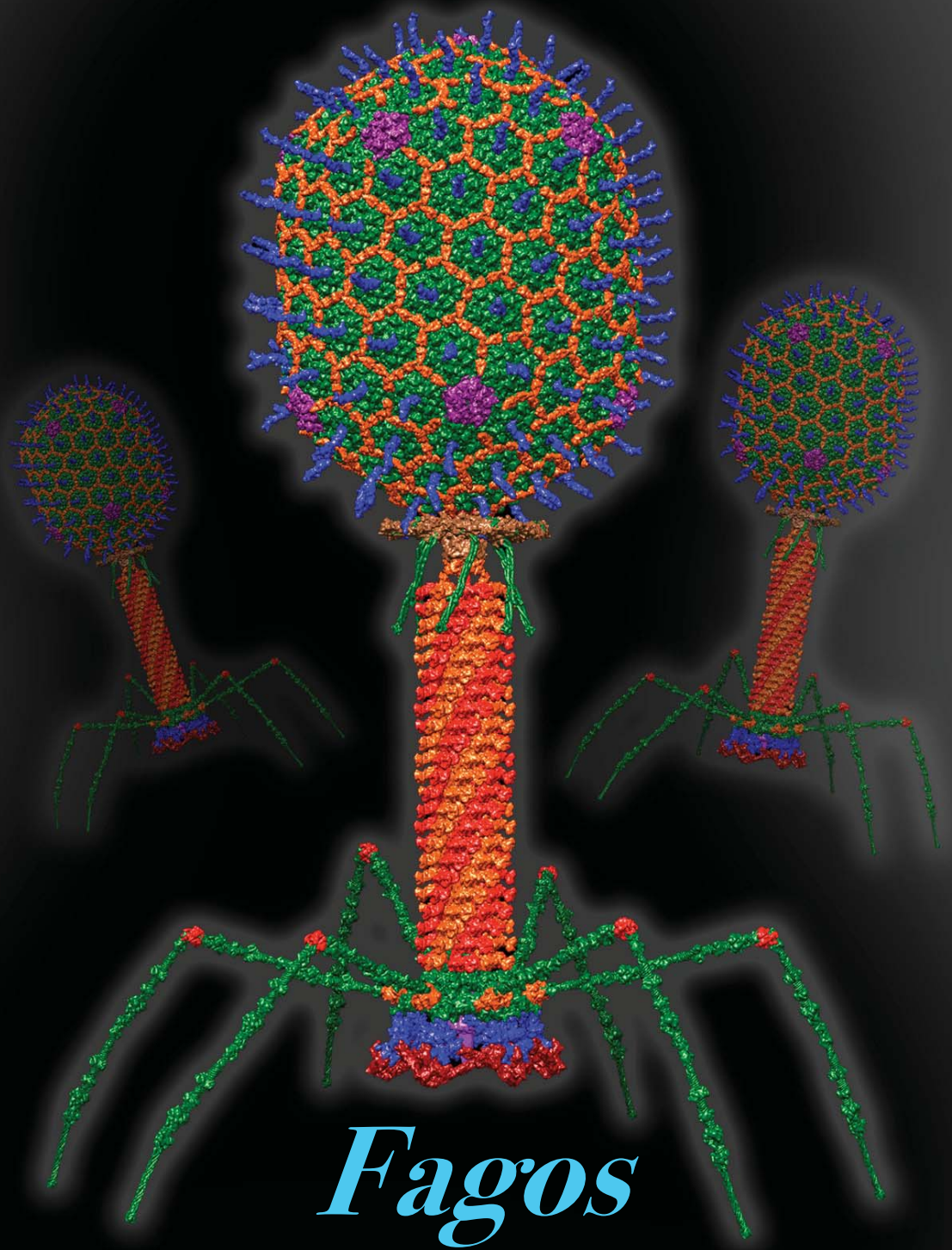
Sociedad Española de Virología

VIROLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Española de Virología

Volumen 26
Número 1/2023



Fagos

Los virus que infectan a las bacterias

VIROLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Española de Virología

Volumen 26- número 1/2023

Sumario

PRESENTACIÓN por el Presidente de la SEV (ALBERT BOSCH) 4

NOTICIAS DE ACTUALIDAD

NOTICIAS COMENTADAS

Adenovirus, el gran olvidado en la era post-COVID-19..... 7
POR JUAN GARCÍA, RAQUEL CARBALLO, RICARDO M. ARCAY, ANA M. RODRÍGUEZ, JORGE GUITIÁN, NICOLÁS ALFAYA y FRANCISCO POZO

Detección de virus en el aire: vigilancia y prevención de brotes en tiempo real..... 9
POR ÁFRICA SANCHIZ y ANTONIO ALCAMÍ

Más de una década de FAGOMA, la Red Española de bacteriófagos y elementos transductores..... 11
POR MAITE MUNIESA

Desafiando al sistema inmunitario innato: mecanismos de evasión del virus de la lengua azul..... 13
POR ANDRÉS LOULOUDES, ABEL MARTÍNEZ-RODRIGO y NOEMÍ SEVILLA

El intrigante vecino invisible: descubriendo la fiebre del Nilo occidental..... 15
POR NURIA LABIOD y ANA VÁZQUEZ

IN MEMORIAM

Javier Romero Cano: un fitopatólogo de los virus..... 17
POR FERNANDO PONZ

Homenaje a Ricardo Flores en el IBMCP 19

TESIS DOCTORALES..... 20

CONGRESOS Y REUNIONES CIENTÍFICAS

Reunión científica conjunta RAC-SEV: "COVID-19: enfermedad, secuelas y perspectivas 2023"..... 25

XXIII Jornadas sobre prevención y tratamiento de la infección por VIH en recién nacidos y niños de la Cohorte Nacional Pediátrica CoRISpe 26

15ª Reunión anual de la red EPIZONE..... 27
POR GEMA LORENZO y LUIS F. JIMÉNEZ-CABELLO

Gordon Research Conference (GRC): "Viruses and Cells"..... 29
POR ALBERT BOSCH NAVARRO

La SEV en la World Society for Virology 2023 (WSV2023)..... 30

American Society for Virology (ASV) 42nd *Annual Meeting* 31
POR SERGIO UTRILLA TRIGO y JAVIER ORTEGO

Lenguajes naturales y comunicación en Biología..... 34
POR CARLOS R. LANDA y JORDI GÓMEZ

Anuncio: XVII Congreso Nacional de Virología..... 36
POR JESÚS L. ROMALDE

DOCENCIA

XIII edición del Máster en Virología UCM patrocinado por la SEV (2022-23) 37
POR ISABEL SIMARRO FERNÁNDEZ

Nuevo Máster en Virología por la Universitat de València..... 40
POR RAFAEL SANJUÁN VERDEGUER

Sumario

- VI edición del Curso de "Virus emergentes" en la UNED 41
  Por Mónica Morales Camarzana y Raquel Martín Folgar

- Nuevo Máster en Bioseguridad según la norma UNE-CWA 16335:2014 de la UNED 42
  Por Mónica Morales Camarzana y Raquel Martín Folgar

Premios y Reconocimientos

- Katalin Karikó y Drew Weissman, Premio Nobel 2023 en Fisiología o Medicina 45

- Ana Fernández-Sesma, VI Galardón Camino Real 46

- Luis Enjuanes Sánchez, Premio Nacional de Investigación 2023 en el área de Medicina y Ciencias de la Salud 48

- Pilar Domingo Calap, XIV premio Dependencia y Sociedad; Margarita del Val, premio AlumniUAM 2023 49

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Introducción 51
  Por Vicente Pallás

- Los enemigos de las bacterias: los bacteriófagos 53
  Por Lucía Fernández Llamas, Ana Catarina Leal Duarte, Seila Agún García, Andrea Jurado Muñoz, Ana Rodríguez González y Pilar García Suárez

- Fagos como herramientas biomédicas en la lucha contra bacterias resistentes 61
  Por Pilar Domingo-Calap

- Los bacteriófagos como modelos para entender la evolución 67
  Por Ester Lázaro Lázaro

VIROLOGÍA Y SOCIEDAD

- Mas allá de la virología: Una historia de bacteriófagos (I) 75
  Por María del Rosario Sabariegos

- Más vale una imagen: *Familia rota* 78
  Por Jesús Navas-Castillo

- Filosofía y Ciencia: Virus y alteridad celular . 79
  Por Carlos R. Landa y Jordi Gómez Castilla

- La vida y las palabras: Charles Darwin y la poesía (II) 81
  Por Carlos Briones Llorente

ENTREVISTA A UN VIRÓLOGO: Juan José Badiola 84
Por Esperanza Gómez-Lucía

LIBROS RECOMENDADOS

- *Viral quasispecies diversity and evolution. A Bioinformatics molecular approach* 89
  Por Josep Quer

CRÉDITOS 90

Albert Bosch
Presidente de la SEV
© Proyecto *Aquavalens* FP7 UE
(UEA, Reino Unido)

Presentación

Por el presidente de la SEV

Tiene el lector en sus manos un nuevo número de la revista SEV, el número 1 del vol. 26. Como siempre, sus páginas rebosan interés, actualidad y rigor científico.

Este número empieza con la sección NOTICIAS DE ACTUALIDAD/ NOTICIAS COMENTADAS, y en ella encontramos una noticia sobre adenovirus, interesantísimos virus que los autores de la misma –Juan García, Raquel Carballo, Ricardo M. Arcay, Ana M. Rodríguez, Jorge Guitián, Nicolás Alfaya y Francisco Pozo– consideran "virus olvidados". En la misma sección, África Sanchiz y Antonio Alcamí nos comparten interesantísimos estudios sobre la detección de virus en el aire, que, en el momento álgido de la pandemia, generó información crítica sobre la trasmisión aérea del SARS-CoV-2 en determinados ambientes. En sus contribuciones, Nuria Labiod y Ana Vázquez, por un lado, y Andrés Lourdes-Lazaro, Abel Martínez-Rodrigo y Noemí Sevilla, por otro, tratan de arbovirus "históricos" y también de las enfermedades que transmiten: el virus de la fiebre del Nilo occidental, y el virus de la lengua azul, respectivamente. Completa esta sección la noticia de Maite Muniesa sobre FAGOMA, la Red Española de Bacteriófagos y Elementos Transductores, cuya existencia supera ya la década. Aprovecho la ocasión para recordar que la SEV tiene el Grupo Especializado de Estudio de Bacteriófagos y para poner de manifiesto que una asignatura pendiente de nuestra Sociedad es la potenciación de los grupos especializados: el anteriormente mencionado dedicado al estudio de bacteriófagos, y los de Historia de la Virología, y de hepatitis virales.

Ahondando en la temática de los virus bacterianos, la sección de ARTÍCULOS DE REVISIÓN, cuya introducción está a cargo de Vicente Pallás, está íntegramente dedicada a diferentes aspectos aplicados de los fagos. Los bacteriófagos fueron descritos en 1915 por el británico Frederick Twort, y dos años después, en 1917, el franco-canadiense Félix d'Herelle demostró su capacidad bactericida, lo que reflotó el concepto de "bala mágica", un término acuñado por el médico alemán Paul Ehrlich, galardonado con el Premio Nobel de Medicina en 1908. En esta sección, Lucía Fernández Llamas y colaboradoras nos presentan a los enemigos de las bacterias. Seguidamente, Pilar Domingo Calap describe las aplicaciones de los fagos como herramientas médicas para combatir infecciones de bacterias resistentes a antibióticos; y, finalmente, Ester Lázaro demuestra la utilidad de los fagos como modelos para estudios evolutivos.

La sección NOTICIAS DE ACTUALIDAD/*In memoriam* resulta siempre muy emotiva para los que tuvimos la fortuna de tratar personalmente a los compañeros que nos han dejado. En este número se reseña la desaparición, en abril de 2023, del Dr. Javier Romero Cano, investigador del INIA en el ámbito de los virus de plantas, aunque él mismo se consideraba principalmente un fitopatólogo. La realidad es que Javier Romero destacó tanto en el terreno de la Fitopatología como en el de la Virología. Descanse en paz. También debemos dejar constancia en este número del emocionante homenaje a Ricardo Flores,

que tuvo lugar el 26 de enero de 2023 en el Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas, de Valencia. Ricardo falleció el 20 de diciembre de 2020, y en el anterior número de la revista apareció una referencia en esta misma sección. Gracias al esfuerzo de muchas personas unidas a Ricardo, el acto resultó un extraordinario homenaje en el que se destacó su dimensión profesional y humana.

