy posible que sea necesario tener en cuenta la temperatura a ras de suelo y no solo sobre la superficie.

Agradecimientos

A mis tutores, Eduardo García Meléndez, del Área de Geodinámica Externa, Universidad de León y Jesús Revuelto Benedí, del Departamento de Hidrología Ambiental e Interacciones Clima y Actividad Humana, Instituto Pirenaico de Ecología – CSIC.

Referencias

- Barnett, T. P., Adam, J. C. y Lettenmaier, D. P. 2005. Potential impacts of a warming climate on water availability in snow-dominated regions. *Nature*, 438(7066):303-309.
- Brown, R. D. y Mote, P. W. 2009. The response of Northern Hemisphere snow cover to a changing climate. *Journal of Climate*, 22(8):2124-2145.
- Danby, R. K. y Hik, D. S. 2007. Responses of white spruce (*Picea glauca*) to experimental warming at a subarctic alpine treeline. *Global Change Biology*, 13(2):437-451.
- López-Moreno, J. I., Beniston, M. y García-Ruiz, J. M. 2008. Environmental change and water management in the Pyrenees: Facts and future perspectives for Mediterranean mountains. *Global and Planetary Change*, 61(3-4):300-312.
- Renard, B., Lang, M., Bois, P., Dupeyrat, A., Mestre, O. et al. 2008. Regional methods for trend detection: Assessing field significance and regional consistency. *Water Resources Research*, 44(8):1-17.
- Revuelto, J., Alonso-Gonzalez, E., Vidaller-Gayan, I., Lacroix, E., Izagirre, E., et al. 2021a. Intercomparison of UAV platforms for mapping snow depth distribution in complex alpine terrain, *Cold Regions Science and Technology*, 190:103344.
- Revuelto, J., López-Moreno, J. I. y Alonso-González, E. (2021b) Light and shadow in mapping alpine snowpack with unmanned aerial vehicles in the absence of ground control points. *Water Resources Research*, 57(6):1-22.
- Sangüesa-Barreda, G., Camarero, J. J., Esper, J., Galván, J. D. y Büntgen, U. 2018. A millennium-long perspective on high-elevation pine recruitment in the Spanish central pyrenees. *Canadian Journal of Forest Research*, 48(9):1108-1113.
- Viviroli, D., Archer, D. R., Buytaert, W., Fowler, H. J., Greenwood, G. B. et al. 2011. Climate change and mountain water resources: Overview and recommendations for research, management and policy. *Hydrology and Earth System Sciences*, 15(2):471-504.
- Viviroli, D., Dürr, H. H., Messerli, B., Meybeck, M. y Weingartner, R. 2007. Mountains of the world, water towers for humanity: Typology, mapping, and global significance, *Water Resources Research*, 43(7):1-13.
- Wild, J., Kopecký, M., Macek, M., Šanda, M., Jankovec, J. y Haase, T. 2019. Climate at ecologically relevant scales: A new temperature and soil moisture logger for long-term microclimate measurement. *Agricultural and Forest Meteorology*, 268:40-47.
- Zhang, W., Qi, J., Wan, P., Wang, H., Xie, D., Wang, X. y Yan, G. 2016. An easy-to-use airborne LiDAR data filtering method based on cloth simulation. *Remote Sensing*, 8(6):501.

EL BAÚL DE LA CIENCIA

La calidad del aire que respiramos: impacto en la salud y el medio ambiente

Fernanda Isabel Oduber Pérez¹

Departamento de Física Aplicada, Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales
Universidad de León, 24071 León, España

¹fodup@unileon.es

Resumen

Con el incremento de las áreas urbanas y como consecuencia de la globalización es cada vez más necesario estudiar las implicaciones que tiene la calidad del aire en el clima y la salud. Este tipo de estudios permite establecer nuevos métodos de monitorización de la contaminación atmosférica, así como desarrollar las herramientas necesarias para mitigar el cambio climático y el número de enfermedades relacionadas con la contaminación del aire. Desde hace muchos años, en Europa se vienen realizando esfuerzos para reducir los niveles de contaminantes atmosféricos y así proteger la salud, la vegetación y los ecosistemas naturales. Además de las recomendaciones globales adoptadas en la Unión Europea, es necesario revisar las medidas específicas que acoge cada país y que van enfocadas a las emisiones y las necesidades locales y regionales. El grupo de investigación en Ambiente Atmosférico de la Universidad de León focaliza su actividad en el estudio de las características físicas y químicas del aerosol atmosférico, así como la sinergia que se establece entre los aerosoles y la precipitación como principal mecanismo de transporte de éstos hacia la superficie terrestre.

Palabras clave

Aerosoles, atmósfera, clima, contaminación, emisión, fuentes

El creciente interés del estudio de los contaminantes atmosféricos

Según los datos estadísticos publicados por Eurostat, (2016), más del 70 % de los ciudadanos de la Unión Europea viven en zonas urbanas donde los elevados niveles de contaminación atmosférica son causados principalmente por las altas densidades de población y las actividades económicas. La exposición a estos niveles de contaminantes atmosféricos puede causar efectos adversos tanto en la salud humana (ej. problemas respiratorios y cardíacos, cáncer), como en el clima y el medio ambiente. El estudio de los contaminantes atmosféricos y sus fuentes, así como los mecanismos de eliminación de los mismos ha experimentado un creciente interés en las últimas décadas, ya que representa una herramienta importante que permite establecer nuevos métodos de monitorización de la contaminación del aire, así como examinar las políticas necesarias para reducir la contaminación atmosférica de una localidad.

Se define como contaminación atmosférica a la presencia de sustancias en la atmósfera que pueden provenir de actividades humanas o de procesos naturales y que tienen un impacto negativo sobre el medio ambiente y la salud hu-

mana (Directiva 2008/50/CE). Los principales contaminantes atmosféricos son el monóxido de carbono (CO), los óxidos de nitrógeno (NO_x), el dióxido de azufre (SO_2), el ozono (O_3) y el aerosol o material particulado (PM). El aerosol atmosférico se define como el conjunto de partículas líquidas o sólidas suspendidas en la atmósfera (incluyendo el material biogénico y no biogénico), y que tienen un tamaño típico que va desde unos pocos nanómetros a unos cientos de micras. Entre los aerosoles más importantes a nivel troposférico debido al impacto directo con la salud humana y el medio ambiente se encuentra el PM_{10} (partículas de menos de 10 micras) y el $\text{PM}_{2,5}$ (partículas de menos de 2,5 micras).

Las concentraciones de aerosoles y sus características tanto físicas como químicas dependen de varios factores, como las condiciones meteorológicas y las fuentes locales y regionales de emisión, etc. (Oduber et al., 2021a; Oduber et al., 2021b). En las zonas urbanas las principales fuentes de contaminación son aquellas que involucran la quema de combustible fósil o biomasa, como el tráfico, la generación de energía, los sistemas de calefacción, la incineración de desechos y las industrias. Diferentes estudios muestran que el alto consumo de energía, especialmente en ciudades muy pobladas, es una de las principales causas de los altos niveles de contaminación atmosférica (Xu et al., 2017; Yuan et al., 2018). Los aerosoles procedentes de las fuentes naturales de origen primario son principalmente el polvo mineral, el aerosol marino y los aerosoles biogénicos primarios, mientras que los aerosoles naturales de origen secundario son aquellos que se forman por la conversión gas-partícula, a partir de las emisiones de gases precursores provenientes de fuentes naturales. Sin embargo, las características del material particulado (concentración, composición y distribución de tamaños de las partículas atmosféricas) pueden variar temporal y espacialmente, debido a los procesos de transporte, transformación y eliminación. Este último proceso puede ocurrir bien sea por deposición seca (sin intervención del agua) o por deposición húmeda.

Impacto de los contaminantes atmosféricos sobre la salud humana y el medio ambiente

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 9 de cada 10 personas se ven afectadas por altas concentraciones de contaminantes en el aire y que más del 80 % de las personas que viven en zonas urbanas están expuestas a niveles de calidad del aire que superan los valores límite recomendados para la salud humana. Por otra parte, diversos estudios demuestran que la exposición a altos niveles de contaminantes atmosféricos puede causar enfermedades cardíacas, cáncer de pulmón y enfermedades respiratorias crónicas (Kim et al., 2015; Lelieveld et al., 2015). Sin embargo, los efectos de los aerosoles sobre la salud dependen principalmente del tamaño, composición y concentración de las partículas. En ciudades con altos niveles de PM_{10} , $\text{PM}_{2,5}$, O_3 , CO, SO_2 y NO_2 se asocian a una mayor tasa de admisiones hospitalarias por asma, a un mayor riesgo de sufrir problemas neurológicos, y a una mayor tasa de mortalidad y morbilidad cardíaca, cardiovascular y pulmonar (Curtis et al., 2006; Pascal et al., 2014).

La presencia de altos niveles de contaminantes atmosféricos también puede tener un impacto negativo sobre el clima. La presencia de ciertas partículas que actúan como reflectantes de la energía solar que escapa de la parte superior de la

atmósfera, puede causar un enfriamiento neto en la superficie de la tierra; mientras que los aerosoles absorbentes pueden provocar un efecto de calentamiento neto. Adicionalmente, la extinción de la luz provocada por los aerosoles también puede causar la reducción de la visibilidad, lo que puede conducir a graves problemas para el transporte. Por otro lado, los aerosoles atmosféricos pueden sufrir cambios en sus características físicas y químicas debido a ciertas reacciones químicas que ocurren en la atmósfera, causando una serie de problemas medioambientales. Por ejemplo, los óxidos de nitrógeno (NO_x) y el dióxido de azufre (SO_2) pueden transformarse durante su transporte en ácidos nítrico y sulfúrico, respectivamente, para incorporarse en las nubes y en las gotas que precipitan disminuyendo el pH del agua de lluvia por debajo de 5,6, causando lo que se conoce como lluvia ácida (Akpo et al., 2015; Oduber et al., 2020; Oduber et al., 2021c). Este fenómeno trae como consecuencia la acidificación del agua terrestre y el subsecuente daño al ecosistema acuático, daños en la vegetación y en los materiales de construcción y estructuras (Seinfeld y Pandis, 2016).

Esfuerzos por reducir la contaminación atmosférica en Europa

Desde hace muchos años, en Europa se han implementado una serie de Directivas que tienen como principal objetivo reducir los niveles de contaminantes atmosféricos para proteger la salud, la vegetación y los ecosistemas naturales. Los primeros criterios de evaluación para la calidad del aire se implementaron en 1996 cuando se aprobó la Directiva 96/62/CE sobre Evaluación y Gestión de la Calidad del Aire Ambiente. En los años siguientes se han desarrollado diferentes normativas que establecen criterios y objetivos enfocados en reducir cada vez más las emisiones de contaminantes atmosféricos y mejorar la calidad del aire de los países miembros de la UE. En la actualidad, la Directiva 2008/50/CE relativa a la Calidad del Aire Ambiente y una Atmósfera más Limpia en Europa es la que establece los valores límite para los contaminantes del aire. Recientemente, en El Pacto Verde Europeo del año 2019, se anuncia el objetivo de llegar a una contaminación cero en Europa como parte de la estrategia de la Comisión Europea, por lo que se propone revisar los estándares de la calidad del aire de la UE para alinearlos con las recomendaciones de la OMS. Además de las recomendaciones globales adoptadas en la UE, es necesario revisar las medidas específicas que adopta cada país y que van enfocadas a las emisiones y las necesidades locales y regionales. En este sentido, la Agencia Europea del Medio Ambiente (AEMA), en su informe No 24/2018 publica la colaboración con 10 ciudades europeas (Antwerp (Bélgica), Berlín (Alemania), Dublín (Irlanda), Madrid (España), Malmö (Suecia), Milán (Italia), París (Francia), Plovdiv (Bulgaria), Praga (República Checa) y Viena (Austria)), para dar a conocer los desafíos que plantea la mejora de la calidad del aire a nivel local. Entre las medidas adoptadas por las ciudades para reducir los niveles de contaminación atmosférica se encuentran el fomento del uso de bicicleta, la reducción de los límites de velocidad, la modernización de las estufas y calderas domésticas, el uso de combustibles más limpios para las calefacciones, así como la introducción de zonas de transporte de bajas emisiones, etc. Estas medidas han logrado reducir la contaminación local demostrando que, para obtener mejores resultados las medidas locales y regionales, deben ir en conjunto con las políticas nacionales y de la UE.

El impacto de las Directivas y de las medidas implementadas para la reducción de las emisiones de los diversos contaminantes es continuamente evaluado mediante el estudio de las tendencias de las concentraciones de dichos contaminantes en el aire de los estados miembros de la UE. En los datos publicados por la AEMA se observa que entre los años 2005 y 2019 se redujeron las emisiones de SO_x en un 76 % y de NO_x en un 42 %, mientras que las emisiones de los Compuestos Orgánicos Volátiles distintos del Metano (NMVOCs) y del $\text{PM}_{2,5}$ disminuyeron en un 29 %. Estas tendencias decrecientes son en gran parte resultado de la disminución en las emisiones de los sectores de la industria, transporte y de la energía, como consecuencia de los límites establecidos en diferentes Directivas como la Directiva sobre emisiones industriales (Directiva 2010/75/EU) o las normas Euro para vehículos (EC No 692/2008 y EC No 715/2007).

La contaminación atmosférica en León

El grupo de investigación en Ambiente Atmosférico (ATMOSENV) de la Universidad de León, focaliza su actividad investigadora en el estudio de las características físicas y químicas del aerosol atmosférico, tanto de origen orgánico como inorgánico, así como en la interacción aerosol-precipitación. El grupo está integrado por investigadores multidisciplinares de la Universidad de León con titulaciones en Física, Biología, Química, Ciencias Ambientales e Ingeniería, los cuales poseen una amplia experiencia investigadora en sectores tales como polen y alérgenos, precipitación y climatología, aerosol atmosférico y en las técnicas de muestreo y análisis asociadas a estas líneas de investigación.

Los trabajos de investigación realizados por el grupo de ATMOSENV durante los últimos años van enfocados hacia la sinergia que se establece entre los aerosoles y la precipitación como principal mecanismo de transporte de éstos hacia la superficie terrestre. En este sentido, se han publicado diversos artículos que reflejan los principales resultados de los estudios, tanto físicos como químicos, de las partículas que se encuentran en la atmósfera de la ciudad de León. La mayor parte de los resultados se han obtenido en el punto de muestreo ubicado en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León donde se encuentran los equipos de medición de aerosoles atmosféricos (**Fig. 1**).



Figura 1. Equipos de muestreo de PM en la terraza de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León.

Al igual que en el resto de Europa, en España se han adoptado políticas regionales y locales para reducir las emisiones de contaminantes a la atmósfera. Entre las medidas implementadas por la Comunidad Autónoma de Castilla y León se encuentra la Estrategia de Control de la Calidad del Aire de Castilla y León 2001-2010, cuyo principal objetivo es prevenir y reducir la concentración de contaminantes atmosféricos nocivos. En cuanto a la ciudad de León, en el año 2012 se aprobó la Ordenanza Municipal de Protección de la Atmósfera, que regula todas las actividades e instalaciones que puedan generar humo, polvo, gases, vapores y olores en el ámbito municipal. Por otra parte, desde 1997 en León se realiza una evaluación continua de las concentraciones de los contaminantes atmosféricos mediante las mediciones realizadas por la Red de Calidad del Aire de la Junta de Castilla y León, a través de los datos suministrados por dos estaciones fijas distribuidas por la ciudad, según lo estipula el Anexo VII del Real Decreto 102/2011.

Los datos publicados por la Red de Calidad del Aire de la Junta de Castilla y León muestran una tendencia decreciente generalizada de las emisiones de contaminantes atmosféricos desde el año 1997. En un estudio realizado en el año 2019 se observa que entre 1997 y 2016 las concentraciones de CO y SO₂ disminuyen un 85 %, las concentraciones de NO_x se reducen entre un 55 y 66 %, mientras que las de PM₁₀ disminuyen en un 76 % (Oduber et al., 2019a). Debido a que las principales fuentes de emisión de aerosoles en León son el tráfico y la quema de combustible fósil (Blanco-Alegre et al., 2019; Oduber et al., 2021b), los valores observados son, probablemente, resultado de una serie de medidas tomadas en diferentes sectores como el de la electricidad pública y el transporte.

A pesar de que los niveles de contaminantes en el aire de León se encuentran generalmente dentro de los límites establecidos por la Directiva actual, en ocasiones se observan episodios de contaminación atmosférica que afectan a la calidad del aire de la ciudad. Un ejemplo de estos episodios fue el vivido en febrero de 2017, cuando una intrusión de polvo sahariano llegó a la ciudad, y como consecuencia, se superó el valor límite permitido para el PM₁₀ (Oduber et al., 2019b). En la **Figura 2a y 2b** se observa el impacto que tuvo la intrusión de polvo sahariano en la calidad del aire de León. Este tipo de evento causa un incremento en las concentraciones de Al, Ca, Si, Fe, Mg y Ti en el material particulado, los cuales están generalmente asociados con la fracción mineral típica del polvo del desierto, responsable de la coloración rojiza que se observa durante los episodios de intrusión sahariana.

Como se mencionó anteriormente, la precipitación es uno de los mecanismos de eliminación de aerosoles de la atmósfera, por lo que la concentración y características químicas del material particulado está estrechamente ligado a las propiedades químicas del agua de lluvia. En la ciudad de León, la precipitación presenta generalmente valores de pH superiores a 5,6, lo que indica que los episodios de lluvia ácida son escasos (Oduber et al., 2021c). Sin embargo, episodios de emisión de partículas como los ocurridos en el verano del año 2016, donde se produjeron varios incendios forestales al noroeste de la península ibérica, provocan el aumento en los niveles de PM₁₀, así como el incremento de los niveles de diferentes especies que causan la acidificación del agua de lluvia. Durante este episodio en particular, la química del agua de lluvia se vio afectada por los aeroso-

les de la quema de biomasa, lo que se reflejó en las altas concentraciones de SO_4^{2-} y NO_3^- de origen antropogénico principalmente, y en las altas concentraciones de carbono orgánico soluble e insoluble en agua (DOC y WIOC, respectivamente) (Oduber et al., 2020).

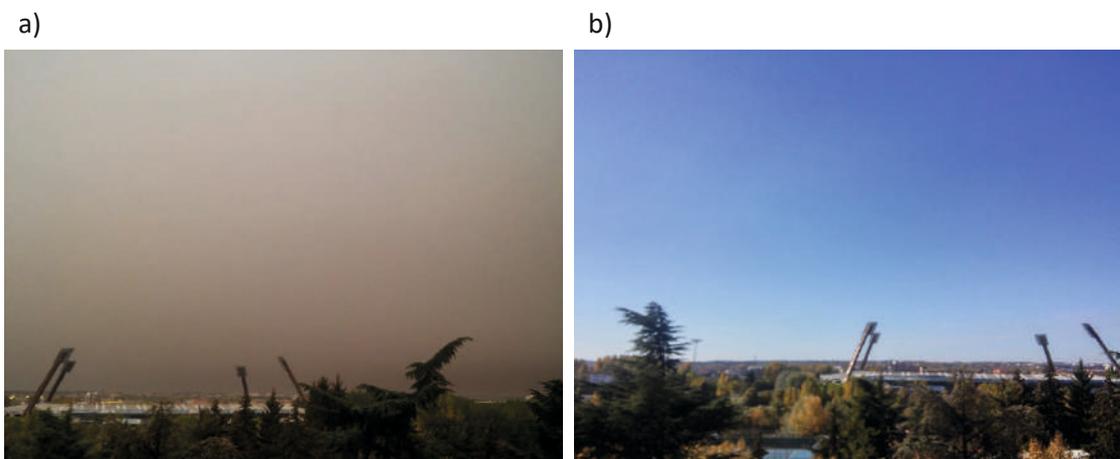


Figura 2. Fotografía en la ciudad de León a) durante el episodio de intrusión de polvo sahariano del 23 de febrero del 2017, b) un día sin evento de intrusión de polvo sahariano.

Los bioaerosoles atmosféricos también forman parte importante de los aerosoles. Comprenden una variedad de partículas biológicas que incluyen bacterias, hongos, polen, algas, amebas y virus. El estudio de bioaerosoles se hace necesario en la ciudad de León, ya que se encuentra rodeada de numerosos bosques con diversos tipos de vegetación que contribuyen con emisiones biológicas primarias al incremento de la concentración de polen en el aire (Calvo et al., 2018; Oduber et al., 2019a). Las concentraciones atmosféricas de bioaerosoles también se ven afectadas por las condiciones meteorológicas. La temperatura, la velocidad del viento, la humedad relativa y la precipitación son parámetros que influyen en la concentración de esporas de hongos en el aire, la floración de las plantas y los períodos de emisión de polen. Las características físicas de la precipitación también afectan al proceso de eliminación y transporte de los bioaerosoles. Así, dependiendo del tamaño de gota de la lluvia, cantidad de agua precipitada o intensidad del evento de lluvia, el bioaerosol puede disminuir o incrementar su concentración en la atmósfera (Blanco-Alegre et al., 2021; Oduber et al., 2021a).

Como conclusión general, los contaminantes del aire desempeñan un papel importante en la salud humana y en los procesos atmosféricos. Los estudios relacionados con los procesos que sufren los aerosoles biogénicos y no biogénicos aportan una información valiosa que puede ayudar al establecimiento de diferentes medidas para la mitigación de la contaminación del medio ambiente y para reducir el impacto de los contaminantes atmosféricos en la salud humana.

Referencias

- AEMA, 2020. Señales de la AEMA 2020, Hacia una contaminación cero en Europa, Agencia Europea del Medio Ambiente.
- Akpo, A. B., Galy-Lacaux, C., Laouali, D., Delon, C., Liousse, C., Adon, M., Gardrat, E., Mariscal, A. y Darakpa, C. 2015. Precipitation chemistry and wet deposition in a remote wet savanna site in West Africa: Djougou (Benin). *Atmos. Environ.* 115:110–123.
- Blanco-Alegre, C., Calvo, A. I., Coz, E., Castro, A., Oduber, F., Prévôt, A. S. H., Močnik, G. y Fraile, R. 2019. Quantification of source specific black carbon scavenging using an aethalometer and a disdrometer. *Environ. Pollut.* 246:336–345.
- Blanco-Alegre, C., Castro, A., Calvo, A. I., Oduber, F., Fernández-González, D., Valencia-Barrera, R. M., Vega-Maray, A. M., Molnár, T. y Fraile, R. 2021. Towards a model of wet deposition of bioaerosols: The raindrop size role. *Sci. Total Environ.* 767:145426.
- Calvo, A. I., Baumgardner, D., Castro, A., Fernández-González, D., Vega-Maray, A. M., Valencia-Barrera, R. M., Oduber, F., Blanco-Alegre, C. y Fraile, R. 2018. Daily behavior of urban Fluorescing Aerosol Particles in northwest Spain. *Atmos. Environ.* 184:262–277.
- Curtis, L., Rea, W., Smith-Willis, P., Fenyves, E. y Pan, Y. 2006. Adverse health effects of outdoor air pollutants. *Environ. Int.* 32:815–830.
- EEA Report No 24/2018 2019. Europe's urban air quality — re-assessing implementation challenges in cities.
- EU, 2010, Directive 2010/75/EU of the European Parliament and of the Council of 24 November 2010 on industrial emissions (integrated pollution prevention and control), OJ L 334, 17.12.2010, p. 17-119.
- EU, 2008, Commission Regulation (EC) No 692/2008 of 18 July 2008 implementing and amending Regulation (EC) No 715/2007 of the European Parliament and of the Council on type-approval of motor vehicles with respect to emissions from light passenger and commercial vehicles (Euro 5 and Euro 6) and on access to vehicle repair and maintenance information, OJ L 199, 28.7.2008, p. 1-136.
- Eurostat, 2016, Urban Europe — statistics on cities, towns and suburbs, Publication Office of the European Union, Luxembourg.
- Kim, K., Kabir, E. y Kabir, S. 2015. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ. Int.* 74:136–143.
- Lelieveld, J., Evans, J.S., Fnais, M., Giannadaki, D. y Pozzer, A. 2015. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature* 525:367–371.
- Oduber, F., Calvo, A. I., Castro, A., Alves, C., Blanco-Alegre, C., Fernández-González, D., Barata, J., Calzolari, G., Nava, S., Lucarelli, F., Nunes, T., Rodríguez, A., Vega-Maray, A. M., Valencia-Barrera, R. M. y Fraile, R. 2021a. One-year study of airborne sugar compounds: Cross-interpretation with other chemical species and meteorological conditions. *Atmos. Res.* 251:105417.
- Oduber, F., Calvo, A. I., Castro, A., Blanco-Alegre, C., Alves, C., Calzolari, G., Nava, S., Lucarelli, F., Nunes, T., Barata, J. y Fraile, R., 2021b. Characterization of aerosol sources in León (Spain) using Positive Matrix Factorization and weather types. *Sci. Total Environ.* 754:142045.

- Oduber, F., Calvo, A. I., Blanco-Alegre, C., Castro, A., Alves, C., Cerqueira, M., Lucarelli, F., Nava, S., Calzolari, G., Martín-Villacorta, J., Esteves, V. y Fraile, R. 2021c. Towards a model for aerosol removal by rain scavenging: The role of physical-chemical characteristics of raindrops. *Water Res.* 190:116758.
- Oduber, F., Calvo, A. I., Blanco-Alegre, C., Castro, A., Vega-Maray, A. M., Valencia-Barrera, R. M., Fernández-González, D. y Fraile, R. 2019a. Links between recent trends in airborne pollen concentration, meteorological parameters and air pollutants. *Agric. For. Meteorol.* 264:16–26.
- Oduber, F., Calvo, A.I., Blanco-Alegre, C., Castro, A., Nunes, T., Alves, C., Sorribas, M., Fernández-González, D., Vega-Maray, A.M., Valencia-Barrera, R.M., Lucarelli, F., Nava, S., Calzolari, G., Alonso-Blanco, E., Fraile, B., Fialho, P., Coz, E., Prevot, A.S.H., Pont, V. y Fraile, R. 2019b. Unusual winter Saharan dust intrusions at Northwest Spain: Air quality, radiative and health impacts. *Sci. Total Environ.* 669:213–228.
- Oduber, F., Calvo, A. I., Castro, A., Blanco-Alegre, C., Alves, C., Barata, J., Nunes, T., Lucarelli, F., Nava, S., Calzolari, G., Cerqueira, M., Martín-Villacorta, J., Esteves, V. y Fraile, R. 2020. Chemical composition of rainwater under two events of aerosol transport: A Saharan dust outbreak and wildfires. *Sci. Total Environ.* 734:139202.
- Organización Mundial de la Salud, <https://www.who.int/europe>
- Parlamento Europeo y del Consejo, 2008. Directiva 2008/50/CE: relativa a la calidad del aire ambiente y a una atmósfera más limpia en Europa, Diario Oficial de la Unión Europea.
- Pascal, M., Falq, G., Wagner, V., Chatignoux, E., Corso, M., Blanchard, M., Host, S., Pascal, L. y Larrieu, S. 2014. Short-term impacts of particulate matter (PM₁₀, PM_{10-2.5}, PM_{2.5}) on mortality in nine French cities. *Atmos. Environ.* 95:175–184.
- Real Decreto 102/2011, 2011. Real Decreto 102/2011, de 28 de enero, relativo a la mejora de la calidad del aire. Boletín Of. del estado 25, 9574–9626.
- Seinfeld, J.H. y Pandis, S.N. 2016. Atmospheric Chemistry and Physics: From Air Pollution to Climate Change, 3rd ed. John Wiley & Sons.
- Xu, Y., Hu, J., Ying, Q., Hao, H., Wang, D. y Zhang, H. 2017. Current and future emissions of primary pollutants from coal-fired power plants in Shaanxi, China. *Sci. Total Environ.* 595:505–514.
- Yuan, J., Na, C., Lei, Q., Xiong, M., Guo, J. y Hu, Z. 2018. Coal use for power generation in China. *Resour. Conserv. Recycl.* 129:443–453.

Biom mineralización: cuando los organismos crean minerales

Ismael Coronado

Área de Paleontología. Departamento de Geografía y Geología. Universidad de León. Facultad de Ciencias Biológicas. Campus de Vegazana s/n, 24071, León. (icorv@unileon.es)

Resumen

Los sistemas bióticos y abióticos se entrelazan, en su máxima expresión, durante la formación de biom minerales. Estos son minerales producidos por los organismos, ayudados de macromoléculas orgánicas, los cuales forman esqueletos y estructuras esqueléticas (como dientes, huesos, conchas, espículas...) de una manera precisa, que involucra una maquinaria celular sincronizada y que tienen una función biológica muy específica. El estudio de la biom mineralización es multidisciplinar y tiene un enfoque diverso: ingeniería, biología, química, paleontología. Este artículo resume qué es la biom mineralización, cuándo aparece en la historia de la Tierra, tipos de biom mineralización, el papel de la matriz orgánica en la biom mineralización, los controles (genéticos y ambientales) de la biom mineralización, así como el papel de los estudios sobre biom mineralización empleando fósiles.

Palabras clave

biocristalización, crecimiento cristalino, diagénesis, esqueletos, fósiles, matriz orgánica.

Un enfoque multidisciplinar

Es habitual en ciencia y también en educación diferenciar los objetos naturales en dos mundos separados: el biológico y el geológico. Pero esta no es más que una visión antrópica del mundo natural, como muchas otras, que intenta de alguna manera catalogar nuestro entorno simplificando los procesos y relaciones que se producen. Hoy en día se sabe que estos dos mundos o sistemas, el biótico y abiótico, se entrelazan desde el origen de la historia de la Tierra hasta niveles insospechados, formando intrincados ciclos biogeoquímicos (Bashkin y Howarth, 2003) y registrando información muy valiosa que nos ayuda a reconstruir el clima, los cambios ambientales y evolutivos que acontecen y han acontecido en la historia de nuestro planeta (Cuif et al., 2011; Pérez-Huerta et al., 2018). Uno de los exponentes de esta interacción, y que tiene un alto impacto en los ciclos biogeoquímicos, son los minerales producidos por los seres vivos, es decir, los biom minerales.

Tanto los procesos de biom mineralización como las estructuras mineralizadas son y han sido motivo de interés para científicos de disciplinas diversas: paleontología, sedimentología, medicina, odontología, ciencia de materiales, acuicultura, biotecnología, ciencias ambientales, biología, química, etc. Los datos que proporciona su estudio son variados, aunque las propiedades estructurales y mecánicas son sin duda el mayor atractivo para la industria biomédica (implantes) y tecnológica (fibra óptica, lentes), así como los datos geoquímicos aportados por conchas y esqueletos (paleoclimatología y ciclos biogeoquímicos) lo son para las Ciencias de la Tierra. Se puede resumir el interés en la biom mineralización en tres ámbitos de estudio: 1) la compren-

sión de los mecanismos que controlan la síntesis de biominerales (biocristalización), tanto de organismos actuales como de fósiles; 2) la síntesis *in vitro* de materiales bioinspirados con el fin de replicar (i.e., biomimesis) las propiedades cristalo-químicas o físicas de biominerales naturales para su posterior empleo en ciencias de la salud, biotecnología o ingeniería; y 3) la extracción de información paleoclimática, paleoambiental y evolutiva, con el objetivo de reconstruir el pasado de la Tierra, una información clave para comprender nuestro presente.

Actualmente, diferentes disciplinas trabajan sinérgicamente con el fin de ampliar el conocimiento sobre los procesos y patrones que controlan la formación de biominerales desde el punto de vista biótico y abiótico (Cuif et al., 2011; Pérez-Huerta et al., 2018) y los resultados de éstas soportan nuevas hipótesis y arrojan luz sobre estos procesos vagamente conocidos de biocristalización.

Minerales y seres vivos en la historia de la Tierra

La Tierra tiene una historia llena de emocionantes capítulos que transcurren a lo largo de unos 4560 millones de años (Ma en lo sucesivo). Sin duda, uno de los más interesantes es la aparición de la vida, y con ella, de los innumerables cambios que los seres vivos producen en el planeta. La vida surge hace, aproximadamente, entre 4000 - 3800 Ma y hace ~3500 Ma las bacterias comenzaron a exhalar oxígeno a la atmósfera (**Fig. 1**). El oxígeno libre en la atmósfera e hidrosfera comenzó a combinarse con ciertos minerales y elementos químicos, formando nuevos minerales y tornando la atmósfera en oxidante hace 2600 Ma (**Fig. 1**). Así, la Tierra pasó de estar formada por unos pocos cientos de especies minerales durante el Arqueano a incrementar gradualmente su número a partir del Proterozoico (Viedma y Soutullo, 2018). Actualmente se conocen 5300 especies minerales, y se descubren más año tras año.

Otro de los grandes hitos de la historia de la vida se produjo cuando los organismos primitivos marinos fueron capaces de biomineralizar (Lowenstam y Weiner, 1989; Pérez-Huerta et al., 2018). La formación de minerales es una reacción compleja que, por regla general en el mundo inorgánico, requiere de altas energías de activación, rangos de temperatura y presión determinados, y alcanzar unas concentraciones químicas en solución adecuadas para que la “magia” de la cristalización tenga lugar (Veis, 2008). Pero los organismos son capaces de eludir estos requisitos en la síntesis de minerales gracias al uso de biopolímeros (*i. e.*, macromoléculas orgánicas) que alteran los patrones de cristalización.

Se cree que, en un primer momento, la mineralización se produjo de manera “fortuita” a partir de la interacción de elementos del metabolismo (excreción, respiración, nutrición, etc.) de las bacterias primitivas con los iones disueltos en el medio. Pero, una vez establecido el proceso y con millones de años de tiempo por delante, los seres vivos perfeccionaron el mecanismo desarrollando tejidos y estructuras biológicas capaces de cristalizar minerales a partir de iones y moléculas del medio. La capacidad de mineralizar agregados cristalinos en forma de esqueletos de manera controlada supuso una revolución evolutiva, su origen en la historia de la Tierra es difícil de precisar. Los relojes moleculares centran la aparición de muchos grupos mineralizadores hace aproximadamente

800 Ma, en el Proterozoico (Fortey et al., 2004), pero no hay evidencias fósiles de estructuras biominerales hasta hace aproximadamente 742 Ma (**Fig. 1**), cuando se encuentran los primeros ejemplos de protocistas mineralizadores en pizarras negras del Grupo Chuarm en el Gran Cañón (Arizona, EE. UU., Porter y Knoll, 2000), preservados en las rocas como moldes calcáreos y silíceos con envueltas orgánicas. Estos primeros organismos unicelulares pertenecen al grupo de las amebas con concha o testa (Testacea) cuyo esqueleto puede ser orgánico, silíceo o carbonático. Coetáneamente aparecieron las primeras “algas” calcificadoras, que se han encontrado en dolomías silicificadas del Grupo Pahrump en la cordillera Kingston (California, EE. UU., Horodyski y Mankiewicz, 1990). Estos fósiles se han agrupado en ese pequeño “cajón de sastre” que la ciencia ha creado para las cosas inciertas (*Incertae sedis*), puesto que no se conoce bien si son afines a cianobacterias o algas eucariotas.