Como es habitual, la sección NOTICIAS DE ACTUALIDAD/Congresos y reuniones científicas incluye los principales eventos relacionados con la Virología que se han celebrado durante el pasado año. Entre otros, cabe destacar la ya habitual sesión conjunta de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (RAC) y la SEV, organizada por Esteban Domingo, vicepresidente de la RAC y activo miembro de la SEV, que en esta ocasión tuvo como protagonista el Prof. Emilio Bouza, del Instituto de Investigación Biomédica Gregorio Marañón y de la Universidad Complutense de Madrid, que impartió una conferencia con el título "COVID-19: enfermedad, secuelas y perspectivas 2023".

Otra reunión habitual en esta sección es la jornada de actualización sobre el virus de la inmunodeficiencia humana, que cada año organizan las Dras. Mª Luisa Navarro y Mª Ángeles Muñoz, del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, en la cual colabora la SEV.

Cabe también destacar la Gordon Research Conference "Viruses and Cells", que tuvo lugar en Castelldefels los días 21 a 26 de mayo de 2023. Este evento, que cuenta ya con 27 años de historia, estuvo organizado por Britt Glaunsinger, de la Universidad de California, Berkeley (como *chair*) y Ana Fernández Sesma, de la Facultad de Medicina Icahn del Mount Sinai de Nueva York (como *co-chair*). La SEV participó como patrocinadora del evento con una contribución económica. El éxito de esta edición hizo que se acordara repetir el evento en el mismo lugar dentro de dos años.

Dentro del mismo apartado de Congresos y reuniones científicas, debe reseñarse la reunión celebrada en Riga, Letonia, del 15 al 17 de junio, por la World Society for Virology (WSV), una iniciativa global que, desde el 2017, une a virólogos de todo el mundo.

Sin abandonar esta sección, aparece en este número el anuncio del XVII Congreso Nacional de Virología, que se celebrará en Santiago de Compostela, del 2 al 5 de septiembre de 2024, y que será organizado por Jesús López Romalde. Como siempre, tenemos por delante unos días para disfrutar de la Virología y para socializar entre nosotros. ¡Bloquead agendas!

En el habitual apartado NOTICIAS DE ACTUALIDAD/Docencia, Isabel Simarro Fernández nos informa del desarrollo de la XIII edición del Máster en Virología de la Universidad Complutense de Madrid, patrocinado por la SEV, que ella misma ha coordinado durante siete años. Conste el agradecimiento de la SEV a Isabel por su ingente labor al frente de este Máster que es nuestro buque insignia a nivel docente. En el mismo apartado, Rafael Sanjuán Verdeguer nos presenta la primera edición del Máster en Virología, organizado por la

Universidad de Valencia, que él mismo codirige. La formación en Virología es uno de los principales objetivos de nuestra sociedad, y la SEV está encantada de dar la bienvenida a esta importante iniciativa.

Siempre resulta muy grato comprobar que miembros de la SEV acaparan premios que reconocen su trayectoria. En este número, en la sección NOTICIAS DE ACTUALIDAD/Premios, podemos comprobar que Luis Enjuanes Sánchez sigue sumando merecidos reconocimientos como el Premio Nacional de Investigación 2023 en el área de Medicina y Ciencias de la Salud, el IX Premio Nacional de Biotecnología 2022, y el XXXII Premio Gredos 2022 de Guisando. Por su lado, Ana Fernández-Sesma añade el VI Galardón Camino Real a otros recientes galardones que ha obtenido. Destacables también son el XIV premio Dependencia y Sociedad, de Pilar Domingo-Calap, y el premio AlumniUAM 2023 obtenido por Margarita del Val. Muchas felicidades a todos los galardonados. Solo queda destacar en esta sección, el merecidísimo Premio Nobel 2023 en Fisiología o Medicina, obtenido por Katalin Karikó y Drew Weissman por, y cito textualmente el comunicado oficial del Instituto Karolinska, "sus descubrimientos sobre modificaciones de bases de nucleósidos que permitieron el desarrollo de vacunas de ARNm eficaces contra la COVID-19".

En cada número de la revista SEV hay una entrevista con un destacado virólogo. En este tenemos la amena ENTREVISTA a Juan José Badiola realizada por Esperanza Gómez-Lucía, que logra plasmar de forma acertada la personalidad de Juanjo Badiola, gran científico y amigo de todos los que hemos tenido el placer y el privilegio de tratar con él.

El lector encontrará también las habituales secciones NOTICIAS DE ACTUALIDAD/Tesis doctorales, VIROLOGÍA Y SOCIEDAD, y LIBROS RECOMENDADOS.

Mi sincera y entusiasta enhorabuena a los coordinadores de la revista, Ana Doménech y Vicente Pallás, quienes, de nuevo, han elaborado un número que aglutina actualidad, rigor, calidad e interés; una felicitación que debo extenderse a todo el equipo. El lector tiene en su pantalla una de las joyas de la SEV.

¡Buena lectura!

Noticias de Actualidad

COORDINADORES

Ana Doménech. domenech@ucm.es
Abel Martínez. abelmr@ucm.es
Vicente Pallás. vpallas@ibmcp.upv.es

NOTICIAS COMENTADAS

Adenovirus, el gran olvidado en la era post-COVID-19

Juan García
juan.garcia.costa@sergas.es
Raquel Carballo
Ricardo M. Arcay
Ricardo.Manuel.Arcay.Barral@sergas.es
Ana M. Rodríguez
Jorge Guitián
Nicolas Alfaya
Francisco Pozo

Las infecciones respiratorias, en general, son infecciones benignas autolimitadas. Sin embargo, en ocasiones, pueden producir cuadros graves y ser causa importante de mortalidad y morbilidad, especialmente en los grupos de población más vulnerables (pacientes de edad avanzada, inmunodeprimidos, etc.). Durante la pandemia de SARS-CoV-2 se observaron cambios en la aparición de casos de otros virus respiratorios, influenciados por las medidas higiénico-sanitarias tomadas durante las distintas olas, el distanciamiento social y la restricción de la movilidad.

El adenovirus es un virus de ADN bicatenario. Presenta una cápside deltaicosaédrica sin envoltura, constituida por 240 capsómeros, con fibras que contienen las proteínas responsables de la adherencia [Figura 1]. Estas proteínas determinan la especificidad de la célula diana, existiendo variedad de serotipos que pueden producir infecciones en distintas localizaciones (vías respiratorias, tubo digestivo, conjuntiva, etc.).

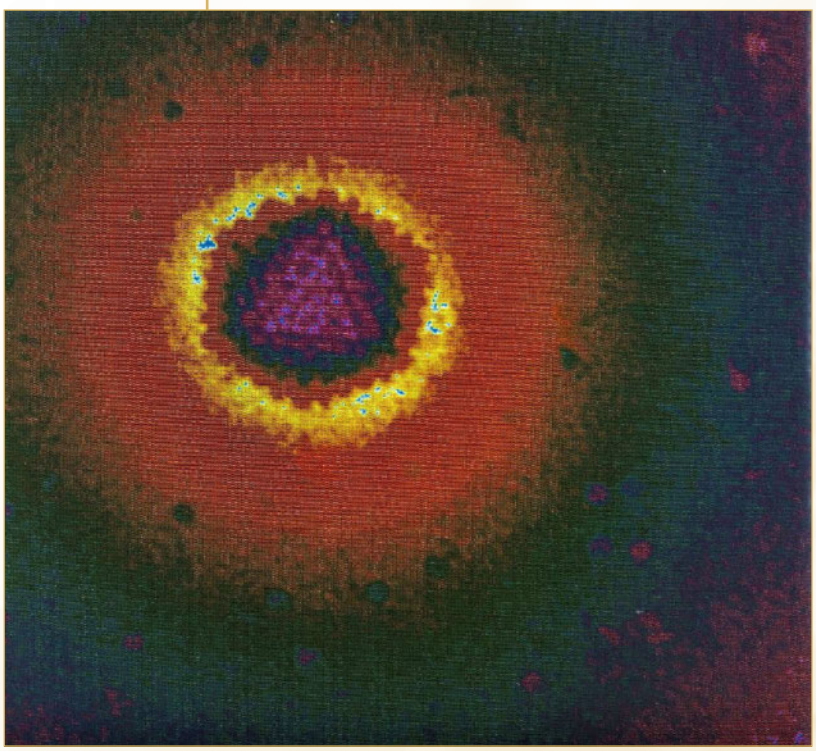


Figura 1. Adenovirus obtenido por microscopía electrónica (foto escaneada). El virus ha sido teñido por una técnica especial por computadora: en amarillo y en rojo se marca la cápside que rodea el *core* central con su material genético (*Imagen* obtenida por el Dr. Juan García).

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar la cinética de aparición y la incidencia de los diferentes virus respiratorios tomando como punto de inicio el mes de abril de 2022, momento en el que se relajaron las medidas higiénico-sanitarias, dando inicio al fin de la pandemia de SARS-CoV-2.

Se recogieron los datos de casos detectados de virus respiratorios [virus de la influenza o gripe A/B, virus respiratorio sincitial (VRS), coronavirus no SARS-CoV-2, virus de la parainfluenza 1, 2, 3 y 4, adenovirus y metapneumovirus] en el Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (CHUO) durante 10 meses, desde abril de 2022 hasta enero de 2023.

La detección de los mismos se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) [Allplex™SARS-CoV-2/FluA/FluB/RSV Assay (Seegene®), BioFire Respiratory Panel 2.1 (bioMérieux®), COVID-19&Flu A/B Direct Kit (Liaison MDX, Diasorin)] o por antígeno viral (Influenza A, Influenza B, VRS, Adenovirus; Standard F2400-SD Biosensor®). La decisión de emplear una técnica u otra se realizó de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta la prueba solicitada por el médico peticionario, el servicio de origen, la edad del paciente y los protocolos implantados en cada momento en nuestro hospital.

Se analizaron un total de 48 275 muestras durante el periodo estudiado, de las cuales 1491 fueron positivas para, al menos, un virus respiratorio distinto a SARS-CoV-2. Tras el verano del año 2022, se observó un claro aumento de la incidencia de los virus respiratorios distintos a SARS-CoV-2 [Figura 2]. Los virus de la influenza A y el VRS aumentaron de forma paralela en el tiempo, alcanzando su máximo en noviembre, con 175 y 142 casos respectivamente.

En diciembre, las infecciones por adenovirus humano alcanzaron su máximo con 168 casos [Figura 2], siendo el segundo virus más detectado durante el período de estudio, únicamente superado por el virus de la gripe tipo A [Figura 2; tabla 1]. Un 16,2 % (405/2500) de las muestras en las que se solicitó detección de adenovirus (antígeno o PCR) fueron positivas para este [Figura 2; tabla 2], predominando en pacientes en edad pediátrica (≤14 años): 392 de 405 (96,8 %). Paralelamente, nuestros resultados nos permiten analizar la especificidad y sensibilidad del antígeno Standard F2400-SD Biosensor® para la detección de adenovirus. En un total de 188 muestras se realizó la detección de adenovirus humano mediante antígeno y PCR [Figura 2; tabla 2]. Tomando como referencia los resultados de la PCR, el kit de antígenos mostró una especificidad del 100 % y una sensibilidad del 65 %.

FIGURA 2

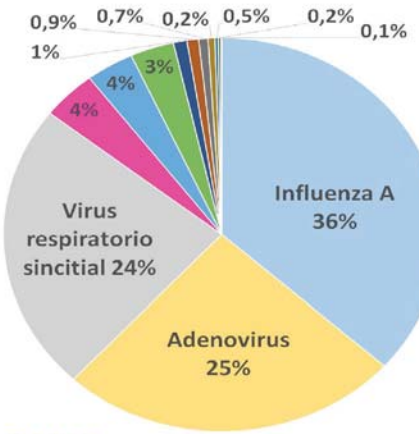


Tabla 1

Virus detectado	Nº de casos
Virus influenza A	587
Adenovirus humano	405
Virus respiratorio sincitial	380
Metapneumovirus	65
Coronavirus OC43	57
Virus parainfluenza 3	52
Virus parainfluenza 2	16
Virus parainfluenza 4	14
Coronavirus HKU1	11
Coronavirus NL63	8
Virus influenza B	4
Coronavirus 229E	3
Virus parainfluenza 1	1

Tabla 2

Antígeno		PCR		Antígeno y PCR			TOTAL	
Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Ambas negativas	Ambas positivas	Antígeno negativo y PCR positiva	Negativos	Positivos
48	780	287	1197	118	46	24	2095	405

Figura 2. Representación porcentual de cada virus respiratorio en el total de determinaciones positivas durante el periodo de estudio. Se puede ver qué virus corresponde a cada color en la Tabla 1: Número de casos totales detectados para cada virus respiratorio en el periodo de estudio. Tabla 2: Determinaciones de adenovirus realizadas en nuestro laboratorio durante el periodo de estudio mediante determinación antigénica (Standard F2400-SD Biosensor®) o PCR (BioFire Respiratory Panel 2.1, bioMérieux®).

Conclusiones

Nuestros resultados presentan una incidencia destacable del adenovirus humano. Teniendo en cuenta que este virus implica una alta tasa de atención sanitaria, sobre todo en población pediátrica, consideramos que debería valorarse la posibilidad de incluirlo en el programa de vigilancia epidemiológica, junto con los virus de la influenza A/B y el virus respiratorio sincitial.

Juan García, Raquel Carballo, Ricardo M. Arcay, Ana M. Rodríguez, Jorge Guitián y Nicolas Alfaya pertenecen al Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (CHUO). **Francisco Pozo** trabaja en la Unidad de Virus Respiratorios y Gripe, del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, Madrid).

Detección de virus en el aire: vigilancia y prevención de brotes en tiempo real

África Sanchiz
asancg@unileon.es

Antonio Alcamí
aalcami@cbm.csic.es

La pandemia de la COVID-19 ha puesto en evidencia la importancia que tiene la ruta de transmisión de virus respiratorios a través de aerosoles[1]. Ha existido mucha controversia acerca de la contribución de las posibles vías de transmisión del SARS-CoV-2, valorando como primera línea de infección el contacto directo con fómites o con personas infectadas[2] y la transmisión en distancias cortas a través de gotículas. Finalmente, se ha evidenciado que este virus es transportado en aerosoles a largas distancias, siendo responsable de eventos de transmisión masivos en espacios poco ventilados[1]. En los primeros meses de la pandemia se establecieron métodos de captura de aire ambiental para detectar ARN del SARS-CoV-2 en zonas COVID-19 en hospitales, puntos calientes de presencia del virus, confirmando que se trata de una herramienta eficaz para evaluar la circulación del virus en la población o en zonas concretas del hospital[3]. La captura de ARN viral de ambiente ha permitido detectar la aparición de nuevas variantes a partir de muestras de agua o aire mediante secuenciación masiva[4,5].

Los lugares concurridos como centros comerciales o transporte público, además de hospitales y residencias, han resultado ser zonas idóneas para identificar ARN del SARS-CoV-2 desde el inicio de la pandemia[6-9]. Los centros educativos representan la circulación del virus a nivel local, debido a la cantidad de interacciones que tienen los estudiantes dentro y fuera del centro[10,11]. Recientemente hemos utilizado filtros *Proveil* [desarrollados por CSIC-Bioinicia, Figura 1] para monitorizar la presencia del SARS-CoV-2 en el aire de centros educativos, durante el período comprendido entre la aparición de las variantes delta y ómicron. Detectamos contaminación viral ambiental en todos los niveles educativos, con una explosión de muestras positivas durante las olas de ómicron, especialmente en escuelas infantiles [cerca del 90 % de muestras positivas para SARS-CoV-2, Figura 2]. Los resultados apoyaron el posible papel de los niños en la transmisión del virus, a pesar de sufrir infecciones asintomáticas o leves.

La vigilancia basada en la presencia de material genético de virus en el aire se ha extrapolado a otros virus no respiratorios, como el virus mpox (antes denominado monkeypox o viruela del mono) tras el reciente brote de 2022 en más de 110 países[12,13]. En este caso, el contacto estrecho con lesiones de la piel o mucosas parece ser la forma dominante de transmisión (WHO). Sin embargo, varios grupos de expertos han alertado de la posible transmisión por aerosoles del virus mpox[14]. En colaboración con el Centro Sandoval y el Hospital Clínico de San Carlos de Madrid, aislamos virus mpox viable en

Figura 1. *A la izquierda*, miembro del equipo recogiendo filtros de aire en zona potencialmente contaminada. *A la derecha*, portafiltros de diseño propio producidos en impresora 3D. (Crédito: Africa Sanchiz, imágenes propias).

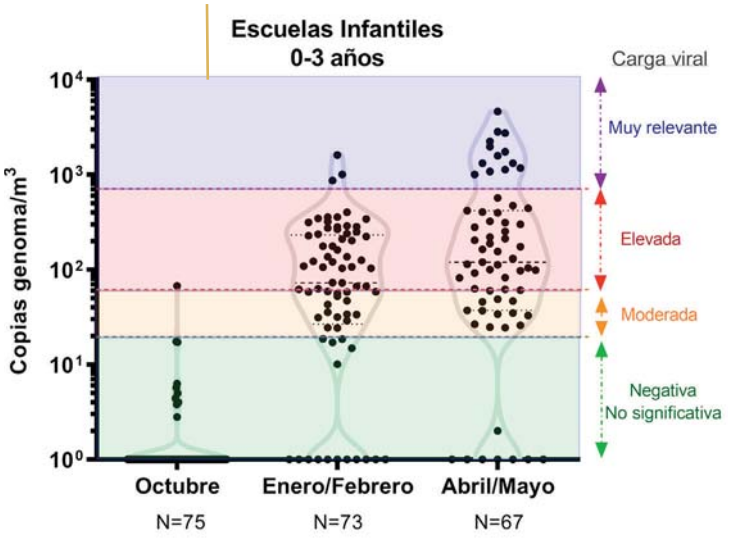


Figura 2. Detección por RT-qPCR de genomas del SARS-CoV-2 en el aire de distintas localizaciones de dos escuelas infantiles (0-3 años). Las muestras se tomaron en tres periodos durante el curso 2021-2022. Los valores más altos se detectaron en las aulas de alumnos entre 1 y 2 años [Datos propios, no publicados].

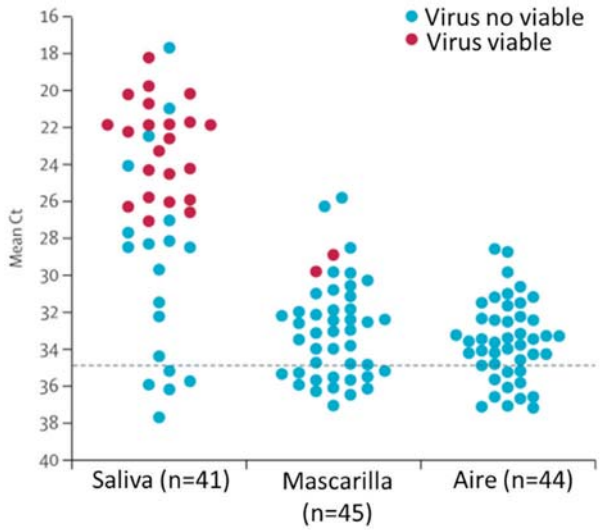


Figura 3. Detección de virus mpox por qPCR en 45 muestras de pacientes con infección confirmada. Se tomaron muestras de saliva, de mascarilla (gotículas) y de filtro de aire (aerosoles) [*Imagen* adaptada de Hernaez *et al.*, *The Lancet Microbe* (2023)[15]].

el 67 % de las muestras positivas de saliva de pacientes infectados y en el 6 % de las muestras positivas de gotículas de saliva (recogidas del interior de una mascarilla FFP2), demostrando que el virus se mantiene infeccioso en la mucosa oral [Figura 3]. Se obtuvo carga genética viral elevada en el aire capturado durante la consulta, incluso estando los pacientes con mascarilla, pero no se obtuvieron virus viables. También pudimos detectar partículas del virus mpox en el aire de locales nocturnos en el centro de Madrid[12].

Demostrar si los virus permanecen infecciosos en el aire ha sido y sigue siendo un desafío para los investigadores a la hora de evaluar la transmisión por aerosoles de virus respiratorios como el SARS-CoV-2 y otros patógenos como el virus mpox. La dificultad para capturar virus infecciosos del aire puede deberse a limitaciones técnicas del muestreo, como un exceso de sequedad en el filtro o insuficiente carga viral para el cultivo. Hasta la fecha, se ha obtenido virus viable en limitadas ocasiones[16,17].

La vigilancia ambiental del aire, mediante la detección del material genético viral, es una forma rápida, no invasiva y rentable de evaluar la prevalencia del SARS-CoV-2 en la sociedad, que puede extenderse a la vigilancia de otras amenazas de virus respiratorios humanos.

Referencias

[1] Wang, C. C. *et al.* (2021). "Airborne transmission of respiratory viruses". *Science* **373**: 981-994.

[2] Goldman, E. (2020). "Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites". *Lancet Infect. Dis.* **20**: 892-893.

[3] Verreault, D., Moineau, S. y Duchaine, C. (2008). "Methods for sampling of airborne viruses". *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **72**: 413-444.

[4] Vass, W. B. *et al.* (2022). "Viable SARS-CoV-2 Delta variant detected in aerosols in a residential setting with a self-isolating college student with COVID-19". *J. Aerosol Sci.* **165**: 106038.

[5] Li, L. *et al.* (2022). "Detecting SARS-CoV-2 variants in wastewater and their correlation with circulating variants in the communities". *Sci. Rep.* **12**: 16141.

[6] Manica, M. *et al.* (2022). "Estimating SARS-CoV-2 transmission in educational settings: A retrospective cohort study". *Influenza Other Respir. Viruses* **17**: e13049.

[7] Correia, G. *et al.* (2022). "SARS-CoV-2 air and surface contamination in residential settings". *Sci. Rep.* **12**: 1-12.

[8] Birgand, G. *et al.* (2020). "Assessment of air contamination by SARS-CoV-2 in hospital settings". *JAMA Netw. Open* **3**: e2033232.

[9] Ramuta, M. D. *et al.* (2022). "SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens are detected in continuous air samples from congregate settings". *Nat. Commun.* **13**: 4717.

[10] Flasche, S. y Edmunds, W. J. (2021). "The role of schools and school-aged children in SARS-CoV-2 transmission". *Lancet Infect. Dis.* **21**: 298-299.

[11] Cordery, R. *et al.* (2022). "Transmission of SARS-CoV-2 by children to contacts in schools and households: a prospective cohort and environmental sampling study in London". *Lancet Microbe* **3**: e814-e823.

[12] Sanchiz, Á. *et al.* (2023). "MPXV and SARS-CoV-2 in the air of nightclubs in Spain". *Lancet Microbe* **4**: 389.

[13] Gould, S. *et al.* (2022). "Air and surface sampling for monkeypox virus in a UK hospital: an observational study". *Lancet Microbe* **3**: e904-e911.

[14] Lee, B. U. (2023). "Inevitable issues in identifying mpox respiratory transmission". *Lancet Microbe* **4**: e572.

[15] Hernaez, B. *et al.* (2022). "Monitoring monkeypox virus in saliva and air samples in Spain: a cross-sectional study". *Lancet Microbe* **4**: e21-e28.

[16] Lednicky, J. A. *et al.* (2020). "Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients". *Int. J. Infect. Dis.* **100**: 476-482.

[17] Lednicky, J. A. *et al.* (2021). "Isolation of SARS-CoV-2 from the air in a car driven by a COVID patient with mild illness". *Int. J. Infect. Dis.* **108**: 212-216.

África Sanchiz y **Antonio Alcamí** son investigadores del CSIC en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Tras el inicio de la pandemia COVID-19, el grupo de Inmunidad y Virómica ha trabajado en la detección de virus respiratorios en el aire. África Sanchiz trabaja actualmente en el Departamento de Biología Molecular de la Universidad de León.

Más de una década de FAGOMA, la Red Española de bacteriófagos y elementos transductores

Maite Muniesa
mmuniesa@ub.edu

Les presento FAGOMA, la Red Española de bacteriófagos y elementos transductores. Financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación y coordinada en la actualidad por la Dra. Pilar García (IPLA-CSIC), esta red reúne a expertos nacionales en bacteriófagos (fagos), los virus que infectan bacterias. La red está formada por un equipo multidisciplinario formado por microbiólogos, biotecnólogos, farmacéuticos, médicos, y biólogos moleculares dedicados al estudio de los fagos.

FAGOMA abarca grupos de investigación de Universidades y del CSIC, y también cuenta con la participación de centros tecnológicos y empresas del sector privado. Todos estos expertos están liderando proyectos punteros, que van desde el estudio estructural y genómico de los fagos hasta la exploración de su diversidad en diferentes entornos humanos y en microbiomas ambientales. Además, investigan su ecología, evolución o su papel en la transferencia genética horizontal, incluyendo genes de virulencia, resistencia a antibióticos o islas genéticas. Algunos grupos desarrollan su investigación en las aplicaciones biotecnológicas de los fagos y proteínas derivadas, para ser usados como herramientas para combatir bacterias patógenas en humanos, animales y plantas. En este campo hay un creciente interés en usar los fagos como alternativa a los antibióticos tradicionales para luchar contra infecciones bacterianas resistentes (terapia fágica). Además, se exploran otras aplicaciones de los fagos que van desde su interferencia en

procesos de producción de la industria alimentaria a la mejora de la eficiencia de la producción agrícola.