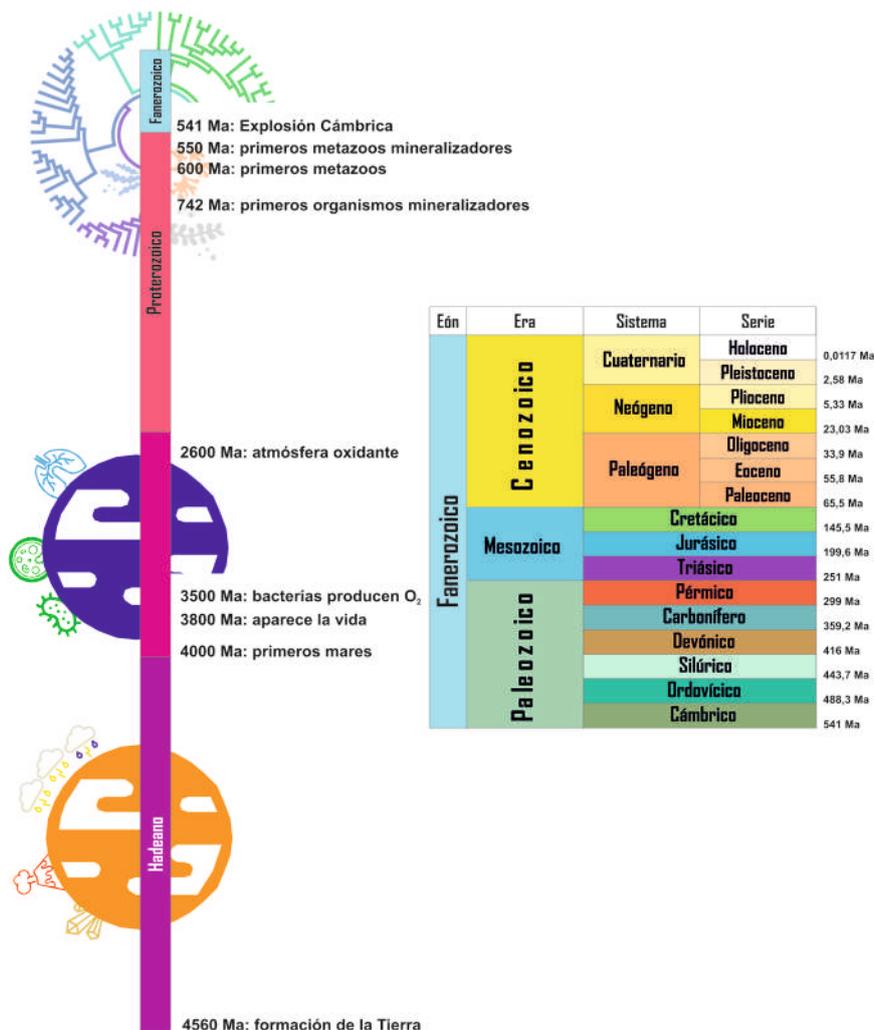


Figura 1. Tabla cronoestratigráfica sintética mostrando los principales hitos de la evolución de la biomineralización.

Pero los primeros metazoos mineralizadores se toman su tiempo en aparecer en el registro fósil. Estos no surgen hasta el Ediacárico (Neoproterozoico, 550 Ma), con *Cloudina* y otros taxones asociados (Marin et al., 2014), organismos tubulares sinuosos de afinidades inciertas, que algunos autores consideran que podrían ser cnidarios, algas o anélidos (Shore, 2021). Unos millones de años después, hace 541 Ma (**Fig. 1**), casi en un abrir y cerrar de ojos geológico, se produce una revolución esquelética y aparecen los “verdaderos” metazoos mineralizadores. Esto ocurre en la llamada “Explosión Cámbrica”, momento en el cual surgen muchos filos conocidos, con estructuras mineralizadas (esqueletos o partes esqueléticas) y mineralogías diversas. Estos filos son: poríferos, equinodermos, braquiópodos, artrópodos, moluscos, cordados y los ancestros de los cnidarios (Lowenstam y Weiner, 1989). La capacidad de generar biominerales trajo consigo la aparición de una gran variedad de estructuras esqueléticas como espinas, espículas, placas, conchas, lentes y dientes, que proporcionan al organismo una determinada función biológica, por lo que la formación de esqueletos mineralizados otorgó muchas ventajas adaptativas a varios filos que han sido capaces de diversificarse y prosperar durante más de 500 Ma.

Pero no toda biomineralización supone un beneficio para los seres vivos. Existe también una biomineralización patológica, que se produce por enfermedades genéticas, o trastornos causados por estrés ambiental, y que puede ser perjudicial. De hecho, la falta de mineralización, o su exceso, pueden incluso producir la muerte del organismo. Ejemplos de biomineralización patológica serían: la exostosis múltiple hereditaria y formación de osteocondromas (Pannier y Legeai-Mallet, 2008) y los cálculos en humanos (Wesson y Ward, 2007), o el sobrecrecimiento de otolitos, que afecta a la natación de los peces (Reimer et al., 2016), como se verá más adelante.

Biomíneralización

El término biomineralización se refiere a los procesos, fisiológicos y moleculares, por los cuales los sistemas vivos sintetizan minerales cristalinos o amorfos a partir de soluciones acuosas que contienen iones inorgánicos (“precursores”) y una gran cantidad de macromoléculas y metabolitos (Marin et al., 2014). Este es un proceso habitual en la naturaleza que acompaña a organismos de todos los dominios biológicos (Archaea, Bacteria y Eukaryota). Como se avanzaba anteriormente, los procesos de formación de minerales mediados por organismos son diferentes a aquellos que ocurren en el sistema abiótico (inorgánico). Esto es debido a que los organismos son capaces de modificar las condiciones de equilibrio y las fases minerales locales, así como la cinética de las reacciones. Para ello, incluso cuando las condiciones son desfavorables, crean activamente “microambientes” a partir de la secreción de biopolímeros (Mann, 2001). Se estima que los sistemas biológicos usan más de 60 fases minerales diferentes (Tabla 1), distribuidas en 12 grupos aniónicos (Lowenstam y Weiner, 1989), de los cuales el 20 % son fases amorfas (**Tabla 1**). Aun siendo amorfas, y contradiciendo la definición de mineral (sustancia natural sólida con una estructura cristalina y una composición química definida), la IMA (*International Mineralogical Association*) las

ha aceptado como minerales. Además, muchas de estas especies minerales son polimorfas: tienen la misma composición química pero diferente estructura cristalina. Un ejemplo clásico sería el carbonato cálcico (CaCO_3) cuyos polimorfos y variaciones son: calcita (trigonal), vaterita (hexagonal), aragonito (ortorrómbico) y carbonato cálcico amorfo, entre otros (**Tabla 1**).

Tabla 1. Ejemplos de los principales grupos biominerales producidos por organismos.

	Mineral	Composición	Organismo y parte esquelética
Carbonatos	Calcita	CaCO_3	Conchas de braquiópodos, esqueletos de briozoos, huevos de aves, cutículas y ojos de crustáceos, lentes de ofiuroides, conchas de foraminíferos, placas de cocolitofóridos, conchas de moluscos.
	Calcita magnesiánica	$(\text{Mg}_x \text{Ca}_{1-x})\text{CO}_3$	Esqueletos y dientes de equinodermos, espículas de poríferos y cnidarios.
	Aragonito	CaCO_3	Conchas de moluscos, esqueletos de hidrozooos, briozoos y escleractinios, conchas de foraminíferos, y otolitos.
	Vaterita	CaCO_3	Ascidios, perlas, conchas de gasterópodos larvarios y otolitos.
	Protodolomita	$\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$	Núcleo de dientes de equinodermos.
	Carbonato cálcico amorfo (al menos 5 fases)	$\text{CaCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ o CaCO_3	Cutícula de crustáceos y fase precursora de calcita o aragonito en moluscos, braquiópodos y equinodermos.
Fosfatos	Francolita	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$	Huesos y dientes de vertebrados.
	Hidroxiapatito carbonático (Dallita)	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)(\text{OH})$	Huesos y dientes de vertebrados.
	Fosfato cálcico amorfo (al menos 6 fases)	Variable y no estequiométrico	Fase precursora en moluscos y vertebrados.
Sulfatos	Yeso	$\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Estatolitos de cnidarios.
	Barita	BaSO_4	Zona intermedia entre la concha y el manto de algunos bivalvos.
Sílice	Sílice amorfa	$\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	Espículas de esponjas, frústulas de diatomeas, rádula en gasterópodos, conchas de foraminíferos, esqueletos de radiolarios y teca de dinoflagelados.

Tipos de biomineralización

Usando el control que ejercen los organismos sobre el proceso de mineralización se han diferenciado dos categorías: biomineralización inducida (Lowenstam y Weiner, 1989) y biomineralización controlada (Mann, 2001).

La biomineralización inducida es aquella en la que los minerales son depositados debido a una cristalización “fortuita”, la cual surge derivada de las inte-

racciones secundarias entre los procesos metabólicos del organismo y el ambiente circundante (Mann, 2001). Una vez nucleado el mineral (es decir, cuando ya se ha producido la formación de las primeras partículas minerales o cristalitos) éste adopta un hábito cristalino concreto (tamaño, forma y estructura), que puede ser similar al formado en el medio inorgánico (Weiner y Dove, 2003), y su orientación es aleatoria respecto al sitio de nucleación (Berman, 2008). Una particularidad de este proceso es que la fase mineral está controlada por las condiciones físico-químicas del medio en el que habita el organismo y por sus procesos metabólicos. Un cambio en las condiciones ambientales del medio puede derivar en que se formen diferentes fases minerales. De esta manera, la biomineralización tiene lugar en ambientes abiertos y sin un espacio diferenciado a escala celular o macromolecular específico para este propósito (Lowenstam y Weiner, 1989). Aquellos grupos que generan principalmente minerales bioinducidos son: Bacteria (por ejemplo, cianobacterias en estromatolitos, microbialitas y montículos microbianos que precipitan CaCO_3 como parte de la respiración celular (Marin et al., 2014; Hoffmann et al., 2021); Archaea y algunos Protistas (por ejemplo, algunas algas verdes y rojas, que mantienen mineralizaciones bioinducidas y biocontroladas, Lowenstam y Weiner, 1989). Ocasionalmente, este proceso tiene lugar también en animales como, por ejemplo, las indeseadas mineralizaciones renales o pancreáticas en vertebrados (Kontoyannis y Vagenas, 2000). Es interesante señalar aquí, que la biomineralización inducida por bacterias tiene un impacto importante en los ciclos del carbono, nitrógeno y azufre de la Tierra (Hoffmann et al., 2021).

Por otra parte, la biomineralización controlada (**Fig. 2**) es regulada por el organismo y es la más habitual en el dominio Eukaryota, tanto en organismos pluricelulares como unicelulares (por ejemplo, metazoos, cocolitofóridos, foraminíferos). El resultado de este proceso es la formación de elementos esqueléticos, conchas o esqueletos masivos que sirven de protección (conchas y espinas en bivalvos, cáscaras de huevo en aves), soporte estructural (esqueletos en cnidarios), sensores espaciales (otolitos en vertebrados, estatolitos en medusas), sensores ópticos (lentes de quitones y ofiuroideos), sensores magnéticos (magnetosomas en aves), alimentación (dientes en vertebrados, quitones y equinodermos), flotabilidad (conchas de cefalópodos), almacén de elementos (gastrolitos de algunos crustáceos decápodos y gránulos de lombrices de tierra) y movilidad (huesos de vertebrados) (Lowenstam y Weiner, 1989; Mann, 2001; Cuif et al., 2011; Pérez-Huerta et al., 2018). Estas estructuras están formadas por biominerales que tienen unas propiedades cristalino-químicas específicas (Mann, 2001): tamaño uniforme de partículas que forman estructuras con altos niveles de organización espacial y composiciones químicas bien definidas. Los cristales se agregan en texturas (también llamadas ultra- y microestructura) y morfologías complejas con orientaciones cristalográficas preferentes y estructuras jerárquicas altamente organizadas. Es interesante remarcar que cada grupo de organismos tiene unas características únicas a nivel microestructural, mineralógico y geoquímico que por regla general son específicas de cada especie.



Figura 2. Ejemplos de biominerales controlados. De izquierda a derecha y arriba abajo: Quitón verde (*Chiton glaucus*, Mollusca), Coral azul (*Heliopora coerulea*, Cnidaria), cocolitóforo (*Emiliana huxleyi*, Haptophyta), foraminíferos (*Elphidium crispum*, Foraminifera), coral órgano (*Tubipora musica*, Cnidaria), oreja de mar con perla (*Haliotis fulgens*, Mollusca), diente de tiburón tigre del Oligoceno (*Galeocerdo aduncus*, Chordata), gránulo de lombriz de tierra (*Lumbricus terrestris*, Annelida), cefalón de trilobites con ojo esquizocroal del Devónico (*Phacops rana*, Arthropoda), cáscaras de huevo de faisán (*Phasianus colchicus*, Chordata). Imágenes de quitón, cocolitóforo, foraminífero, oreja de mar, diente de tiburón tigre y cáscara de huevo han sido tomadas de *Wikimedia Commons*.

Un ejemplo del control que ejercen ciertos organismos en la mineralización se puede ver en la **Figura 3**. En ella se representa una colonia de un coral actual (*Dendrophyllia ramea*) que habita en zonas no muy profundas del mar Mediterráneo (hasta 150 metros). Su esqueleto está formado por cristales de aragonito, un polimorfo del CaCO_3 que el coral ha sintetizado a partir del bombeo de agua de mar desde el exterior al epitelio. A pesar de la simpleza de los tejidos del coral, este es capaz de formar aragonito, un mineral metaestable a presión y temperatura ambiental. Por regla general, el aragonito cristaliza a altas presiones y temperaturas durante el metamorfismo de rocas previas, y también en medios sedimentarios de zonas muy enriquecidas en ciertos elementos disueltos, como el Mg y sulfatos, lo que puede ocurrir en cuevas y zonas con yesos. Su esqueleto de aragonito implica que el epitelio de *Dendrophyllia* ha sido capaz de bombear agua, concentrarla en puntos concretos donde mineralizar, sobresaturar el medio (concentrar la mayor cantidad de CaCO_3) e inducir la cristalización de pequeñas (micrométricas) agujas de aragonito. Pero no solo eso, los microcristales han cre-

cido formando paquetes que se orientan a lo largo de las estructuras de la colonia y de los pequeños tubos o coralitas que la forman. Por ejemplo, radialmente a lo largo de los septos (tabiques radiales que compartimentan la coralita) y, a su vez, las agujas de aragonito se orientan hacia el exterior, manteniendo el punto más resistente, la punta, hacia afuera (**Fig. 3**). De esta manera crean más adherencia con el epitelio del pólipo, generando esqueletos más resistentes ante, por ejemplo, el embate del oleaje, las corrientes o los predadores.

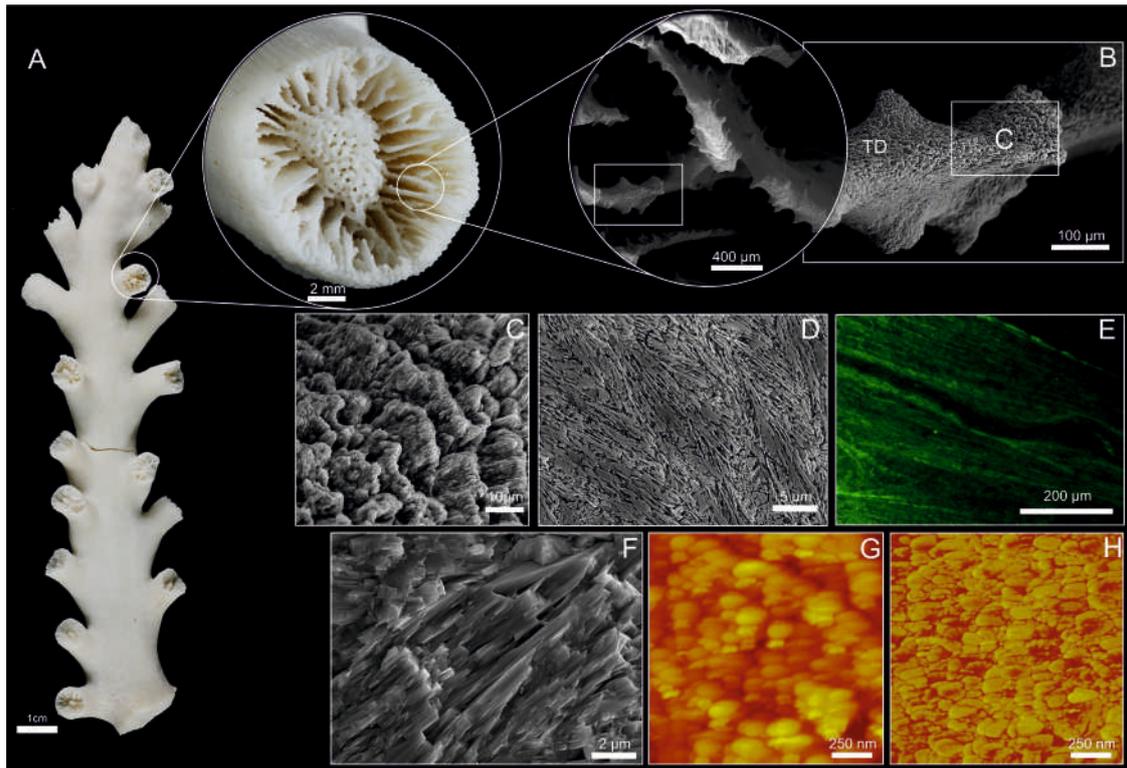


Figura 3. A) Fragmento de colonia de coral escleractinio, *Dendrophyllia ramea*, con un detalle de una de sus coralitas. B-D, F) Imágenes de microscopio electrónico de barrido. B) Detalle de uno de los septos en los que los cristales se agrupan en paquetes (C), con los cristales orientados hacia el exterior. D) Detalle de los paquetes en sección longitudinal donde se ve que los cristales en forma de aguja se orientan radialmente. E) Imagen de microscopía confocal donde se observa la autofluorescencia producida por la matriz orgánica localizada entre los paquetes de cristales. F) Detalle de los cristales de aragonito en forma de aguja. G-H) Imágenes de microscopio de fuerza atómica, en el que se observa la nanotextura (G) y las diferencias composicionales debido a la localización de matriz orgánica (tonos más oscuros) entre cada nanocristal (H). Imagen de elaboración propia.

Si observamos el esqueleto aún más cerca, a escala nanométrica (1 nm es una milmillonésima parte de un metro), podemos ver que las agujas están formadas por pequeños “ladrillos”, los nanocristales, que se orientan en la misma

dirección. Tanto la microestructura como la nanoestructura presentan una estructura jerárquica de cristales de aragonito que, a primera vista, puede parecer desordenada pero que demuestra un control exquisito por parte del coral durante su fabricación.

El papel de la matriz orgánica en la formación de minerales

Al contrario que ocurre en la inducida, la biomineralización controlada no se produce como un producto de la actividad metabólica, sino que necesita de una compleja “maquinaria” o estructura orgánica, formada por biomoléculas funcionales (proteínas, lípidos y carbohidratos), que es moderada por la genética del organismo mineralizador.

La biomineralización debe tener lugar en un medio confinado y aislado del ambiente externo, con lo cual ésta puede darse en cuatro espacios biológicos distintos que dependen de cada grupo de organismos: epicelular (en la pared de la célula); intercelular (en el espacio entre células próximas); intracelular (dentro de un compartimento de la célula, por ejemplo, vesículas); extracelular (en un entramado macromolecular insoluble fuera de la célula). En el caso del ejemplo anterior (**Fig. 3**), la biomineralización en *Dendrophyllia ramea* ocurre de manera extracelular entre el sustrato duro y el epitelio a partir de una trama macromolecular de composición diversa.

Esta “maquinaria” tiene unas funciones específicas, dependientes del grupo u organismo mineralizador. Es posible conocer las funciones de las diferentes macromoléculas a partir de experimentos de cristalización in vitro dopando el medio de cristalización con macromoléculas específicas, aminoácidos o matrices orgánicas extraídas de organismos mineralizadores, por ejemplo, de equinodermos, corales u otolitos (Falini et al., 2011; Rózycka et al., 2019).

Las funciones de las macromoléculas en la biomineralización son:

1. Limitación de la difusión de iones, creando un espacio confinado en el cual los iones “precursores minerales” se acumulan y no fluyen libremente, sobresaturando la solución, delimitando y controlando el espacio de nucleación, por ejemplo, mediante vesículas en los coccolitofóridos y octocorales (Berman, 2008), o tramas macromoleculares en vertebrados, cnidarios y moluscos (Lowenstam y Weiner, 1989; Cuif et al., 2011).
2. Regulación química a partir del bombeo de iones desde el exterior (ya que es necesario mantener la concentración de iones estable en el medio de cristalización); formación de superficies orgánicas que actúan como andamiaje para la nucleación; y control en el crecimiento cristalino y en su morfología final.
3. Estabilización de minerales o “precursores” de los mismos, evitando la disolución o las transformaciones de fase (quiero decir, el paso de un polimorfo a otro), un proceso muy común durante el crecimiento cristalino. Las moléculas se transportan en estado de desequilibrio para favorecer su cristalización en el lugar deseado, como fases metaestables

o amorfas. Por tanto, ciertas macromoléculas hidrófobas pueden crear pequeños ambientes que eviten su transformación hasta que la partícula llega al sitio de cristalización. Un ejemplo de estas partículas es el carbonato cálcico amorfo (ACC, por sus siglas en inglés). Esta fase hidratada es metaestable en el medio de cristalización y se transforma rápidamente a fases estables solo por estar expuesto a la humedad. Para evitar la transformación del ACC muchos organismos emplean membranas formadas por fosfolípidos. Los grupos fosfato de los fosfolípidos inhiben la cristalización del ACC ya que se forman nanopartículas encapsuladas, tipo liposomas, de carbonato amorfo que favorecen su transporte a los lugares de nucleación o crecimiento (Tester y Joester, 2013).

4. Modificación de las propiedades físicas, tales como la fuerza y la resistencia que demandan las estructuras biogénicas (Mann, 2001).

La composición bioquímica de las matrices orgánicas (contenido y composición de proteínas, lípidos y carbohidratos) es dependiente del grupo mineralizador. Al ser diferente en, por ejemplo, corales, moluscos, crustáceos, poríferos, braquiópodos o vertebrados, su funcionalidad a la hora de mineralizar puede ser diferente. Hoy en día se han reconocido más de 200 tipos de proteínas asociadas con la biomineralización en moluscos, unas pocas decenas en los esqueletos de equinodermos y unas 40 en corales escleractinios (Marin et al., 2014). Por otro lado, se han identificado numerosos lípidos relacionados con procesos de biomineralización como ácidos grasos, esteroides, ceramidas, ésteres de esteroides, fosfoglicéridos –que son el constituyente primario de biomembranas, como ocurre en los cocolitofóridos (Berman, 2008)– y fosfolípidos en matrices orgánicas (Isa y Okazaki, 1987), entre otros. Por último, y aunque no menos importante, se han encontrado numerosos carbohidratos asociados a proteínas y lípidos, y también aislados. Estas biomoléculas han recibido poca atención en los estudios de biomineralización porque no se conoce con certeza su papel, pero están muy presentes en las matrices orgánicas, siendo en ocasiones el componente orgánico mayoritario. Los más comunes son: glicosaminoglicanos (mucopolisacáridos) presentes en matrices orgánicas de invertebrados y vertebrados (Lowenstam y Weiner, 1989); polisacáridos con enlaces O-sulfato presentes en las matrices orgánicas ácidas (como polisacáridos ácidos sulfatados) de muchos grupos como equinodermos, foraminíferos, braquiópodos, cnidarios y moluscos (Cuif et al., 2011); y por último el carbohidrato más común en las matrices orgánicas, la quitina.

La quitina es un constituyente común tanto en procesos de biocalcificación (producción de carbonatos en corales, hidrozoos, briozoos, ostrácodos, cangrejos), como en procesos de biosilicificación (mineralización de esqueletos silíceos, como en esponjas, diatomeas, dientes de lapas...). Enlazada a otras macromoléculas (proteínas y lípidos) es capaz de endurecer las matrices orgánicas, dando rigidez a la estructura. Por ejemplo, en crustáceos decápodos (Malacostraca) que mineralizan cutículas y gastrolitos de carbonato cálcico, la quitina es un componente mayoritario, envolviendo los cristales de carbonato (calcita, por ejemplo) y permitiendo que sea un material duro pero flexible.

Bicompuestos: un éxito evolutivo

Como se ha mencionado anteriormente, el binomio (mineral + biomolécula) es lo que confiere propiedades físicas inimaginables a estas estructuras biominerales y, por ende, a los organismos. La combinación de una matriz orgánica (biopolimérica) y una fase mineral es lo que se denominada bicompuesto (Mann, 2001). Un ejemplo de bicompuesto se puede ver en la **Figura 3**, en el ejemplo del coral *Dendrophyllia ramea*, donde la matriz orgánica se encuentra distribuida alrededor de los paquetes de agujas, pero también alrededor de los nanocristales.

Pero, ¿qué propiedades físicas confieren las biomoléculas a los minerales? Para entenderlo nos tenemos que desplazar a la arquitectura. Los materiales bicompuestos son muy comunes en obras arquitectónicas y de ingeniería civil debido a sus propiedades mecánicas. Por ejemplo, para que un rascacielos pueda ser alto, sus materiales deben ser duros pero flexibles; deben resistir la carga (el peso del edificio y cada una de sus plantas), pero al mismo tiempo deben poder moverse en caso de necesidad, por ejemplo, por terremotos, subsidencia del suelo o el azote del viento (**Fig. 4**). Aunque puedan parecer movimientos sutiles, la fuerza del viento, por ejemplo, puede producir daños estructurales en un rascacielos si no es flexible. Los arquitectos e ingenieros de materiales atenúan los posibles daños mezclando el hormigón que edifica los pilares del edificio con acero, es lo que se conoce como hormigón armado. Y también se puede incluir fibra de vidrio o algún tipo de material plástico. Seguramente, a estas alturas cabe preguntarse por qué se habla de hormigón en un artículo sobre biominerales. El hormigón es la fracción mineral del bicompuesto, mientras que el material dúctil (flexible) es el acero, similar a lo que ocurre en el binomio (mineral + biomolécula) de los biominerales.



Figura 4. A) Torre de Shanghái. B) Entramado de acero del hormigón armado y matriz de fibras de colágeno de un hueso de rata desmineralizado. Imágenes de *Wikimedia Commons*.

Un ejemplo de este proceso se puede observar en el colágeno de los huesos (**Fig. 4**), una proteína estructural de los vertebrados que está mezclada con cristales micrométricos de hidroxipatito, lo que les aporta la capacidad de flexión, amortiguación de golpes, resistencia a grandes presiones mandibulares o hidrostáticas (por ejemplo, las soportadas por una ballena a grandes profundidades). Para comprobar la importancia de este colágeno, podemos comparar los huesos

de un ciervo y de una vaca. Un fémur del primero contiene aproximadamente un 20 % más de colágeno que el fémur de una vaca (Mann, 2001), sencillamente porque su función está ligada a saltar y correr a grandes velocidades y este colágeno le confiere mayor capacidad de flexión, al igual que el acero al hormigón de un rascacielos.

Tipos de matrices orgánicas

Como se detallaba anteriormente, las zonas mineralizadoras necesitan de un espacio confinado, el cual puede estar compuesto por una trama semiporosa de macromoléculas orgánicas (matriz orgánica), que previene que la estructura mineral se degrade en ambientes acuosos (por ejemplo, gracias a macromoléculas hidrófobas). Este componente insoluble se denomina matriz orgánica intercrystalina y puede proporcionar el control necesario para el crecimiento del cristal, así como el soporte mecánico, alrededor de un elemento mineralizado, el cual influye sobre la estructura final (Weiner y Traub, 1984). Además, la matriz orgánica puede estar ocluida en los cristales, lo que se conoce como matriz intracrystalina (Addadi et al., 1994). Sin embargo, la superficie hidrófoba de la matriz insoluble no es favorable para la fijación y la organización de iones y precursores hidratados que son necesarios para la cristalización (Mann, 2001). Por ello, a esta fracción insoluble se asocia una componente soluble. Esta se encuentra enriquecida en macromoléculas ácidas, principalmente proteínas con altos contenidos en aminoácidos ácidos (como el ácido aspártico y el ácido glutámico), cuyas estructuras favorecen lugares de enlace con cationes metálicos como el calcio o el magnesio, esenciales en la construcción de la mayoría de los biominerales (Lowenstam y Weiner, 1989; Samata, 1990). La fase soluble, principalmente proteica, juega un papel importante en la nucleación ya que controla el inicio e inhibición del proceso de biocrystalización, así como la elección de la fase polimórfica y el hábito cristalino, o lo que es lo mismo, la forma de los cristales (Falini et al., 1996; Rózycka et al., 2019).

Las matrices orgánicas son esenciales en la protección de los biominerales, sobre todo porque evitan su disolución. Aunque para la percepción humana los minerales son entes eternos, es común que estos se vuelvan inestables y se disuelvan cuando están en ambientes termodinámicamente desfavorables. Por ejemplo, los minerales del grupo de los carbonatos (calcita y aragonito) son estables en agua de mar dependiendo de la temperatura y la profundidad a la que se encuentren. Obviamente, este hecho condiciona los hábitats que los organismos mineralizadores pueden ocupar.

Puesto que en el océano profundo el agua está subsaturada en carbonato, los esqueletos carbonáticos se van a disolver fácilmente. Entonces, ¿cómo es posible que puedan vivir corales con esqueleto carbonático en la Fosa oceánica de las Kuriles? El pequeño coral solitario *Fungiacyathus* es capaz de vivir a unos 6100 m de profundidad (Keller et al., 2007), muy por debajo de la estabilidad del carbonato cálcico. Este coral tiene un esqueleto formado por aragonito que está recubierto totalmente por su pólipo y su esqueleto está enriquecido en matriz orgánica. Un coral, ya sea hermatípico (coral formador de arrecifes, que

suele vivir a poca profundidad) o ahermatípico (no formador de arrecifes, que puede vivir a grandes profundidades), tiene una media de un 3 % en peso de matriz orgánica en su esqueleto (incluyendo a otras especies de *Fungiacyathus* que habitan entre 500 – 800 m de profundidad). Mientras que los *Fungiacyathus* que viven a unos 6100 m presentan aproximadamente un 7 % en peso de matriz orgánica (Coronado y Stolarski, 2019), lo que nos indica que este coral invierte parte de su metabolismo en enriquecer ese esqueleto en matriz orgánica. Ésta juega un papel doble para *Fungiacyathus*: 1) estabiliza el mineral, ralentizando su disolución; 2) favorece el crecimiento, a pesar de que a esas profundidades el medio está subsaturado en carbonato y, por tanto, el coral debe concentrarlo muy lentamente en el lugar de cristalización.

Biocristalización anormal: cuando algo falla

En aquellas situaciones en las que se produce un trastorno genético que genera un mal funcionamiento de las proteínas o una combinación diferente de las mismas, se puede producir una biomineralización patológica. Puesto que la proteína encargada de la activación o la inhibición de la nucleación puede desaparecer, se puede producir un sobrecrecimiento, o una disolución del material mineral (Wesson y Ward, 2007; Dorozhkin, 2011). Complementariamente, si se producen cambios en la composición de la matriz orgánica, en cualquiera de sus niveles, se puede empezar a producir una fase mineral diferente a la habitual (Falini et al., 1996), un proceso que ocurre, por ejemplo, en otolitos de peces.

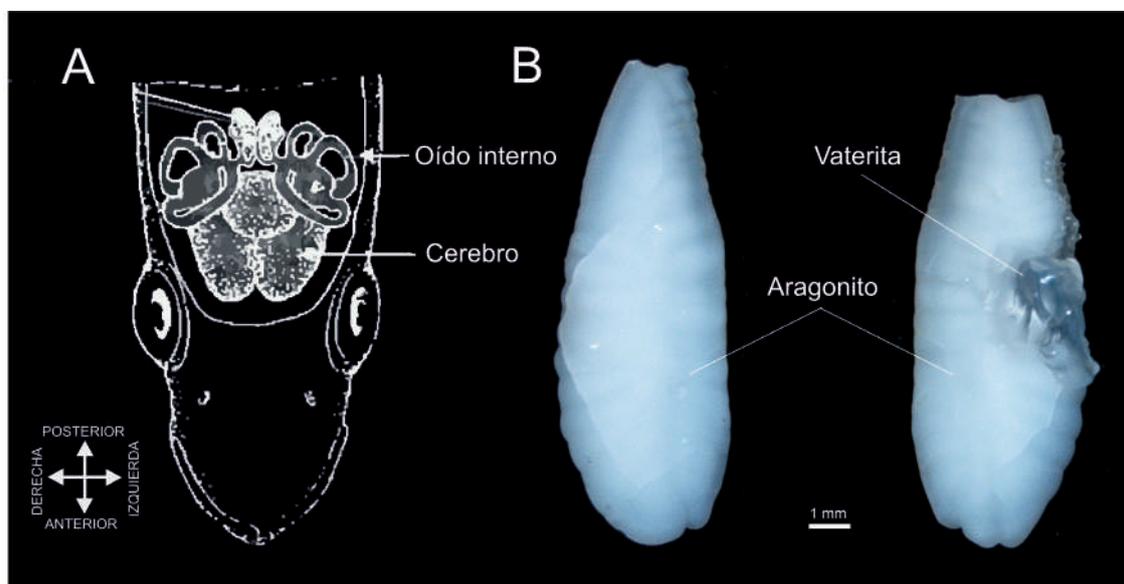


Figura 5. A) Representación gráfica del oído interno de un teleosteo. (Modificado de Secor, 1992). B) Otolitos derecho e izquierdo de *Micromesistius poutassou* del Atlántico norte, nótese que el otolito izquierdo presenta una mineralización anormal de vaterita que interrumpe el crecimiento de aragonito y mineraliza descontroladamente.

Los otolitos, o estatolitos, son parte del sistema vestibular del oído interno de los vertebrados, también llamados otoconias o estatoconias (**Fig. 5**). En el caso de los peces, tres pares de partículas cristalizan íntegramente por vaterita, aragonito y, en ocasiones, pequeñas porciones de calcita en su centro, pero en determinadas ocasiones se encuentran otolitos bimineralicos (por ejemplo, crecimiento aragonito y vaterita anormal, Reimer et al., 2016; Stolarski et al., 2017). Puesto que la vaterita ocupa un volumen molar diferente al aragonito, 37,710 vs 35,366 cm³/mol, respectivamente, se forman sobrecrecimientos y por tanto otolitos más grandes o aberrantes (**Fig. 5**). Estos otolitos generan un mal funcionamiento del oído interno que conlleva una pérdida severa de audición que afecta a la natación de los peces (Reimer et al., 2016, Stolarski et al., 2017).

Controles genéticos de la biomineralización

Los procesos de biomineralización controlados están gobernados por la genética de los organismos; a su vez, esta se encuentra condicionada por un coste energético y adaptada a influencias ambientales como cambios de temperatura, variaciones en el quimismo (pH) o fluctuaciones en el contenido en nutrientes. Los diferentes niveles de regulación en la biomineralización controlada se resumen mediante un diagrama iterativo en la **Figura 6**. Los mecanismos de control que constriñen la biomineralización controlada son: la regulación química, el espacio de mineralización, la organización estructural, la morfología cristalina y la construcción (biocristalización).