El objetivo principal de FAGOMA, como se menciona en su página web, es afrontar una serie de desafíos alineados con la Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación. Su misión es fomentar el contacto y estimular las sinergias y colaboraciones entre los grupos expertos en bacteriófagos a nivel nacional, para lograr avances significativos en el estudio de estos virus, especialmente en el ámbito de la terapia fágica, un tema de gran relevancia en los últimos años. La metodología de la red se basa en la difusión del conocimiento y el intercambio de experiencias y resultados entre los grupos. Esto se logra mediante reuniones periódicas de dos días de duración, que se han llevado a cabo a lo largo de los años de existencia de la red. También se fomenta el intercambio de información, protocolos y material, así como la movilidad de estudiantes e investigadores entre los diferentes laboratorios.

FAGOMA vio la luz en 2010 gracias a la iniciativa del Dr. Juan Carlos Alonso (CNB-CSIC), quien logró reunir a varios grupos especializados en el estudio de fagos en España. Este proyecto de red temática recibió financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación, marcando así el comienzo de la primera Red Española de bacteriófagos y elementos transductores (FAGOMA) en 2011. Posteriormente, bajo la dirección de la Dra. Pilar García (IPLA-CSIC), se solicitaron nuevas ayudas que permitieron la creación de la segunda (2015-2018), tercera (2019-2022) y cuarta red FAGOMA (2023-2026).

A lo largo del recorrido de la red FAGOMA se han realizado siete reuniones, todas ellas con una respuesta altamente positiva por parte de los participantes. Desde la primera reunión en enero de 2012 en Oviedo y luego en Alcudia (2012) como parte de la primera red (FAGOMA I), siguieron luego reuniones de FAGOMA II en Oviedo (2016) y Alcudia (2017), FAGOMA III con reuniones en Alcalá de Henares (2018), Bilbao (2021) y recientemente la última en Trujillo (2022). Las reuniones científicas son, sin duda, la joya de la corona de FAGOMA, siendo la mejor herramienta de comunicación entre los participantes y la principal contribución de la red para difundir el estudio de los fagos. Los fondos de la red cubren los gastos de asistencia y alojamiento de dos participantes de cada grupo a cada reunión. Además, otros investigadores interesados en los diversos campos relacionados con los fagos son bienvenidos a participar. En cada reunión, se invita a un destacado científico del ámbito de los fagos para que imparta una conferencia inaugural sobre sus estudios. Entre los conferenciantes de renombre que han participado se encuentran: la Dra. Margarita Salas (CNB-CSIC), quien fue miembro de FAGOMA desde sus inicios; el Dr. Paulo Tavares, del Centre National de la Recherche Scientifique (Francia); el Dr. Alberto Marina, del IBV-CSIC, que posteriormente se incorporó como miembro de la red; el Dr. Francis Mojica, de la Universidad de Alicante; la Dra. Pascale Boulanger, del I2BC, Université Paris-Saclay (Francia); el Dr. Hansjörg Lehnherr, del Phage Technology Center (Alemania); y la Dra. Joana Azeredo, de la University of Minho (Portugal).

Desde hace años FAGOMA es una red sólidamente establecida, compuesta por grupos activos y comprometidos en la continuación de la red. Todos los participantes están abiertos a colaborar con investigadores de diversos campos relacionados con los bacteriófagos y los elementos transductores. La opinión unánime es que los beneficios de pertenecer a esta red superan con creces los reducidos costos necesarios para su financiación. Una financiación que, siendo dependiente de las diversas convocatorias públicas, ha generado momentos de incertidumbre en cuanto a la continuación de la red, aunque por el momento, se han logrado superar con la reciente aprobación de la última edición de la red, FAGOMA IV.

Los miembros de FAGOMA esperamos con entusiasmo la próxima reunión en Valencia, prevista durante la primavera de 2024, ya en el marco de FAGOMA IV. Está

claro que esta red está impulsando el conocimiento y la colaboración en el fascinante mundo de los bacteriófagos, a nivel nacional e internacional, con el objetivo de marcar una diferencia significativa en la lucha contra las infecciones bacterianas y promover avances en diversos campos científicos y tecnológicos.

Maite Muniesa es miembro de la Red FAGOMA. Trabaja en la Universidad de Barcelona sobre microbiología del agua relacionada con la salud, en el Laboratorio de Transferencia Horizontal de Genes (MARS Group). El grupo participa en FAGOMA desde el área temática "Elementos transductores".

Desafiando al sistema inmunitario innato: mecanismos de evasión del virus de la lengua azul

Andrés Louloudes-Lazaro
andres.louloudes@inia.csic.es

Abel Martínez-Rodrigo
abelmr@ucm.es

Noemí Sevilla
sevilla@inia.csic.es

El virus de la lengua azul (BTV; del inglés, *BlueTongue Virus*) pertenece al género *Orbivirus* de la familia *Reoviridae*, que afecta a rumiantes tanto domésticos como salvajes (ovinos, bovinos, caprinos, bufálidos, cérvidos y camélidos, entre otros). Se trata de una enfermedad transmitida por artrópodos del género *Culicoides*. A lo largo de los últimos años, ha sido objeto de estudio en el campo de la virología debido a su gran impacto en la industria ganadera. La enfermedad de la lengua azul, de declaración obligatoria para la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA), se caracteriza por producir en los animales infectados la inflamación de las mucosas, fiebre, cojera, edemas, e incluso abortos y la muerte en los casos más graves. Cabe destacar que, a nivel epidemiológico, se trata de una enfermedad que, en Europa, se encuentra en situación de vigilancia y erradicación; sin embargo, y pese a los esfuerzos en su control, durante la temporada 2021-2022, se notificaron 53 focos diferentes, 15 de ellos localizados en España. En este contexto, el cambio climático ha supuesto una variación en la distribución de las moscas hematófagas que transmiten la enfermedad, motivo por el cual se puede encontrar el virus distribuido prácticamente a nivel global.

Se trata de una enfermedad cuyo control en Europa es prioritario. Por ello, durante los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo para desarrollar herramientas y estrategias de control eficaces. En este sentido, es de especial relevancia conocer los diferentes mecanismos de los que dispone el virus para evadir la respuesta inmunitaria, lo cual podría indicar diferentes dianas inmunoprofilácticas que abren la puerta al diseño de dichas estrategias. A nivel inmunológico, cuando un individuo es infectado por el BTV, se induce una respuesta inmunitaria innata como consecuencia de la detección de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP; del inglés, *Pathogen-Associated Molecular Patterns*). Esta respuesta se encuentra mediada principalmente por el interferón, una molécula señalizadora que interviene en la inducción del estado antiviral en el hospedador para tratar de hacer frente a la infección. Sin embargo, una de las principales características del BTV es la viremia prolongada que presentan los animales infectados, habiéndose observado la presencia del virus en los individuos incluso meses después del inicio de la infección. Esto se debe a que el BTV ha evolucionado para contrarrestar la respuesta inmunitaria innata del hospedador, ampliando su ventana de replicación y permaneciendo en él durante largos periodos de tiempo.

Imagen de ovejas churras en las instalaciones del Departamento de Reproducción Animal del INIA, realizada por Andrés Louloudes Lázaro en 2023.

Recientemente, se ha demostrado que uno de mecanismos que posee el BTV para antagonizar la respuesta al interferón

se basa en una de sus proteínas no estructurales, la proteína no estructural 3 (NS3). Esta proteína viral, además de facilitar la salida de los viriones de las células infectadas, también interfiere con las rutas de activación de la transcripción de interferón y de los genes estimulados por el interferón. Se ha descrito que la proteína viral NS3 es capaz de interaccionar con componentes celulares de la ruta del interferón, como el transductor de señales y activador de la transcripción 2 (STAT2), e inducir su degradación a través de un mecanismo dependiente de autofagia, interfiriendo así con la transcripción de genes estimulados por interferón, genes encargados de llevar a cabo una respuesta antiviral. Este hallazgo demostró que el BTV presenta complejos mecanismos capaces de evitar la activación de la respuesta inmunitaria innata, facilitando su replicación.

Además de la NS3, existe otra proteína que también actúa como antagonista en la activación de respuesta del interferón: la proteína no estructural NS4, que presenta dominios de unión a ADN y, además, es capaz de interferir con la activación de promotores de genes de interferón y de genes estimulados por interferón. Además, el virus presenta otras proteínas virales, como las proteínas estructurales VP3 y VP4, o la proteína no estructural NS5, de las que recientemente también se ha descrito su papel en la evasión de la respuesta inmunitaria mediada por interferón, aunque aún no se conocen de manera detallada sus mecanismos.

La versatilidad del BTV para evadir la respuesta inmunitaria innata pone de manifiesto, no solo la capacidad del virus para adaptarse y regular de manera activa la respuesta inmunitaria, facilitando su supervivencia y multiplicación, sino también la necesidad de realizar investigación básica que ayude a conocer los mecanismos de acción del virus, facilitando identificar posibles dianas terapéuticas y vacunales. Además, estos hallazgos resaltan la importancia de estudiar las diversas funciones de las proteínas virales para tratar de conocer cuáles son sus mecanismos moleculares de evasión de la respuesta inmunitaria. Aunque se han descrito algunos de los mecanismos por los cuales el BTV es capaz de escapar de la respuesta inmunitaria, aún es necesario continuar con las investigaciones para poder llegar al objetivo final: salvaguardar la salud animal, ambiental y humana en nuestro compromiso con la salud global.

Referencias

Avia, M. *et al.* (2019). "Virus-induced autophagic degradation of STAT2 as a mechanism for interferon signaling blockade". EMBO Rep. **20**: e48766.

Li, Z. *et al.* (2021). "Bluetongue virus non-structural protein 3 (NS3) and NS4 coordinatively antagonize type I interferon signaling by targeting STAT1". *Vet. Microbiol.* **254**: 108986.

Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (2023). "Actualización de la situación epidemiológica de la lengua azul". [MAPAMA, 8 de agosto de 2023; consultado el 25.11.2023].

Mohd Jaafar, F. *et al.* (2023). "Identification of orbivirus non-structural protein 5 (NS5), its role and interaction with RNA/DNA in infected cells". *Int. J. Mol. Sci.* **24**: 6845.

Pourcelot, M. *et al.* (2021). "The VP3 protein of Bluetongue virus associates with the MAVS complex and interferes with the RIG-I-signaling pathway". *Viruses* **13**: 230.

Rodríguez-Martín, D. *et al.* (2021). "The interplay between Bluetongue virus infections and adaptive immunity". *Viruses* **13**: 1511.

Roy, P. (2020). "Bluetongue virus assembly and exit pathways". *Adv. Virus Res.* **108**: 249-273.

Andrés Louloudes-Lazaro es estudiante predoctoral en el Centro de Investigación en Sanidad Animal, Centro Nacional Instituto de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CISA-INIA-CSIC). **Abel Martínez-Rodrigo** es miembro del grupo de investigación INMIVET y profesor ayudante doctor en el Departamento de Producción Animal de la Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid (UCM). Ambos forman parte del Grupo Estrategias de control de patógenos del CISA liderado por **Noemí Sevilla**, profesora de investigación y directora del CISA.

El intrigante vecino invisible: descubriendo la fiebre del Nilo occidental

Nuria Labiod
nuria.labiod@gmail.com

Ana Vázquez
a.vazquez@isciii.es

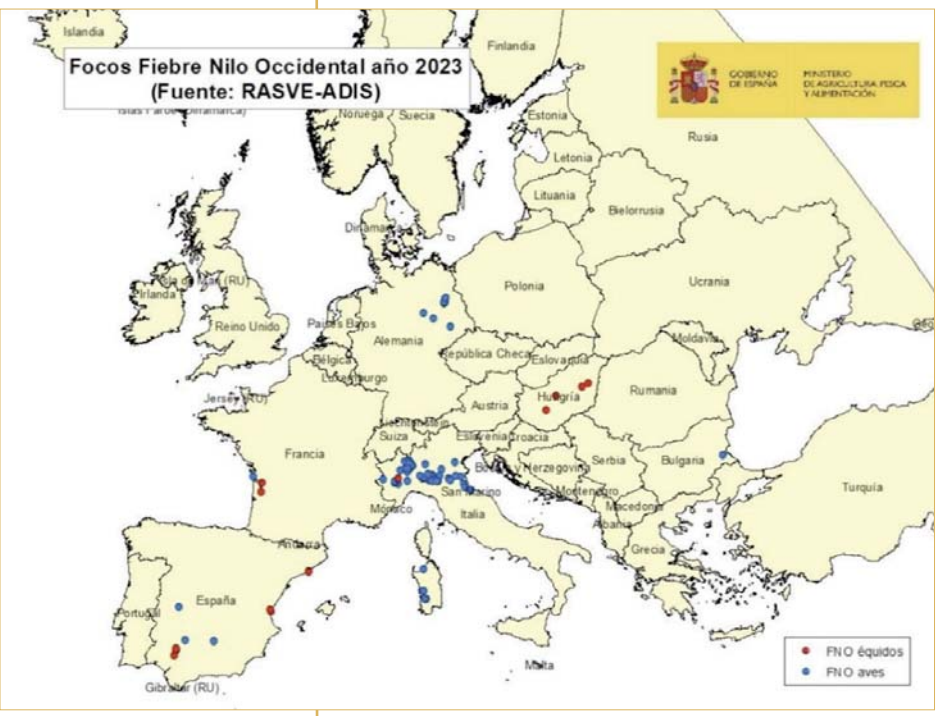
Introducción

En los últimos años, la aparición de enfermedades transmitidas por mosquitos ha captado la atención de la comunidad científica y el público en general. Uno de los protagonistas de este panorama es el virus de la fiebre del Nilo Occidental (VFNO) o virus West Nile (VWN), este recibe su nombre por la región del río Nilo en Uganda donde fue aislado por primera vez en 1937. Esta zoonosis, que ha emergido como una amenaza creciente para la salud humana, puede encontrarse en múltiples continentes como Europa, América, África y Asia, lo que la convierte en uno de los flavivirus transmitidos por vectores con mayor distribución en todo el mundo.

Vectores y transmisión

El VWN tiene un ciclo de transmisión complejo. Los mosquitos (principalmente del género *Culex*) actúan como vectores y las aves de diferentes géneros, como hospedadores amplificadores del virus. Las aves son los principales reservorios, logrando mantener el virus en su sistema, en muchos casos sin mostrar síntomas; además, su migración contribuye significativamente a la propagación del virus, ya que transportan consigo la infección a diferentes áreas geográficas.

En este contexto, el virus se establece en una relación enzoótica entre los mosquitos y las aves, mientras que los mamíferos, incluyendo a los seres humanos y los équidos, funcionan como huéspedes finales. Aunque los seres humanos y los équidos pueden infectarse con el virus, no actúan como transmisores directos de la enfermedad. En lugar de ello, desempeñan el rol de huéspedes finales, lo que significa que pueden sufrir la enfermedad debido a la infección, pero no tienen la capacidad de propagarla a través de picaduras de mosquitos.



Focos de la fiebre del Nilo Occidental, Europa año 2023 (*Fuente*: RASVE-ADIS).

Situación en España

El virus del Nilo Occidental llegó a España en los años 80. A partir del 2000, se han ido notificando brotes en caballos en varias áreas, incluyendo Andalucía, Extremadura, Castilla y Cataluña. El primer caso humano se identificó retrospectivamente en el año 2004, y en 2010 se registraron dos casos humanos adicionales. En 2020 se confirmó el mayor brote ocurrido en humanos hasta la fecha con casos humanos con meningoencefalitis linfocitaria. En total se registraron 77 casos, 71 de Andalucía y 6 de Extremadura. La mayoría de los casos presentaban síntomas neurológicos como meningoencefalitis, encefalitis y meningitis. Ocho personas fallecieron y dos requirieron hospitalización prolongada debido a secuelas neurológicas graves.

Entre los años 2021 y 2022, se han detectado ocho casos más en Andalucía y Cataluña; y por lo que va de año, también se están detectando casos en 2023, destacando los primeros en las provincias de Huelva y Valencia.

El aumento y la dispersión geográfica de los casos de detección del virus de la fiebre del Nilo occidental son un argumento más que apoya el hecho de que el cambio climático y las alteraciones medioambientales están definiendo los cambios en la transmisión y distribución del virus, no solo en nuestro país, sino en toda Europa, por lo que, a pesar de la fatiga pandémica que experimentamos, debemos empezar a tomar conciencia de que el virus del Nilo Occidental ha venido para quedarse y ya no es invisible.

Referencias

Smithburn, K. C., *et al.* (1940). "A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **20**: 471-492.

Colmant, A. M. G. *et al.* (2018). "The recently identified flavivirus Bamaga virus is transmitted horizontally by *Culex* mosquitoes and interferes with West Nile virus replication *in vitro* and transmission *in vivo*". PLoS Negl. Trop. Dis. **12**: e0006886.

Colpitts, T. M. *et al.* (2012). "West Nile Virus: biology, transmission, and human infection". *Clin. Microbiol. Rev.* **25**: 635-648.

Cuervo, P. F. *et al.* (2022). "West Nile virus in Spain: Forecasting the geographical distribution of risky areas with an ecological niche modelling approach". *Transbound. Emerg. Dis.* **69**: e1113-e1129.

Debiasi, R. L. (2011). "West Nile virus neuroinvasive disease". *Curr. Infect. Dis. Rep.* **13**: 350-359.

Figuerola, J. *et al.* (2022). "A One Health view of the West Nile virus outbreak in Andalusia (Spain) in 2020". *Emerg. Microbes Infect.* **11**: 2570-2578.

Giesen, C. *et al.* (2023). "A systematic review of environmental factors related to WNV circulation in European and Mediterranean countries". *One Health Amst. Neth.* **16**: 100478.

Lim, S. M. *et al.* (2011). "West Nile virus: immunity and pathogenesis". *Viruses* **3**: 811-828.

Macias, A. *et al.* (2023). "West Nile virus emergence in humans in Extremadura, Spain 2020". *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **13**: 1155867.

Sotelo, E. *et al.* (2012). "La fiebre/encefalitis por virus West Nile: reemergencia en Europa y situación en España [West Nile fever/encephalitis: re-emergence in Europe and the situation in Spain]". *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **30**: 75-83.

Ulloa, A. *et al.* (2009). "West Nile virus activity in mosquitoes and domestic animals in Chiapas, México". *Vector Borne Zoonotic Dis.* **9**: 555-560.

Vázquez, A. *et al.* (2012). "Novel flaviviruses detected in different species of mosquitoes in Spain". *Vector Borne Zoonotic Dis.* **12**: 223-229.

Vogels, C. B. *et al.* (2017). "Vector competence of European mosquitoes for West Nile virus". *Emerg. Microbes Infect.* **6**: e96.

European Centre for Diseases Prevention and Control (2023). "West Nile virus - human cases, 13 September 2023". [ECDC, 14.9.2023; consultado el 25.11.2023].

Ministerio de Agricultura y Pesca (2023). "Actualización de la situación epidemiológica de la fiebre del Nilo Occidental (West Nile Fever)". [MAPA, 30.8.2023; consultado el 25.11.2023].

Ministerio de Sanidad (2022). "Evaluación rápida de riesgo. Meningoencefalitis por virus del Nilo Occidental. Primeros casos detectados en Tarragona". [MISAN, 18.8.2022; consultado el 25.11.2023].

Nuria Labiod es investigadora en la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 de Octubre. **Ana Vázquez** es científico titular en el Laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas, perteneciente al Centro Nacional de Microbiologia del Instituto de Salud Carlos III (CNM-ISCIII); también pertenece al CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

In memoriam: Javier Romero Cano, un fitopatólogo de los virus (1946-2023)

Javier Romero, con ocasión de la celebración del 30 aniversario de la Sociedad Española de Fitopatología; Valencia, 2011 (*Fuente*: página web de la SEF, con permiso).

En abril de 2023 nos dejó el Dr. Javier Romero Cano, investigador del INIA en el ámbito de los virus de plantas. Javier era ingeniero agrónomo por la Universidad Nacional Agraria La Molina de Perú, país donde nació. Realizó su tesis doctoral en Bélgica, en la Facultad Universitaria de Ciencias Agronómicas de Gembloux. Aquí empezó su relación con los virus, que ya no abandonó hasta el final. Además, trabajó sobre la caracterización de infecciones de virus de leguminosas, tema que fue recurrente más tarde durante toda su carrera científica. En la década de los 70 del siglo pasado se incorporó como virólogo al INIA en Madrid. Durante su primera época en el INIA se insertó en el grupo de Virología Vegetal previamente existente. La orientación fundamental entonces estaba dirigida al diagnóstico visual, microscópico, y más tarde inmunológico, de infecciones en materiales vegetales de reproducción vegetativa, así como a la obtención de material vegetal libre de virus para su multiplicación. Junto con otros miembros del grupo fue consciente de la importancia y el impacto que la entonces naciente biología molecular y el conjunto de técnicas aparejadas al DNA recombinante iban a tener en el desarrollo de la virología de las plantas. Lideró la incorporación al INIA de las nuevas técnicas y propició la ampliación del grupo con nuevas incorporaciones. Desde entonces hasta su jubilación continuó liderando un grupo que, como se ha mencionado más arriba, tuvo un importante protagonismo en el estudio de las infecciones virales de las plantas leguminosas, unos cultivos que hasta entonces no habían recibido mucha atención por los virólogos españoles. En medio de esta trayectoria en el INIA disfrutó de un año sabático en los EE. UU., en el laboratorio del Dr. Jozef Bujarski, en DeKalb, Illinois. Durante este tiempo, también trabajó sobre virus de leguminosas, con un énfasis especial en sus RNA defectivos.

Jozef J. Bujarski, Sandra Schlessinger y Javier Romero, durante el *workshop* "Genetic recombination and defective interfering particles in R viruses", celebrado en la Fundación Juan March (Madrid, 1994) [*Fuente*: Archivo fotográfico de la Fundación Juan March: Instituto Juan March – CRIB, con permiso].

Desde un punto de vista científico, Javier era y se sentía primero fitopatólogo y después virólogo, pero supo conjugar el equilibrio de ambas tendencias con notable éxito. Además de la investigación en virus patógenos de cultivos, tuvo otras dos

Junta directiva de la SEV, saliente y entrante en 2013 (*Foto* cedida por Esperanza Gómez-Lucía, publicada en la revista SEV del mismo año, vol.16, nº 3).

Presentando un póster con los resultados de un proyecto de innovación educativa entre profesores de la UCM y la SEV: *Virtual Epidemics*, un juego sobre virus para *smartphones*; en el XIII Congreso Nacional de la SEV (Madrid, 2015). En la foto: Ricardo Flores, Covadonga Alonso, Josep Quer, Esperanza Gómez-Lucía, Ana Doménech y Javier Romero (*Foto* cedida por Ana Doménech).

vertientes a las que dedicó grandes esfuerzos: la formación de los fitopatólogos en técnicas de diagnóstico molecular y la colaboración con virólogos iberoamericanos. En la primera de ellas, fueron antológicos los cursos que organizó en el INIA sobre diagnóstico y detección de virus de plantas. Por estos cursos, que se extendieron durante más de quince años, pasaron docenas de profesionales relacionados con la virología, en especial técnicos de los laboratorios de patología vegetal de las CC. AA. Más tarde estos cursos se ampliaron hacia otros colectivos, incluyendo ya virólogos iberoamericanos. Las relaciones que surgieron de estos cursos fueron la base de otros realizados en distintos lugares de Iberoamérica y de trabajos de investigación conjuntos con instituciones científicas de estos países. Así mismo tuvo una actividad muy intensa en sociedades científicas, sobre todo la SEV (Española de Virología) y la SEF (Española de Fitopatología). También en la ALF (Asociación Latinoamericana de Virología).

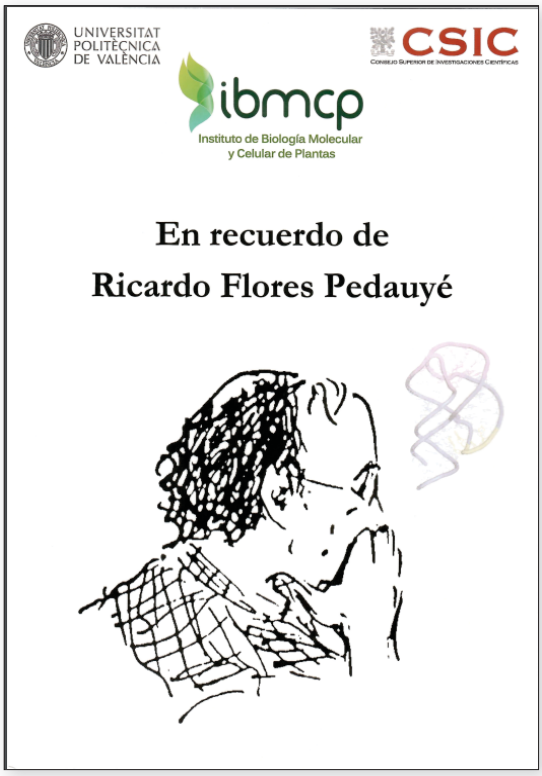
En lo personal, Javier era una persona extremadamente afable. Nunca un "no" y siempre una sonrisa. Los retos de lo nuevo eran para él una tentación casi irresistible y su disposición para emprender nuevas aventuras científico-tecnológicas era más que notable. También su generosidad en el trabajo. Supo catalizar la incorporación de nuevas tecnologías en un contexto institucional no siempre fácil para ello en la época, y contagiar este entusiasmo a sus colaboradores. En los últimos años de su actividad profesional, ostentó la dirección del Departamento de Protección Vegetal del INIA. Todos los que le conocimos profesional y personalmente le echaremos de menos. Descanse en paz.