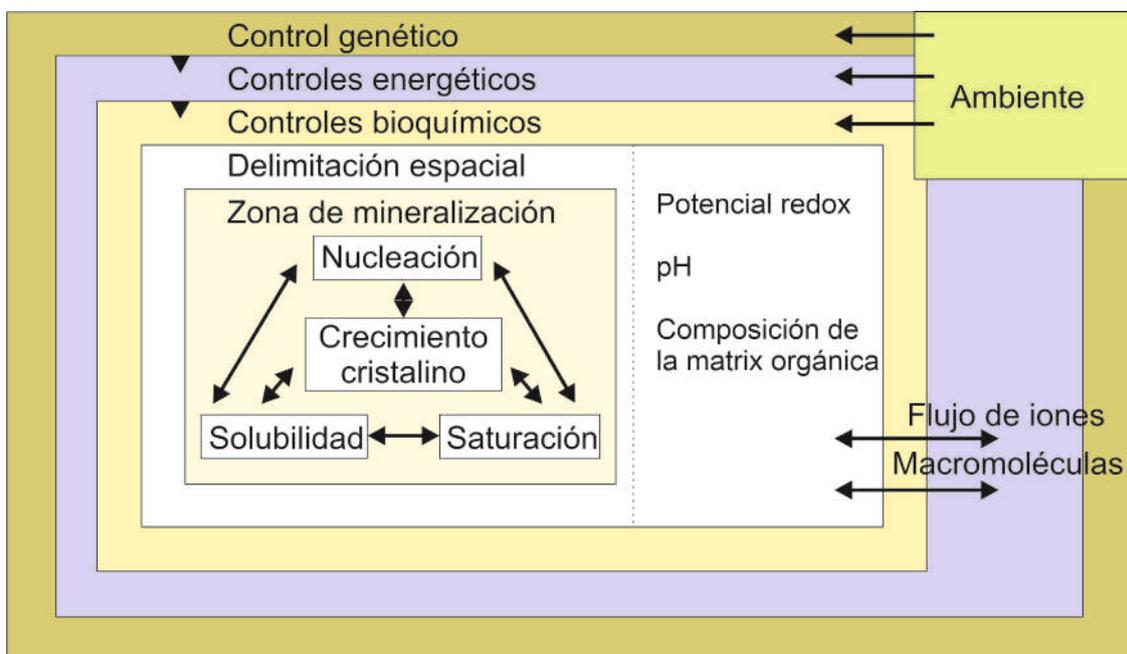


Figura 6. Niveles de regulación y control de la biomineralización controlada. Modificado de Mann (2001).

La biomineralización controlada es producida por los organismos en ciertos momentos de su desarrollo, por ejemplo, tras la fijación de una fase larvaria

en un estadio sésil, así como durante procesos de crecimiento diurnos y/u ontogénicos. Para poder gobernar este proceso el organismo debe controlar cuatro factores fisicoquímicos fundamentales en el espacio de mineralización: solubilidad, sobresaturación, nucleación y crecimiento cristalino.

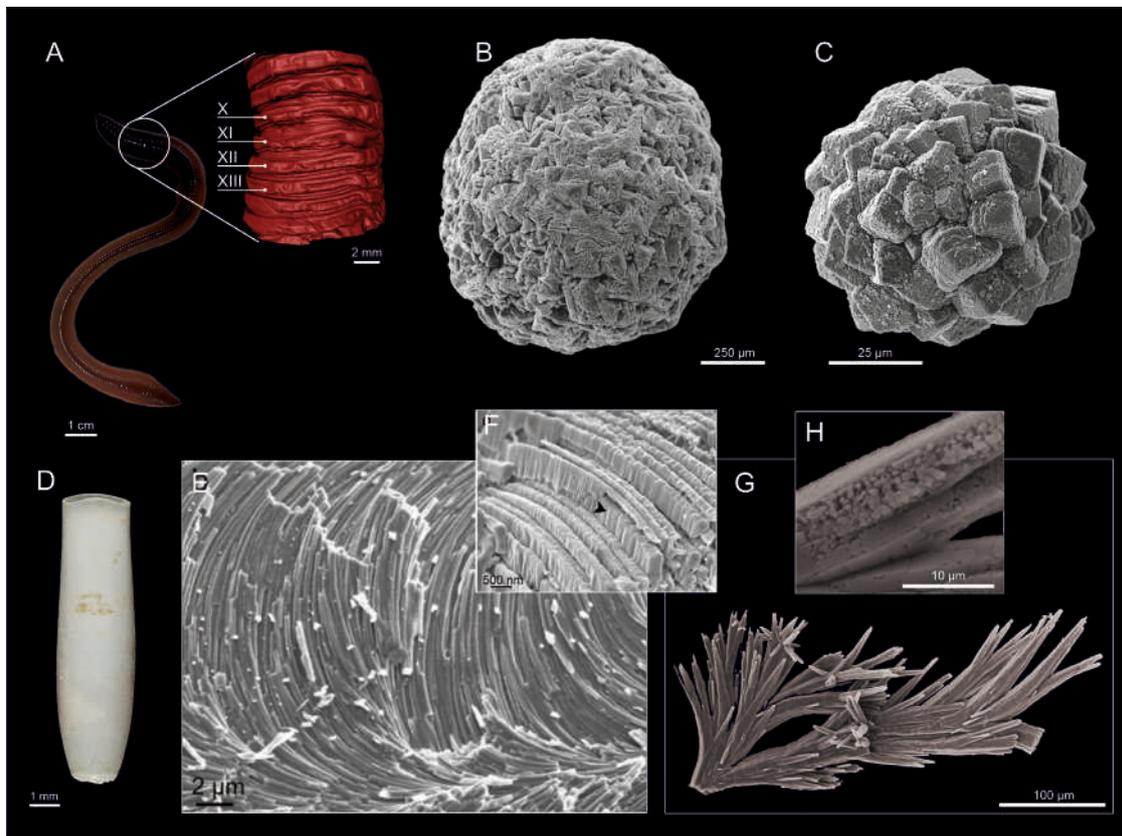


Figura 7. Ejemplos de morfologías complejas en biominerales y precipitados *in vitro* (biomimética). A) La lombriz de tierra, *Lumbricus terrestris*, produce gránulos calcáreos entre los segmentos X a XIII. Estos son agregados policristalinos formados por romboedros de calcita (B) de morfología compleja. C) Ejemplo de agregado policristalino formado por romboedros de calcita precipitados *in vitro* en agarosa en presencia de grupos sulfato y Mn. D) *Cuvierina* es un género de gasterópodos planctónicos que crean su concha con fibras curvas de aragonito (Checa et al., 2016), describiendo un crecimiento helicoidal (E). Además, internamente (F) estas fibras están formadas por subunidades asemejando un mesocristal. G) Formación de fibras curvas de aragonito (G) con un desarrollo mesocristalino (H) empleando un medio con agarosa en baja densidad. D) Imagen de *Cuvierina pacifica* de *Wikimedia Commons*. E-F) Imágenes tomadas de Checa et al. (2016).

El control estructural es uno de los aspectos más fascinantes de la biomineralización. En ciertos grupos de organismos, los cristales no solo están asociados específicamente con matrices orgánicas, sino que están alineados prefe-

rentemente respecto a la superficie macromolecular. Esto es observable, tanto a nanoescala como a microescala, en muchos grupos que mineralizan CaCO_3 : moluscos, braquiópodos, corales y equinodermos entre otros (Cuif et al., 2011; Pérez-Huerta et al., 2018). En estos organismos, la nucleación sobre la superficie orgánica resulta en un alineamiento de los ejes morfológicos y cristalográficos de los cristales. Un ejemplo se observa en las agujas de *Dendrophyllia ramea* (**Fig. 3E, H**), cuya disposición indica un control estructural preciso sobre la precipitación mineral y las superficies orgánicas.

Como se ha descrito anteriormente, los biominerales tienen morfologías complejas que, por regla general, no se encuentran en sus equivalentes inorgánicos (Mann, 2001), aunque se pueden replicar *in vitro* (**Fig. 7**). Existe una alta variedad de morfologías en el mundo natural, destacando aquellas geometrías bien definidas (como los prismas de nácar o pseudonácar en moluscos y braquiópodos) o, por el contrario, aquellos cristales con caras curvas y morfologías irregulares (fibras curvas en gasterópodos, estereomas de equinodermos, agregados cristalinos en lombrices) (**Fig. 7**). Aparte del confinamiento producido por las matrices orgánicas macromoleculares (Berman, 2008), algunos cristales también presentan morfologías condicionadas por su formación en orgánulos celulares como vesículas en octocorales, diatomeas o radiolarios (Mann, 2001). Por otro lado, otros cristales presentan morfologías características derivadas del modo de crecimiento, como ocurre en el crecimiento competitivo de las capas prismáticas de moluscos y cáscaras de huevo (Dalbeck et al., 2006).

Pero el mayor control en la morfología parece estar condicionado por la genética del organismo en cuestión, ya que muchas morfologías se mantienen a lo largo del registro geológico, transitando entre diferentes familias de un mismo clado (Stolarski, 2000), entre géneros (Mateos-Carralafuente et al., 2022) o entre especies (Coronado et al., 2015) y, por tanto, albergando mucha información evolutiva.

Controles ambientales de la biomineralización

Teniendo todo esto en cuenta, y que la genética controla el proceso, parecería difícil que el medio ambiente pudiera condicionar el producto de la biomineralización. Un estudio de cómo los cambios ambientales pueden alterar la biomineralización se llevó a cabo de manera experimental, con el fin de comprobar si la acidificación de los océanos podría modificar los esqueletos de coral (Coronado et al., 2019). Para ello se mantuvieron durante un largo periodo de tiempo varias colonias del coral arrecifal (hermatípico) *Stylophora pistillata* en tanques con diferentes pH (8,2, 7,6 y 7,3). Los esqueletos formados en condiciones de alta presión parcial de CO_2 , y por tanto en medios más ácidos, mostraron cambios cristalográficos sistemáticos, y una orientación cristalina más restringida derivada de bajas tasas de calcificación (más baja en medios ácidos), aumento de la porosidad y reducción de la densidad esquelética. Al igual que ocurre con *Fungiacyathus*, las colonias de *Stylophora* produjeron una mayor cantidad de matriz orgánica intracristalina, lo que propició cambios microestructurales.

Por lo tanto, parece evidente que el estrés ambiental puede modificar la biomineralización y, con ella, el producto final, aunque no de igual manera en todos

los organismos. En el caso de *Stylophora*, las colonias de coral menos densas, más porosas y con su orientación cristalográfica afectada, son más susceptibles de romperse en situaciones de alta energía, como una tormenta (Coronado et al., 2019).



Figura 8. Acantilados de los Seven Sisters en la costa de Sussex (Inglaterra) compuestos por una caliza blanca (creta) que se formó a partir de la acumulación de innumerables placas de cocolitofóridos. Imagen cedida por Esperanza Fernández Martínez.

De biominerales a partículas sedimentarias

Tomando como testigo la frase anterior, cuando una colonia de coral de un arrecife se rompe, se convierte inmediatamente en una potencial partícula sedimentaria. Con toda probabilidad, en un *hotspot* de diversidad como son los arrecifes de coral, algún organismo se alimentará de la materia orgánica de los pólipos, mientras que la parte biomineral pasará, en la mayoría de los casos, a formar parte de los sedimentos. En tal caso, los biominerales son susceptibles de pasar al registro sedimentario, ser enterrados y conservarse,

es decir, de fosilizar con mayor o menor cantidad de cambios. Puesto que los biominerales son componentes esqueléticos, estos pueden quedar enterrados junto con sedimentos inorgánicos y experimentar diferentes procesos (diagénesis) durante su transformación a roca. El resultado final es muy amplio y depende de muchos factores, pero, si “todo va bien”, se conservarán, es decir, formarán fósiles. Un ejemplo de esto se observa en los acantilados de los Seven Sisters en la costa de Sussex (Inglaterra), donde las calizas blancas (cretas, **Fig. 8**) están formadas principalmente por incontables placas de esqueletos de coccolitofóridos, algas unicelulares calcáreas, además de diatomeas, algo de barro calcáreo (seguramente producto de la bioerosión de otros biominerales) y algún ammonoideo, equinoideo y bivalvos, que habitaron los mares del Cretácico Superior hace aproximadamente 85 Ma, pero cuyos esqueletos pasaron, posteriormente, a formar partículas sedimentarias.

Si los biominerales no se han transformado notablemente durante la diagénesis pueden preservar mucha información ambiental del momento en el que se produjo la biocristalización. A mediados de los años 50 los nuevos métodos desarrollados en química analítica dieron pie a innovadoras aplicaciones empleando fósiles. Muchas de ellas estaban basadas en el registro biogeoquímico preservado en biominerales controlados, como conchas y esqueletos, que reflejaban las condiciones físico-químicas de los ambientes en los que habitaron los organismos pretéritos (como la temperatura, la contaminación ambiental, la batimetría, turbidez...). La primera aplicación de estas metodologías fue realizada por el premio Nobel de química Urey y sus colaboradores (Urey et al., 1951), quienes reconstruyeron la variación anual de la temperatura de mares Jurásicos (150 Ma) a partir de la señal isotópica de oxígeno y carbono del esqueleto interno calcítico de un belemnite. Esta publicación generó un antes y un después en las reconstrucciones paleoclimáticas (**Fig. 9**), estableciendo nuevas metodologías y relaciones que han favorecido las reconstrucciones geológicas y paleontológicas en los últimos años (Kostrova et al., 2014).

La idea original de estos trabajos, basada en proxies biogeoquímicos, representaba a los organismos como registros pasivos del ambiente, pero los procesos de biomineralización controlada, como se ha señalado anteriormente, tienen una influencia muy importante en estas señales, y se denominan “efecto vital” (Urey et al., 1951; Lowenstam y Weiner, 1989; Weiner y Dove, 2003). Desde su descripción, este término se ha empleado para explicar cualquier desviación de los resultados geoquímicos teóricos esperados por factores ambientales (*e. g.* temperatura del agua del mar). Algunas de estas desviaciones pueden atribuirse a efectos relacionados con la actividad biológica, tales como el metabolismo (Meibom et al., 2003), o la fisiología (Pérez-Huerta et al., 2010). Sin embargo, estas desviaciones también pueden estar relacionadas con los procesos de nucleación, crecimiento o emplazamiento de las fases minerales, como por ejemplo por el empleo de fases amorfas precursoras (ACC) o el rol de la matriz orgánica en el proceso de biocristalización (Cusack et al., 2008; Pérez-Huerta et al., 2018).

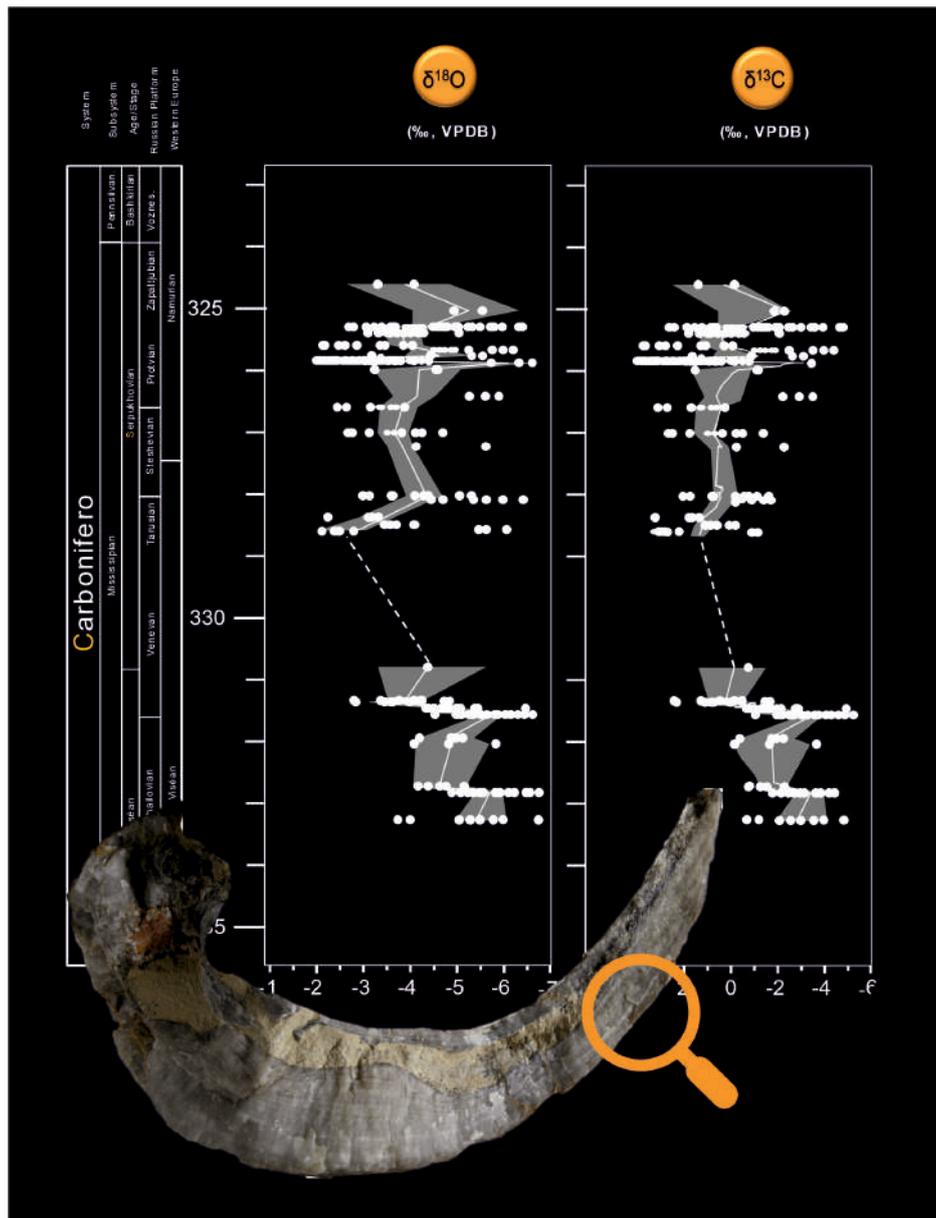


Figura 9. Reconstrucción paleoclimática de un intervalo del periodo Carbonífero a partir del registro isotópico de conchas de braquiópodos gigantoprodúctidos. Gracias a esta reconstrucción se ha indagado en el inicio de la glaciación Carbonífera, momento en el cual se genera un casquete de hielo en el hemisferio sur. Imagen cedida por Ricardo Mateos-Carralafuente.

Los estudios de biomineralización son vanguardistas en este sentido; estudian a escala mineral y biológica los procesos de formación de biominaerales arrojando luz sobre la información química que puede o no ser derivada de los procesos ambientales (Pérez-Huerta et al., 2018) y que pueden ser extrapolados al registro fósil. Por este motivo, los patrones de biomineralización nos ayudan a entender las relaciones evolutivas entre grupos de organismos

de los que solamente nos han llegado unos pocos vestigios de su vida (como las conchas). Pero también, ayudan a reconstruir el clima y ambiente del pasado, y a desentrañar los procesos de fosilización que nos han permitido conocerlos y estudiarlos.

¿Qué investigo en la ULE?

Antes de comenzar este apartado quiero agradecer al equipo editorial de la revista la oportunidad que me otorga al presentarme con este artículo. Como paleontólogo que se dedica, entre otras cosas, a un proceso multidisciplinar como es la biomineralización, muchas veces me preguntan: pero, exactamente, ¿qué investigas?

Mi investigación se centra en los tres ámbitos de estudio de la biomineralización en organismos con esqueletos carbonáticos como corales, otolitos de peces, crustáceos, lombrices de tierra y braquiópodos, en colaboración con la Universidad Complutense de Madrid (áreas de Paleontología y Cristalografía y Mineralogía), así como con el Institute of Paleobiology (de la Polish Academy of Sciences, Varsovia, Polonia):

1. Dentro de la comprensión de los mecanismos que controlan la síntesis de biominerales, nos centramos en entender los procesos de biocristalización, desde la producción de partículas precursoras hasta que se emplazan y cristalizan en el esqueleto (**Fig. 3**), y cómo afecta esta transformación a las señales biogeoquímicas que registran los biominerales. Además, analizamos la interacción de los elementos traza disueltos en el medio, que pueden ser contaminantes o no, en las fases minerales resultantes.
2. Para comprender la biocristalización en otolitos, crustáceos y lombrices, sintetizamos *in vitro* materiales bioinspirados con el fin de replicar sus propiedades cristalo-químicas o físicas (**Fig. 7**). En este punto estamos centrados en la formación de carbonatos a partir de proteínas de otolitos, formación de ACC y de vaterita a partir de matrices orgánicas de crustáceos y lombrices, así como en la síntesis de aragonito a partir de carbohidratos, como la agarosa, en presencia de elementos trazas.
3. Por último extraemos información paleoclimática, paleoambiental y evolutiva a partir de biominerales fósiles (corales, otolitos y braquiópodos), con el objetivo de reconstruir el paleoclima (**Fig. 9**) y las afinidades taxonómicas de los fósiles a partir de sus esqueletos. Para ello realizamos estudios diagenéticos de los fósiles, en los que observamos su estado de preservación y replicamos las posibles transformaciones a partir de estudios de diagénesis experimental realizados en el laboratorio (**Fig. 10**). De esta manera entendemos qué minerales son susceptibles de fosilizar, cómo lo hacen y qué características tendrán, comparando todo esto con las que presentan diversos fósiles, por ejemplo, del Carbonífero (hace más de 300 Ma) o del Cretácico (hace más de 90 Ma).

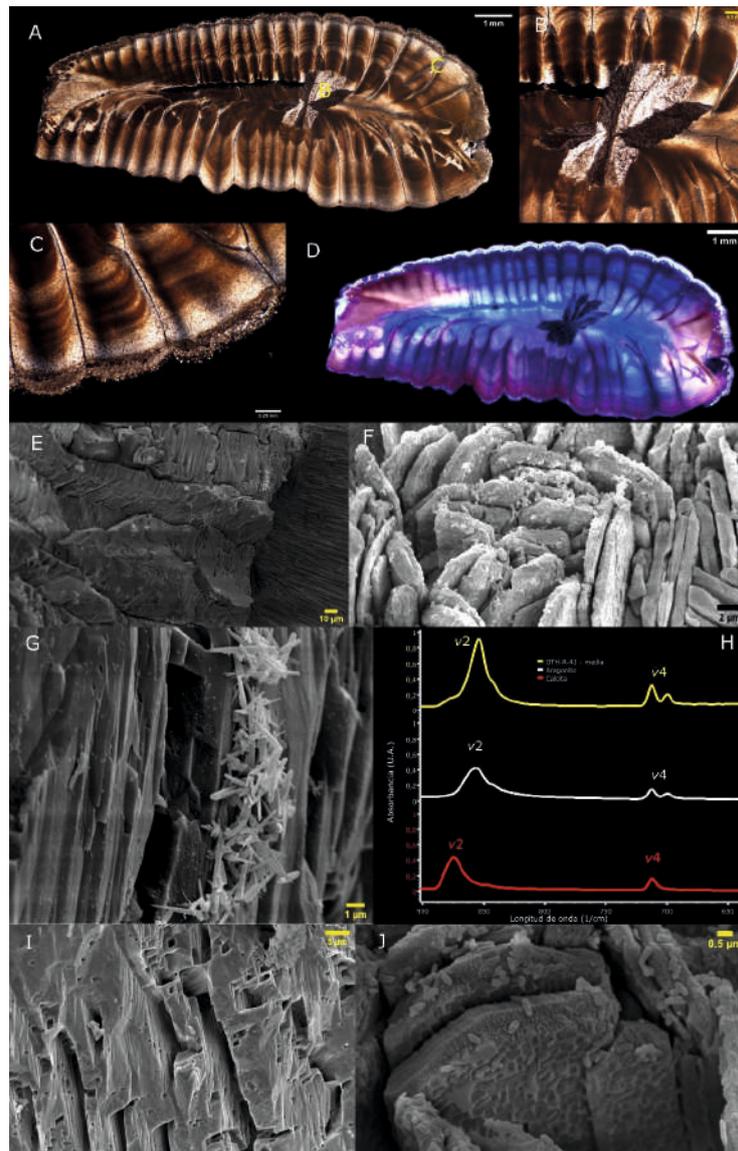


Figura 10. Estudio de diagénesis experimental de otolitos de *Micromesistius poutassou* en condiciones hidrotermales. Se ha recreado una solución que simularía un agua de enterramiento donde se han sumergido los otolitos durante 14 días a 175 °C. El fin de este experimento es ver los cambios en la microestructura, las fases minerales y la matriz orgánica. Gracias a este estudio se han comprobado transformaciones que se producen en fósiles: incremento de porosidad, transformación de aragonito a calcita, recristalización de aragonito y transformación de la matriz orgánica. Imágenes del Trabajo Fin de Grado de Miguel Sáenz Navajas.

Referencias

- Addadi, L., Aizenberg, J., Albeck, S., Berman, A., Leiserowitz, L. y Weiner, S. 1994. Controlled occlusion of proteins: a tool for modulating the properties of skeletal elements. *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology. Section*

- A. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 248(1):185–198.
- Bashkin, V. N. 2003. *Modern Biogeochemistry*. Dordrecht : Kluwer, New York, Estados Unidos.
- Berman, A. 2008. Biomineralization of calcium carbonate. The interplay with biosubstrates. En *Biomineralization: from nature to application*, Volume 4 (Eds. Sigel, A., Sigel, H. y Sigel R. K.), pp. 167–205, John Wiley y Sons, Ltd., Londres, Reino Unido.
- Checa, A. G., Macías-Sánchez, E., Harper, E. M. y Cartwright, J. H. E. 2016. Organic membranes determine the pattern of the columnar prismatic layer of mollusc shells. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 283:1830.
- Coronado, I., Fine, M., Bosellini, F. R. y Stolarski, J. 2019. Impact of ocean acidification on crystallographic vital effect of the coral skeleton. *Nature Communications*. 10(1):1–9.
- Coronado, I., Pérez-Huerta, A. y Rodríguez, S. 2015. Crystallographic orientations of structural elements in skeletons of *Syringoporidae* (tabulate corals, Carboniferous): Implications for biomineralization processes in Palaeozoic corals. *Palaeontology*. 58(1):111–132.
- Coronado, I. y Stolarski, J. 2019. Anisotropic lattice distortions caused by photosymbiosis in scleractinian corals. En *Biomin XV, 15th International Symposium on Biomineralization* (Schmahl, W. y Griesshaber, E.), pp. 61. Ludwig Maximilians University, Munich, Alemania.
- Cusack, M., Dauphin, Y., Cuif, J. P., Salome, M., Freer, A. y Yin, H. 2008. Micro-XANES mapping of sulphur and its association with magnesium and phosphorus in the shell of the brachiopod, *Terebratulina retusa*. *Chemical Geology*. 253(3–4):172–179.
- Dalbeck, P., England, J., Cusack, M., Lee, M. R. y Fallick, A. E. 2006. Crystallography and chemistry of the calcium carbonate polymorph switch in *M. edulis* shells. *European Journal of Mineralogy*. 18(5):601–609.
- Dorozhkin, S. V. 2011. Calcium orthophosphates: occurrence, properties, biomineralization, pathological calcification and biomimetic applications. *Biomatter*. 1(2):121–164.
- Falini, G., Albeck, S., Weiner, S. y Addadi, L. 1996. Control of aragonite or calcite polymorphism by mollusk shell macromolecules. *Science*. 271(5245):67–69.
- Falini, G., Sartor, G., Fabbri, D., Vergni, P., Fermani, S. et al. 2011. The interstitial crystal-nucleating sheet in molluscan *Haliotis rufescens* shell: A bio-polymeric composite. *Journal of Structural Biology*. 173(1):128–137.
- Fortey, R. A., Jackson, J. y Strugnell, J. 2004. Phylogenetic fuses and evolutionary explosions': conflicting evidence and critical tests. *Systematics Association*. 66:41–65.
- Hoffmann, T. D., Reeksting, B. J. y Gebhard, S. 2021. Bacteria-induced mineral precipitation: a mechanistic review. *Microbiology*. 167(4):001049.
- Horodyski, R. J., y Mankiewicz, C. 1990. Possible Late Proterozoic skeletal algae from the Pahrump-Group, Kingston Range, Southeastern California. *American Journal of Science*. 290A:149–169.
- Isa, Y. y Okazaki, M. 1987. Some observations on the Ca²⁺-binding phospholipid from scleractinian coral skeletons. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B*:

- Comparative Biochemistry. 87(3):507–512.
- Keller, N. B., Demina, L. L. y Os'kina, N. S. 2007. Variations in the chemical composition of the skeletons of non-zooxanthellate scleractinian (Anthozoa: Scleractinia) corals. *Geochemistry International*. 45(8):832–839.
- Kontoyannis, C. G. y Vagenas, N. V. 2000. Calcium carbonate phase analysis using XRD and FT-Raman spectroscopy. *Analyst*. 125(2):251–255.
- Kostrova, S. S., Meyer, H., Chaplgin, B., Tarasov, P. E. y Bezrukova, E. V. 2014. The last glacial maximum and late glacial environmental and climate dynamics in the Baikal region inferred from an oxygen isotope record of lacustrine diatom silica. *Quaternary International*. 348:25–36.
- Lowenstam, H. y Weiner, S. 1989. *On biomineralization*. pp. 324, Oxford University Press, New York, Estados Unidos.
- Mann, S. 2001. *Biomineralization: Principles and concepts in bioinorganic materials chemistry*. pp. 198, Oxford University Press. New York, Estados Unidos.
- Marin, F., Le Roy, N., Marie, B., Ramos-Silva, P., Bundeleva, I. et al. 2014. Metazoan calcium carbonate biomineralizations: macroevolutionary trends – challenges for the coming decade. *Bulletin de La Societe Geologique de France*. 185(4):217–232.
- Mateos-Carralafuente, J. R., Coronado, I., Cózar, P. y Rodríguez, S. 2022. Gigantoproductid shell spiral and microstructure of tertiary layer: evaluation as taxonomical characters. *Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh*. 1–17. doi.org/10.1017/S1755691022000196.
- Meibom, A., Stage, M., Wooden, J., Constantz, B. R., Dunbar, R. B. et al. 2003. Monthly Strontium/Calcium oscillations in symbiotic coral aragonite: Biological effects limiting the precision of the paleotemperature proxy. *Geophysical Research Letters*. 30(7):1418.
- Müller, W. E. G. 2011. *Molecular biomineralization: aquatic organisms forming extraordinary materials*. pp. 404, Springer, Heidelberg, Alemania.
- Pannier, S., y Legeai-Mallet, L. 2008. Hereditary multiple exostoses and enchondromatosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 22(1):45–54.
- Pérez-Huerta, A. y Andrus C. F. T. 2010. Vital effects in the context of biomineralization. En *Workshop on Biominerals and Biomineralization Processes*, Vol. 7, Seminarios de la Sociedad Española de Mineralogía. (Ed. Fernández-Díaz, L. y Astilleros, J. M.), pp. 35–45. Sociedad Española de Mineralogía, Madrid, España.
- Pérez-Huerta, A., Coronado, I. y Hegna, T. A. 2018. Understanding biomineralization in the fossil record. *Earth-Science Reviews*. 179:95–122.
- Porter, S. M. y Knoll, A. H. 2000. Testate amoebae in the Neoproterozoic Era: evidence from vase-shaped microfossils in the Chuar Group, Grand Canyon. *Paleobiology*. 26(3):360–385.
- Reimer, T., Dempster, T., Warren-Myers, F., Jensen, A. J. y Swearer, S. 2016. High prevalence of vaterite in sagittal otoliths causes hearing impairment in farmed fish. *Scientific Reports*. 6(1):1–8.
- Rózycka, M., Coronado, I., Brach, K., Olesiak-Bañska, J., Samoć, M. et al. (2019). Lattice shrinkage by incorporation of recombinant starmaker-like protein within bioinspired calcium carbonate crystals. *Chemistry - A European Journal*. 25(55):12740–12750

- Samata, T. 1990. Ca-binding glycoproteins in molluscan shells with different types of ultrastructure. *Veliger*. 33(2):190–201.
- Secor, D. H., Dean, J. M. y Laban, E. H. 1992. Otolith removal and preparation for microstructural examination. En *Otolith Microstructure Examination and Analysis* (Stevenson, D. K. y Campana, S. E.). Canadian Special Publication of Fisheries and Aquatic Sciences, 117:19–57.
- Shore, A. J. 2021. Affinity of Ediacaran skeletal fauna and their environmental context. Tesis Doctoral, The University of Edinburgh, Reino Unido.
- Stolarski, J. 2000. Origin and phylogeny of Guyniidae (Scleractinia) in the light of microstructural data. *Lethaia*. 33(1):13–38.
- Stolarski, J., Coronado, I., Lampart-Kaluzniacka, M., Mazur, M. y Meibom, A. 2017. Calcium carbonate polymorphism in salmonid fish otoliths: Crystallography and biogeochemistry. En *The 14th International Symposium on Biomineralization (BIOMIN XIV) from molecular and nano-structural analyses to environmental science*, Tsukuba, Japón.
- Tester, C. C. y Joester, D. 2013. Precipitation in liposomes as a model for intracellular biomineralization. *Methods in Enzymology*. 532:257–276.
- Urey, H. C., Lowenstam, H. A., Epstein, S. y McKinney, C. R. 1951. Measurement of paleotemperatures and temperatures and the Southeastern United States. *Bulletin of the Geological Society of America*. 62:399–416.
- Veis, A. 2008. Crystals and Life: an introduction. En *Biomineralization* (Eds. Sigel, A., Sigel, H. y Sigel, R. K.), pp. 1–35. John Wiley & Sons, Ltd. Londres, Reino Unido.
- Viedma, C. y Soutullo, B. 2018. Minerales, vida y evolución. *Enseñanza de Las Ciencias de La Tierra*. 26(3):274–280.
- Weiner, S. y Dove, P. M. 2003. An overview of biomineralization processes and the problem of the vital effect. *Reviews in Mineralogy and Geochemistry*. 54(1):1–29.
- Weiner, S. y Traub, W. 1984. Macromolecules in mollusc shells and their functions in biomineralization. *Philosophical Transactions B*. 304:421–438.
- Wesson, J. A. y Ward, M. D. 2007. Pathological biomineralization of kidney stones. *Elements*. 3(6):415–421.

UNO DE LOS NUESTROS

La repercusión del trabajo de Louis Pasteur en España

José A. Gil Santos

Área de Microbiología. Departamento de Biología Molecular. Universidad de León.

Cuando el Comité Editorial de la revista *AmbioCiencias* me encargó escribir sobre Pasteur en el segundo centenario de su nacimiento me pregunté qué sentido tendría, a estas alturas del siglo XXI, hacer algo nuevo u original sobre la vida y obra científica de Louis Pasteur. Estaba todo, o casi todo, escrito. Hay una gran cantidad de información en libros de divulgación científica (De Kruif, 1926; 1970), monografías específicas (Bouza *et al.*, 2013; Del Villar, 2017), libros de texto, publicaciones científicas y en la muy consultada Wikipedia, tanto en español¹ como en francés².

Una fuente inmensa de información sobre Pasteur la hemos encontrado en la Biblioteca Nacional de Francia³ donde está digitalizada la biografía escrita por su yerno, René Vallery-Radot, y la totalidad de su obra científica, recopilada por el hijo de René y nieto de Pasteur, Louis Pasteur Vallery-Radot.

También, y con motivo de este bicentenario, se ha organizado, en el Instituto Pasteur de París, un ciclo de conferencias sobre Pasteur, la publicación del libro *Pasteur: L'homme et le savant* (Schwartz y Perrot, 2022), y todo un elevado número de actividades culturales y educativas que se pueden ver en la web creada para este evento⁴.

Era, por tanto, difícil pensar en algo diferente sobre la vida y obra científica del gran químico y microbiólogo. La fuente de inspiración para este artículo surgió de una conversación de café: ¿por qué no escribir acerca de la repercusión de la personalidad científica de Pasteur en la prensa de la época?

Afortunadamente, la mayor parte de los periódicos y revistas españolas están digitalizadas en la Biblioteca Virtual de Prensa Histórica (BVPH)⁵ y en la Hemeroteca Digital de la Biblioteca Nacional de España⁶ y eso ha facilitado el desarrollo de este trabajo. Las ilustraciones mostradas son grabados de principios del siglo XX montados en placas de vidrio, o placas de linterna⁷, que se proyectaban en las clases usando una linterna mágica⁸. Proceden de la Biblioteca Virtual del Patrimonio Bibliográfico⁹ y se encontraban en el Instituto de Educación Secundaria Cardenal Cisneros de Madrid.

1 <https://n9.cl/rcnrk>

2 <https://n9.cl/vboal>

3 <https://n9.cl/s9jok>

4 <https://n9.cl/f9t2b>

5 <https://n9.cl/73kp>

6 <https://n9.cl/dxki>

7 <https://n9.cl/uy412e>

8 <https://n9.cl/x9odo>

9 <https://n9.cl/b3mvu>

Tras unas breves pinceladas sobre la vida de Pasteur, su visión de la enseñanza superior en Francia y sus principales aportaciones científicas, mi principal objetivo en este trabajo es averiguar la repercusión de su personalidad científica en la prensa española del siglo XIX.

Pasteur estudiante y docente

Louis Pasteur (**Fig. 1**) ha sido uno de los grandes investigadores en bacteriología (hoy microbiología) además de un gran químico y físico. Parece que no fue un buen estudiante, pero en 1842 terminó su Bachiller de Ciencias en Matemáticas en Dijon, la Licenciatura en la Facultad de Ciencias de París (nº 7 de su promoción) en 1845 y obtuvo su doctorado en 1847 con una “Tesis de Física y de Química” de 44 páginas que se puede consultar en la Biblioteca Nacional de Francia¹⁰. La tesis fue presentada el 23 de agosto de 1847 y calificada solamente con un bien y dos regulares (Bouza *et al.*, 2013).

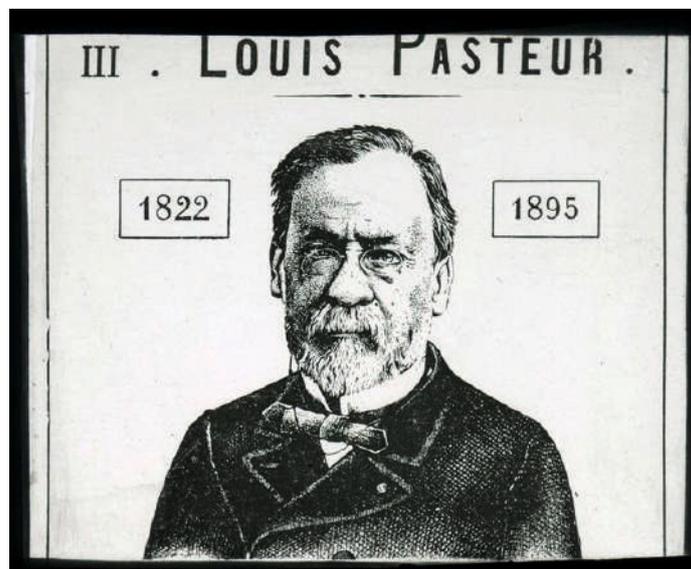


Figura 1. Placa de linterna mostrando la foto de Pasteur, su año de nacimiento y muerte.

Una vez finalizada la tesis doctoral Pasteur se trasladó como profesor de Química a Dijon en 1848 con una buena “carta de recomendación” de uno de sus profesores, el físico Pouillet¹¹: “*M. Pasteur es un joven químico muy honesto, muy trabajador y muy capaz*” (Vallery-Radot, 1900).

Entre 1848 y 1853 fue profesor de Química en Dijon y posteriormente en Estrasburgo, donde conoció a Marie Laurent, hija del rector de la Universidad de Estrasburgo, y se casó con ella.

Pasteur era brillante, pedagógico, y desde sus puestos en la Universidad demostró una verdadera capacidad de transmisión de conocimientos. En no-

10 <https://n9.cl/33vcz>

11 <https://n9.cl/lrocf>

viembre de 1848, Pasteur comentaba que la “preparación de mis lecciones me lleva mucho tiempo. Solamente cuando las he preparado en profundidad son más claras y los alumnos mantienen la atención”.

Era consciente de la “masificación” y escribía: “¿Qué se puede hacer con 24 alumnos en la clase de primer curso?”. También se quejaba de la falta de atención de los alumnos en la última hora de clase, pero encontró una solución: “multiplicar los experimentos al final de la clase”.

En septiembre de 1854 es nombrado profesor de la Facultad de Ciencias de Lille, la ciudad de mayor riqueza industrial de Francia: allí sigue realizando una excelente labor docente e incluso visita con sus alumnos empresas de Bélgica con la idea de despertar el deseo de aprender en sus alumnos (Vallery-Radot, 1900). De aquellos años en Lille es conocida la frase: “En el campo de la investigación el azar no favorece más que a los espíritus preparados”.

En 1857 es elegido administrador de la Escuela Normal Superior de París y encargado de los estudios científicos. El rector de Lille comentó en su discurso: “Nuestra Facultad ha perdido un profesor y un sabio de primer orden”.

En la Escuela Normal de París Pasteur transforma en laboratorios unas minúsculas habitaciones abandonadas y funda la institución de los *agregados-preparadores*. Se trataba de seleccionar a los cinco mejores alumnos de la Escuela Normal para que realizaran, durante uno o dos años, una investigación de calidad que les inspirase su investigación en el futuro. El primer agregado-preparador que entró en el nuevo laboratorio de Pasteur fue Jules Raulin¹² en 1859, y empezó a trabajar con *Aspergillus niger*¹³, ayudó en el proceso de pasteurización y en la investigación sobre la enfermedad de los gusanos de seda o pebrina. Lamentablemente, Raulin no pudo completar su formación al lado de Pasteur pues fue enviado a Brest a finales de 1861. Durante esta separación, Pasteur no cesó de animar a Raulin con estas palabras:

*Mantenga su valor, no permita que la ociosidad de la vida provinciana le perturbe. Enseñe a sus alumnos lo mejor que pueda y dedique su tiempo libre a los experimentos. Este fue el consejo que me dio M. Biot*¹⁴.

Las enseñanzas en la universidad francesa eran eminentemente teóricas, pero Pasteur siguiendo el ejemplo de escasísimos docentes, permite la entrada de los alumnos en los laboratorios y potencia las enseñanzas prácticas. Crea el “*Certificado de Capacidad para las Ciencias Aplicadas*” que refrenda la capacidad práctica de ciertos alumnos y evita lo que él afirmaba: “*El gerente de una fábrica no tiene ninguna forma directa de asegurarse de los conocimientos científicos de la persona que quiere dedicar a dirigir la fábrica o que desea contratar en calidad de contramaestre o jefe de taller*” (Bouza et al., 2013).

En 1888 se encargó de la dirección del Instituto Pasteur¹⁵ y ese mismo año, y concretamente el 4 de febrero, ya en **El Diario de León**¹⁶ se recoge la construcción del Instituto Pasteur:

12 <https://n9.cl/dz5ya>

13 Hongo filamentoso usado para la producción de ácido cítrico

14 <https://n9.cl/twohm9>

15 <https://n9.cl/3gjrm>

16 <https://n9.cl/lelmo>

Ya están ejecutándose las obras de construcción en París del Instituto Pasteur para la curación de la rabia. El edificio constará de dos cuerpos unidos por una galería de unos sesenta metros de longitud y con entradas independientes cada uno por diferentes calles. El de la calle Dudot está destinado a la habitación de Mr. Pasteur y algunos otros particulares, un laboratorio y la biblioteca; el otro, que es más espacioso, contendrá las salas para los asistidos y varios laboratorios y oficinas. Se calcula el coste total del edificio en más de millón y medio de francos.

Poca información he hallado sobre las opiniones de los alumnos de Pasteur; sólo una reseña de 1894 (Vallery-Radot, 1900), quien comenta que poco antes de la muerte de Pasteur, le visitó un grupo de antiguos alumnos con motivo del centenario de la Escuela Normal de París. Ellos se interesaron por su salud, él les agradeció la visita y uno de los alumnos le dijo: “*Vuestra salud, no es solamente una propiedad nacional, es una propiedad universal*”.

Pasteur y la organización de la enseñanza superior en Francia

Las ideas de Pasteur sobre la investigación y enseñanza superior se encuentran en una transcripción de su discurso realizado ante un comité de científicos formado por el médico Claude Bernard¹⁷, el químico Henri Sainte-Claire Deville¹⁸ y el zoólogo Henri Milne-Edwards¹⁹, y personal del gobierno encabezado por el historiador Victor Duruy²⁰ (a la sazón ministro de Instrucción Pública) que se reunieron en el Palacio de las Tullerías el 16 de marzo de 1868.

El texto fue traducido al inglés y publicado por Sir Ashley Miles (Miles et al., 1982). El texto está dividido en nueve apartados de los que hemos extraído algunas ideas expuestas por Pasteur ante el citado Comité:

1. Las Facultades de provincia tienen pocos estudiantes, pues los mejores alumnos prefieren las Escuelas del Estado. A pesar de ello, los estudiantes de provincia contribuyen en gran medida a los estándares intelectuales de Francia difundiendo por todas partes las semillas de buenos estudios científicos y literarios.
2. El Museo de Historia Natural²¹ y la Escuela Politécnica²² de París son las mejores instituciones docentes que reúnen a los mejores científicos, pero los mejores alumnos abandonan y se van a la Escuela Normal de París²³.
3. La Escuela Politécnica y el Museo no han perdido nada de su brillo didáctico, aunque ya no aportan la mayoría de los futuros investigadores como antes; aquí radica la decadencia y el peligro que el Emperador²⁴

17 <https://n9.cl/v113x>

18 <https://n9.cl/qbcnt>

19 <https://n9.cl/qutf8>

20 <https://n9.cl/zucvb>

21 <https://n9.cl/tck67>

22 <https://n9.cl/g7enq>

23 <https://n9.cl/jvbg5>

24 Se refiere a Napoleón III (1808-1873).

- debe advertir. Las mejoras de estas instituciones restablecerían la superioridad docente de Francia.
4. Los laboratorios, y la financiación, a disposición de los investigadores son claramente mejorables. La mayoría de nuestros laboratorios están en un estado miserable.
 5. Pasteur compara la situación de los científicos alemanes y los franceses. En Alemania, los científicos compiten en varias Universidades y eligen la que le ofrece los mejores salarios, laboratorios e instrumentación. En Francia deben tener dos o tres puestos de trabajo para mantener la familia y solicita Pasteur que les proporcionen alojamiento para las familias.
 6. Pasteur pide aumentar los salarios de los investigadores, que se suplemente el sueldo por la dirección de su laboratorio, que los sabáticos no tengan lugar cada quince o veinte años y que el nombramiento de director no dependa del Estado.
 7. La docencia es muy necesaria para el científico y no se puede dejar de impartir docencia por largos periodos de tiempo. Indica que la dedicación a la docencia, en los momentos fructíferos del investigador, debe ser de una asignatura, ya que dos o más asignaturas anularían el buen trabajo científico.
 8. La ciencia en provincias es importante y su ambiente tranquilo puede fomentar ideas muy fructíferas. Los buenos científicos de provincias abandonan por los bajos salarios y por el poco interés de las autoridades para retenerlos.
 9. Pasteur es partidario de mandar al extranjero a media docena de los mejores alumnos.

Algunas de las reivindicaciones de Pasteur pueden trasladarse a la situación actual en España cuando comparamos las universidades de provincias con las grandes universidades y los centros de excelencia del CSIC.

Pasteur también se preocupó de la formación de los mozos de laboratorio (nuestro personal de administración y servicios) y el 21 de enero de 1867 indica que su función *“debería ser más importante, pues contribuyen directamente al progreso de la ciencia. Estos empleos deberían estar mejor dotados para atraer a los obreros inteligentes y para retener a los ya formados”*. En ese mismo escrito también propone la *“creación de una oficina permanente, bien dotada, para la traducción de todas las publicaciones inglesas o alemanas interesantes”* (Vallery-Radot, 1900).

Pasteur investigador

Pasteur luchó por conseguir buenos laboratorios de investigación y formar buenos investigadores. Decía que los laboratorios son los *“templos del futuro, de la riqueza y del bien hacer”* y que los investigadores *“fuera de sus laboratorios, son los soldados sin armas en el campo de batalla”*.

Pasteur era un acérrimo defensor de las enseñanzas prácticas y de la in-

vestigación en los centros de enseñanza superior. Una de sus frases que ha pasado a la historia es: “*Suprimid los laboratorios y las ciencias se convertirán en la imagen de la esterilidad y de la muerte: no serán más que ciencias de enseñanza y no ciencias de progreso y porvenir*”.

Vamos a dividir la obra científica de Pasteur en seis grandes bloques siguiendo la recopilación realizada por su nieto Pasteur Vallery-Radot y de los que vamos a analizar su repercusión en la prensa española de la época:

- 1.- Los estudios sobre morfología en química orgánica o la disimetría molecular²⁵
- 2.- La demostración de la inexistencia de la generación espontánea y las fermentaciones (vida en anaerobiosis)²⁶
- 3.- Estudios sobre el vino y el vinagre²⁷
- 4.- Estudios sobre la enfermedad del gusano de seda²⁸
- 5.- Estudios sobre la cerveza²⁹
- 6.- Enfermedades virulentas, virus-vacunas y profilaxis de la rabia³⁰

La extraordinaria y rápida difusión de las aportaciones de Pasteur en la propia prensa francesa y en la extranjera obedece a su empeño innovador por utilizar todos los medios a su alcance y así lograr la máxima divulgación de su saber. Este aspecto es clave para poder competir, adelantarse a los demás y lograr los máximos recursos (Bouza *et al.*, 2013).

Disimetría molecular

Pasteur descubrió la simetría especular de algunas moléculas y, por tanto, las formas dextrógiras y levógiras, de acuerdo con la desviación del plano de la luz polarizada (**Fig. 2**). Como cabría esperar, estos descubrimientos, si bien muy interesantes desde el punto de vista científico, no tuvieron mucha repercusión en la prensa de la época. Sólo hemos encontrado referencias a la disimetría molecular días después de la muerte de Pasteur cuando se relataba su legado científico en los periódicos de la época.

Así, en 1895 tanto en el **El Diario de Murcia**³¹ como en el **Diario de Tenerife**³² se comentaba (la frase aparece en diez periódicos de la época):

Empezó Pasteur por el estudio de las formas cristalinas; es decir, que empezó por la Física procurando penetrar los misterios de la disimetría molecular.

Imagino que pocos lectores de tales periódicos entenderían algo sobre disimetría molecular.

25 <https://n9.cl/1rub5>

26 <https://n9.cl/9h8ad>

27 <https://n9.cl/im1br>

28 <https://n9.cl/pjsxe>

29 <https://n9.cl/icrm4>

30 <https://n9.cl/yjumh>

31 <https://n9.cl/3ke2l>

32 <https://n9.cl/2mrcrcq>

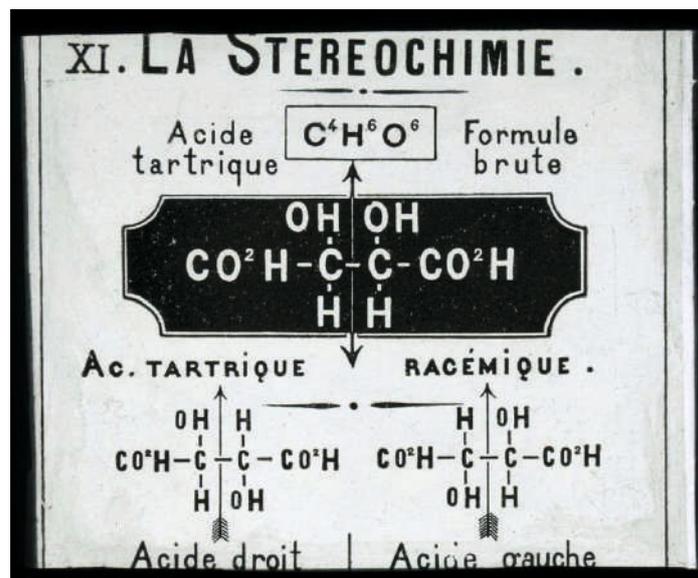


Figura 2. Formas racémicas del ácido tartárico con las que Pasteur descubrió la disimetría molecular.

La **Revista contemporánea**³³ recoge un discurso pronunciado en el Ateneo de Madrid por el químico, académico y político español José Rodríguez Mourelo (1857-1932)³⁴ y que lleva por título “La obra de Pasteur en la Química”. En él dice textualmente:

Indagando cosas tan poco relacionadas, al parecer, con la vida, llegó, desde el estudio de relaciones entre formas geométricas y propiedades ópticas de ciertos cuerpos y pasando por la doctrina de la disimetría molecular a las teorías formuladas respecto del desarrollo de los gérmenes de seres organizados.

Y termina:

Quedaba demostrado cómo las dos sales producidas al desdoblarse el doble paratartrato de sosa y amoníaco, corresponden a dos ácidos tartáricos, si iguales respecto de la composición química, tan distintos en cuanto a propiedades ópticas.

Estudios sobre la generación espontánea y las fermentaciones (vida anaerobia)

Una vez finalizados los estudios de disimetría molecular, Pasteur centró sus esfuerzos científicos en el tema de la generación espontánea, es decir que la materia no viva era susceptible de organizarse espontáneamente y de dar nacimiento a seres vivos. El primer científico que intentó refutar la teoría de la generación espontánea o “abiogénesis” fue Francisco Redi³⁵ en 1668, pero no convenció a los científicos de la época como Haeckel, Liebig, o Hoppe-Seyler. Los experimentos de Redi no contemplaban la aparición de microorganismos en la materia orgánica en descomposición. Recordemos que los microorganismos (*animalculos*) fueron descubiertos

33 <https://n9.cl/awgi7>

34 <https://n9.cl/unfl9>

35 <https://n9.cl/s42mk>

en 1673 por Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) y publicó sus resultados en la revista *Proceedings of the Royal Society* (van Leeuwenhoek, 1677).

Pasteur conocía los resultados de Leeuwenhoek y tuvo que diseñar experimentos para probar que no había generación espontánea incluso en el mundo microbiano. Veamos cómo se explicaban en 1871 los resultados de Pasteur en **La Ilustración española y americana**³⁶:

El resultado de los bellísimos experimentos de Pasteur, refiriéndolo con una palabra es el siguiente: si se calienta la infusión más a propósito para desarrollar la vida de seres pequeñísimos, hasta que todos queden muertos, y después se expone al aire, a poco volverán a presentarse organismos vivos; más si cuando se ha calentado lo mismo dicha infusión se excluye perfectamente el aire, entonces nunca salen tales seres.

En la primera página de la madrileña **Revista europea**³⁷ de abril de 1876 y discutiendo sobre las diferentes hipótesis sobre el origen de la vida se decía:

Pero por numerosas y delicadas, por diversas e ingeniosas que hayan sido estas tentativas, ninguna ha dado a conocer las circunstancias en las que se verifica la pretendida heterogénesis (generación espontánea). Y si pensaron no pocos, haber llegado a obtener mezcla apropiada, temperatura y atmósfera convenientes para la síntesis de los corpúsculos protoplásmicos (Micrococos, Bacterias, etc.), no faltaron nunca quienes, en parte con admirable sagacidad, Pasteur sobre todo, demostraron que los organismos supuestamente engendrados por tal artificio, persistían ya en la mezcla o llegaron a ella en el curso del experimento procedentes del aire atmosférico poblado de tales gérmenes (Fig. 3).

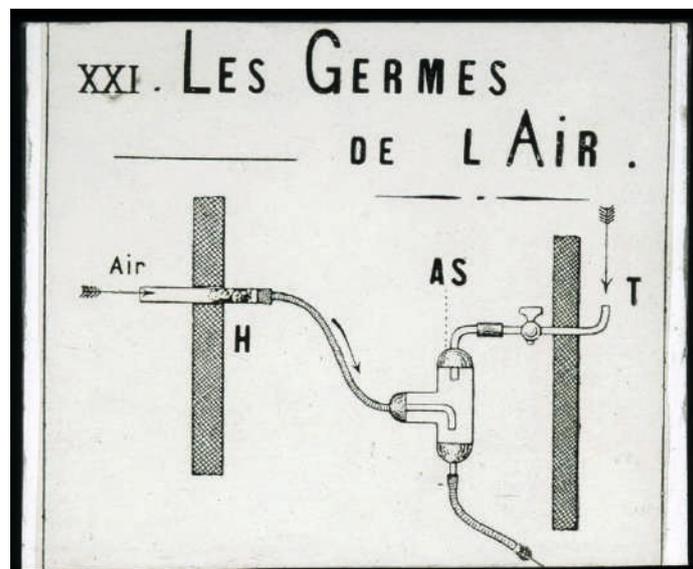


Figura 3. Instrumento usado por Pasteur para concentrar los microorganismos presentes en el aire.

36 <https://n9.cl/4stlq>

37 <https://n9.cl/x4m58>

El aldabonazo definitivo a la abiogénesis fue dado por los experimentos de Pasteur usando los famosos “matraces en cuello de cisne” (**Fig. 4**), que impedían el crecimiento microbiano en medios estériles, incluso en presencia de aire debido a que los microorganismos quedaban retenidos en la curvatura (sifón) del matraz. Tan pronto como el contenido del matraz se ponía en contacto con los microorganismos presentes en el sifón, éstos empezaban a crecer y se producía el crecimiento microbiano.

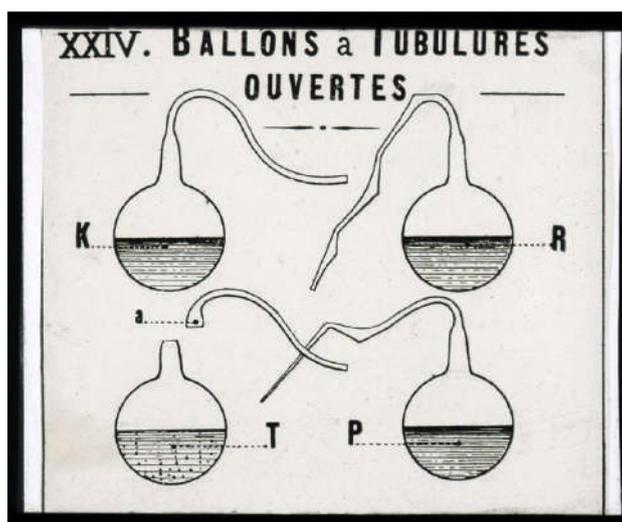


Figura 4. Matraz en cuello de cisne.

A Pasteur también se debe la adopción del término microbio (*microbe* en francés) para nombrar los microorganismos. Se considera que la primera persona que utilizó el neologismo *microbio* fue el médico militar y cirujano francés Charles-Emmanuel Sédillot (1804-1883)³⁸, que lo hizo para caracterizar el conjunto de organismos infinitamente pequeños. No obstante, y antes de usarlo, lo sometió a aprobación del lexicógrafo francés Emile Littré (1801-1881)³⁹, quien le contestó diciendo que: *microbe* y *microbie* eran dos buenas palabras, pero que para designar a los *animalcules* le daría preferencia a *microbe*, pues era más corto y *microbie* era un sustantivo femenino. ¡La ciencia era machista! No todo el mundo estuvo de acuerdo con la palabra *microbe*, pues podía significar más un animal de vida corta que uno de tamaño infinitamente pequeño. La respuesta de Littré fue dejar que la palabra *microbe* se defendiera por ella misma (Vallery-Radot, 1900). Y se defendió al ser usada por Pasteur.

Los estudios microbiológicos para refutar la teoría de la generación espontánea llevaron a Pasteur a estudiar el proceso de fermentación⁴⁰ y a descubrir los microorganismos anaerobios.

Veamos cómo se explicaba en 1876 la relación entre las fermentaciones y los microorganismos en la **Revista Europea**⁴¹:

38 <https://n9.cl/gk5w6>

39 <https://n9.cl/oozr4>

40 Proceso metabólico de obtención de energía en el que un compuesto orgánico actúa como donador de electrones (se oxida) y otro compuesto orgánico endógeno se reduce. Se obtiene energía por fosforilación a nivel de sustrato y no hay ganancia neta de poder reductor.

41 <https://n9.cl/dsjoy>

El químico Pasteur cuyas ideas son hoy aceptadas por un gran número de hombres de ciencia supone la existencia de microscópicos seres a los que se deben las fermentaciones. Como prueba de la exactitud de este modo de ver se cita la imposibilidad de que tenga lugar la fermentación en el seno de un aire que haya previamente atravesado por un tubo de porcelana enrojecido por la acción de temperatura elevadísima, a la cual han muerto los gérmenes de esa fermentación, y ha sido por lo tanto imposible que se efectúe (Fig. 5). Han desaparecido los autores de la obra y permanece inactiva mientras no lleguen nuevos obreros vigorosos que la continúen y terminen.

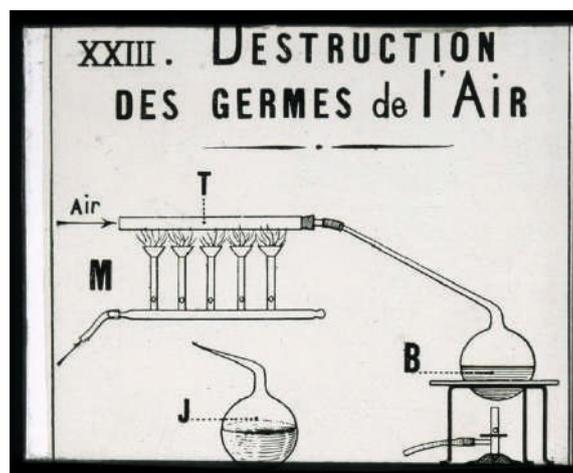


Figura 5. Aparato usado por Pasteur para destruir los microorganismos del aire.

En otro número de la **Revista Europea**⁴² de 1876 hubo una discusión muy interesante entre Pasteur y el químico francés Jean-Baptiste Boussingault⁴³, descubridor de la fijación de nitrógeno por las leguminosas, sobre la influencia de la radiación solar y de la materia verde en la formación de los principios inmediatos⁴⁴ de los seres vivos. El artículo finaliza diciendo que:

Una de las mayores glorias de M. Pasteur es la de haber hecho constar que el oxígeno y la luz no son esenciales a la vida, haciendo vivir seres en una atmósfera de ácido carbónico puro y en absoluta obscuridad.

Veamos cómo el Dr. Recasens narra en 1887 el proceso de fermentación en una revista poco científica como **La lucha**, órgano del partido liberal de Gerona⁴⁵:

Pasteur define la fermentación del siguiente modo: son las transformaciones químicas que sufren las sustancias bajo la influencia de seres organizados desprovistos de clorofila que en ellas viven. El zumo de la uva se convierte en

42 <https://n9.cl/pxbfh>

43 <https://n9.cl/jegtcb>

44 Denominación clásica de las biomoléculas o compuestos orgánicos que forman la materia viva.

45 <https://n9.cl/i2x4j>

vino gracias a un microorganismo y sin el torula⁴⁶ la fermentación vinosa no se verifica. Sin el micodermo acetuo⁴⁷ no es posible la formación del vinagre, en fin, tantas y tan evidentes son las propiedades vivificantes de ciertos organismos ...

En el periódico **El progreso** de Salamanca⁴⁸ de 1884 y en un artículo firmado por J. López Alonso que lleva por título “Los microbios” se explican los microorganismos anaerobios:

Algunos naturalistas han creído que los microbios, por su cualidad de seres vivos, necesitan cierta cantidad de oxígeno; pero los análisis hechos por M. Pasteur han patentizado que si bien algunos mueren cuando se ven privados de dicho gas (aerobios), otros no solamente no lo necesitan para desarrollarse, sino que dejan de existir cuando los rodea en gran cantidad (anaerobios).

Se pensaba, en aquellos momentos de la historia de la ciencia, que los microorganismos anaerobios tomaban el oxígeno de los tejidos o líquidos en los que viven. Véase cómo se narraba en el diario asturiano **El Carbayón**⁴⁹ de 1885:

Unos para vivir necesitan el oxígeno libre. Pasteur los llama aerobios y cubren la superficie de los líquidos de que se alimentan. Otros anaerobios, extraen de los tejidos o de los líquidos en que vegetan el oxígeno que necesita.

Estudios sobre el vino

La producción de vino era una fuente importante de riqueza en la Francia de la época, como sigue siéndolo hoy. No obstante, en aquellos tiempos no estaba claro cómo el mosto se convertía en vino, ni por qué el vino se estropeaba (**Fig. 6**) y se convertía en vinagre o en otros productos sin utilidad alguna.

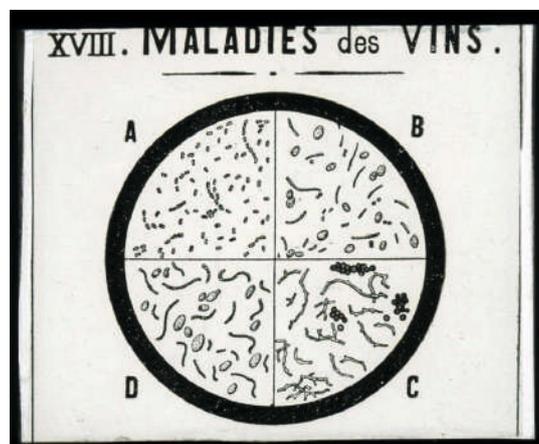


Figura 6. Microorganismos aislados de vinos “estropeados”.

Pasteur se dedicó en profundidad a estudiar cómo impedir que los vinos se estropearan, y sus resultados tuvieron una repercusión inmediata en los periódicos españoles.

46 Levadura.

47 *Acetobacter aceti*.

48 <https://n9.cl/p24mu>

49 <https://n9.cl/uq9jn2>

Así en 1866 y en el **Diario de Menorca**⁵⁰ se comentaba:

Un químico francés de bastante fama, M. Pasteur, dice en vista del buen éxito de repetidas pruebas, que calentando el vino de 60 a 70° por espacio de algunos minutos, se mejora su calidad de conservación. Un propietario de Pérignen [sic] está verificando la prueba en grande escala. Si el problema queda favorablemente resuelto, la mayor parte de los vinos podrán atravesar los mares sin alteración. El descubrimiento sería de grandísima importancia.

Ya en marzo de 1868, tanto en **La Correspondencia de España**⁵¹ como en **El Museo Universal**⁵² se explicaban las bases del proceso de pasteurización (**Fig. 7**):

El Sr. Pasteur acaba de demostrar en “Sus estudios sobre el vino” que la aplicación de calor es un excelente [sic] medio para preservar a los vinos de todas las alteraciones a que se hallan espuestos [sic]. Según el Sr. Pasteur, la causa única de la acetificación y demás motivos que hacen que los vinos se vuelvan, consiste en diferentes vejitaciones [sic] que en ellos se desarrollan y persisten, las cuales quedan destruidas por una temperatura de 55° poco mas o menos. De ahí el principio de que el calor, destruyendo esas vejitaciones-microscópicas, debe asegurar la perfecta conservación del líquido.

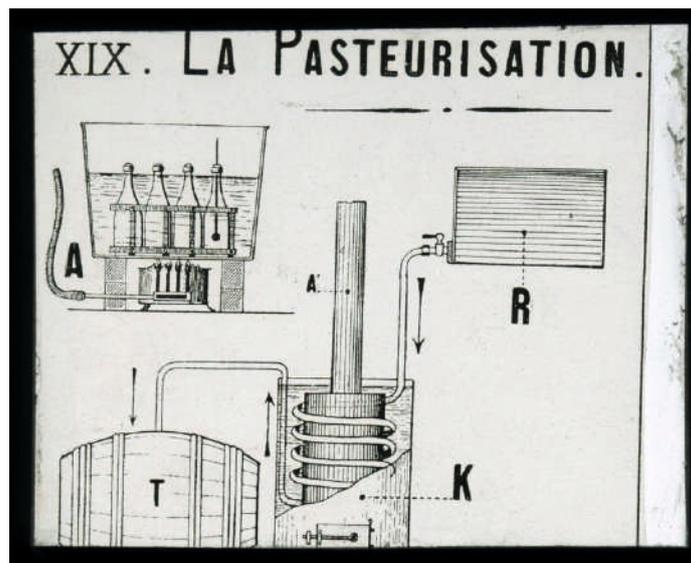


Figura 7. Proceso de pasteurización del vino por calentamiento a 55 °C.

Estudios sobre el vinagre

El vinagre procedía de los toneles de vino cuando éste se agriaba o se estropeaba. El vino se picaba, es decir se comenzaba a formar vinagre. El vinagre es un buen conservante además de un agente saborizante. Pasteur demostró que el vino “se picaba” por acción de las bacterias acéticas y que la pasteurización del vino impedía su conversión en vinagre.

50 <https://n9.cl/bopm1>

51 <https://n9.cl/9fgz3>

52 <https://n9.cl/93thj>

En 1862 se detalla en **La Correspondencia de España**⁵³ que “*el distinguido químico francés Pasteur acaba de descubrir un procedimiento sencillo para la fabricación en gran escala del vinagre, superior al llamado método de Orleans, y al que se emplea en Alemania. Fundase en el uso del microderma, o sea, lo que vulgarmente se llama flor del vinagre*”.

Una vez establecido por Pasteur el éxito de su procedimiento en ensayos de laboratorio (**Fig. 8**), Pasteur lo llevó al mundo industrial. A continuación, transcribimos un extracto de la manera de fabricar económicamente vinagre publicado en 1883 en el **Boletín de la Institución Libre de Enseñanza**⁵⁴:

Se toma un tonel poco profundo y cubierto por una tapa con dos orificios para facilitar la circulación del aire.

Echase primero en la cuba agua común con un 2 por 100 de su volumen de alcohol, y en un 1 por ciento de ácido acético. Hecho esto, se siembra en la superficie del líquido el microderma recogido en otra operación anterior.

En cuanto la acción del microderma deja de hacerse sentir, se da por terminada la operación separándose el vinagre.