En el centro, Javier Romero recibiendo un recuerdo del XI Máster en Virología UCM en agradecimiento a su labor como coordinador y profesor durante la graduación de 2021 (*Foto* tomada por Alberto Álvarez, Facultad de Veterinaria, UCM; publicada en la revista SEV del mismo año, vol. 24, nº 1).

Fernando Ponz
Profesor de Investigación
CBGP (UPM-INIA/CSIC)

In memoriam: Homenaje a Ricardo Flores en el IBMCP

En el número del año 2022 de la revista *Virología*, nos hicimos eco del simposio-homenaje dedicado, durante el XVI Congreso Nacional de Virología, en Málaga, a nuestro prestigioso compañero y socio de la SEV, Ricardo Flores Pedauyé, fallecido en diciembre del año 2020.



Queremos dejar constancia en este número del emocionante homenaje en su recuerdo que tuvo lugar el 26 de enero de 2023 en el Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (IBMCP, CSIC-UPV, Valencia), gracias a la colaboración de muchas personas unidas al gran investigador y profesional, pero también al compañero, amigo, padre o marido.

Puede verse aquí el programa completo de la jornada.

Finalizó el acto homenaje con una emotiva actuación musical a cargo de un dúo de violín y violonchelo, y la entrega a la familia de la mención especial con la medalla Ramón y Cajal a la investigación por los 50 años de ejercicio e investigación en el CSIC, así como de una placa conmemorativa por parte del IBMCP reconociendo la trayectoria profesional de Ricardo y su relevante contribución al desarrollo del Centro.

Finalmente, en un acto íntimo con la familia, se descubrió la placa del Aula Máster IBMCP que, en su honor, ha pasado a denominarse "Aula Máster IBMCP Ricardo Flores Pedauyé".

En la página web del IBMCP, y accesible desde la portada adjunta, queda para el recuerdo un precioso documento que recoge testimonios y despedidas a distintos niveles (sociedades científicas; personales; comités, congresos y revistas científicas) a nuestro querido y entrañable amigo Ricardo:

En recuerdo de Ricardo Flores Pedauyé

Epidemiología y control de infecciones causadas por betanodavirus

- **Doctoranda:** Lucía Vázquez Salgado.
- **Directora:** Isabel Bandín Matos.
- **Centro de trabajo:** Instituto de Acuicultura (IA), Universidade de Santiago de Compostela (USC).
- **Fecha y lugar de lectura:** 11 de noviembre de 2022. IA, USC.

Detection and tracking of emerging viruses of public health interest in waters through molecular and metagenomic procedures

- **Doctorando:** Enric Cuevas Ferrando.
- **Directores:** Gloria Sánchez Moragas, Walter Randazzo y Alba Pérez Cataluña.
- **Centro de trabajo:** Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC). Paterna, Valencia.
- **Fecha y lugar de lectura:** 18 de noviembre de 2022. Salón de actos del IATA-CSIC.

Estudio de la diversidad de variantes polimórficas de las proteínas del prion de cérvidos, su capacidad de malplegamiento e influencia sobre la emergencia de cepas con características distintivas

- **Doctorando:** Carlos Miguel Díaz Domínguez.
- **Directores:** Joaquín Castilla Castrillón y Hasier Eraña Lasagabaster.
- **Centro de trabajo:** Asociación Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC bioGUNE). Derio, Vizcaya.
- **Fecha y lugar de lectura:** 18 de noviembre de 2022. Lejona, Vizcaya. Universidad País Vasco (UPV-EHU).

Molecular determinants of strand displacement polymerization by HIV reverse transcriptases

- **Doctoranda:** Samara Martín Alonso.
- **Director:** Luis Menéndez Arias.
- **Centro de trabajo:** Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM). Cantoblanco, Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 2 de diciembre de 2022. Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid (UAM).

El Virus de la Peste Porcina Africana modula la vía de señalización de la respuesta innata cGAS-STING: Papel del gen viral *MGF505-2R*

- **Doctoranda:** Raquel García Belmonte.
- **Directores:** Yolanda Revilla Novella y Daniel Pérez Núñez.
- **Centro de trabajo:** Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM). Cantoblanco, Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 16 de diciembre de 2022. CBMSO.

Evolution of swine influenza virus associated with vaccination

- **Doctorando:** Álvaro López Valiñas.
- **Directores:** José Ignacio Núñez y Ayub Darji.
- **Centro de trabajo:** Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA)-Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA). Bellaterra, Barcelona.
- **Fecha y lugar de lectura:** 16 de diciembre de 2022. Universitat Autónoma de Barcelona (UAB).

Validación de un sistema sostenible de cribado de cáncer de cuello uterino monitorizado internacionalmente mediante el uso de teléfono inteligente para la inspección visual cervical en la República Democrática del Congo

- **Doctoranda:** Celine Tendobi.
- **Directores:** Luis Chiva de Agustín y Silvia Carlos Chillerón.
- **Centro de trabajo:** Centro Hospitalario Monkole (Kinshasa, R. D. Congo).
- **Fecha y lugar de lectura:** 12 de enero de 2023. Universidad de Navarra (UNAV), Pamplona (Navarra).

Noves tècniques per al control i desinfecció de virus contaminants d'aigua

- **Doctoranda:** Eva Forés Gil.
- **Directores:** Sílvia Bofill Mas y Rosina Gironés Llop.
- **Centro de trabajo:** Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona (UB).
- **Fecha y lugar de lectura:** 20 de enero de 2023. UB.

DISARMing viral invader of bacteria

- **Doctorando:** Cristian Aparicio-Maldonado.
- **Directores:** Stan J. J. Brouns y Franklin L. Nobrega.
- **Centro de trabajo:** Technische Universiteit Delft (TUDelft), Países Bajos
- **Fecha y lugar de lectura:** 27 de enero de 2023. TUDelft, Delft, Países Bajos.

Interacción y relevancia biológica de la lectina DC-SIGN con la envuelta del virus emergente SARS-CoV-2

- **Doctoranda:** Nuria Labiod Becerro.
- **Directores:** Joanna Aleksandra Luczkowiak, Fátima Lasala Sánchez, Rafael Delgado Vázquez.
- **Centro de trabajo:** Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre. Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 6 de marzo de 2023. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Complutense de Madrid (UCM).

Análisis filogenético y genómico del virus de la hepatitis E (VHE) causante de enfermedad en España de 2009 a 2019

- **Doctoranda:** Milagros Muñoz Chimeno.
- **Directora:** Ana Avellón Calvo.
- **Centro de trabajo:** Centro Nacional de Microbiología (CNM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).
- **Fecha y lugar de lectura:** 10 de marzo de 2023. Universidad de Alcalá de Henares (UAH).

Estudio de las restricciones que operan sobre los genomas de virus de plantas y de sus hospedadores

- **Doctorando:** Alfonso González de Prádena.
- **Directores:** Adrian A. Valli y Juan Antonio García.
- **Centro de trabajo:** Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Cantoblanco, Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 19 de mayo de 2023. CNB-CSIC.

Studies of viral and host biomarkers in hepatitis C virus infected patients

- **Doctoranda:** Meritxell Llorens Revull.
- **Directores:** Josep Quer Sivila, Marta Bes Majó y Celia Perales Viejo.
- **Centro de trabajo:** Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus.
- **Fecha y lugar de lectura:** 19 de mayo de 2023. Unidad Docente de Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

Implicación de los genes virales *I215L, A238L* y *EP402R* del Virus de la Peste Porcina Africana en la modulación de la respuesta inmune innata

- **Doctoranda:** Elena Riera Laguna.
- **Directores:** Yolanda Revilla Novella y Ricardo Madrid González.
- **Centro de trabajo:** Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM)/Bioassays S. L. Cantoblanco, Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 30 de mayo de 2023. Sala Ramón Areces (CBMSO).

Humoral Immune Response after seasonal Influenza vaccination

- **Doctoranda:** Laura Sánchez de Prada.
- **Directores:** José María Eiros Bouza, Iván Sanz Muñoz y Teresa Aydillo Gómez.
- **Centro de trabajo:** Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 14 de julio de 2023. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid (UVa).

Evolución social de virus

- **Doctorando:** Ernesto Alejandro Segredo Otero.
- **Director:** Rafael Sanjuán Verdeguer.
- **Centro de trabajo:** Universitat de València (UV).
- **Fecha y lugar de lectura:** 14 de julio de 2023. Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I^2SysBio, UV-CSIC).

Analysis of Vaccinia Virus infection by multi-omic approaches: Identification and characterization of Beta-2 Microglobulin as a host factor for viral entry

- **Doctorando:** Alejandro Matía Estépar.
- **Directores:** Rafael Blasco Lozano y Mª del Mar Lorenzo Gilsanz.
- **Centro de trabajo:** Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA-CSIC).
- **Fecha y lugar de lectura:** 20 de julio de 2023. Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid (UAM).

The effect of the genetic background on phage infectivity in an encapsulated host

- **Doctoranda:** Beatriz Beamud Aranguren.
- **Directores:** Rafael Sanjuan, Fernando González Candelas y Pilar Domingo Calap.
- **Centro de trabajo:** Unidad Mixta FISABIO-I^2Sysbio (UV-CSIC). Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO) e Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I^2SysBio).
- **Fecha y lugar de lectura:** 21 de julio de 2023. FISABIO.

Efficacy assessment of different vaccination strategies against Porcine circovirus 2 (PCV-2) based on clinical trials

- **Doctoranda:** Patricia Pleguezuelos García.
- **Directores:** Marina Sibila Vidal, Sergio López Soria y Joaquim Segalés Coma.
- **Centro de trabajo:** Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA)-Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA). Bellaterra, Barcelona.
- **Fecha y lugar de lectura:** 21 de julio de 2023. Sala de Graus, Facultat de Veterinària de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

Funciones adicionales del genoma viral en el ensamblaje y estabilidad de la cápsida de virus RNA

- **Doctorando:** David Gil Cantero.
- **Directores:** José Ruiz Castón y Daniel Luque Buzo.
- **Centro de trabajo:** Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Cantoblanco, Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 6 de septiembre de 2023. Universidad Autónoma de Madrid (UAM).

Emerging viruses infecting solanaceous crops: genetic characterization of the pepper vein yellows virus complex and generation of tomato chlorosis virus infectious clones

- **Doctoranda:** Elisa Navas Hermosilla.
- **Directores:** Jesús Navas Castillo y Elvira Fiallo Olivé.
- **Centro de trabajo:** Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea "La Mayora" (IHSM-UMA-CSIC).
- **Fecha y lugar de lectura:** 22 de septiembre de 2023. Salón de Actos del IHSM "La Mayora", Algarrobo-Costa (Málaga).

Congresos y Reuniones Científicas

Reunión científica conjunta RAC-SEV "COVID-19: enfermedad, secuelas y perspectivas 2023"

Madrid, 15 de noviembre de 2022

La Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (RAC) y la Sociedad Española de Virología (SEV) celebraron, en noviembre de 2022, una sesión científica como continuación de las dedicadas en los últimos años al virus SARS-CoV-2 y a la enfermedad que causa, la COVID-19. Se centró esta vez en la enfermedad en sí, tratando aspectos diferentes a los ya analizados en la sede de la RAC en anteriores años. En el canal You TubeRAC se pudo seguir *on line* y se puede ver en cualquier momento.

El ponente invitado fue el **Prof. Emilio Bouza**, del Instituto de Investigación Biomédica Gregorio Marañón y Universidad Complutense de Madrid. El Dr. Esteban Domingo, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, y vicepresidente de la RAC, introdujo la sesión: "La Academia se hace eco de los problemas que afectan a nuestra sociedad y que tienen una vertiente científica para su comprensión y subsanación".

Tras revisar algunas epidemias mundiales de siglos anteriores, el Dr. Bouza se centró en la enfermedad COVID, cuyas primeras señales se empezaron a detectar en España a finales de febrero de 2020. En el Hospital Gregorio Marañón apareció el primer paciente el día 1 de marzo; a los 10 días había 100 pacientes, y el día 20 de marzo, 1000; cada caso venía a producir cuatro más. Y uno de sus aspectos más graves, la neumonía bilateral, afectaba entonces a un 5 % de la población infectada con el virus, y debía tratarse en UCI con fármacos antiinflamatorios.