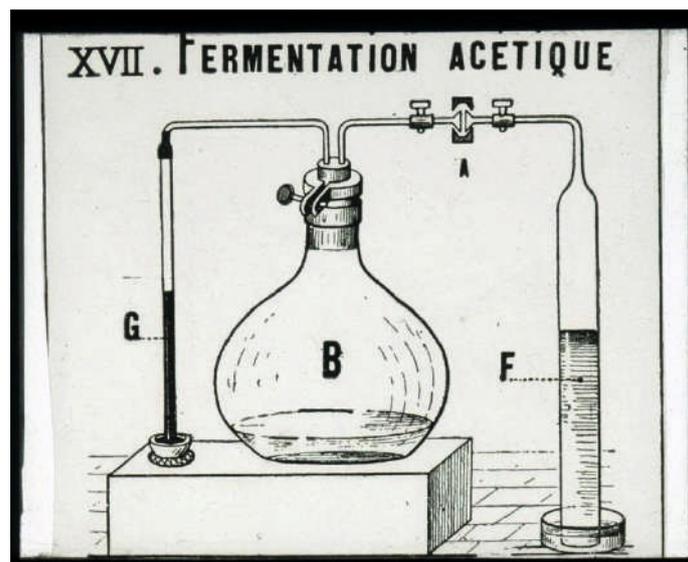


Figura 8. Instrumento usado para la producción de vinagre en el laboratorio de Pasteur.

En la revista **La Ilustración Española y Americana**⁵⁵ de 1882 encontramos la reseña del libro de Pasteur ***Estudios sobre el vinagre*** traducido por D. M. Prieto. Se publicita como de “*gran utilidad para los fabricantes de vinagre, se trata de las enfermedades de este líquido, y medios de prevenirlas, así como se exponen algunas observaciones nuevas sobre la conservación de los vinos por el calor. Un tomo de 144 páginas en 8º, ilustrado con buenos grabados. Se vende a 3 pesetas, en las principales librerías, y en Madrid, en la de D. Victoriano Suarez (Jacometrezo, 72)*”.

53 <https://n9.cl/397wn>

54 <https://n9.cl/gke51>

55 <https://n9.cl/7lsrv>

Estudios sobre la enfermedad del gusano de seda

La pebrina, o enfermedad de los gusanos de seda (*Bombyx mori*), es producida por el hongo parásito *Nosema bombycis*. Las orugas/gusanos aparecían cubiertas de pequeñas manchas oscuras, como si hubieran sido espolvoreadas con pimienta negra molida (*pebre*, pimienta en francés). Los gusanos afectados dejaban de crecer y morían. La producción de seda descendió drásticamente con la correspondiente pérdida económica tanto en el Piamonte italiano, en España y en la potente industria francesa de Lyon. Los cosecheros de seda buscaron en Japón el remedio importando simiente para gusanos, pero el remedio no funcionó ya que el hongo estaba presente en las instalaciones.

Pasteur, invitado por su maestro, el químico Jean Baptiste Dumas⁵⁶, a investigar sobre la pebrina demostró que la enfermedad era producida por unos corpúsculos que se multiplicaban de forma exponencial con el avance de la enfermedad en el gusano de seda. Estos corpúsculos se encontraban también en los huevos de los que salían los gusanos (**Fig. 9**). Los gusanos sanos se infectan al ingerir hojas de morera contaminadas con heces de larvas enfermas, confirmando así que la patología era transmisible. Pasteur atribuyó la pebrina a estos corpúsculos y demostró que, si los sericultores seleccionan para la siguiente primavera huevos examinados al microscopio y libres de corpúsculos, los gusanos que eclosionan eran sanos y construían el capullo. Este hallazgo, que se denominó **teoría microbiana de la enfermedad**, fue muy contestado en un principio ya que a muchos les resultaba increíble que pequeños seres, invisibles a simple vista, pudiesen matar no sólo a unos gusanos, sino también a las personas⁵⁷.

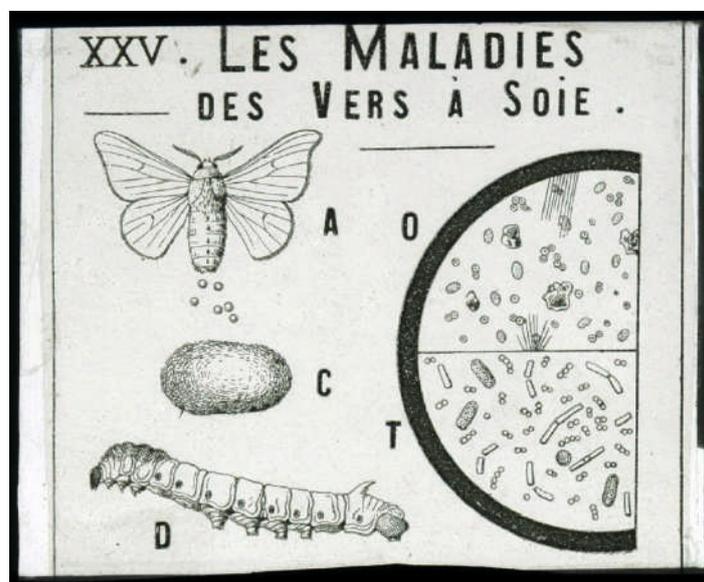


Figura 9. Enfermedad del gusano de seda.

Los dos volúmenes de Pasteur sobre la *Enfermedad del gusano de seda* se publicaron en 1870 y los Boletines Oficiales y la prensa española se hicieron

56 <https://n9.cl/5dxuc>

57 <https://n9.cl/voduo>

eco de dichos descubrimientos rápidamente por la gran repercusión económica del problema.

Uno de los reportajes más completos sobre la pebrina aparece en el **Boletín Oficial de la Provincia de Guadalajara** de 6 de septiembre de 1875⁵⁸, donde se hace una descripción de los métodos que usó Pasteur para acabar con la pebrina y se resume el trabajo de Pasteur titulado **Estudios sobre la enfermedad de los gusanos de seda, y medios prácticos seguros de combatirla y de evitar su vuelta**. Cita a continuación los principales resultados, de las cuales transcribimos el primero:

Que son dos enfermedades epidémicas de los gusanos de seda: la llamada pebrina, producida por unos corpúsculos que se forman en el animal, que presenta manchas negras; y la denominada flacheri, conocida antes con el nombre de muerte blanca o enfermedad de tripas, por ser una alteración de las facultades digestivas.

La transmisión hereditaria de la pebrina fue descrita en el diario liberal de Alicante **El Constitucional**⁵⁹ en su número del 4 de marzo de 1875:

Son también notables los trabajos del sabio francés acerca de la epidemia que ha azotado al gusano de seda llamada pebrina, sobre su transmisión hereditaria por la hembra y sobre los medios de combatir esta calamidad.

En varios periódicos se ofrecen semillas (huevos sanos) para los sericultores. Por ejemplo, en **El Isleño**, periódico de Palma de Mallorca, en su número de 13 de marzo de 1889⁶⁰ aparece el siguiente anuncio:

Mr. E. Viallet tiene el honor de participar a los propietarios de morales que les facilitará gratuitamente semilla de gusano de seda del moral, raza francesa, regenerada proviniendo de la cría celular, sistema Pasteur.

Estudios sobre la cerveza

La cerveza es una bebida alcohólica, no destilada, de sabor amargo, que se fabrica con granos de cebada germinados u otros cereales cuyo almidón se fermenta en agua con levadura (principalmente *Saccharomyces cerevisiae* o *Saccharomyces pastorianus*) y se aromatiza a menudo con lúpulo (*Humulus lupulus*), siendo León la indiscutible capital española del lúpulo⁶¹. La cerveza es la bebida alcohólica más consumida del mundo, y una de las bebidas más consumidas, sólo por detrás del agua, el té y el café.

En marzo de 1874 comentaba la **Revista Europea**⁶² que: “Pasteur da cuenta de las investigaciones que ha hecho acerca de la fabricación de la cerveza y de los nuevos procedimientos que ha inventado para hacerla inalterable. Describe y enseña un aparato con el cual se puede fabricar en gran escala y hasta la temperatura de 20 a 25°, cerveza pura e inalterable”.

58 <https://n9.cl/qlm85>

59 <https://n9.cl/2xmgs>

60 <https://n9.cl/fy24r>

61 <https://n9.cl/xmwjo>

62 <https://n9.cl/r58zc>

En 1884 y en **La Verdad**⁶³ de Santander se comenta acerca de lo que hoy llamamos flóculos de la levadura cervecera durante el proceso de fermentación, con los que incluso Pasteur no estuvo muy acertado:

Ya desde principios de este siglo, químicos eminentes en sus observaciones microscópicas de la levadura de cerveza, vieron ciertas aglomeraciones a las que alguno no tuvo reparo en atribuirles una naturaleza vegetal, dándoles el nombre de micoderma cerevisiae; porque observando ciertos movimientos en la película superficial de la cerveza, creyó que estaría constituida por infusorios. Pasteur afirmó de una manera terminante que el fermento es un ser organizado unas veces de naturaleza vegetal, dándole el nombre de micoderma, y otros de naturaleza animal y que coloca entre los infusorios.

Hoy en día es sabido que cada tipo de fermentación es producido por un microorganismo diferente, pero eso ya fue puesto de manifiesto por Pasteur tal como se afirmaba en 1887 en el periódico de Santander **El Atlántico**⁶⁴:

Hace ya tiempo que M. Pasteur observó que la cerveza preparada con la levadura de vino adquiriría un sabor vinoso, y hay vinicultores hoy que han conseguido modificar y mejorar mucho el bouquet de sus vinos con el empleo de buenas levaduras.

Esto es lo que se hace hoy día para obtener buenos vinos, usar levaduras seleccionadas y/o modificadas genéticamente.

Enfermedades virulentas, virus-vacunas y profilaxis de la rabia

El tomo sexto de las obras de Pasteur⁶⁵ es muy extenso y merecería una monografía por sí mismo. No obstante, nos vamos a centrar en la vacuna frente al carbunco y, sobre todo, en la vacuna frente a la rabia que fue un descubrimiento que elevó a Pasteur a la categoría de sabio universal.

Vacuna frente al carbunco

El ántrax o carbunco bacteridiano⁶⁶ es una enfermedad causada por la bacteria esporulada *Bacillus anthracis* (**Fig. 10**). El nombre de la bacteria deriva del término griego para el carbón (*charbon* en francés), debido a las úlceras con centros oscuros que se desarrollan en la piel de las personas afectadas. El carbunco está presente en todos los continentes, con alta mortalidad en los rumiantes, y es una zoonosis (enfermedad que afecta principalmente a los animales, pero es transmisible al hombre). La bacteria produce toxinas sumamente potentes que son responsables de los efectos debilitantes y causan una alta tasa de mortalidad. Aunque la mayor parte de mamíferos son sensibles, es una enfermedad típica de los rumiantes y del hombre. La forma potencialmente más mortal de carbunco es por inhalación (ántrax pulmonar) y por ello se podría utilizar como arma biológica⁶⁷.

63 <https://n9.cl/53fsj>

64 <https://n9.cl/3otr1>

65 <https://n9.cl/yjumh>

66 <https://n9.cl/mznwe>

67 <https://n9.cl/olqo7>



Figura 10. Dibujo de *Bacillus anthracis* observado al microscopio.

En mayo de 1881 Pasteur realizó públicamente un “ensayo clínico” para probar los resultados de su vacuna frente al carbunco y para ello convocó a la prensa y a las autoridades. En dicho ensayo utilizó cepas atenuadas de *Bacillus anthracis* aunque no quedó claro el método usado para atenuar la bacteria (alta temperatura, exposición al oxígeno o adición del agente oxidante dicromato potásico). El relato de dicho ensayo clínico fue descrito por Prof. M.P. Brouardel (Decano de la Facultad de Medicina de París) en el **Boletín de la Institución Libre de Enseñanza**⁶⁸ de 1895, del que hemos entresacado lo siguiente:

El rebaño se componía de 60 carneros, 10 se reservaron para testimonio. De los otros 50, 25 fueron vacunados, con algunos días de intervalo, dos veces; después, el 31 de mayo, los 50 carneros, es decir, los 25 vacunados y los 25 no vacunados recibieron el virus mortal. Pasteur había predicho que 48 horas después de la inoculación del virus, todos los carneros no vacunados morirían y que los carneros vacunados quedarían completamente inmunes. La predicción se cumplió al pie de la letra...

Pasteur comercializó una vacuna basada en cepas poco virulentas del bacilo, pero un fallo en la producción causó un auténtico desastre y muchos de los animales murieron.

Véase cómo se cuenta en **La Correspondencia de España** de 1881⁶⁹ la atenuación del microbio del carbunco:

Pasteur comprendió que si calentaba las probetas a 42º, los microbios carbunculosos se reproducirían perfectamente; pero solo por escisión y en este caso, como para los del cólera⁷⁰, los nuevos seres se alterarían por la acción del aire con extraordinaria rapidez y perderían su virulencia en una semana...

68 <https://n9.cl/c4guef>

69 <https://n9.cl/k9q80>

70 Se refiere al microorganismo productor de cólera aviar

Y termina el artículo:

Desde el punto de vista práctico, estos resultados tienen una importancia grande; más bajo el punto de vista científico, su mérito es considerable. Es la primera vez que se logra penetrar en ese mundo de lo infinitamente pequeño. Hay derecho a esperar que extendiéndose estos estudios a otras enfermedades virulentas como la rabia, el tifus, etc., será muy pronto fácil ponernos al abrigo de tan terribles males.

Por el desarrollo de la vacuna frente al carbunco, Pasteur, Chamberlan y Roux fueron condecorados en 1881 con la Gran Cruz de la Legión de Honor que es la más conocida e importante de las distinciones francesas.

Vacuna antirrábica

Dado el éxito obtenido con la vacuna frente al carbunco, Pasteur centró la atención en una enfermedad letal como era la rabia. La rabia es una zoonosis vírica, producida por un virus de tipo RNA lineal monocatenario (polaridad negativa) de la Familia *Rhabdoviridae* y del género *Lyssavirus*⁷¹. Es una enfermedad de declaración obligatoria que se transmite al hombre, principalmente, por mordedura de perros rabiosos, afecta al sistema nervioso central, y provoca la muerte si no es tratada con máxima urgencia⁷².

Pasteur y su equipo estaban convencidos de que el virus se encontraba tanto en la médula espinal como en el cerebro de los animales enfermos; por ello, tras estudiar los tejidos de conejos infectados, consiguieron desarrollar una forma atenuada del virus que podía emplearse en inoculaciones posteriores (Bouza et al.).

Las etapas iniciales de las investigaciones de Pasteur sobre la posible vacuna de la rabia aparecen en el periódico de Alcoy **El Serpis**⁷³ (septiembre de 1881):

La inyección directa del virus en el encéfalo (del perro) produce infaliblemente dicha enfermedad y en ese caso, el período queda invariablemente reducido a dos semanas. Si los estudios dan resultado, es muy probable que muy en breve se encuentre remedio contra la hidrofobia⁷⁴; bastará practicar vivamente en todo animal mordido una inyección intravenosa de virus para hacerle refractario. Este método será también aplicable al hombre.

Antes del éxito de la vacuna de Pasteur, se propusieron una gran cantidad de pseudo-remedios para curar la rabia. Uno de ellos eran píldoras fabricadas con las lianas del género *Strychnos*⁷⁵ tal como se describe en **El Áncora**⁷⁶:

En la rabia declarada hay que proceder enérgicamente, haciendo tragar al enfermo en una cucharada de vinagre, dos o tres píldoras después, otras va-

71 <https://n9.cl/tq8gs>

72 <https://n9.cl/1s6nf>

73 <https://n9.cl/b2h5y>

74 Hidrofobia: horror al agua, síntoma característico que suelen tener quienes padecen rabia por haber sido mordidos por animales rabiosos.

75 <https://n9.cl/zj8kr>

76 <https://n9.cl/2rhkl>

rias a cortos intervalos hasta que haya experimentado calambres en los pies y en las manos y sobre todo movimientos nerviosos de la mandíbula.

En el caso de mordedura de perro rabioso, el tratamiento preventivo consiste en tomar una píldora el primer día, dos el segundo, tres el tercero, aumentando siempre una píldora hasta que sobrevengan los primeros síntomas tóxicos.

Véase otro pseudo-remedio antirrábico en **La Estafeta del Noroeste**⁷⁷ de 1886 usando *Cetonia aurata* (escarabajo de las rosas)⁷⁸:

*Según dice Revue Scientifique, hay un coleóptero que hace competencia a la sabiduría del ilustre Pasteur: la *Cetonia aurata*. Ha sido un naturalista ruso, Alex Becker, el que ha descubierto las propiedades del insecto. Cuando una persona ha sido mordida por un perro rabioso, basta que tome un trozo de pan en que se haya metido una *Cetonia aurata* para no sentir los efectos de la rabia.*

En 1884 Pasteur se va acercando al desarrollo de la vacuna atenuada de la rabia y a la vacunación de perros. Así se puntualiza en **El Bien Público**⁷⁹ de Mahón:

Entre los métodos de atenuación del virus, hay uno que consiste en cultivarle sucesivamente en diversos organismos. Puede desde luego producirse en el perro, el mono, el conejo y el pollo; es posible que, pasando largo tiempo una serie de animales, pertenecientes todos a una de estas especies, el virus se modifique y atenúe de suerte que pueda ser utilizado como preservativo contra el mal. Lo cierto es que actualmente tiene M. Pasteur 23 perros que son refractarios a la rabia.

Pasteur comprueba que el virus no se desarrolla en medios de cultivo bacterianos y lo hace fácilmente si es inyectado en el sistema nervioso del perro o del conejo. Pasteur efectúa pases sucesivos del virus en el tejido nervioso de esos animales llegando a obtener un virus de virulencia fija, a diferencia del encontrado en la naturaleza que es de virulencia variable. Las médulas infectadas por ese germen fijo dejadas en contacto del oxígeno y en atmósfera desecada pierden su virulencia y al ser inoculado un extracto de ellas a perros comprueba que esos animales se habían vuelto resistentes a ataques ulteriores del virus virulento: la vacuna antirrábica estaba descubierta (**Fig. 11**).

En la sesión celebrada en la Academia de Ciencias de París el 26 de octubre de 1885 Pasteur informó que había curado a un niño mordido por un perro rabioso a primeros de julio. Se trataba del caso mundialmente famoso de Joseph Meister. Así se contaba en el **Diario de la Marina**⁸⁰ de La Habana:

Tenía catorce heridas causadas por las mordeduras de un perro reconocidamente rabioso, en cuyo estómago se hallaron restos de madera de paja y de hierro. La operación comenzó sesenta horas después del accidente. En el espacio de diez días hizo el doctor al paciente trece inoculaciones con médulas cada vez más activas, verificando la última el 16 de julio. El 26 de octubre, más de cien

77 <https://n9.cl/ubvi7>

78 <https://n9.cl/9hbi3>

79 <https://n9.cl/oc4hi>

80 <https://n9.cl/rftlp>

días después de la última inoculación, Joseph Meister se hallaba en perfecta salud. Gran triunfo será para la ciencia y para Mr. Pasteur, si se ha conseguido que sea un hecho la curación de una enfermedad tan terrible, y hacen al hombre refractario a ella.

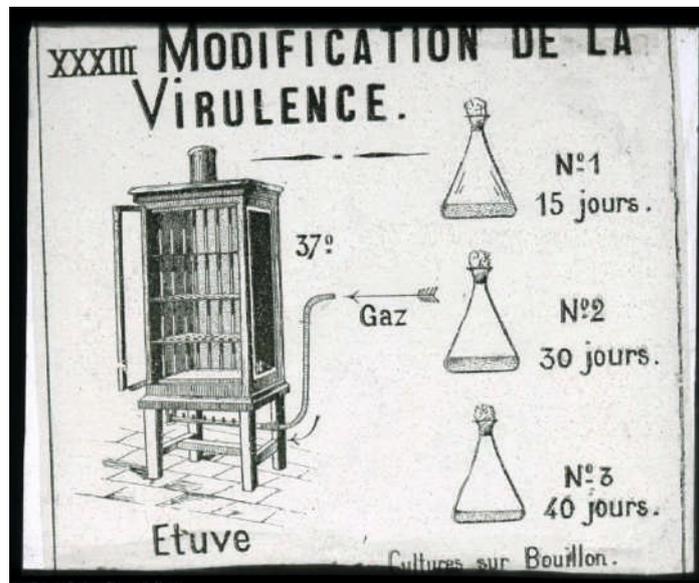


Figura 11. Modificación de la virulencia del virus de la rabia por exposición al oxígeno y a alta temperatura.

Dada la gran repercusión de la curación de Meister se empezaron a mandar enfermos de rabia para ser curados al laboratorio de Pasteur. Se vio entonces la necesidad de la creación del Instituto Pasteur. Así se narraba en el periódico de Jerez de la Frontera **El Guadalete**⁸¹ de 1886:

¿Me preguntáis si es preciso contribuir a la Fundación del Instituto Pasteur? Y me decido resueltamente por la afirmativa. Desde que Pasteur descubrió el remedio contra la hidrofobia, todos cuántos han sido mordidos en cualquier parte del mundo, han acudido presurosos a su laboratorio de la Escuela Normal, llenando no sólo la sala, sino también el patio y el jardín. Hay entre ellos gentes ricas, también figuran muchas personas pobres a las que hay que atender y alimentar durante la curación.

En **La Verdad**⁸² de Santander (15 de diciembre de 1885) se decía con un tono político-satírico que parece repetirse en nuestra historia de España:

Se ha abierto una suscripción pública para mandar a París, a la clínica de Pasteur cuatro muchachos pobres de fortuna, mordidos por perros rabiosos. De aquí podemos mandar al señor Pasteur no cuatro, sino cuatro mil políticos atacados del mal de rabia y que siempre están mordiendo al país.

Después de muchos experimentos con animales, Pasteur consiguió la primera vacuna vírica atenuada de la historia, despertando un gran interés en todo el mundo debido al carácter mortal de la enfermedad. En 1886 se fundó el Ins-

81 <https://n9.cl/by84q>

82 <https://n9.cl/79ixt>

tituto Pasteur que fabricó la vacuna atenuada para uso en seres humanos hasta 1953, momento en el que fue sustituida por la vacuna inactivada. Así, durante más de 60 años la primera vacuna frente a la rabia salvó a miles de personas de una muerte segura (Bouza et al.,).

Pasteur, católico ferviente

Pasteur fue un claro ejemplo de científico que se preocupaba por los problemas reales de la sociedad en la que vivía (enfermedad del gusano de seda, deterioro de vinos y cervezas, enfermedades de animales y humanos, etc.).

Tenía una cualidad sobresaliente, la bondad; pero una bondad activa y eficaz. Los sufrimientos de sus semejantes lo atormentaban. La muerte que arrebató a los niños (perdió tres de sus hijos) y a los jóvenes, cuando era producida por una enfermedad que la ciencia debería haber prevenido, le parecía una vergüenza para esta, experimentando una especie de humillación. Cuando la dirección de sus trabajos le llevó a presenciar de cerca los dolores humanos, no pudo desprenderse de ellos y jamás dejó de mitigarlos (Bouza et al.,).

A la muerte de Emile Littré⁸³ en 1881, Pasteur ocupó el sillón 17 de la Academia Francesa y su discurso de entrada fue una demostración de su pensamiento religioso. A continuación, transcribimos lo que se apuntaba en **El Diario de Lugo** de 13 de agosto de 1882⁸⁴:

Dichoso el que lleva en sí a un Dios, a un ideal de belleza y le obedece: ideal del arte, ideal de la ciencia, ideal de la patria, ideal de las virtudes del Evangelio. Esos son los manantiales vivos de las grandes acciones. Todas se iluminan con los reflejos de lo infinito.

Y apuntaba el periódico:

A M. Pasteur se le debe, pues un homenaje tributado a Dios en plena Academia; al nuevo académico se debe un nuevo y brillante triunfo del espiritualismo sobre el materialismo positivista de Littré y el erudito escepticismo del pretencioso Renán, que en aquella ocasión se sintió como subyugado por la fascinadora elocuencia del distinguido naturalista. Cautiva siempre, en efecto, ver que la ciencia busca su mejor apoyo en la fe.

Véase lo que se escribía sobre Pasteur en **El Áncora** del día 20 de agosto de 1886⁸⁵:

Lo que tal vez ignoren mucho es que Luis Pasteur, el sabio respetado en todo el mundo y a quien seguramente aún en vida se erigirán estatuas que perpetúen la gratitud del mundo, es un católico fervoroso que no oculta jamás su fe religiosa ni en las conferencias de índole doctrinal, ni en su vida privada ni en sus actos públicos.

Para obtener un retrato completo de la religiosidad de Pasteur hay que leer el comienzo de la carta que le escribe a su hijo Jean Baptiste después de la muerte por tifus de Jeanne, su hija mayor (Del Villar, 2017):

Mi querido Jean Baptiste, la pobre Jeanne ha muerto ayer a las siete de

83 <https://n9.cl/o0zr4>

84 <https://n9.cl/osum5>

85 <https://n9.cl/e7xr5>

la tarde. Mamá y yo iremos pronto a reunirnos con vosotros y llorar por este ángel que acaba de irse al cielo para rezar a Dios por nosotros.

Después de la muerte de Pasteur, el decano de la Facultad de Medicina de París (M.P. Brouardel⁸⁶) escribió un largo artículo en el **Boletín de la Institución Libre de Enseñanza** de 31 de diciembre de 1895⁸⁷ del que hemos sacado otros aspectos de su vida:

Es preciso hablar de dos rasgos del carácter de Pasteur, su desinterés y su patriotismo. Cuando Pasteur hizo sus trabajos sobre la cerveza, el vino y sus enfermedades, aconsejado por su maestro, Dumas, obtuvo el privilegio de invención, pero cuidó de no pagar sus anualidades perdiendo por consiguiente el derecho de que nadie pudiera en lo sucesivo utilizar sus trabajos en beneficio propio, con perjuicio de los demás y dejando la explotación desde el principio en provecho de todos.

Pasteur era un ardiente patriota. Él mismo ha resumido su pensamiento en estas sencillas palabras: la ciencia no tiene patria, el sabio si la tiene.

Premios y legado de Pasteur

Es posible que Pasteur haya sido uno de los científicos más reconocidos en el mundo, como lo prueba su pertenencia a Sociedades científicas y Academias europeas y americanas⁸⁸. Fue también merecedor de importantes distinciones como la Medalla Rumford⁸⁹ (1856) de la Royal Society inglesa, la Medalla Leuwenhoek (1895) para reconocer a los mejores microbiólogos de cada década⁹⁰ y la anteriormente mencionada Gran Cruz de la Legión de Honor por sus estudios sobre el carbunco.

Los ecos de los premios que Pasteur recibía no tardaban en llegar a la prensa española de la época. Adjuntamos varios ejemplos:

En la revista salmantina **Adelante** de 3 de enero de 1867⁹¹:

El Comité Central de Sologne ofreció una medalla de oro de 1.000 francos al que inventarse un procedimiento para que los vinos conservasen al cabo de largo tiempo su gusto, color y aroma, aunque se transportasen a larga distancia, ya sea por mar o por tierra. Este premio se ha adjudicado a monsieur Pasteur...

El 20 de mayo de 1874 y en el periódico **El Magisterio Español**, se describe⁹²:

El Ministerio de Agricultura y Comercio de Francia ha presentado a la Asamblea un proyecto de ley concediendo a M. Pasteur una pensión vitalicia de 12.000 francos por los servicios que ha prestado a la ciencia, a la sericultura y a la viticultura.

86 <https://n9.cl/61uh8>

87 <https://n9.cl/dco2ro>

88 <https://n9.cl/n809x>

89 <https://n9.cl/5eqdo>

90 <https://n9.cl/xs3bu>

91 <https://n9.cl/4pyc6>

92 <https://n9.cl/omoyt>

Cuando Pasteur recibió la Medalla Copley⁹³ de la Real Sociedad inglesa, la noticia fue publicada en el periódico **El Constitucional** de fecha 4 de marzo de 1875 que dice⁹⁴:

La medalla correspondiente al premio fundado por el ilustre Copley, ha sido concedida al eminente químico francés Mr. Pasteur por sus investigaciones sobre la fermentación y sobre la pebrina.

En la revista salmantina **El Eco de Salamanca** de 16 de enero de 1881⁹⁵:

Luis Pasteur con su microscopio ha perseguido en la vid, en el vino y en el gusano de seda los terribles enemigos, tan pequeños en tamaño como inmensos en sus devastadores efectos. Sí, Pasteur consiguió o no su objeto, dígalo el hecho de haber obtenido el premio de 50.000 florines ofrecido por Austria al que descubriese el método eficaz y práctico para prevenir o curar la enfermedad de los gusanos de seda que recibía distintos nombres según los países y las localidades.

Pasteur recibió muchos premios en vida, pero el más importante es su legado. Hay una red internacional de Institutos Pasteur⁹⁶ formada por 30 centros en 27 países de los cinco continentes donde trabajan unas 23.000 personas. Unidos por los mismos valores pasteurianos, estos institutos tienen misiones de servicio, salud pública, formación e investigación dirigidas contra las principales enfermedades infecciosas que afectan a las poblaciones en las que se encuentran (malaria, tuberculosis, SIDA, etc.). También contribuyen a la vigilancia sanitaria, microbiológica y epidemiológica a nivel mundial.

Cabe señalar que ocho científicos procedentes del Instituto Pasteur han recibido el Premio Nobel por estudios que han aportado un gran beneficio para toda la humanidad: Charles L. Laveran⁹⁷, Iliá Méchnikov⁹⁸, Jules Bordet⁹⁹, Charles Nicolle¹⁰⁰, Daniel Bovet¹⁰¹, André Lwoff¹⁰², Luc Montagnier y Françoise Barré-Sinoussi¹⁰³.

Muerte de Pasteur

El sábado 28 de septiembre de 1895, en medio de su familia y sus discípulos, a la 16:40 murió Pasteur. La muerte de Pasteur fue recogida en muchos periódicos de todas las tendencias políticas de la época tanto de España como de Cuba, colonia que España estaba a punto de perder.

93 <https://n9.cl/ok52i>

94 <https://n9.cl/2xmgs>

95 <https://n9.cl/320go>

96 <https://n9.cl/q4gdf>

97 <https://n9.cl/fqbgh>

98 <https://n9.cl/o9j5v>

99 <https://n9.cl/ehvba>

100 <https://n9.cl/a89uu>

101 <https://n9.cl/73yfr>

102 <https://n9.cl/ziefj>

103 <https://n9.cl/pjzvn>

El 30 de septiembre de 1895 en la tercera página del periódico **La Correspondencia de España** se señala¹⁰⁴:

La muerte de Pasteur ha causado profunda sensación en toda Francia, y seguramente la causará en todo el mundo. La enfermedad que hace tiempo padeció, se complicó días pasados con la albuminuria, produciendo inflamaciones en el pecho y rostro y una debilidad extraordinaria. Los accesos de disnea y las convulsiones fueron los anunciadores del fatal desenlace. Cuando su hijo, que estaba en San Sebastián, llegó a París, acababa de morir el doctor Pasteur. Al lado del lecho mortuario estaban Roux, el célebre descubridor de la vacuna antidiiférica, y otros tres discípulos suyos. Murió con un crucifijo en la mano. Hoy se procederá a embalsamar el cadáver, y después de los funerales será llevado al Panteón de los franceses ilustres.

El día 2 de octubre de 1895, en el periódico oficial del apostadero de La Habana **Diario de la Marina** se menciona una reunión del Colegio de Farmacéuticos y en uno de los puntos de dicha reunión se dice¹⁰⁵:

A propuesta del Sr. Zardoya, el colegio acordó hacer constar en el acta el sentimiento profundo con que la corporación había sabido el fallecimiento del ilustre químico Dr. Pasteur, gloria de Francia y honra de la humanidad... El Colegio designó al Sr. Zardoya para pronunciar la oración necrobiológica [sic] del Dr. Pasteur.

En el diario republicano **La Región Extremeña** de 27 de octubre de 1895¹⁰⁶:

La muerte del gran sabio francés Luis Pasteur es un duelo universal, pues el autor de la teoría y descubrimiento de los microbios era miembro de honor de todas las universidades y sociedades doctas del mundo.

Para no cansar al lector, quiero finalizar este trabajo usando las palabras con las que terminaba la reseña sobre la muerte de Pasteur en este periódico de mi tierra:

Como el telégrafo ha dado por anticipado noticia detallada del fallecimiento del ilustre sabio, prescindo de dar una extensión inútil a esta ya larga crónica.

Bibliografía

- Bouza, E., Picazo, J. y Prieto, J. 2013. *PASTEUR “Una Vida Singular, Una Obra Excepcional, Una Biografía Apasionante.”* Madrid: Kos, Comunicación Científica y Sociedad SL.
- Kruif, P. De. 1926. *Microbe Hunters*. New York: Harcourt Brace.
- Kruif, P. De. 1970. “Louis Pasteur.” En *Cazadores de Microbios*, 24–34. Santiago de Chile: Ediciones Nueva Fénix.
- Leeuwenhoek, A. van. 1677. “Observations, Communicated to the Publisher by Mr. Antony van Leeuwenhoek, in a Dutch Letter of the 9th of Octob. 1676. Here English’d: Concerning Little Animals by Him Observed in Rain-Well-Sea. and Snow Water;

104 <https://n9.cl/6ku4y>

105 <https://n9.cl/k76n2b>

106 <https://n9.cl/eydon>

- as Also in Water Wherein Pepper Had Lain In.” *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 12 (133–142):821–31.
- Miles, A. A., Jones, R. V. y Paton W. D. M. 1982. “Reports by Louis Pasteur and Claude Bernard on the Organization of Scientific Teaching and Research.” *Notes and Records of the Royal Society of London* 37 (1):101–18.
- Schwartz, M. y Perrot, A. 2022. *Pasteur-L’homme et Le Savant*. París: Tallandier.
- Vallery-Radot, R. 1900. *La Vie de Pasteur*. Paris: Librairie Hachette et Cie.
- Villar, I. del. 2017. *Ciencia y Fe Católica: De Galileo a Lejeune*. Las Rozas, Madrid: Biblioteca Online.

Gregor Johann Mendel: un científico que se adelantó a su tiempo

Francisca Vaquero Rodrigo y F. Javier Vences Benito.
Profesores jubilados, Área de Genética, Dpto. Biología Molecular, Univ. de León.
E-24071, León.

El ambiente social y cultural que rodeaba a Mendel

Johann Mendel (**Fig. 1**) nació en el seno de una familia de campesinos en Hynčice, un pequeño pueblo de la región de Moravia-Silesia perteneciente a la actual República Checa, que en aquel entonces era una provincia del Imperio de los Habsburgo. Tomó posteriormente el nombre de Gregor cuando ingresó en el monasterio de Brno.

Él siempre indicó que había nacido el 22 de julio de 1822, fecha que ha sido aceptada por algunos de sus biógrafos, aunque en los registros bautismales de la iglesia del pueblo aparece el día 20 de julio como su fecha de nacimiento, fecha que también es la que consta actualmente en el Museo de Mendel. Tenía dos hermanas, Verónica un par de años mayor y Theresa siete años menor que él. La familia también tuvo un par de gemelos que murieron poco después de nacer. Así que, siendo el único hijo varón, se esperaba que ayudara en la granja desde joven y siguiera la tradición ocupándose de las labores de su padre cuando éste se retirase. Pero en realidad las cosas fueron por otra vía bastante distinta, tanto por las capacidades de Mendel, como, probablemente, por las circunstancias socioculturales de la zona en la que creció.

El padre de Mendel se llamaba Anton, había sido marino de la armada austriaca, por lo que pudo conocer otras tierras y otros modos de vida, lo que probablemente le proporcionó útiles experiencias para sus labores agrícolas en su pequeña granja. Se casó con la hija de un jardinero, y esto posiblemente ayudó también a despertar el interés de Mendel por las plantas. Alrededor de su casa tenían un jardín donde cultivaban árboles frutales y colmenas, a las que conservó afición durante toda su vida.

El pueblo de Mendel formaba parte de las propiedades de una condesa que se esforzaba por mejorar la educación de los que vivían y trabajaban en sus tierras. Consideraba la educación como una parte esencial del desarrollo económico, cultural y social, y fundó una institución de enseñanza privada en la que ordenaba que fueran admitidos todos los jóvenes, de ambos sexos, que destacaran por su talento.



Figura 1. Gregor Mendel (1822-1884).

Aunque la escuela al inicio fue muy bien acogida por las autoridades provinciales, en momentos posteriores fue tachada de excesivamente liberal y llegó a cerrarse, pero la idea de que la educación era valiosa ya estaba sembrada en los pueblos de la zona y los habitantes del pueblo de Mendel estaban interesados en que sus hijos recibieran educación. Antes de 1800 ya habían construido una escuela y los niños recibían formación de acuerdo a sus edades.

La condesa también propició que los campesinos dispusieran de árboles frutales de nuevas variedades que crecían en un vivero, fundado por un maestro de la escuela, quien también dirigía la recogida de miles de semillas que luego eran sembradas para producir plántulas y seleccionar y cultivar las mejores. En Brno, otra población cercana, también se había constituido la Asociación Pomológica en la que este profesor era miembro fundador. En sus reuniones se discutían los procedimientos que resultaban eficaces en la mejora de árboles frutales. Anton Mendel fue uno de los campesinos que recibió estos injertos de las mejores variedades de frutales de la condesa, y su hijo Johann fue instruido en técnicas básicas de mejora de frutales.

Los profesores de la escuela contactaban con los padres de los alumnos que destacaban, para propiciar que siguieran estudiando. Esto es lo que sucedió con Mendel, y lo enviaron a un centro de Escolapios a más de 20 kilómetros, para comprobar si estaba capacitado para llevar a cabo estudios superiores. Allí cursó un año y comprobaron que las expectativas de los profesores podían cumplirse. De este modo al año siguiente fue trasladado a estudiar al Instituto de Opava, un centro para los alumnos más capacitados, y que estaba algo más lejos. Tenía entonces 12 años. Esta decisión no fue fácil para sus padres, que no contaban con lo suficiente para poder mantenerlo lejos de casa. Mendel ayudaba económicamente a su manutención dando clases particulares a sus compañeros menos dotados, pero él mismo describe que pasó unos años difíciles.

Permaneció durante seis años en ese instituto en Opava, y posteriormente otros dos en Olomouc para estudiar filosofía, requisito para ingresar en la Universidad. Entonces los estudios no se organizaban como los actuales, sino que abarcaban campos mucho más extensos y diversos. Por ejemplo, la filosofía y la ciencia se estudiaban en paralelo. En la Universidad de Olomouc Mendel asistió a clases de ética, filosofía, matemáticas y física entre otras disciplinas.

El monje científico ¿o viceversa?

En 1843 Johann Mendel, con veintiún años, ingresó como novicio en el monasterio agustino de Santo Tomás de Brno, adoptando el nombre de Gregor. En alguno de sus escritos manifiesta que su vocación religiosa no fue muy determinante, pero que las circunstancias de su vida y el poder tener una manutención más fácil fueron importantes desencadenantes de su decisión.

El monasterio de Brno se había fundado a mediados del siglo XIV. Tuvo durante mucho tiempo poder e influencia pública, así como privilegios sociales. Se abastecía casi a modo feudal, gracias a una serie de poblados que se le habían asignado. Tenía una gran biblioteca y con el tiempo se prestó allí gran atención a los estudios de teología y filosofía.

Entre finales del siglo XVIII y principios del XIX diversos cambios políticos obligaron a los monjes a servir tanto a la Iglesia como al estado, trabajando en las parroquias, los hospitales y las escuelas, y muchos monasterios fueron clausurados. El monasterio de Brno tuvo también serios problemas económicos, hubo de trasladarse a un edificio cisterciense, pobre y en malas condiciones. Los monjes estaban obligados a enseñar matemáticas y estudios bíblicos en los institutos de filosofía y de teología de Brno, labor para la que no estaban preparados, por lo que se comenzó la búsqueda de jóvenes interesados en llegar a ser profesores y, para evitar tener que pagar a expertos externos, se tendió a nombrar como nuevo abad a alguien con suficiente preparación académica, lo que a su vez repercutía en el desarrollo científico de los monjes, que participaban e incluso organizaban reuniones y congresos científicos.

En la época del nacimiento de Mendel el abad procedía de la Universidad de Olomouc. Se había propuesto modernizar la producción de las granjas del monasterio y, aconsejado por expertos profesores de ciencias agrícolas, introdujo la rotación de cultivos, la producción de forrajes y la mejora de ganado ovino para producir lana. También estableció viveros de árboles frutales y publicó resultados de sus trabajos. Llegó a ser elegido presidente de la Sociedad Pomológica y también se relacionó con la Asociación de Mejoradores de ovino.

Cuando Mendel ingresó en el monasterio los novicios estaban a cargo de uno de los miembros de la Sociedad Pomológica y enseguida pudo entrar en contacto con personas interesadas en aspectos científicos diversos. Otros monjes del monasterio también se interesaban por el progreso científico y publicaban artículos. Ya había en el monasterio también un pequeño huerto experimental y un herbario que Mendel pudo más adelante utilizar en sus trabajos.

Estas actividades no siempre fueron fáciles. En los años en los que Mendel debía de estar iniciando sus estudios el obispo solicitó a Roma la disolución del monasterio, porque en su opinión se prestaba más atención a la ciencia que a las obligaciones espirituales. Afortunadamente el abad pudo defender el monasterio y mantener la investigación de los monjes. Debían cumplir con sus obligaciones, en la parroquia o como profesores, pero podían utilizar el tiempo restante en sus estudios particulares. Para ello disponían de una buena biblioteca, en la que Mendel estudiaba, tanto las materias obligatorias de teología y filosofía, como las de su interés personal, las ciencias naturales y las colecciones botánicas y de minerales. Así mismo continuaba su formación en el Instituto de Filosofía de Brno donde, entre otras cosas, aprendió técnicas de polinización artificial.

El abad Napp comprendía que Mendel no estaba demasiado dotado para el trabajo parroquial y lo recomendó para ocupar un puesto de profesor de historia natural. Mendel accedió gustoso, lo ocupó con gran interés, y fue muy bien valorado en el desempeño de su trabajo. Poco tiempo después se hizo obligatorio poseer acreditación para ejercer la enseñanza y Mendel no pudo obtenerla, entre otras cosas porque preparaba el examen sin ninguna ayuda y debía compatibilizarlo con el ejercicio docente. Lo que parecía ser un desastre terminó llevándolo a estudiar ciencias naturales a la Universidad de Viena, enviado por su abad. Allí retomó estudios de física, matemáticas, química, zoología, botánica, fisiología ve-

getal y paleontología, lo que indudablemente favoreció que se convirtiera en el descubridor de las leyes de la herencia.

Después de sus estudios en Viena (1853), de vuelta en Brno, debió de centrarse en sus investigaciones sobre plagas del guisante, y aunque no se examinó para titularse como profesor en la escuela de secundaria, ocupó una vacante de profesor de física e historia natural. También entonces fue admitido como miembro de la Sociedad de Agricultura en la Sección de Ciencias Naturales, que se había fundado en 1849, participando en las reuniones de la sociedad en diferentes ámbitos.

Poco después se centraría en los cruzamientos con guisantes, y otras plantas, que le convertirían en el padre de la Genética. Esos experimentos los realizó en aproximadamente diez años, entre 1854 y 1863.

En 1861 Mendel fue socio fundador de la nueva Sociedad de Ciencias Naturales que ya no estaba supeditada a los terratenientes, y tenía como objetivo dedicarse a la “ciencia pura”. El abad del monasterio, miembro honorario de la citada sociedad y siempre preocupado por la ciencia, además de ser un valedor de Mendel, sin duda tuvo influencia en que sus trabajos estuvieran dirigidos hacia el estudio de los híbridos, ya que había expresado en repetidas ocasiones que, tanto en la mejora vegetal como en la mejora ovina, el uso de la hibridación constituía un problema teórico a resolver.

Con los años Mendel llegó a ser elegido abad de su monasterio, cargo que ocupó desde 1868 (**Fig. 2**). Sus obligaciones a partir de entonces le quitaron mucho tiempo para continuar sus experimentos con las plantas. A pesar de todo su interés científico siempre se mantuvo y continuó con algunas de sus aficiones. Fue el caso de la apicultura y la meteorología. Él mismo había diseñado un colmenar para la cría de abejas en el jardín del monasterio, del que se conservan los esquemas de su proyecto. También realizaba mediciones meteorológicas en distintas zonas del monasterio tres veces al día, de las que guardaba un meticuloso registro.

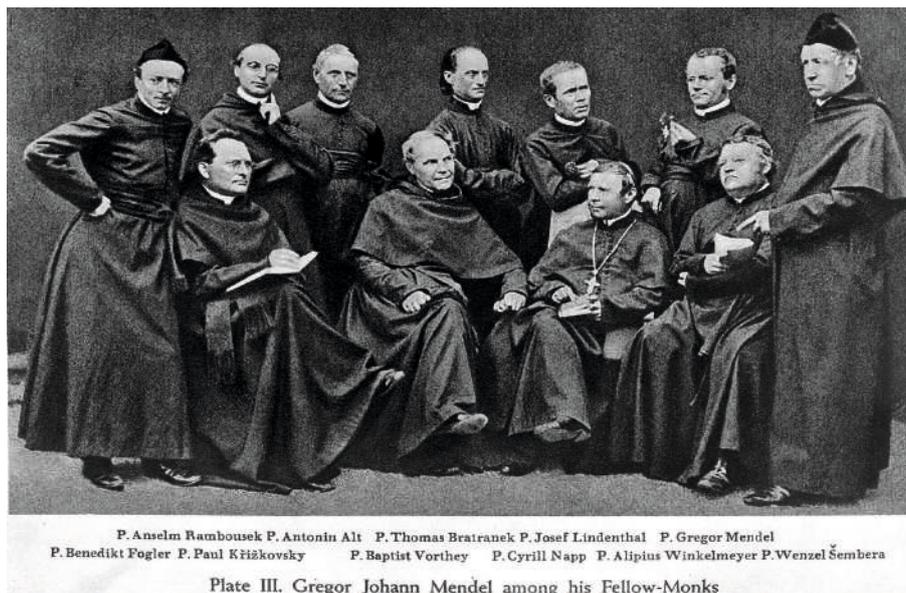


Figura 2. Gregor Mendel junto a sus compañeros del monasterio.

Murió el 6 de enero de 1884 y está enterrado en la tumba de los agustinos, en el Cementerio Central de Brno.

La genialidad en la sencillez

La obra de Mendel incluye publicaciones sobre asuntos diversos, tales como meteorología, zoología, particularmente sobre insectos que causaban daños en las plantas, y, por supuesto los experimentos con híbridos de plantas que cambiaron la forma de ver y de pensar en relación a la herencia biológica. Estos experimentos fueron expuestos en dos conferencias en la Sociedad de Ciencias Naturales, en febrero y marzo de 1865, después de las cuales le propusieron publicar el texto. Además, escribió otros 20 artículos menores.

El trabajo de Mendel no fue apreciado durante su vida, y sus notas fueron destruidas a su muerte, por lo que cuando sus descubrimientos vieron la luz en 1900, quedaban pocas fuentes históricas originales y por lo tanto se sabía relativamente poco de él, de su obra y de su manera de pensar. Las principales biografías de Mendel apenas proporcionan algo de información sobre su trabajo en el período crucial de aproximadamente 10 años (1854-1863) durante los que realizó sus experimentos. Realmente los cruzamientos de guisantes, con cuyos datos estableció las leyes de la herencia biológica mediante reproducción sexual, los realizó entre 1856 y 1863, ya que en los años 1854 y 1855 comprobó el material para los diferentes caracteres, tal y como indica en su segunda carta a Nägeli (abril de 1867).

Mendel logró derrocar el paradigma de la herencia que había sido firmemente establecido desde la antigüedad, fundamentalmente basado en criterios de mezcla entre fluidos procedentes de los parentales masculino y femenino. Cualquier naturalista, desde Aristóteles, habría podido realizar el sencillo experimento de Mendel. Pero nadie lo hizo, solo Mendel. Por supuesto, muchos otros naturalistas habían estudiado la hibridación antes que él, y habían obtenido nuevas variedades. Sin embargo, los experimentos de Mendel fueron revolucionarios porque eligió trabajar con líneas puras, porque estudió individualmente cada uno de los caracteres que examinó, y especialmente porque analizó algebraicamente la descendencia de cada generación para cada uno de esos caracteres.

Seguramente todo ello estuvo relacionado con los estudios y las personas con las que mantuvo contacto, la influencia del abad Napp y del resto de monjes interesados en la ciencia, de los otros profesores de la escuela en la que él impartía clases, los contactos a través de la Sociedad de Ciencias Naturales, así como los compañeros y profesores de la Universidad. Uno de sus profesores de la Universidad de Viena había escrito un libro de texto sobre teoría combinatoria que probablemente influyó en que Mendel realizara el análisis numérico de los datos en la forma en que lo hizo.

Antes de Mendel los híbridos se caracterizaban por su aspecto general, mientras que él se centró en caracteres concretos, y esto tuvo una importancia crucial para el desarrollo de sus conclusiones. Mendel fue capaz de reorientar todo lo que era subyacente a su alrededor y organizarlo meticulosamente para llevar a cabo unos experimentos totalmente novedosos en sus planteamientos.

Sus experimentos eran minuciosos, aunque realmente simples, pero sus contemporáneos no fueron capaces de comprender su trascendencia.

Detalla en su publicación cómo elige las plantas y cómo organizó los experimentos. Desde el principio pensó en las leguminosas por su curiosa estructura floral. Tras los experimentos preliminares se decantó por el guisante porque era fácil de cultivar y cumplía los tres requisitos que se fijó para lograr sus objetivos: los guisantes tenían una serie de caracteres que se mostraban constantes y eran fácilmente distinguibles (analizó siete caracteres, cada uno con un par de variantes alternativas), los híbridos eran fértiles y las flores una vez polinizadas podían ser fácilmente protegidas de las polinizaciones cruzadas. Su objetivo era observar cada par de variantes de un carácter y encontrar leyes concordantes con la aparición de esas variantes a lo largo de sucesivas generaciones.

Cada uno de los siete caracteres afectaba a un carácter concreto: al color de las semillas, la forma de las semillas, el color de las flores (que va asociado al color de la cubierta de la semilla), la forma de la vaina, el color de la vaina, la disposición de las flores en la planta y la altura de la planta (**Fig. 3**). Mendel describe meticulosamente estos siete caracteres en su trabajo de 1866.

	Color de la semilla
	Forma de la semilla
	Color de la flor
	Forma de la vaina
	Color de la vaina
	Disposición de las flores
	Altura de la planta

Figura 3. Los siete caracteres de Mendel.

Durante los dos años de experimentos preliminares se dedicó a comprobar la constancia de los caracteres en las plantas con las que se proponía trabajar, cosa que no habían hecho otros investigadores que anteriormente estudiaban híbridos. También sabía que solo podría establecer una teoría si usaba un elevado número de plantas, a fin de eliminar los efectos del azar.

Otra de las reglas que se impuso fue ver si la dirección del cruzamiento generaba resultados diferentes en el híbrido, y comprobó que el resultado no variaba, independientemente de que el portador de una variante fuera el polen o el óvulo.

Cuando observó los híbridos, a los que llamó generación F_1 , describió que en algunas ocasiones aparecen formas intermedias de los caracteres, y en otros casos uno de los caracteres parentales era preponderante y el otro no aparecía en los híbridos, y de ahí surgieron los conceptos de dominante y recesivo. Tras

los híbridos obtuvo por autofecundación la siguiente generación, F_2 , y seguidamente del mismo modo la generación F_3 . Y todos estos datos se usaron por primera vez en un análisis numérico, no simplemente descriptivo, lo que le permitió encontrar las proporciones fijas que le llevaron a enunciar su teoría.

Asimismo, realizó análisis para comprobar si las reglas descritas para los híbridos que diferían en un carácter también eran válidas para los que diferían en

dos o más caracteres. Y de nuevo expuso sus planteamientos y conclusiones desde un análisis numérico.

Es importante darse cuenta de la precisión con la que Mendel predijo varias características fundamentales de los elementos hereditarios. Formuló supuestos clave de la teoría de partículas de la herencia, y luego testó sistemáticamente estos supuestos con los datos obtenidos experimentalmente. Lo más probable es que los supuestos le surgieran por intuición de un científico que ha trabajado en un área durante muchos años. La observación de las variedades de plantas en los jardines y huertos, le había proporcionado un amplio conocimiento de la disponibilidad de variedades de guisantes y la facilidad de su cultivo. La intuición de Mendel se habría desarrollado por la prolija lectura sobre la cuestión de la herencia, y que incluía publicaciones anteriores sobre la mejora y la hibridación de variedades vegetales, y probablemente al final, cuando ya estaba escribiendo su artículo, también la obra de Darwin.

Mendel parte de los conocimientos previos de la época basados en las técnicas de mejora vegetal, fertilización e hibridación, y es capaz de unificar todo ello en sus experimentos, basados también en la hibridación (Fig. 4). A medida que fue avanzando, iba planteando nuevas hipótesis y cada una la probaba en sucesivos experimentos, combinando sus antecedentes de mejora vegetal y de hibridación de plantas y sus conocimientos matemáticos de combinatoria y de probabilidad, de modo que pudo explicar las proporciones de los caracteres heredables a lo largo de las generaciones.

La primera y más fundamental suposición de Mendel fue que los elementos de la herencia eran partículas corpusculares sólidas, en lugar de cualquier

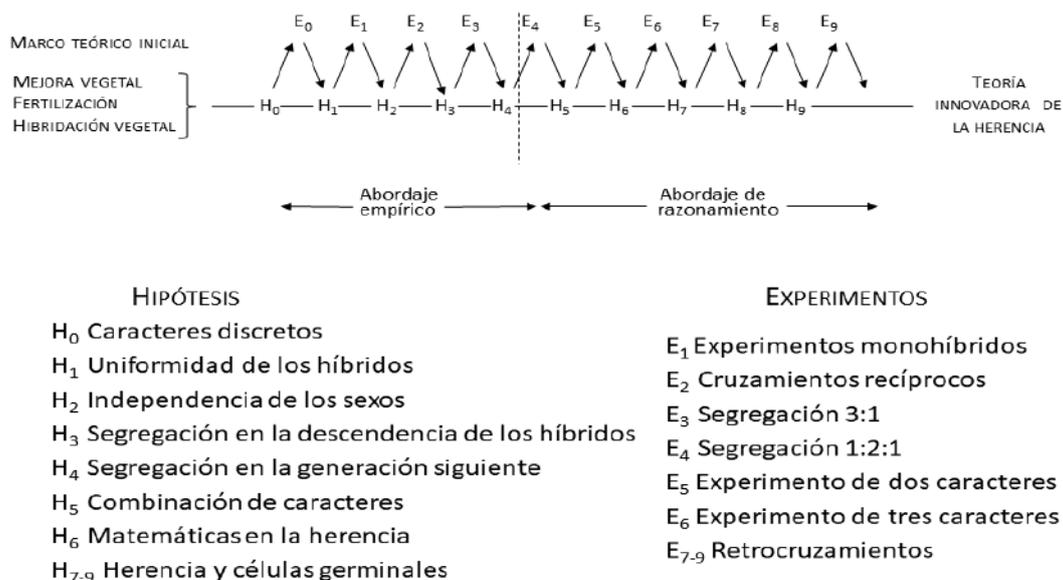


Figura 4. Los experimentos de Mendel y sus sucesivas hipótesis que fue planteando a lo largo de sus trabajos (adaptada de Orel, 1996).

tipo de gas amorfo o material líquido. Con esto rechazaba el concepto de herencia mezclada que imperaba hasta entonces. La naturaleza discreta de estos elementos hereditarios particulados implicaba la existencia de variación discreta, en lugar de continua. Si el material hereditario fuera realmente líquido las contribuciones de los padres debían mezclarse.

La segunda suposición de Mendel fue la del emparejamiento de dos elementos hereditarios de los padres en la progenie (genotipo). Un elemento derivado de un organismo paterno se conjugaría con un elemento compatible de un organismo materno. Hoy nos parece lógica tal suposición para los organismos que se reproducen sexualmente, con dos sexos, pero en tiempos de Mendel se postulaba que no era igual la aportación de ambos parentales a la descendencia.

El tercer supuesto de Mendel era que las diferentes variantes eran capaces de promover diferenciación con distinta fuerza. Un individuo puede poseer dos variantes iguales (genotipo homocigoto) o dos variantes distintas (genotipo heterocigoto). El aspecto que se manifiesta es el fenotipo, y cada tipo de homocigoto manifiesta un fenotipo distinto. Si hay dos variantes distintas una podría dominar. Si hubiera dominancia completa, habría solo dos fenotipos en la descendencia de los híbridos, porque el fenotipo del heterocigoto sería idéntico al de uno de los homocigotos. Por el contrario, habría tres fenotipos si la fuerza de las dos variantes era más o menos igual y entonces el fenotipo del heterocigoto sería diferente de los fenotipos de ambos homocigotos.

El cuarto de los supuestos de Mendel estaba en la localización de los elementos hereditarios dentro de las células. Al principio de su artículo se centró en las células generativas, óvulos y células de polen, estando dotada cada una de estas células generativas de un único elemento hereditario. Sin embargo, hacia el final del artículo, también escribió sobre células compuestas del embrión híbrido, es decir, las células somáticas. Según Mendel, cada célula somática del embrión tendría un par de elementos hereditarios independientes para cada carácter.

Había ciertas implicaciones lógicas una vez que estas suposiciones fueron probadas empíricamente: 1) el principio de persistencia con rara mutabilidad, 2) el principio de variabilidad, y 3) el principio de dominancia.

Era lógico esperar que los genes persistirían distintos e inalterados entre generaciones si fueran partículas sólidas y que no se mezclan a pesar de estar combinados en cada célula. Mendel asumió que cualquier combinación de este tipo sería transitoria y los elementos se separarían en la siguiente generación de células germinales. Hoy sabemos que los genes también pueden mutar, pero esto ocurre “rara vez”, no es una regla.

La variabilidad fenotípica observada requería que existieran diferentes variantes, correspondientes a diferentes manifestaciones del carácter.

En cuanto a la dominancia, al combinarse el elemento paterno y el materno en una célula podrían diferenciarse en favor de uno u otro según su fuerza. Mendel infirió correctamente que habría modos de herencia, dominante y recesivo. Además, demostró cómo estos dos modos de herencia podrían distinguirse en la práctica, basándose en los patrones de transmisión y en las proporciones resultantes de las variantes de estos caracteres en las generaciones consecutivas

de híbridos. Hoy sabemos que los mecanismos moleculares de dominancia están asociados con la dinámica de las vías metabólicas o de señalización en las que intervienen los productos del gen a nivel molecular.

Claramente, Mendel no solo realizó un experimento clave. También proporcionó interpretaciones sumamente perspicaces de los resultados. Mendel mostró una extraordinaria capacidad de abstracción e imaginación y fue capaz de extraer los elementos cruciales del problema y entender las relaciones numéricas subyacentes. Es impresionante que, con una sencilla formulación algebraica, pudiera describir con tanta precisión un conjunto de sucesos, incluyendo la formación de gametos, la polinización, la fecundación del óvulo y la transmisión de caracteres a la descendencia. Y todo eso lo hizo antes del descubrimiento de los cromosomas, antes de que el concepto de gen se hubiese formulado; y antes de que se conociese el proceso de división meiótica que conlleva la producción de gametos. Algunos autores resaltan la enorme capacidad de Mendel al prever estas relaciones invariables en medio de un torbellino de hechos aparentemente no relacionados y expresarlos matemáticamente, equiparando estas destrezas a la capacidad creativa de cualquiera de nuestros más grandes artistas (Galton, 2018).

¿Eran demasiado perfectos los resultados de los experimentos?

En distintos momentos se ha analizado si en alguna medida Mendel engañó con los datos de sus experimentos. Algunos autores consideraban demasiado perfectos los resultados de los experimentos y creían que Mendel ajustó los resultados a las proporciones esperadas. Pero nadie sabía cuáles eran esas proporciones.

¿Y por qué Mendel iba a querer engañar?

Mendel descartó inicialmente algunas especies porque los híbridos tenían baja fertilidad, y además de trabajar con *Pisum* lo hizo con especies de diversos géneros y relata diversas dificultades que le fueron surgiendo durante los ensayos.

Describe en su publicación que en alguno de sus experimentos las proporciones encontradas en los descendientes no se parecían a las proporciones generales de otros cruzamientos anteriores, y hubo de repetirlos para confirmar con nuevos datos si sus proporciones se cumplían o no, y, por tanto, si podía mantener su hipótesis o no. En los tiempos de Mendel la estadística no estaba suficientemente desarrollada. No se disponía de herramientas de contrastes de hipótesis que hoy día ayudan a decidir si unos datos son suficientemente ajustados, como para suponer que las desviaciones encontradas se deben a cuestiones aleatorias que no invalidan la hipótesis. Todos los estudiantes actuales están acostumbrados a utilizar herramientas como el test de chi cuadrado, pero Mendel debía guiarse por su instinto para tomar ese tipo de decisiones.

En su segunda conferencia, y en la parte final de su artículo, describe sus experimentos con *Phaseolus* y algunos resultados, según sus palabras, “no completamente satisfactorios”. Explica que los resultados en *Phaseolus* se comportan en general como en *Pisum*, y que los caracteres relacionados con la forma de las plantas siguen las mismas leyes, pero no sucede lo mismo con los del color de las flores, en los que se desarrollan colores en una gama completa desde diferentes

gradaciones de rojo púrpura a violeta pálido, hasta el blanco. Planeó también repetir el experimento con *Hieracium*, pero comprobó que no se podía evitar obtener semilla no híbrida, aunque se protegiese cuidadosamente el material cruzado. Pensó, equivocadamente, que era semilla obtenida por autofecundación, que no podía impedir. No podía saber lo que hoy sí conocemos, que se trata del fenómeno de la apomixis, por el cual algunas plantas producen semilla idéntica a la planta madre, sin mediar meiosis ni fecundación de gametos.

Describe ocasionales atrofas de partes florales que dejan las partes reproductivas expuestas a polen extraño y podrían alterar los resultados experimentales de no ser advertidas.

Menciona que descartó algunos caracteres en los que las variantes no eran claramente distinguibles y no permitían una separación segura y nítida, porque la diferencia se basaba en un “más o menos”, difícil de determinar. Tales caracteres no pudieron utilizarse para los experimentos individuales, que se limitaron a los que aparecen claramente diferentes en las plantas.

Mendel, por tanto, informó de algunos caracteres y algunos resultados que no coincidían con sus reglas y de las decisiones que tomó para solventar las dificultades que iba afrontando. No parece pues que tuviera intención de modificar ni de ocultar información relevante.

Pero a lo largo del tiempo ha habido quienes han planteado un posible falseamiento o amañamiento de datos. Quizá el más famoso de entre los críticos fue el trabajo de uno de los más grandes genéticos que hayan existido: Fisher (1936) en un extenso artículo de 21 páginas indica, entre otras cosas, “que el artículo solo es inteligible si los experimentos presentados en él son ficticios; que los datos de los experimentos posteriores estaban fuertemente sesgados de acuerdo con las expectativas; y que los datos de la mayoría, si no de todos los experimentos, han sido falsificados para estar de acuerdo con las expectativas de Mendel”. Fisher, utilizando la prueba de chi-cuadrado, llegó a la conclusión de que los resultados de Mendel eran demasiado buenos para ser ciertos, afirmó que la desviación de la proporción esperada de 3:1 es menor que el error estándar de muestreo aleatorio; y de ello dedujo que pudo haber habido manipulación de los datos por parte de alguien. Supuso que el objetivo de los experimentos de Mendel era verificar una teoría que él ya tenía en mente, y que probablemente algún colaborador que conocía lo que Mendel esperaba retocó los resultados para ajustarse a ellos. Sin embargo, la primera vez que Mendel pudo haber formulado una hipótesis para explicar sus datos fue al final del segundo año de los experimentos 1 y 2, estudiando caracteres de las semillas. Quienes han profundizado en este asunto consideran que, si hubiera sabido qué esperar de sus dos primeros experimentos con semillas, se podría suponer que las proporciones de los experimentos posteriores, relacionados con caracteres de plantas maduras, mostrarían una tendencia hacia mejores ajustes, pero no se ve ninguna evidencia en ese sentido (Corcos y Monaghan, 1993).

Conviene aclarar que Fisher no pudo acceder a los cuadernos de laboratorio de Mendel, ya que habían sido destruidos. Fisher opina a partir de los datos presentados en el trabajo publicado en Brno en 1866. Estaba convencido de que

Mendel no había publicado sus datos completos, sino que, siendo un experimentado profesor, había adoptado un estilo acorde con una presentación de clase, evitando profundizar en detalles innecesarios. De hecho, según apuntan algunos de sus biógrafos, Mendel había mencionado en alguna carta a su amigo Nägeli que le preocupaba que el trabajo, en la forma en que se iba a publicar, podía no ser suficientemente claro, por estar escrito tal como se preparó para la conferencia en la que se expuso.

Fisher también dudaba de que Mendel pudiera haber cultivado un número tan elevado de plantas en el huerto experimental que era bastante reducido (35 m x 7 m), aunque además contaba con un invernadero (de 22,7 m x 4,5 m) donde, como describe en el artículo, colocaba plantas en macetas durante la floración para así además protegerlas de los insectos. Lo cierto es que no se sabe cuántas plantas usó realmente en sus experimentos. Mendel debió de sembrar muchas plantas en otros lugares distintos del huerto. No obstante, algunos autores (Corcos y Monaghan, 1984; Di Trocchio, 1991) creen que los experimentos tal y como los describe Mendel no pueden tomarse literalmente, sino que los datos de los monohíbridos son resultado de desagregar los datos de muchos experimentos con polihíbridos.

El furibundo ataque a la integridad de Mendel resulta aún más sorprendente porque Fisher no atacó a ninguno de los científicos posteriores, como Tschermak o Garrod, que encontraron proporciones aún más cercanas al teórico 3:1 que las de los datos de Mendel. Algunos autores, como Galton (2018), atribuyen estas feroces críticas a la envidia y el egocentrismo, pecados que acosan a menudo a los científicos. Este mismo autor relata que uno de los estudiantes de Fisher, junto con cuatro colegas constituyó una especie de “Tribunal Popular” para juzgar el trabajo de Mendel. Publicaron un libro cribando todas las evidencias y concluyeron que “Mendel no fue culpable de fraude”. Del mismo modo, en un interesante trabajo, Franz Weiling (1986) demostró que las conclusiones de Fisher eran erróneas porque, dado que no se cumple la homogeneidad de varianzas, no es apropiado el uso de pruebas de chi cuadrado que hizo Fisher para el análisis combinado de los datos de diferentes experimentos.

¿Pudo Mendel encontrarse con el problema del ligamiento?

Mendel utilizó siete genes, y el guisante tiene siete pares de cromosomas, así que a menudo se ha dicho que Mendel podría haberse topado con el fenómeno del ligamiento, lo que habría dado al traste con sus conclusiones. ¿Evitó este problema eligiendo un gen de cada cromosoma? Obviamente habría sido casual, ya que no se conocían los cromosomas ni nada relacionado con este asunto.

Diversos trabajos indican que probablemente Mendel no se encontró con el problema del ligamiento. Ellis y colaboradores (2011) señalan además que hay dudas acerca de la identidad de algunos de los genes que Mendel utilizó, concretamente en cuanto al gen de la posición axial o terminal de las flores (¿*Fa* o *Fas*?) o el de la vaina hinchada o hendida (¿*P* o *V*?), cuyas localizaciones de mapa aparecen en la **Figura 5**. Según estas localizaciones podría haber aparecido ligamiento en dos casos: *R-Gp* (grupo V) y *Le-V* (grupo III).

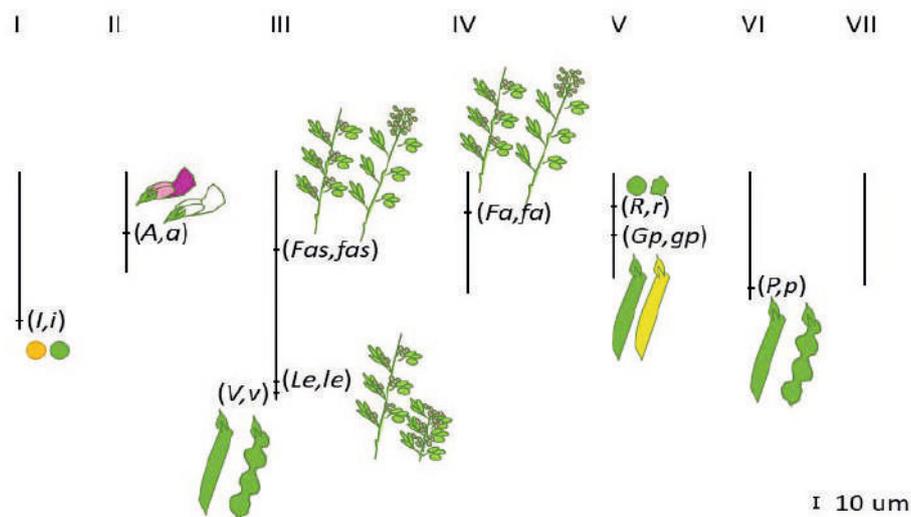


Figura 5. Localización genética de los siete caracteres mendelianos en los grupos de ligamiento del guisante (adaptada de Ellis et al., 2011).

Mendel no presentó datos sobre cruzamientos de $RR GpGp$ por $rr gpp$. Puesto que la fracción de recombinación estimada en trabajos recientes es del 36%, tendríamos una segregación esperada de 9,6:2,4:2,4:1,6 en lugar de 9:3:3:1 por lo que Mendel habría necesitado un número muy grande de plantas para tener una desviación estadísticamente significativa de la de una distribución independiente.

En cuanto a la otra pareja de genes, los loci (V, v) y (Le, le) están situados a unos 15 cM de distancia en el grupo III, y analizando estos dos caracteres en un cruce se habría encontrado desviaciones respecto a la segregación independiente. Pero el locus (P, p), que tiene un efecto análogo en el fenotipo de la vaina al del locus (V, v), está situado en el grupo de ligamiento VI, por tanto, habría segregado independientemente de (Le, le).