Se refirió a la incorporación de las vacunas y a su impacto en la pandemia, destacando las perspectivas de nuevas vacunas que no precisan de administración intramuscular y pueden ser aplicadas por vía oral o intranasal. Y analizó la actualidad del tratamiento médico en sus aspectos de terapia antiviral, anticuerpos monoclonales y la utilización de medicación antiinflamatoria.

Señaló que quedan muchas cuestiones pendientes y sin resolver; por ejemplo, cómo preocupa ahora la definición, la patogenia y la aproximación terapéutica al llamado COVID persistente. Terminó haciendo una reflexión sobre todo el conocimiento aprendido, destacando que tanto la Atención Primaria como los médicos que la atienden deben tener un plan de catástrofes específico. Y, en cuanto a la Atención Hospitalaria, señaló que se necesita un plan de expansión para evitar todas las maniobras de improvisación que se vivieron en las primeras etapas de la pandemia.

Al finalizar su intervención se abrió un debate, en el que participó, entre otros, el profesor Albert Bosch, presidente de la SEV, quien valoró el momento actual de la pandemia y reivindicó la función de la sociedad científica que agrupa a los virólogos de España.

[*Fuente*: RAC]

XXIII Jornadas sobre prevención y tratamiento de la infección por VIH en recién nacidos y niños de la Cohorte Nacional Pediátrica CoRISpe

15 de diciembre de 2022
16-19.30 h

La red CoRISpe fue creada en el año 2008 en el seno de la Red de Investigación en SIDA. Es una red consolidada de investigadores españoles, con amplias colaboraciones nacionales e internacionales, en la que participan más del 90 % de los niños y adolescentes VIH positivos de nuestro país.

Cada año, en la primera semana de diciembre, la Dra. Mª Luisa Navarro (Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid) y la Dra. Mª Ángeles Muñoz (H.G.U. Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, y directora del BioBanco VIH HGUGM, Madrid), ambas del comité científico de CoRISpe, organizan una jornada de actualización sobre el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), dirigida a clínicos, investigadores y psicólogos. La SEV colabora en estos encuentros.

El 15 de diciembre de 2022 se celebró la XXIII Jornada sobre la prevención y tratamiento de la infección por VIH en recién nacidos y niños de la Cohorte Nacional Pediátrica CoRISpe. Entre los objetivos se buscaba poder actualizar el conocimiento sobre la infección del VIH en la población pediátrica, mujeres embarazadas con VIH y la prevención del VIH materno-infantil, así como aspectos traslacionales en la infección del VIH, comorbilidades y conocimiento sobre las infecciones de trasmisión sexual en la población adolescente.

La sede fue el salón de actos del Hospital Materno infantil, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, con opción de participar mediante videoconferencia, como en años precedentes. Inauguraron la jornada las coordinadoras científicas, presentando el programa dividido en dos mesas redondas.

La *primera* mesa, titulada "¿Podemos mejorar aún más la atención y el tratamiento de nuestros pacientes?", fue moderada por los Dres. José Tomás Ramos (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Mª Ángeles Muñoz-Fernández y Rosa Polo (Ministerio de Sanidad, Plan Nacional del SIDA). Intervinieron las Dras. Marta Illán (Hospital Clínico

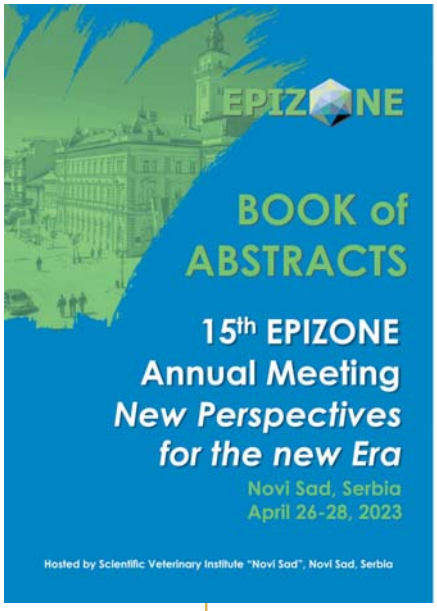
San Carlos), Cristina Díez (H.G.U. Gregorio Marañón) y Laura Tarancón (Laboratorio Inmunobiología Molecular, IiSGM). En ella se plantearon los siguientes temas: "Diagnosticar el VIH en el embarazo para evitar las nuevas infecciones" (Marta Illán), "Nuevas formas de administración de tratamiento antirretroviral" (Cristina Diez) y "Estudios multiómicos en niños y jóvenes VIH" (Laura Tarancón).

La moderación de la *segunda* mesa, "Comorbilidades e infecciones de trasmisión sexual en el adolescente", fue a cargo de las Dras. María José Mellado (Hospital La Paz, Madrid), María Isabel González (Agencia Europea del Medicamento) y María Luisa Navarro. Las Dras. Arantxa Berzosa, Claudia Fortuny, Luis Prieto y Beatriz Ruiz expusieron, respectivamente, las presentaciones "Infecciones de transmisión sexual", "PrEP en adolescentes", "SARS-COV-2 y VIH: una visión global" y "Comorbilidad neurológica en nuestros pacientes".

Ambas mesas, al igual que otros años, discurrieron con una notable interacción entre asistentes, ponentes y moderadores, donde los miembros de las distintas especialidades sanitarias pudieron aprender y disfrutar de los conocimientos y experiencias compartidas, así como del ambiente de discusión con el que finalizaron.

15ª Reunión anual de la red EPIZONE

Novi Sad (Serbia), del 26 al 28 de abril de 2023



Gema Lorenzo
lorenzo.gema@inia.csic.es
Luis F. Jiménez-Cabello
lfj.cabello@inia.csic.es

Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA)
Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA)
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
Valdeolmos, Madrid

La reunión anual de la red EPIZONE es un evento científico de renombre internacional que reúne a expertos en enfermedades animales y zoonosis. Es EPIZONE una red de excelencia, financiada por la Comisión Europea, y que tiene como objetivo mejorar la colaboración y el intercambio de conocimientos en el campo de la sanidad animal. La reunión anual de EPIZONE ofrece una plataforma única para que investigadores, profesionales y representantes de la industria se reúnan y discutan los avances más recientes en epidemiología animal, la detección y el control de enfermedades en animales, así como su impacto en la salud humana.

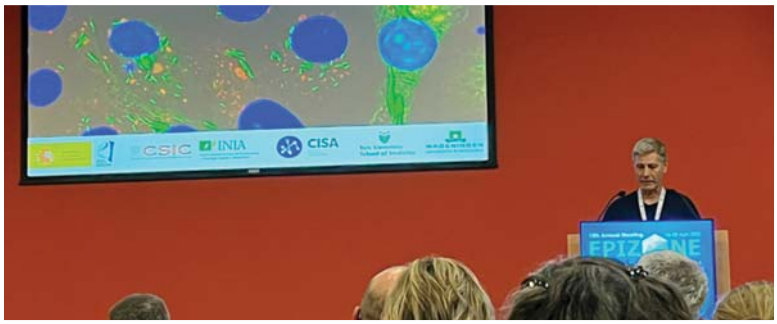
La 15ª reunión anual, celebrada entre los días 26 al 28 de abril de 2023, tuvo lugar en la ciudad de Novi Sad, una encantadora localidad ubicada en el norte de Serbia, a orillas del río Danubio. Es la segunda ciudad más grande del país y cuenta con una rica historia, vibrante cultura y hermosos paisajes. El encargado de organizar el congreso ha sido el Instituto Científico Veterinario de Novi Sad perteneciente al Instituto Nacional de Investigación en Sanidad Animal, bajo la dirección del investigador serbio Tamas Petrovic, presidente del comité organizador del EPIZONE 2023. Bajo el lema "New perspectives for the new era", el objetivo del congreso ha sido identificar cuáles son los principales problemas dentro del campo del control y la investigación de las enfermedades epizoóticas en la actualidad. Dentro de estas, se hizo especial hincapié en la extensión y situación del virus de la peste porcina africana (ASFV) en Europa y el brote de una nueva

enfermedad emergente, la enfermedad epizoótica hemorrágica (EHDV), presente en países como España o Italia, con dos sesiones plenarias: una de ellas, impartida por la investigadora serbia Jasna Prodanov Radulovi, que dio una visión de la extensión de la ASFV en Serbia; y la otra, por el investigador italiano Alessio Lorusso, que habló de la introducción de la EHDV en Europa. Otras sesiones plenarias a destacar fueron la de Tamas Petrovic, centrada en la detección de flavivirus en Serbia durante esta última década, como el *West Nile virus*, el virus Usutu o el *tick-borne encephalitis virus*; o la de la Dra. Bryony Jones, experta en peste de pequeños rumiantes, quien hizo una exhaustiva revisión de la situación y requerimientos necesarios para erradicar esta enfermedad.

Algunos de los temas que se abordaron en esta reunión científica incluyeron la vigilancia y el control de enfermedades infecciosas en animales, el desarrollo de vacunas y estrategias de prevención, la genómica y la epidemiología molecular, el impacto de las enfermedades animales en la seguridad alimentaria, así como los enfoques multidisciplinarios para la salud animal y humana. El congreso contó, además, con la participación de reconocidos científicos, expertos y profesionales de diferentes partes del mundo, como Piet van Rijn, Wim van der Poel, Sandra Blome, Marie-Frédérique Le Potier, Stéphan Zientara. No solo eso, también asistieron diferentes miembros de la Sociedad Española de Virología, como los Dres. Ortego, Brun, Ganges y Sevilla, entre otros.

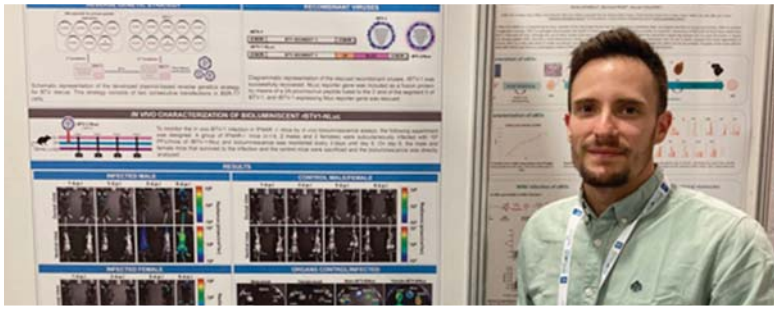
Además de las sesiones científicas, el congreso incluyó actividades adicionales, como la denominada *Young Epizone*, una iniciativa de la red Epizone para que los investigadores que se encuentran en una etapa temprana de su carrera puedan establecer contactos, intercambiar conocimientos e incluso colaborar en investigaciones futuras. Por supuesto, otra de las actividades más destacadas fue la presentación y distribución de resultados en formato póster a lo largo de la duración del congreso. Durante las diferentes sesiones de póster, los participantes exhibieron sus resultados más recientes relacionados con la epidemiología animal, la detección y el control de enfermedades, así como la salud animal y humana. Importante destacar a Sergio Utrilla Trigo, estudiante predoctoral en el Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA/CSIC) y miembro de la SEV, galardonado con el premio a mejor póster por su comunicación "Visualizing bioluminescent bluetongue virus infection in living IFNAR$^{(-/-)}$ mice", donde describe el estudio de una tecnología novedosa para la visualización *in vivo* del virus de la lengua azul.

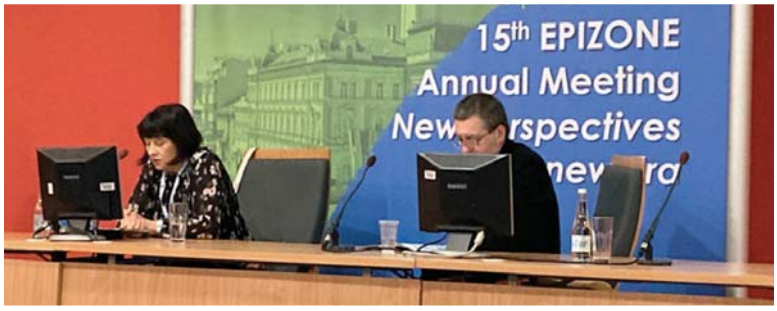
Fotografías tomadas o cedidas por Javier Ortego.



Javier Ortego.

Luis F. Jiménez-Cabello.


Sergio Utrilla-Trigo.



Noemí Sevilla, directora del CISA-INIA, durante una sesión plenaria.

Gordon Research Conference (GRC)
"Viruses and Cells"

Castelldefels, Barcelona
Del 21 al 26 de mayo de 2023

Albert Bosch Navarro
abosch@ub.edu
Virus entèrics
Universitat de Barcelona

Viruses and Cells
Gordon Research Conference

En el Gran Hotel Rey Don Jaime, de la localidad costera de Castelldefels (Barcelona), tuvo lugar los días 21 a 26 de mayo de 2023, la Gordon Research Conference (GRC) "Viruses and Cells", que es el evento de mayor éxito de todos los que organiza la GRC, contando ya con 27 años de historia.