Darwin, Mendel y el origen de la Genética

Gregor Mendel completó sus experimentos en 1863 y poco después comenzó a recopilar los resultados y a redactar su artículo, que presentó en las reuniones de la Sociedad de Ciencias Naturales en Brno en febrero y marzo de 1865 titulado *Versuche über Pflanzen-Hybriden* (Experimentos en hibridación de plantas). Mendel, tuvo acceso a la segunda edición del trabajo de Darwin en alemán (*Über die Entstehung der Arten*) aparecida en 1863.

Esta coincidencia de fechas hace pensar que el libro de Darwin podría no haber tenido influencia en la planificación de los experimentos de Mendel, pero como la fecha de publicación coincide con el período de tiempo en que

estaba preparando su artículo, sí que se antoja posible que el libro de Darwin influyera en las interpretaciones de la teoría de Mendel. En su copia personal del libro de Darwin, hizo muchas anotaciones al margen con su pequeña y cuidadosa escritura a mano, con doble subrayado de algunos de los textos, e incluso entremezclado con algún que otro signo de exclamación.

Distintos autores discuten sobre quién de los dos debe ser considerado “el padre de la Genética” y sobre su respectiva influencia. Hay quien opina que Mendel merece ser llamado el padre de la Genética, aunque pudiera no tener ideas claras sobre la segregación y los determinantes de las partículas tal y como los conocemos ahora. Consideran que ni Mendel comprendió la importancia evolutiva de sus descubrimientos para el problema de la variación genética, ni Darwin habría comprendido su importancia si hubiera leído el artículo de Mendel. Sostienen que en ambos casos los límites de la imaginación se debieron a que su marco mental estaba conformado por paradigmas existentes: la herencia mixta en el caso de Darwin, el desarrollo híbrido en el caso de Mendel. La selección natural de Darwin era determinista, las leyes de Mendel eran probabilísticas, basadas en la segregación aleatoria de los “factores” que determinan los caracteres. Interpretan que Darwin se habría encontrado perdido con el documento de Mendel, sin ninguna guía a la que recurrir. Dicen: “los genios, en su imaginación, son como misiles buscadores de calor encerrados en sus objetivos de intereses profundos y generalmente ven las cosas en una sola dimensión. La imaginación tiene límites; la imaginación sin ayuda es como un pájaro sin alas: no va a ninguna parte” (Singh, 2015). Otros se oponen a estos argumentos y sostienen que Darwin debería ser considerado el padre de la Genética no sólo porque fue el primero en formular una teoría unificadora de la herencia, la variación y el desarrollo -la pangénesis-, sino también porque describe casi todos los fenómenos de importancia fundamental, incluyendo lo que él llamó “prepotencia” y lo que hoy llamamos “dominancia”. Indican también que la palabra “gen” evolucionó a partir de la denominación darwiniana de las “gémulas”, en lugar de los llamados “factores” de Mendel (Liu y Li, 2016).

Otros artículos halagan la trayectoria de Mendel sin reparos, revisan sus comentarios en el libro de Darwin y analizan las cartas a Nägeli, buscando pruebas que relacionen a los dos científicos. Hay indicios de que los escritos de Darwin influyeron directamente en el clásico trabajo de Mendel de 1866 y en su correspondencia con Nägeli (Fairbanks, 2020). Mendel elogió y criticó a Darwin en cuestiones específicas relacionadas con su investigación, como la hipótesis de la pangénesis, el papel del polen en la fecundación y la influencia de las condiciones de vida en la variación hereditaria. En su última carta a Nägeli, Mendel propuso una hipótesis darwiniana de la selección natural utilizando el mismo término alemán de “lucha por la existencia” que encontramos en su ejemplar del libro de Darwin. Sus escritos científicos, tanto los publicados como los privados, son totalmente objetivos, carecen de polémicas y de alusiones religiosas, y abordan las cuestiones evolutivas de forma coherente con la de sus científicos contemporáneos. La imagen que se desprende

de Mendel es la de un científico meticuloso que aceptaba los principios de la evolución darwiniana, aunque en privado señalaba aspectos de la visión de Darwin sobre la herencia que no estaban respaldados por los propios experimentos de Mendel.

En todo caso, nadie duda de que ambos aportaron a la biología interpretaciones nuevas que abrieron el camino de la Genética.

Redescubrimiento de los trabajos de Mendel

En 1900, tres científicos que trabajaban de forma independiente, Carl Correns en Alemania, Hugo de Vries en los Países Bajos y Erich Tshermak en Austria, descubrieron cómo se transmiten los caracteres de una generación a la siguiente. Cuando pretendían informar a la comunidad científica de sus hallazgos sobre la herencia de los caracteres, desarrollaron una búsqueda rutinaria de la literatura científica y se encontraron con la sorpresa de que Mendel había publicado los mismos descubrimientos más de tres décadas antes.

Mendel no había mantenido sus resultados en secreto, habían sido publicados en una revista científica y se enviaron 40 copias de su artículo a científicos e instituciones. Sin embargo, fueron ignorados porque el mundo científico simplemente no estaba listo para apreciarlo.

El enfoque de la herencia de Mendel estaba basado en el análisis matemático de los caracteres que se transmiten de generación a generación. Otros científicos que trabajan en el campo general de la herencia no utilizaron las matemáticas para describir sus resultados, por lo que no apreciaron la importancia de sus hallazgos. Puede que la mentalidad general no estuviera preparada para un enfoque conceptualmente tan diferente. Quizá Mendel debió insistir en la divulgación de sus resultados y conclusiones, pero puede ser también que sus obligaciones como abad en el monasterio le retrajeran de hacerlo. La apreciación de la importancia de sus trabajos llegó décadas después, sólo cuando otros científicos analizaron también matemáticamente los resultados obtenidos en diferentes cruzamientos, y llegaron a las mismas conclusiones.

El ostracismo de la obra de Mendel también aconteció con posterioridad a su redescubrimiento. Así fue en la Unión Soviética estalinista, debido al ideario de Lysenko, quien proponía que se podía engendrar un nuevo tipo de hombres y mujeres, libres de las limitaciones de la genética mendeliana convencional. Igualmente, en la Alemania nazi, se rechazaron los descubrimientos de Mendel a raíz de un artículo publicado durante la ocupación alemana de lo que era Checoslovaquia en la Segunda Guerra Mundial, que describió falsamente a Mendel como alguien que rechazó por completo la teoría de la evolución de Darwin (Edelson, 1999).

Pese a los años de olvido y los ataques a su trabajo y a su trayectoria el legado de Mendel ha sobrevivido y la investigación basada en él ha resurgido en todos los países libres.

Muy probablemente nunca conoceremos la historia completa de Gregor Mendel porque gran parte de sus documentos se destruyeron tras su muer-

te, al considerar el abad que le sustituyó que no tenían ningún valor. Pero los escasos documentos que han sobrevivido y las personas que lo recordaban y pudieron dar algún testimonio, han dado una imagen de Mendel, el científico y el hombre, que se ha ido transmitiendo a las generaciones futuras.

En todo caso, él estaba convencido del valor e importancia de su trabajo y así, antes de fallecer, quedó registrado por uno de los miembros de la congregación: “Aunque he tenido que vivir muchos momentos amargos en mi vida, debo admitir que lo bello y lo bueno han prevalecido. Mi trabajo científico me ha dado muchas satisfacciones, y estoy seguro de que pronto será reconocido por el mundo entero”. No le faltaba razón. La historia ha acabado poniendo en un lugar preeminente a Gregor Mendel, que seguirá siendo una inspiración para muchos jóvenes científicos.

Referencias

- Abbott, S. y Fairbanks, D. J. 2016. Experiments on plant hybrids by Gregor Mendel. *Genetics*, 204:407–422.
- Corcos, A. y Monaghan, F. 1984. Mendel had no “true” monohybrids. *Journal of Heredity*, 75:499–500.
- Corcos, A. F. y Monaghan, F. V. 1993. Gregor Mendel’s Experiments on Plant Hybrids: A Guided Study. Rutgers University Press, New Brunswick, New Jersey. EEUU.
- Di Trocchio, F. 1991. Mendel experiments. A reinterpretation. *Journal of the History of Biology*, 24:485–519.
- Edelson, E. 1999. Gregor Mendel And the Roots of Genetics. Oxford University Press. New York. EEUU.
- Ellis, T.H.N., Hofer, J.M.I., Timmerman-Vaughan, G.M., Coyne, C.J. y Hellens, R.P. 2011. Mendel, 150 years on. *Trends in Plant Science*, 16:590–596.
- Fairbanks, D.J. 2020. Mendel and Darwin: untangling a persistent enigma. *Heredity*, 124:263–273.
- Fisher, R.A. 1936. Has Mendel’s work been rediscovered? *Annals of Science*, 1:115–137.
- Galton, D.J. 2018. Standing on the Shoulders of Darwin and Mendel. Early Views of Inheritance. CRC Press. Boca Raton. FL, EEUU.
- Liu, Y. y Li, X. 2016. Darwin and Mendel today: a comment on “Limits of imagination: the 150th Anniversary of Mendel’s Laws, and why Mendel failed to see the importance of his discovery for Darwin’s theory of evolution. *Genome*, 59:75–77.
- Mendel, G. 1866. Versuche über Pflanzen-Hybriden. Verhandlungen des Naturforschenden Vereines. *Abhandlungen, Brunn* 4:3-47, versión traducida al inglés por Abbott y Fairbanks (2016).
- Orel, V. 1996. Gregor Mendel the First Geneticist. Oxford University Press, Oxford UK.
- Singh, R.S. 2015. Limits of imagination: the 150th anniversary of Mendel’s laws, and why Mendel failed to see the importance of his discovery for Darwin’s theory of evolution. *Genome*, 58(9):415–421.
- Weiling, F. 1986. What about R. A. Fisher’s statement of the “too good” data of J. G. Mendel’s *Pisum* paper? *Journal of Heredity*, 77:281–283.

Páginas web accedidas:

Museo de Mendel <https://mendelmuseum.muni.cz/en/about-the-museum/gregor-johann-mendel>. Acceso el 6-6-2022.

Figs. 1 y 2 obtenidas de *Life of Mendel* de Hugo Iltis, versión inglesa de Eden y Cedar Paul. **Wellcome Collection. Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)** <https://wellcomecollection.org/works/fnvdhpva/images?id=utjdjm9x>. Acceso el 6-6-2022.

AMBIÓLOGOS DE AQUÍ

El mundo de la auditoría

Ana del Río Salgado

Cuando hace un año me llamó Tanis, Estanislao de Luis Calabuig, para invitarme a escribir sobre mi experiencia profesional como bióloga, me sentí profundamente agradecida por el hecho de poder compartir muchos años de aprendizaje, tanto en la Facultad de Biología de la Universidad de León como en la empresa privada. Escribo pensando en todos los estudiantes que estáis leyendo este artículo y que pronto vais a salir a un mundo laboral retador y cargado de oportunidades profesionales, escribo pensando en lo que me hubiera gustado oír cuando era estudiante de Biología y, por supuesto, escribo para dar las gracias a todo el profesorado de la Facultad de Biología de León por tanto aprendizaje (**Fig. 1**).

Cuando yo estudiaba Biología, los estudiantes se diferenciaban entre aquellos que se decantaban por los estudios e investigación en el laboratorio, biólogos “de bata”, de aquellos que se decantaban por los estudios de campo, biólogos “de bota”. Yo era una bióloga de bota, animada a serlo por el espíritu naturalista de Félix Rodríguez de la Fuente. Añado que soy de una época en la cual, a los biólogos de bota, se nos consideraba gente destinada a tener pocas salidas profesionales, apenas se sabía para que servía estudiar “la ecología”, “las plantas” y “los bichos”.

Soy Country Manager (España y Portugal) de una empresa multinacional noruega, Det Norske Veritas (DNV), líder mundial en el ámbito de la certificación, inspección y verificación, entre otras muchas actividades. <https://www.dnv.com/> (**Fig. 2**).

Ser bióloga me ha permitido llegar aquí y dirigir esta empresa que tiene un propósito muy alineado con el mío: “Salvaguardar la vida, la propiedad y el medioambiente” y unos valores que me inspiran cada día.

Estudié Biología, especialidad Ambiental, y formo parte de esa primera promoción de biólogos resultantes de un novedoso plan de estudios. Cuenta la leyenda que dicho plan se diseñó en una servilleta en la que se plasmaron las ideas de prestigiosos catedráticos de Biología que buscaban la excelencia en la formación de biólogos; sea cierto o no, me encanta esa leyenda y afirmo con total rotundidad que sí, era



Figura 1. 31 de agosto de 2022 en la Facultad en la que estudié Biología.



Figura 2. Imagen de empresa de Det Norske Veritas.

un excelente plan de estudios. Gracias Juan M. Nieto Nafría, Decano de la Facultad de Biología durante mi época universitaria, por liderar ese ambicioso plan.

Mi carrera profesional se inicia hace más de 30 años como becaria en el Departamento de Ecología, Genética y Microbiología donde, de la mano de grandes profesionales como Estanislao Luis de Calabuig, que era el catedrático de Ecología y Camino y Margarita Fernández Aláez, profesoras titulares de Ecología, pude conocer el mundo de la Limnología con ellos, y con un gran equipo de dicho departamento participé en varios proyectos destinados al estudio de la calidad del agua de ríos y embalses. La colaboración con equipos de Ecología/Limnología de otras universidades españolas y extranjeras, me resultó especialmente enriquecedora y me sirvió para profundizar en el estudio del fitoplancton. También recuerdo lo presentes que estaban en nuestros estudios las teorías del admirado y prestigioso profesor Ramón Margalef (Barcelona, 1919 - 2004), pionero en la comprensión de la estructura espaciotemporal de los ecosistemas, la relación entre diversidad y biodiversidad, el papel de la energía exterior en la productividad biológica, y las interrelaciones entre la sucesión ecológica y la evolución.

En definitiva, de esta etapa me queda mucho aprendizaje teórico y también práctico, resultado del trabajo de campo, los “muestreos”, el trabajo de laboratorio y el análisis y procesamiento de datos, tan necesarios para la publicación y presentación de resultados (**Fig. 3**). A nivel personal me queda el atrevimiento hacia lo desconocido, la ausencia de miedo y una insaciable curiosidad por aprender.



Figura 3. Salida al campo para realizar tareas de investigación en limnología durante mi etapa de becaria.

Y tenía curiosidad por conocer el mundo de auditoría, así que me fui a Madrid a realizar una formación como auditora; me gustó mucho y tuve claro que esa sería mi salida profesional porque intuía que me permitiría ejercer de bióloga ambiental en un entorno empresarial. Y así fue. En 1996 empecé a trabajar en DNV, Barcelona, como auditora medioambiental y aquí sigo; la experiencia acumulada

me permitió ocupar durante 15 años la posición de Directora Técnica hasta que hace dos años me atreví con un nuevo y atractivo reto profesional. En marzo de 2020, coincidiendo con el inicio del confinamiento por la pandemia COVID, empecé como Country Manager de DNV, lo que supuso dejar de estar en la primera línea de auditoría y pasar a ocuparme de las finanzas, las operaciones, las ventas, el marketing..., y sobre todo pasar a ocuparme de las personas de mi empresa, el mayor de todos los retos.

El mundo de auditoría

Efectivamente una de las salidas profesionales de un biólogo es trabajar como auditor de sistemas de gestión. La gran expansión de dichos sistemas de gestión basado en normas ISO ha provocado un aumento de la necesidad de profesionales con una alta competencia sectorial. ISO corresponde a las siglas de la Organización Internacional de Normalización para la creación de estándares internacionales, en base a los que se audita (www.iso.org).

Las organizaciones implantan sistemas de gestión que deben auditarse, para comprobar si son eficaces y si se obtienen los resultados esperados. A este proceso se le conoce como auditoría. La auditoría es una de las herramientas de mejora más potentes con las que cuenta una organización para mejorar sus procesos y su sistema de gestión. Puede haber auditorías internas y externas, a éstas últimas se las conoce como auditorías de certificación y como resultado de ellas se emite un certificado de cumplimiento que cuenta con un reconocido prestigio en el mercado empresarial.

Las certificaciones más comunes son la ISO 90001 de Calidad, la ISO 14001 de Gestión Medioambiental, la ISO 45001 de Gestión de la Seguridad Laboral, ISO 50001 de Eficiencia Energética y cada vez más en auge, la norma ISO 27001 de Gestión de la Seguridad de la Información. En el entorno I+D cabe destacar la certificación de proyectos I+D+i que puede ser solicitada por cualquier empresa que realice actividades de investigación, desarrollo e innovación.

En combinación con otras herramientas y mecanismos (como políticas nacionales e internacionales, medidas fiscales, etc.), dichas normas son una poderosa herramienta que facilita la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). De hecho, los ODS suponen un marco de referencia muy útil para las empresas y así dar coherencia a las actividades de sostenibilidad, y también como fuente de inspiración en la gestión para promover el avance de la Agenda 2030.

Os lanzáis al mercado laboral en un momento en el que el mundo habla de sostenibilidad, agenda 2030, ODS, criterios ESG, cambio climático, eficiencia energética, huella hídrica, finanzas sostenibles, etc. Es evidente que el cuidado del medioambiente es una prioridad para las empresas; de ahí la necesidad de profesionales en este ámbito.

A menudo explico que el trabajo de auditor es muy atractivo por el continuo aprendizaje sectorial, tecnológico, de negocio y de diferentes culturas empresariales; realmente nunca dejas de aprender, si bien es justo alertar de que es un trabajo muy sacrificado en la parte personal, se viaja mucho y eso dificulta llevar una vida ordenada y conciliadora. Para ser auditor debes estar dispuesto a pagar

ese precio y atreverte con ese “desorden” provocado por los viajes; siempre vas con una maleta y, si esa vida te gusta, es perfecto, yo lo he hecho durante muchos años y mi experiencia ha sido muy gratificante; lo volvería a hacer. Como auditora he conocido la primera línea, ahí donde está el cliente; en esa primera línea de juego está la razón del negocio y realmente es donde se puede tomar contacto directo con el mundo empresarial, con el cliente y donde más se aprende.

Por si os ayuda, comparto lo que les digo insistentemente a mis hijos Laura y Yago, también universitarios: enfócate, atrevete, conecta y haz “networking”, abraza el mundo digital y la innovación, toma decisiones, defiende tus sueños, y enamórate del futuro; precisamente hay un libro inspirador sobre este tema: “Enamorarse del Futuro” de Miquel Lladó.

Mi balance de estos años es muy positivo, me siento muy afortunada por haber estudiado en la Facultad de Biología de la Universidad de León así como por trabajar en una empresa, DNV, con un claro propósito que me ilusiona cada día.

Desearía que este escrito os pudiera inspirar para encontrar ese trabajo que os ilusione cada día.

PD

Dedico este escrito a Margarita Fernández Aláez, que ya no está con nosotros; era una excepcional persona y una gran bióloga pionera en Limnología en la Facultad de Biología de León. Gracias Marga.

También se lo dedico a mi compañero de promoción Florentino Fernández, Floren, recientemente fallecido; él ha sido un ejemplo para todos nosotros por su espíritu de superación y pasión por la biología.

MI PROYECTO DE TESIS

Estudiando los entresijos detrás de la grasa de la alubia

Alfonso Gonzalo de la Rubia
algor@unileon.es

De la misma manera que no se podría entender el epicureísmo sin conocer las dolencias renales que padecía el pensador, o el desarrollo de la idea de medio ambiente global sin la carrera técnica espacial que concluiría en la primera foto de nuestro planeta, tampoco se podría comprender esta tesis sin explicar la importancia que tiene para la provincia de León la producción de alubia. Y es que León supone el 44,32% del total del área cultivada de esta leguminosa en España y el 49,12% de la producción nacional, lo que ha llevado a la creación del sello Indicación Geográfica Protegida (IGP) Alubia de La Bañeza-León, que agrupa a 4 variedades (Canela, Plancheta, Pinta y Riñón), de las cuales, la variedad Riñón ha sido el sujeto de estudio de esta tesis. Sin embargo, dicha producción se ve perjudicada por una enfermedad conocida como enfermedad de la grasa (o simplemente “la grasa”), producida por la bacteria *Pseudomonas syringae* pv. *phaseolicola* (Pph). Frente a esta patología de la alubia, cuyo agente causal describió Burkholder hace 100 años, seguimos sin contar con una solución eficaz, posiblemente por el hecho de que esta bacteria patógena sobreviva en la semilla, de manera que en la siguiente cosecha podrá volver a desencadenarse la enfermedad, aunque la proporción de semillas contaminadas sea muy baja (Arnold *et al.*, 2011).

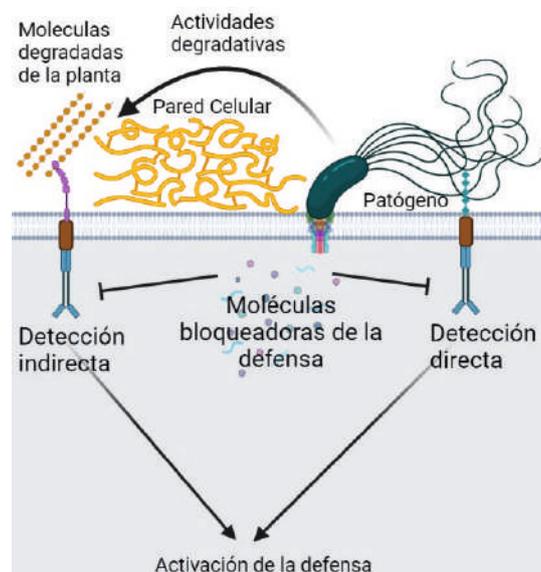


Figura 1. Esquema de las dos formas de detección de un patógeno por parte de las células de la planta: directa, a partir de moléculas conservadas en el patógeno; indirecta, a partir de moléculas degradadas de la propia planta. En cualquier caso, dicha detección conducirá a la activación de rutas de defensa, que pueden ser inhibidas por moléculas del propio patógeno.

Los mecanismos de patogenicidad (es decir, todos aquellos procesos que van a desencadenar la enfermedad en la planta) de esta bacteria son múltiples, pero resalta la gran producción de moléculas destinadas a bloquear el sistema de defensa de la alubia. Y es que las plantas y, por tanto, la alubia, presentan un verdadero sistema inmune, ya que sus células son capaces de percibir a un patógeno determinado y desarrollar respuestas defensivas específicas contra él (Jones y Dangl, 2006). Sin embargo, este sistema tiene una particularidad: estos organismos sésiles no contienen células inmunes móviles especializadas y cada célula es capaz de participar en los procesos de inmunidad. Es decir, cada una de ellas puede percibir al patógeno directamente (cuando logra reconocer en éste moléculas estructurales y muy conservadas por los grandes grupos de microorganismos) o indirectamente (**Figura 1**). Cuando aparece el agente infeccioso y empieza a degradar componentes celulares como consecuencia de su intento de colonización, se liberan moléculas de la propia planta que pueden ser percibidas por la planta también. En la mayoría de los casos, estas moléculas propias proceden de la pared celular, una estructura formada principalmente por polisacáridos y siendo ésta la más externa de todas las células de la planta. Y aquí es donde viene lo interesante: hoy sabemos que, aplicando dichas moléculas, aunque no haya aparecido todavía el patógeno, podemos lograr la activación del sistema inmune en la planta, de manera que cuando comience la infección, los mecanismos de defensa ya estarán desplegados y en forma, lo que resultará en un menor desarrollo de la enfermedad (Bacete et al., 2018). De esto se puede extraer una gran aplicación para proteger los cultivos de alubia: activar su sistema inmune para que ella mismo acabe con la bacteria Pph y no se desarrolle la enfermedad de la grasa. Pero, para ello, debe responderse a una serie de preguntas.

¿Por qué la alubia es susceptible al ataque de Pph?

A lo largo de esta tesis, hemos intentado responder a esta pregunta, analizando una serie de respuestas fisiológicas y moleculares en la alubia, que deberían tener lugar después de la infección para resistir al patógeno, desde la percepción, pasando por las rutas celulares necesarias para activar genes implicados en defensa, así como la síntesis de grandes reguladores, como son las fitohormonas (sí, las plantas también presentan hormonas). De la misma manera que, y salvando todas las diferencias, si queremos averiguar por qué no tenemos acceso a internet en el móvil, debemos ir comprobando el estado del “router”, si llega señal al móvil, la capacidad del móvil para captarla, etc. Así, comprobamos entre otras cosas que la alubia no es capaz de sintetizar de forma efectiva una fitohormona muy importante para responder a la infección: el ácido salicílico (De la Rubia *et al.*, 2021a).

En cuanto conocimos este impedimento que tiene la alubia para responder al ataque, lo siguiente que quisimos comprobar fue si era posible activar el sistema inmune previamente a la infección, superando esa interrupción del sistema de defensa. Para ello, utilizamos una molécula sintética, análoga del ácido salicílico, conocida como ácido 2,6-dicloro-isonicotínico. Su aplicación dio lugar a, después de la inoculación posterior con la bacteria, un menor desarrollo de lesio-

nes debidas al patógeno, lo que abría una posibilidad enorme: pese a su susceptibilidad a Pph, si previamente activamos el sistema inmune de la alubia Riñón, repercutirá en una mayor resistencia cuando la bacteria ataque posteriormente (De la Rubia *et al.*, 2021b).

¿Qué cambios produce en la planta la activación de la defensa? Poniendo el foco en las pectinas

Sin embargo, esta tesis no solamente buscó tener una aplicación clara en el campo de forma inmediata (que también). A menudo en el laboratorio, buscamos responder a preguntas más amplias, otros dirán más teóricas o más fundamentales, que dan un poco de pausa a ese carácter práctico de la investigación; pero, ojo, los descubrimientos fruto de esas preguntas serán, sin lugar a duda, el punto de apoyo sobre el que se desarrollen las aplicaciones del futuro. Y es por eso por lo que nos detuvimos a investigar qué cambios acontecían en la planta cuando activábamos su sistema inmune, para explicar esa mayor resistencia a Pph observada.

Los análisis posteriores nos llevaron a confirmar que la pared celular cumple un papel capital en los procesos de defensa. ¿Por qué? Porque, tras la activación del sistema inmune en alubia, observamos un drástico remodelado de esta estructura: mayor contenido en celulosa (principal componente de la mayoría de las paredes celulares), pero también cambios en el entrecruzamiento entre los polisacáridos matriciales (hemicelulosas y pectinas), lo que puede repercutir en una pared celular más resistente al ataque del patógeno (De la Rubia *et al.*, 2021b). Si entendiéramos esta estructura como una madeja con diferentes fibras de lana formando una red, la activación del sistema inmune produciría una mayor cantidad de enlaces entre esas fibras, que aquí serían los polisacáridos de pared, lo que impediría una fácil entrada de la bacteria hacia la célula. Según nuestras observaciones, cuando se producía la infección en una planta cuyo sistema inmune no había sido activado con anterioridad, la pared celular sufría algunos cambios, sobre todo en pectinas, pero más sutiles, lo que repercutía en una estructura que no impedía la colonización por parte del patógeno.

Por esta razón, se continuó estudiando más en profundidad los cambios que tenían lugar en la pared celular después de la infección. Para ello, nos embarcamos en una colaboración con un grupo de investigación de Santiago de Chile, donde llegué a disfrutar de una estancia de investigación de 3 meses. Durante ese período, nos apoyamos en un estudio transcriptómico (esto es, un análisis masivo del nivel de expresión de todos los genes de la alubia) que nos permitió conocer los genes que podían participar en los procesos de inmunidad, entre los que observamos genes relacionados con la pared celular, en concreto con pectinas. Además, detectamos cambios en los estados de metilación entre los que se puede encontrar el homogalacturonano (un tipo de pectina) que es indicativo de su facilidad para ser degradado. Estos cambios son producto de unas enzimas, llamadas pectin metil esterases, de y sus inhibidores. De todas las proteínas que existen con esta actividad, nuestros resultados señalaron una en particular (PMEI3), cuya función podría ser muy relevante en estos procesos. Dicha importancia, se

demostró en mutantes de *Arabidopsis thaliana*, una planta de referencia fácil de manipular genéticamente. Al eliminar el gen que codificaba para esa proteína en concreto, observamos que Pph era capaz de desarrollar la enfermedad en esta planta icuando en principio *Arabidopsis* era resistente a esta bacteria!

Resumiendo... ¿qué repercusiones tienen estos estudios?

Estos descubrimientos pueden tener una gran importancia en un futuro para entender los procesos de resistencia y susceptibilidad, pero no solo en la alubia (que también), sino los de otras especies de plantas ante otros patógenos. Es más: dicho conocimiento nos puede servir para desarrollar soluciones eficaces. En nuestro caso, como punto final a la tesis, probamos diferentes extractos naturales que han sido usados en la agricultura tradicional. De todos ellos, proponemos que preparaciones en base a ortiga común podrían ser usadas para frenar la enfermedad de la grasa, ya que se ha comprobado una activación de rutas de defensa en la variedad Riñón y una mayor resistencia en ensayos de infección preliminares hasta cierto punto (De la Rubia *et al.*, 2022). Sin embargo, todavía no sabemos cómo se activa esa protección, ni los compuestos de la ortiga que la promueven: ¿Es por qué estamos añadiendo moléculas asociadas a daño que mencionábamos más arriba? Si es así, ¿cuáles son esas moléculas y cómo las detectaría la planta? Es más, ¿la activación produce cambios en la pared celular similares a los observados con el ácido 2,6-dicloro-isonicotínico? ¿Influye en la actividad de la enzima PME13? ¿Se produce una resistencia interespecífica? ¿Se puede aplicar en campo?... Son algunas de las preguntas que nos animan a continuar investigando. Seguiremos informando.

Directora: Dra. Penélope García Angulo (**Fig. 2**)



Figura 2. El doctor Alfonso Gonzalo de la Rubia con la directora de la tesis, la doctora Penélope García Angulo, tras la defensa de la tesis, el 1 de abril de 2022.

Bibliografía:

Arnold, D. L., Lovell, H. C., Jackson, R. W. y Mansfield, J. W. 2011. *Pseudomonas syringae* pv. *phaseolicola*: from 'has bean' to supermodel. *Molecular Plant Pathology*, 12(7):617–627.

- Bacete, L., Mérida, H., Miedes, E. y Molina, A. 2018. Plant cell wall-mediated immunity: cell wall changes trigger disease resistance responses. *The Plant Journal* 93(4):614–636.
- De la Rubia, A. G., Centeno, M. L., Moreno-González, V., De Castro, M. y García-Angulo, P. 2021a. Perception and first defense responses against *Pseudomonas syringae* pv. *phaseolicola* in *Phaseolus vulgaris*: Identification of wall-associated kinase receptors. *Phytopathology*, 111(12):2332–2342.
- De la Rubia, A. G., Mérida, H., Centeno, M. L., Encina, A. y García-Angulo, P. 2021b. Immune priming triggers cell wall remodeling and increased resistance to halo blight disease in common bean. *Plants*, 10(8):1514.
- De la Rubia, A. G.; De Castro, M.; Medina-Lozano, I. y García-Angulo, P. 2022. Using plant-based preparations to protect common bean against halo blight disease: The potential of nettle to trigger the immune system. *Agronomy*, 12:63.
- Jones, J. D. y Dangl, J. L. 2006. The plant immune system. *Nature*, 444(7117), 323–329.

EDUCANDO EN LO NUESTRO

Un plan innovador de recogida y tratamiento de la información para mejorar el rendimiento académico

Luis Fernando Calvo Prieto, Sergio Paniagua Bermejo, Mónica Santamarta Llorente y Raúl Herrero Martínez

Grupo de Innovación Docente DINBIO, Didáctica de la Ingeniería de Biosistemas, de la Universidad de León.

Resumen

La recogida y posterior tratamiento de la información que el alumno recaba en el aula es un aspecto fundamental para el éxito del estudio personal. Dentro del Grupo de Innovación Docente DINBIO de la Universidad de León se ha detectado un bajo nivel de éxito en la asignatura de Bases de Ingeniería dentro del segundo curso de los estudios de Grado en Biotecnología. Se abordó la problemática en el rendimiento desde la mejora de la toma de apuntes y su posterior utilización en el estudio personal realizando una intervención en el aula y fuera del mismo, en el cual se utilizan adaptaciones del Método Cornell de toma de apuntes. Tras su aplicación se observó una mejora significativa en el alumnado de más bajas calificaciones y una homogeneización de las calificaciones.

Palabras clave

Toma de apuntes, Método Cornell, rendimiento académico, enfoques de aprendizaje, Bases de Ingeniería, educación superior.

Introducción

Con el objetivo de mejorar el rendimiento del alumnado de la asignatura de Bases de Ingeniería del Grado en Biotecnología de la Universidad de León (en adelante DINBIO), se ha planteado una intervención en el aula y fuera de ella. Para ello se optó por la mejora del rendimiento a través de la toma de datos y su procesamiento, ya que esta es una de las tareas que mayor tiempo ocupa a los estudiantes universitarios (Castelló y Monereo, 1999).

En lo referente a la recogida y posterior tratamiento de datos en el ámbito académico, no se dispone de una gran cantidad de estudios previos, lo que hace que se plantee la experiencia desde ámbitos más generales, con la finalidad de desarrollar una propuesta propia contextualizada y desarrollada desde el propio Grupo de Innovación DINBIO. En sentido general, existe un gran compendio bibliográfico sobre técnicas de estudio (Sarabia y Can, 2006; Pauk y Owens, 2013), e incluso estudios específicos sobre la toma de apuntes (Kiewra, 1989), pero apenas aparecen publicados casos de adecuación de materiales al ámbito de las Ciencias Experimentales y aún menos para asignaturas de Ingeniería.

Dentro de este estado de la cuestión, podemos ver diseños de investigación que recopilan datos en contextos ajenos al contexto real de aula, experiencias

que tienden a recopilar datos experimentales basados en el recuerdo de palabras, secuencias de datos, así como otras cuestiones propias del ámbito de la psicometría (Aragón Mendizábal et al., 2016; Beck, 2014; Muñoz y Gómez, 2005).

Debido a ese bajo rendimiento académico del alumnado y la escasez de estudios contextualizados, se planteó una experiencia cuyo objetivo es mejorar dicho rendimiento a través de metodologías de recogida y procesamiento de la información. Para ello se desarrollaron herramientas adaptadas a nuestro caso específico. Por lo tanto, se planteó la hipótesis de que aprender a tomar y procesar apuntes de una forma adecuada al contexto, mejorará el rendimiento académico del alumnado y reducirá su nivel de estrés en el estudio.

En primer término, se tomaron como referencia los estudios de Marton y Säljo (1976), que tratan el aprendizaje profundo a través de las diferencias cualitativas en los procesos y recuerdos dados en el aprendizaje por parte de estudiantes universitarios. En la actualidad podemos encontrar diferentes formas de referirse a este aprendizaje profundo (Muñoz y Gómez, 2005) y que están basadas, en palabras de Freiberg Hoffmann y Fernández Liporace (2016), en la importancia del tipo de procesamiento y comprensión de una misma cuestión por parte del alumnado.

Por todo ello, se considera fundamental identificar técnicas de aprendizaje adecuadas para desarrollar una comprensión profunda, lo que implica procesar la información. Se han considerado teorías del aprendizaje como el Conductismo, el Aprendizaje Social o el Cognitivismo, entre otras. Para ello se utilizará, como referencia, el enfoque propuesto por López Aguado y López Alonso (2013) sobre la necesidad de abordar teorías mixtas, puesto que en el aprendizaje influyen tanto los métodos o estrategias utilizados en el aula, como la tendencia de cada persona. Se plantea una base teórica de actuación revisando teorías y realizando una clasificación resume en la **Figura 1**.



Figura 1. Clasificación propia de las Teorías de Aprendizaje utilizadas.

De entre las diferentes teorías se va a destacar la importancia de la toma de apuntes en el desarrollo del aprendizaje profundo, ya que remite a cuestiones de autorreferencia y generativas, que tratan la necesidad de realizar procesamientos semánticos y de codificación personal para recordar la información

(Burns, 2006), además de la importancia del esfuerzo personal en el ámbito de las cuestiones atribucionales (Barca et al., 2000). En esta misma línea cabe destacar lo que comentan Peverly et al. (2007), revisando un importante volumen de investigaciones: “la investigación ha demostrado que grabar (codificar) y revisar notas de las clases está relacionado con un buen desempeño en las pruebas”. Se entiende así, que la mejora del rendimiento asociada a la elaboración propia de los apuntes obliga al alumnado a tener una actitud atencional, codificando los datos a un nivel profundo (semántico) y su posterior parafraseado, lo que nos ubica en experiencias con niveles de procesamiento superiores y por ello, presenta un marco adecuado al logro del aprendizaje profundo.

Podemos deducir la importancia que tomará realizar una buena recogida de datos y su posterior tratamiento en el rendimiento del alumnado, véanse las observaciones de Badger et al. (2001), que indican la pérdida de hasta un 70 % de la información dada en el aula por parte del alumnado. En nuestro diseño se optó por utilizar una variante propia basada en el Método Cornell de toma de apuntes, que trabaja a través del uso de plantillas estructuradas para tomar apuntes, organizar y reelaborar la información. Con ello, se planteará una experiencia que motivará a los alumnos, no solamente a mejorar a estructurar la información, sino a realizar una escucha activa en el aula, lo que facilitará parafrasear la información y en consecuencia mejorar el repaso de la misma atendiendo al aprendizaje profundo. En otro sentido, habrá que evaluar el aumento de trabajo y tiempo, además de la necesaria capacidad de concentración.

Contexto

La experiencia se ha llevado a cabo en la asignatura de Bases de Ingeniería del Grado en Biotecnología de la Universidad de León desde el curso 2019/20 hasta la actualidad, en la cual se identificó un bajo rendimiento académico (Calvo et al., 2018). Se desarrolló en el seno del Grupo de Innovación Docente DINBIO derivado de un proceso basado en la observación, donde el profesorado percibió la deficiente calidad de los apuntes que el alumnado suele tomar y planteó la relevancia de dicha cuestión.

La asignatura se cursa el segundo año de Grado en Biotecnología, por lo que el alumnado tiene edades entre los 19 y 21 años en su mayoría. Una mayor parte del mismo ha superado las asignaturas de primer curso, lo que les debería haber proporcionado las herramientas necesarias para abordar la materia. Junto con el perfil derivado de la elevada nota de corte para acceder a la titulación, el tipo de alumnado cuenta con condiciones previas que indican una buena predisposición para afrontar la materia con garantías de éxito.

Propuesta de actuación

Ante este bajo índice de éxito con un perfil del alumnado idóneo, se propuso el desarrollo de actuaciones enfocadas a la mejora de resultados en base a la mejora en la toma de apuntes. Se trabajó en la recogida de datos y el posterior procesado de la información. Dicha decisión se vio reforzada por la importante cantidad de tiempo que el alumnado dedica a esta tarea y porque incluye múlti-

ples técnicas dentro de una sola herramienta, con la que se tratará de desarrollar un aprendizaje profundo. Se trataba de cambiar la visión tradicional de la toma de apuntes, por una más actual en la que pasar a ser activos y estratégicos en esa tarea (ver **Fig. 2**).

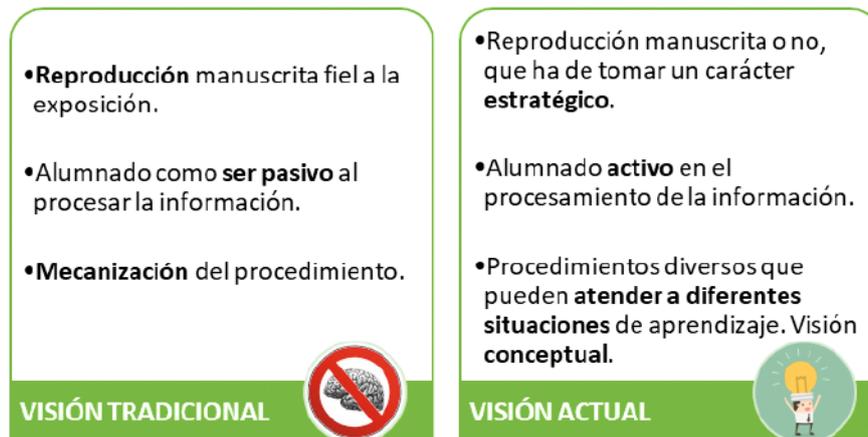


Figura 2. Diferencias entre la visión actual y la tradicional en la toma de apuntes.

Con todo ello se planteó el siguiente objetivo general: mejorar el rendimiento del alumnado de la asignatura de Bases de Ingeniería a través de la mejora en los procesos de recogida y procesamiento de la información.

Fases de la actuación

La innovación se desarrolló en tres fases:

Fase I: elaboración de la propuesta

En esta primera fase se han realizado, a su vez, diversas actuaciones: una detección de necesidades, una revisión bibliográfica sobre el tema a desarrollar y el diseño de la innovación.

En la detección de necesidades se identificaron las carencias y las posibilidades de mejora. Se planteó la mejora en la recogida y tratamiento de la información con el objetivo de mejorar el rendimiento académico.

Tras realizar una revisión bibliográfica de la temática, se optó por desarrollar una propuesta basada en el Método Cornell de toma de apuntes, modificada en base a las necesidades específicas. Para ello se diseñaron tres plantillas (ver **Fig. 3**), planteando diferentes zonas con el fin de clasificar, ordenar y procesar la información.

La plantilla 1 se utilizará al inicio de cada tema. Se indicarán los conocimientos previos y/o fórmulas necesarios para el tema. También se dispondrá una parte central con un cuerpo para tomar apuntes y dos columnas laterales donde apuntar observaciones de interés o explicaciones al cuerpo y también para indicar las palabras clave. Finalmente hay un espacio para indicar el número de página.

La plantilla 2 es como la 1, pero sin las indicaciones iniciales de cada tema ya que se utiliza en las siguientes páginas.

Finalmente, la plantilla 3 se utilizará como última página para el repaso del alumnado, incluyendo un resumen y un mapa conceptual.

Tanto en las columnas laterales como en la plantilla 3 se realiza no solo una toma de información, sino un planteamiento del tratamiento eficiente de dicha información, que servirá de cara al estudio y posterior repaso de cara a la realización de pruebas calificables.

PLANTILLA 1		
TÍTULO DEL TEMA		
CONOCIMIENTOS PREVIOS	FÓRMULAS	
EXPLICACIONES DEL CUERPO	CUERPO PARA EL REGISTRO	PREGUNTAS Y/O PALABRAS CLAVE
Página <u> 1 </u> de <u> X </u>		
PLANTILLA 2		
TÍTULO DEL TEMA		
EXPLICACIONES DEL CUERPO	CUERPO PARA EL REGISTRO	PREGUNTAS Y/O PALABRAS CLAVE
Página <u> </u> de <u> X </u>		
PLANTILLA 3		
TÍTULO DEL TEMA		
RESUMEN		
Página <u> X </u> de <u> X </u>		

Figura 3. plantillas diseñadas partiendo del Método Cornell.

Por último, se diseñó la planificación de la propia puesta en marcha de la innovación. En ella se llevaría a cabo una metodología para la recogida de datos que sería de diseño mixto (cualitativa y cuantitativa), con el fin de llevar a término una triangulación de datos de cara a la obtención de resultados lo más contrastada posible.

Fase II: implementación en el aula y recogida de datos

En lo referido a la implementación en el aula hay que indicar que la experiencia se ha llevado a cabo en el último tema, lo que permite realizar una comparativa de resultados con los temas anteriores. Se ha aplicado para todo el grupo clase (N=50), por lo que también se desarrollará comparación con alumnado de cursos anteriores.

Por último, se desarrolló una recogida de datos mixta, tal y como se puede observar en la **Figura 4**, utilizando las siguientes herramientas de recogida de información:

- Observación: tomando notas y fotografías por parte de observadores externos.
- Interrogación: se realizará un cuestionario mixto pre-post, que se basa en el diseñado por Herrera y Gallardo (2006), contando con validación previa. Se trata de un cuestionario con preguntas tipo Likert de 1 a 4 y otras de tipo abierto para elementos descriptivos. En este apartado se llevará a cabo una entrevista al profesor que imparte la asignatura, que será de tipo semiestructurada.
- Análisis documental: por último, se tomarán los documentos que nos aporten datos sobre calificaciones finales y parciales de nuestro curso y de cursos previos.



Figura 4. Paradigma, técnicas y herramientas de toma de datos de la investigación.

Fase III: análisis de los resultados

Consistió en el desarrollo del análisis de los datos tomados en la fase anterior, así como en la redacción de la experiencia con sus resultados. En el análisis se planteó el uso de programas de análisis de datos tanto cualitativos como cuantitativos, con el fin de desarrollar unas conclusiones basadas en la triangulación.

Resultados

Derivado de la observación se muestra una recogida de información más completa y ordenada desde el inicio, si bien hay una mejora a lo largo de las sesiones. No todo el alumnado considera que lo necesita, pero sí en su mayoría.

Los cuestionarios se analizaron con α de Crombach, que arrojó unos datos de fiabilidad de $\alpha = 0,707$ y $\alpha = 0,703$ en los cuestionarios iniciales y finales respectivamente, dando por aceptables los datos, si bien seremos cautos con los resultados por las pruebas de normalidad, tanto la de Kolgomorov-Smirnov como la de Shapiro-Wilk.

Hay un aumento de horas de estudio de la asignatura, además de una mejora en cuanto al uso de mapas conceptuales (ver **Tabla 1**).

Tabla 1: Diferencia de horas de estudio entre el inicio y el final de la experiencia.

Estadísticos HORAS ESTUDIO INICIAL			Estadísticos HORAS ESTUDIO FINAL		
N	Válido	50	N	Válido	50
	Perdidos	0		Perdidos	0
Media		18,44	Media		23,28
Mediana		10	Mediana		20
Moda		109	Moda		20
Rango		40	Rango		46
Mínimo		3	Mínimo		4
Máximo		43	Máximo		50

En cuanto a los análisis descriptivos, se aprecia un desconocimiento previo de técnicas en la toma de apuntes y en el estudio, lo que ha mejorado significativamente a lo largo de la experiencia.

El análisis correlacional de Spearman destaca un descenso en fotocopiar apuntes de compañeros, un aumento de la toma de apuntes estratégica o el uso de técnicas en la toma de apuntes y su procesado con realización de resúmenes y mapas conceptuales. También ha mejorado el uso de recursos para el estudio, tales como el subrayado o el uso de colores, que ayudan a identificar palabras clave. En cuanto al posterior uso de estas técnicas, 18 alumnos pretenden seguir utilizando este método y 13 consideran que es muy útil pero que no lo mantendrán por su volumen de trabajo. Solamente 2 alumnos consideran que no es útil y 3 comentan que lo ideal sería realizarlo todo el curso. Un 4 % de alumnado no lo considera útil frente a un 68 % que lo ve útil (ver **Fig. 5**).

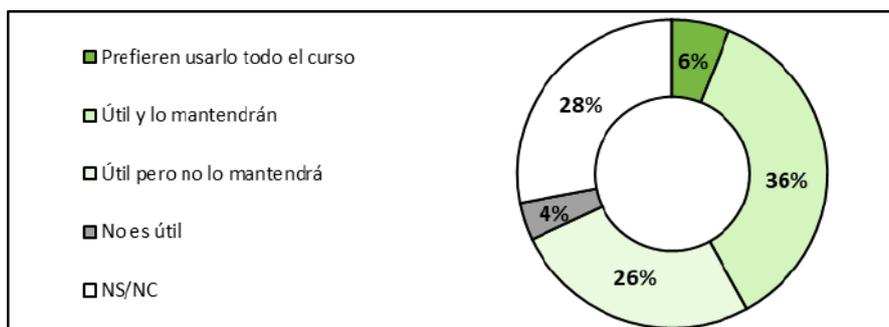


Figura 5. Porcentaje de opiniones del alumnado respecto a la utilidad y posterior uso de las plantillas.

Se indica la opción de mejora de las plantillas, concretamente en el cuerpo central para que sea más amplio, algo corroborado con las observaciones del profesor.

En cuanto al análisis de datos documentales, se contrastan datos de calificaciones entre los 5 temas de la asignatura y también con respecto a los dos cursos anteriores. Se realiza un análisis comparativo con las frecuencias de las calificaciones, donde no hay una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a medias, pero se produce una tendencia hacia la homogeneización de las calificaciones en la que aparecen notas con más aprobados y en la que desaparecen los extremos. En cuanto al número de aprobados la mejora es ostensible en la experiencia (ver **Tabla 2**).

En la comparación entre temas, en el que se desarrolla la experiencia, se aprecia esa tendencia a la homogeneización de calificaciones.

Tabla 2. Frecuencias y porcentajes de aptos en los exámenes.

	CURSO EXPERIENCIA		CURSO ANTERIOR		DOS CURSOS ANTES	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
No apto	10	18,2	30	52,6	32	68,1
Apto	45	81,8	27	47,4	15	31,9
Total	55		57		47	

Conclusiones

En respuesta a los objetivos, la experiencia de registro de la información y su posterior tratamiento, se ha concluido lo siguiente:

Mejora el rendimiento, aumentando el porcentaje de aprobados y desapareciendo las notas más bajas homogeneizando las calificaciones, lo que nos indica que se produce ese aprendizaje profundo que se pretendía desde un inicio.

Derivado de todo ello, el alumnado comenta la mejora de confort en el estudio de cara a los exámenes, si bien hay que tener en cuenta que esto ha supuesto un aumento de la carga de estudio para el alumnado sin que hayamos tenido una subida significativa de la media.

Propuestas de mejora

Se observa la posibilidad de implementar la experiencia desde el inicio de curso, así como la mejora de las plantillas incorporando espacios más amplios para tomar los apuntes.

También se plantea la posibilidad de mejorar el cuestionario en cuanto a su grado de fiabilidad.

En cuanto al análisis de datos cabe la posibilidad de contrastar la información con los arrojados por futuras implementaciones.

Finalmente, se podría realizar la experiencia en otras asignaturas o ramas de conocimiento, así como desarrollar nuevas intervenciones incluyendo cuestiones relacionadas con el pensamiento crítico con el objetivo de aumentar de forma significativa el aprendizaje significativo del alumnado.

Agradecimientos

Las actuaciones aquí reflejadas no hubieran podido llevarse a cabo sin la ayuda ni el apoyo que, desde Vicerrectorado de Profesorado de la Universidad de León, se está realizando hacia los grupos de Innovación Docente de la Universidad de León.

Referencias

- Aragón-Mendizábal, E., Delgado-Casas, C., Navarro-Guzmán, J., Menacho-Jiménez, I. y Romero-Oliva, M. 2016. A comparative study of handwriting and computer typing in note-taking by University students. *Comunicar*, 48:101–108.
- Barca-Lozano, A., Regina Pesutti, C., Brenlla-Blanco, J.C. y Santamaría Canosa, S. 2000. Propiedades psicométricas de la escala SIACEPA (sistema integrado de evaluación de atribuciones causales y procesos de aprendizaje) en una muestra de alumnos de educación secundaria de Brasil. V Congreso Galego-Portugués de Psicopedagogía. *Actas*, 4(6): 793–815.
- Badger, R., White, G., Sutherland, P. y Haggis, T. 2001. Note perfect: an investigation of how students view taking notes in lectures. *System*, 29(3):405–417.
- Beck, K. M. 2014. Note taking effectiveness in the modern classroom. *The Compass*, 1(1):9.
- Bligh, D. A. 2000. What's the use of lectures? San Francisco: Jossey-Bass.
- Burns, D. J. 2006. Assessing distinctiveness: Measures of item-specific and relational processing. En R.R. Hunt y J.B. Worthen (Eds.), *Distinctiveness and memory* (pp. 109–130). Oxford University Press.
- Calvo Prieto, L. F., Herrero Martínez, R., García Pérez, A. I., y Paniagua Bermejo, S. 2018. Gamification as a way to reduce the operating method at Engineering classes. En *The Asian Conference on Education 2018 (ACE2018)* (pp. 61–71). Tokyo (Japan).
- Castelló, M. y Monereo, C. 1999. El conocimiento estratégico en la toma de apuntes: un estudio en la educación superior. *Infancia y aprendizaje*, 88:25–42.
- Freiberg Hoffmann, A. y Fernández Liporace, M. M. 2016. Enfoques de aprendizaje en universitarios argentinos según el r-spq-2f: Análisis de sus propiedades psicométricas. *Revista Colombiana de Psicología*, 25(2):307–329.
- Herrera, L. y Gallardo, M. A. 2006. Diseño de cuestionarios de evaluación para el alumnado participante en Proyectos de Innovación Tutorial. Comunicación publicada en M.A. Gallardo et al. (Coords.), *I Congreso Internacional de Psicopedagogía: Ámbitos de Intervención del Psicopedagogo (1–18)*. Granada: “Plan de Mejora y Evaluación del Prácticum de Psicopedagogía en Melilla”.
- Kiewra, K. A. 1989. A review of note-taking: The encoding-storage paradigm and beyond. *Educational Psychology Review*, 1(2):147–172.
- López Aguado, M. y López Alonso, A. I. 2013. Los enfoques de aprendizaje. Revisión conceptual y de investigación. *Revista Colombiana de Educación*, 64:131–153.
- Marton, F. y Säljö, R. 1976. On qualitative differences in learning: I—outcome and process. *British Journal of Educational Psychology*, 46:4–11.
- Muñoz, E. y Gómez, J. 2005. Enfoques de aprendizaje y rendimiento académico de los estudiantes universitarios. *Revista De Investigación Educativa*, 23(2):417–432.

- Nunan, D. 2002. Listening in language learning. In J. Richards & W. Renandya (Eds.), *Methodology in Language Teaching: An Anthology of Current Practice* (Cambridge Professional Learning, pp. 238–241). Cambridge: Cambridge University Press.
- Pauk, W. y Owens, R. J. Q. 2013. *How to Study in College*. Cengage Learning.
- Peverly, S. T., Ramaswamy, V., Brown, C., Sumowsky, J., Alidoost, M. y Garner, J. 2007. What predicts skill in lecture note taking? *Journal of Educational Psychology*, 99:167–180.
- Sarabia, B. y Can, A. R. 2006. Estudio comparativo de técnicas y hábitos de estudio de los alumnos tutorados de las licenciaturas en medicina y gerontología de la Universidad Autónoma de Campeche. *Revista Iberoamericana para la Investigación y el Desarrollo Educativo*, 7(13):483–493.

DE TODO UN POCO

Noticias de actualidad

En este año 2022 la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales (FC-CBA) ha continuado con su actividad académica, así como organizando y participando en numerosos eventos de carácter científico, formativo y cultural. Se han retomado además algunas de las actividades que fue necesario suspender o desarrollar con restricciones durante los años que hemos pasado de pandemia.

Un año más, y como sucede ya desde hace siete, nuestra Facultad vuelve a aparecer en el ranking que elabora el *Diario El Mundo* sobre las mejores universidades de España, para cursar, en esta ocasión, la titulación de Ciencias Ambientales.

Digno también de mención y congratulación es que Sara García Alonso, alumna brillante que fue de Biotecnología y del Máster Universitario en Metodología de Investigación en Biología Fundamental y Biomedicina de nuestra Facultad, ha sido recientemente seleccionada en la nueva promoción de astronautas de la Agencia Espacial Europea (ESA) que podrán viajar a la Luna y a Marte (**Fig. 1**). Junto al ingeniero aeronáutico Pablo Álvarez Fernández, también leonés y formado en la ULe, son los primeros españoles seleccionados por la ESA desde Pedro Duque, quien ingresó al cuerpo de astronautas europeos en 1992.

También es motivo de felicitación que la revista *AmbioCiencias* continúe siendo una publicación de referencia, habiéndose contabilizado en el repositorio de la Biblioteca universitaria de la Universidad de León (Buleria), un elevado número de visitas y descargas.

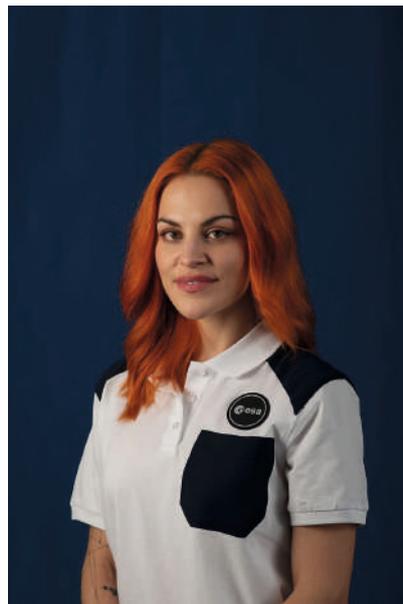


Figura 1. Sara García Alonso, seleccionada como astronauta de la Agencia Espacial Europea (ESA).

Jornadas, congresos y conferencias

El 11 de febrero se conmemoró el **Día Internacional de la mujer y la niña en la Ciencia**. Desde la Unidad de Cultura Científica de la ULe se coordinaron numerosas actividades con el objetivo de hacer patente el trabajo de las investigadoras y promover iniciativas que favorezcan la igualdad de género en el ámbito científico. Varias profesoras de la Facultad fueron las encargadas de visibilizar en los centros educativos de la provincia de León la importancia del mundo de la ciencia y de la figura de la mujer como un referente en la investigación científica. Se abordaron diferentes temáticas, como el seguimiento desde el espacio de los incendios forestales, la importancia del estudio del polen, el conocimiento de las plantas, o la perspectiva de género en la actividad científica. También se impartió una conferencia y desarrolló una mesa redonda el día 2 de febrero titulada: “*Tras los pasos de pioneras de la ciencia: El techo de cristal*”, con la participación de las Dras. M.^a Luz Centeno y Penélope García-Angulo.

Un año más, la Asociación de Biotecnólogos de León (ABLE), organizó el ciclo de conferencias de divulgación científica **ConCiencia**. Las ponencias, con una duración de 45 minutos, se presentaron en la fundación Sierra Pambley todos los viernes del mes de marzo. La Dra. Sonia Sánchez Campos impartió la conferencia: “*La regeneración del organismo: Ciencia y Ficción*” y las investigadoras Rosalía Fernández Alonso, Lorena López Ferreras y Laura Maeso Alonso la ponencia titulada: “*Explorando nuevas funciones de la familia p53: mucho más que supresores tumorales*”. También organizadas por ABLe, se celebraron en el café Varsovia, los días 26 de octubre y 2 y 9 de noviembre, las Jornadas **Con Ciencia, Té**, que fueron enmarcadas en la Semana de la Ciencia de Castilla y León. Se impartieron doce pequeñas charlas a cargo de estudiantes de Grado, Máster o Doctorado.

Durante los meses de marzo y abril continuamos con la celebración del **I Ciclo de Conferencias de Investigación y Divulgación Científica de la FCCBA**, que se había iniciado en el mes de octubre del pasado año 2021. En esta ocasión, los Drs. Raúl Mateos González y Daniela Canestrari impartieron, respectivamente, las charlas tituladas: “*Electrificando microorganismos*” y “*Entre cooperación y competición: complicaciones sociales en aves*”. Uno de los objetivos de este ciclo de conferencias es establecer posibles colaboraciones de investigación entre los profesores de la Facultad.

En la Universidad de Tras Os Montes y Alto Douro (Vila Real, Portugal), se celebraron entre el 31 de marzo y el 2 de abril, las **IV Jornadas Ibéricas de Genética y Biotecnología (Fig. 2)**. Los principales objetivos de estas Jornadas son el intercambio de conocimientos científicos entre alumnos, profesores y científicos, actualizando así contenidos en las áreas de Genética y Biotecnología. La organización se realiza desde la Facultad, la Universidad de Tras Os Montes y Alto Douro, el Núcleo de Estudiantes de Genética y Biotecnología (ADNGB) y la Asociación de Biotecnólogos de León (ABLE). El Dr. Pedro García, las Dras. Ana Isabel González, Penélope García-Angulo y M.^a Luz Centeno, además de Patricia De La Madrid, María Fernández Fernández y Marta Martínez López (presidenta, vocal de divulgación y tesorera de ABLe), formaron parte del Comité Organizador de dichas Jornadas. Se impartieron conferencias por científicos de renombre na-

impartieron dos conferencias sobre becas, primeras ofertas de empleo y salidas profesionales. Se presentaron también otras cuatro charlas en las que egresados de la Facultad hablaron de su trayectoria y experiencia profesional en distintos ámbitos de trabajo.

El día 29 de abril, y a través de videoconferencia, el Dr. Jon E. Swenson, Catedrático Emérito de la Universidad noruega de Ciencias de la Vida, impartió la conferencia titulada: “*Wildlife management. A comparison of a European model (Norway) and a North American model (Montana, USA)*”.

Los días 5 y 6 de mayo tuvo lugar la **12^a Conferencia internacional sobre revistas científicas CRECS 2022**. Desde el Consejo de Redacción de la revista AmbioCiencias se presentó el poster titulado: “*Gestión editorial de la revista universitaria de divulgación científica. La experiencia de 15 años de AmbioCiencias*”, en el que expusimos los datos más relevantes y logros de nuestra revista.

El día 13 de octubre la Dra. Ángela Bernardo Álvarez, antigua alumna de la Facultad, dictó la conferencia titulada: “*Edición genética en seres humanos: ¿Qué desafíos éticos y jurídicos plantea sobre la libertad de investigación?*” y el 14 de octubre el Dr. Juan Anguita (investigador del Centro CICbioGUNE del País Vasco), impartió la charla: “*Inmunidad innata entrenada en homeostasis y enfermedad: el papel de la microbiota*”.

Cursos

Varios profesores de la Facultad participaron, como en años anteriores, en la dirección e impartición de **Cursos O, Cursos de Verano y de Extensión Universitaria**.

Durante el mes de septiembre, el Dr. Eduardo García Ortega y los Dres. Roberto López González y Fernando José Pereira García dirigieron los **Cursos O** titulados, respectivamente: “*Física para estudiantes de Ciencias*” y “*Química para titulaciones de grado en Ciencias Experimentales*”. Los cursos, orientados para alumnos de nuevo ingreso, tienen como objetivo repasar, afianzar y complementar conceptos básicos ya estudiados en el Bachillerato y en la Formación Profesional.

Desde septiembre hasta marzo, y dirigido por el Dr. Arsenio Fernández López, se impartió el **Curso de Extensión Universitaria**: “*Buenas prácticas de laboratorio*”.

Y en el mes de julio se celebraron los **Cursos de Verano: Biologic-Art** (organizado por las Dras. Marta Eva García González y Estrella Alfaro Saiz) 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.

Innovación docente, divulgación científica y otras actividades

El PDI de la Facultad ha continuado organizando y participando en actividades de innovación docente y divulgación científica.

Los días 21 y 22 de abril se celebraron las **VIII Jornadas de Investigadoras de Castilla y León**. Se realizaron de forma presencial, pudiendo

además seguirse *online* mediante retransmisión a través del Canal de YouTube del evento. En esta edición, fue la Universidad de León la encargada de la organización y varias profesoras de la Facultad formaron parte tanto del Comité del Científico como del Organizador. El objetivo de las Jornadas es dar visibilidad a la participación de la mujer en el ámbito de la investigación en diferentes áreas temáticas (Ingeniería y Arquitectura, Tecnología; Física; Química; Medicina y Ciencias Biomédicas; Ciencias de la Tierra y del Medioambiente; Matemáticas, Estadística y Economía).

El día 8 de mayo tuvo lugar el **Geología 2022 (Fig. 3)**. Es una actividad coordinada por la Sociedad Geológica de España que se realiza el primer fin de semana de mayo en todas las provincias de España. Su objetivo fundamental es acercar la geología y el patrimonio geológico al público general, con la finalidad de que sirva de estímulo para desarrollar y potenciar un turismo científico que contribuya a generar riqueza en zonas rurales de la provincia. El **Geología León 2022** se desarrolló este año con una visita guiada y gratuita a las Torcas de Barrientos, en las proximidades de Astorga. Fue organizada por los profesores Javier Fernández Lozano y Esperanza Fernández.

Con motivo de la celebración del **Sexto Día Internacional de la Fascinación por las Plantas (FoPD 2022)** profesores de las Áreas de Botánica, Ecología y de Fisiología Vegetal, así como del Herbario LEB-‘Jaime Andrés’, organizaron durante el mes de mayo un completo programa de actividades que incluyeron conferencias, talleres, jornadas prácticas, visita botánica al Campus de Vegazana, Liga Botánica, etcétera) (**Fig. 4**). La iniciativa, que es coordinada por la Organización Europea de Ciencias de las Plantas (European Plant Science Organization, EPSO), fue seguida en al menos 30 países. Tiene como objetivo lograr que el mayor número de personas posible se sienta fascinada por las plantas, dada la notable aplicación y utilidad que tienen en numerosos campos como la agricultura, la horticultura, la silvicultura y la conservación del medio ambiente, entre otros.



Figura 3: Cartel informativo Geología 22 León.

Fascination of Plants Day
18 de mayo de 2022

epso

LIGA BOTÁNICA ULE 2022 (LBULE2022) (2ª ed.)
10, 25 y 26 de mayo, 14:00-15:00h. Aula Magna FCCBA
Organiza: GID ACBoSCo
Entrada libre hasta completar aforo

VISITA BOTÁNICA AL CAMPUS DE VEGAZANA
18 de mayo. Campus de Vegazana (León)
Mañanas: 12:00h
Tardes: 18:00h
Organiza: GI PROMUEVE

JORNADAS DE BIOTECNOLOGÍA VEGETAL
16-18 de mayo, 9:00-12:00h. Aula Magna FCCBA
Organiza: Área de Fisiología Vegetal
Entrada libre hasta completar aforo

TALLER EXPERIMENTOS FASCINANTES CON PLANTAS
20 de mayo. 10:00-14:00h. Visitas concertadas con grupos de escolares. Laboratorio Bioquímica FCCBA.
17:00-19:00h. Entrada libre hasta completar aforo. Laboratorio Bioquímica FCCBA
Organiza: Área de Fisiología Vegetal

PAINT IT, BLUE. TALLER DE CIANOTIPIAS
18 de mayo, 10:00-14:00h. Herbario LEB-Jaime Andrés Rodríguez
Organiza: Herbario LEB-Jaime Andrés Rodríguez
Entrada libre hasta completar aforo

IX JORNADAS PRÁCTICAS DE BOTÁNICA
23 mayo, 17:00h. Conferencia invitada. El trabajo en conservación, ¿un solo camino?. Daniel Boyano.
23 mayo, 18:00h. Conferencia invitada. ELFs: endemismos extremos en peligro. Pedro Jiménez-Mejías. Aula Magna FCCBA
Entrada libre hasta completar aforo

LA VIDA VEGETAL EN UNA GOTTA DE AGUA
18 de mayo. 10:00-19:00h. Laboratorio 04. (Ed. Darwin)
Organiza: Laboratorio Diatomología
Entrada libre hasta completar aforo

24-27 de mayo. Exposición de posters. Sala de exposiciones FCCBA
Organiza: GID ACBoSCo
Entrada libre hasta completar aforo

Figura 4: Actividades conmemoración VI Día Internacional de la Fascinación por las Plantas.

El viernes día 8 de julio se desarrolló en el Aula Magna San Isidoro del Rectorado de la ULe el acto de **Graduación de las promociones 2021-22** de la FCCBA (**Fig. 5**). El Dr. Pedro José Aguado Rodríguez impartió la conferencia titulada “¿De qué hablamos cuando hablamos de gestión de la calidad?”.



Figura 5: Acto Académico de la Graduación de las promociones 2021-22 de la FCCBA.

El 30 de septiembre se celebró una nueva edición de la “**Noche europea de l@s investigador@s**”. Desde la Unidad de Cultura Científica de la ULE se preparó una interesante oferta de actividades en las que los investigadores tuvieron 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. En esta edición, los grupos de investigación de la ULE “Limnología y Biotecnología Ambiental” y “MicroBio-ULE”, desarrollaron, respectivamente, los talleres: “*Plantas acuáticas: unas grandes desconocidas*” y “*¿Eso es bioquímica? Experimentos sencillos para descubrir la bioquímica*”. Además, el Dr. Michal Letek impartió la microcharla: “*Superbacterias, la pandemia silenciosa*”.

Del 14 al 20 de noviembre tuvo lugar una nueva 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. Se realizaron talleres, conferencias, charlas, exposiciones y visitas, con el objetivo de cumplir con la misión de acercar a todos los públicos la ciencia, la tecnología y la innovación. Varios profesores de la Facultad participaron en la misma desarrollando, entre otras, las actividades siguientes: “*Mujeres en la Limnología*”, *Visita al laboratorio de Inmunología e Inmunoterapia* o “*¿Conoces la relación entre las plantas y las alergias?... Te lo contamos*”.

La Asociación BIOMA (Asociación Cultural de estudiantes de Biología) también organizó a lo largo de este curso varias actividades entre las que se pueden destacar un taller de insectos y arácnidos, un concurso de fotografía, una visita a los yacimientos de Atapuerca o una charla sobre el elefante africano.

Festividad de San Alberto Magno

El viernes 11 de noviembre celebramos la festividad de nuestro patrón, San Alberto Magno (**Fig. 6**). El Acto Académico tuvo lugar en el Aula Magna de la Facultad y fue presidido por el Decano. El Dr. Cesar de la Fuente Núñez, antiguo alumno de la Facultad y hoy catedrático en la Universidad de Pensilvania, impartió la conferencia “*La revolución de las máquinas: desarrollo de nuevos antibióticos diseñados por ordenador*”. Se entregaron distinciones honoríficas a los profesores de la Facultad jubilados durante el curso 2021-22, se impusieron las becas a los Licenciados en Biología de la promoción 1992-97 y se realizó un homenaje a los alumnos de la primera promoción por su 50 aniversario (1972-22). Se anunció además la concesión de los Premios Anuales “DSM-Vitatenne Awards for Academic Excellence” y “Premio Fin de Carrera a la Excelencia Académica Insud Pharma S.L.” y se realizó la presentación del libro “*La Biología a hombros de gigantes. 23 de los nuestros*”, editado por la Facultad y el Servicio de Publicaciones de la ULe.



Figura 6: Acto Académico San Alberto Magno 2022.

El programa de actividades también incluyó la proyección de los documentales “*Valle de lobos*” y “*Albatross*” y el cortometraje “*El ocaso del urogallo*” los días 7 y 8 de noviembre.

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

La edición electrónica de la revista se puede consultar en:
<https://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