Las GRC están restringidas a una audiencia de máximo 200 asistentes cuyo cupo se alcanza con muchos meses de antelación a la fecha de celebración del congreso. El tamaño y el nivel de los asistentes –que pernoctan, desayunan, almuerzan y cenan juntos– hace que se trate de unas reuniones en las que se crea una gran interrelación entre congresistas, lo que deriva en el establecimiento de fructíferos *net-workings*.

Entre los asistentes se encontraban especialistas de primer nivel de todos los grupos de virus, así como de sus ciclos replicativos, hospedadores, interacciones con el sistema inmune y terapias en desarrollo. En las GRC tienen un lugar destacado sesiones enfocadas a estrategias para paliar aspectos de diferencias de género, raza o que afectan colectivos con reducida representación en la Ciencia. También hay actos destinados a investigadores jóvenes de cara a formar mentores e investigadores principales de proyectos.

La GRC de Castelldefels estuvo organizada por Britt Glaunsinger, de la Universidad de California, Berkeley (como *chair*), y Ana Fernández Sesma, de la Facultad de Medicina Icahn de Mount Sinai, Nueva York (como co-*chair*). La SEV participó como patrocinador del evento con una contribución económica. El éxito de la GRC de Castelldefels fue tal, que se acordó inmediatamente repetir el evento en el mismo lugar dentro de dos años y en la próxima edición actuará como *chair* Ana Fernández Sesma.

Las organizadoras del evento: Ana F. Sesma y Britt Glaunsinger (*Foto* suministrada por el autor).

La SEV en la World Society for Virology WSV2023

15 a 17 de junio de 2023
Riga, Letonia

La Sociedad Mundial de Virología (WSV) es una iniciativa global que une a virólogos de todo el mundo. Se estableció en 2017 con el fin de vincular a los virólogos en una sociedad oficial, sin restricciones por ingresos o ubicación física, para construir una red de expertos en países de ingresos bajos, medios y altos que ayudara a mejorar el campo de la virología.

La condición de miembro se proporciona sin cuota. En la actualidad hay asociados 1700 miembros de 90 países, y además participan como afiliados institutos, sociedades científicas nacionales y varias revistas de virología. Puesto que, en el mundo actual, la colaboración internacional y el acceso a recursos internacionales son esenciales para el futuro de todas las disciplinas científicas, entre los principales objetivos de la WSV se incluyen:

- Construir una red de colaboración intersectorial en virología.
- Ayudar a virólogos de todo el mundo a avanzar en sus carreras y optar a premios.
- Proporcionar recursos educativos gratuitos.
- Ayudar a los virólogos a obtener becas y puestos/trabajos.
- Proporcionar orientación y asistencia remota en caso de brotes.

Al reunir a virólogos que trabajan con virus animales y vegetales con aquellos que investigan virus humanos, se quiere facilitar y hacer avanzar la importante idea de *Una Salud*. Se debe promover la formación de generación de relevos a través de cursos y capacitaciones a los que puedan acceder personas de países con menos recursos, y crear redes para conocer las oportunidades de trabajo. Es importante proporcionar un foro relevante para brindar asesoramiento en línea para el manejo de brotes virales, difundir las últimas investigaciones y las consolidaciones de las investigaciones publicadas sobre virus de importancia humana, veterinaria y agrícola.

La WSV organiza conferencias bienales abiertas. La participación de muchos virólogos de países en desarrollo es de suma importancia para identificar y combatir tanto las devastadoras epidemias locales como las futuras amenazas pandémicas. El éxito de cada reunión depende en gran medida de donaciones de organizaciones. La primera conferencia, titulada "Tackling global viral epidemics", tuvo lugar en 2021 y transcurrió de forma *on line* en una plataforma virtual debido precisamente a la pandemia COVID-19. En este primer encuentro hubo 270 participantes de 49 países, con 140 ponencias.

Los días 15 a 17 de junio de 2023, la WSV celebró su segunda conferencia (WSV2023), esta vez de forma presencial, en la Universidad Stradina de Riga (Letonia), bajo el lema "ONE HEALTH - ONE WORLD - ONE VIROLOGY". El principal objetivo del encuentro fue presentar los últimos descubrimientos científicos de virólogos de todo el mundo y servir como foro para conectar a virólogos de diferentes campos de la virología humana, animal, vegetal y microbiana en un mundo pospandémico.

La SEV está asociada a la WSV desde el año 2022 y ha contribuido al encuentro de 2023 con su patrocinio y la presencia activa de dos socios.

En el comité organizador participó como vicepresidenta (por Europa) nuestra socia **Covadonga Alonso**, quien ya había intervenido como ponente en la conferencia de 2021. El programa científico elaborado para el WSV2023 incluyó simposios especiales sobre importantes amenazas pandémicas virales, así como sesiones sobre diferentes disciplinas de virología, incluidos *One Health*, virus humanos, animales, vegetales, fúngicos, arqueales y bacterianos, tanto de virología clínica/aplicada como ciencia básica.

Entre los 14 ponentes principales estuvo invitado **Luis Enjuanes**, quien intervino el tercer día con la conferencia titulada "SARS-CoV-2 derived RNA replicons as vaccine candidates", dentro de la sesión plenaria IX dedicada a la Intervención viral.

Puede accederse al programa y al libro de resúmenes de la conferencia WSV2023, pinchando en cada opción.

Resulta esencial contar con una red sólida de sociedades académicas para colaborar con los responsables de la formulación de políticas a fin de lograr una inversión mayor y continua en la investigación virológica en beneficio de la humanidad y la salud mundial. La WSV puede desempeñar un papel clave en este esfuerzo junto con las sociedades nacionales de virología.

[*Fuente*: WSV]

American Society for Virology (ASV) 42nd Annual Meeting

Athens, Georgia, EE. UU.
Del 24 al 28 de junio de 2023

Sergio Utrilla Trigo y Javier Ortego
sergio.utrilla@inia.csic.es
ortego@inia.csic.es
Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA)
Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA)
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
Valdeolmos, Madrid

El Congreso de la Sociedad Americana de Virología (ASV) es un evento anual de renombre internacional que reúne a expertos en virología de todo el mundo. En 2023, el congreso se celebró el pasado mes de junio en Athens, una ciudad situada en el nordeste del estado de Georgia, en Estados Unidos, conocida por su rica historia, su ambiente universitario y su animada escena musical. Athens cuenta con una arquitectura encantadora, con calles bordeadas de árboles y hermosas casas históricas.

Fotografía del acto inaugural del congreso.

Fotografías tomadas y cedidas por Javier Ortego

La ciudad tiene una gran cantidad de parques y espacios verdes, lo que brinda oportunidades para combinar ciencia y naturaleza.

El congreso de la ASV es un foro importante para el intercambio de conocimientos, avances científicos y discusiones colaborativas en el campo de la virología. En el evento participaron alrededor de 2000 virólogos, investigadores, profesionales de la salud, académicos y estudiantes. Durante el mismo, tuvieron la oportunidad de presentar sus últimos trabajos y descubrimientos, participar en sesiones científicas, asistir a conferencias magistrales y establecer redes de contactos con otros colegas virólogos.

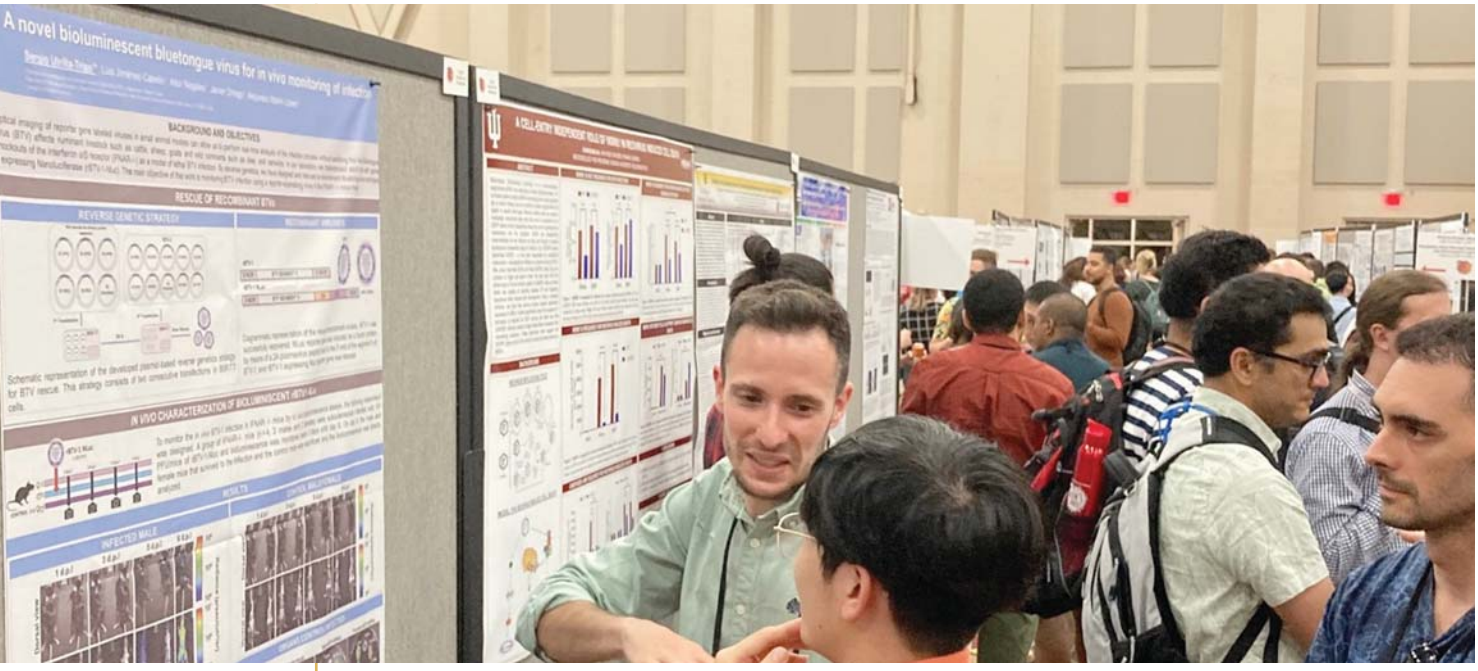
El programa del congreso abarcó una amplia gama de temas relacionados con la virología, incluyendo el estudio de diversos virus, sus mecanismos de replicación, patogénesis viral, interacciones huésped-virus, epidemiología, inmunología viral y estrategias terapéuticas. Es destacable la presencia que tuvieron los arbovirus emergentes y reemergentes tanto en las sesiones plenarias como en las paralelas.

En congreso abrió este año con la charla titulada "Making sense of viral sensing: beyond the STING", impartida por la científica española Ana Fernández-Sesma, miembro de la SEV y catedrática de Microbiología y Enfermedades Infecciosas en la Facultad de Medicina del Monte Sinaí de Nueva York, en la cual expuso los últimos avances obtenidos en su laboratorio relacionados con la modulación de la inmunidad innata frente a al virus dengue (DENV).

Ana Fernández-Sesma durante la conferencia plenaria titulada "Making sense of viral sensing: beyond the STING".

El congreso estaba estructurado de forma que cada mañana se comenzaba con sesiones plenarias dedicadas a distintos aspectos de la virología: "Understanding how viruses spread and evolve", "How do viruses cause disease?", "Viruses as variable and asymmetric machines" y "Virus host-interactions and discovery". Tras estas sesiones plenarias comenzaban las sesiones paralelas sobre campos más específicos: familias de virus, replicación viral, interacción virus-hospedador, vacunas.... Además, se incluyeron sesiones específicas sobre aspectos relacionados con la carrera científica en la industria, en la academia o comunicación científica. Por último, no podían faltar las sesiones de pósteres científicos, donde los investigadores pudieron mostrar y discutir sus proyectos de investigación en un ambiente interactivo. Este formato permite un intercambio de ideas más informal y facilita la colaboración entre científicos de diferentes instituciones.

Uno de los aspectos destacados del congreso de la ASV fue la utilización de la aplicación móvil Whova, mediante la cual los asistentes tuvimos acceso a un programa completo y detallado del evento, con información sobre todas las sesiones científicas, simposios, conferencias magistrales y presentaciones de los pósteres, lo que permitía



Sesión de pósteres.

no perderse ninguna sesión relevante. Además, la plataforma facilita a los asistentes crear perfiles individuales con su información de contacto, experiencia profesional y áreas de interés. Esta funcionalidad y la herramienta de mensajería interna fomentó la conectividad entre los participantes, posibilitando el establecimiento de relaciones profesionales, el intercambio de ideas y la discusión sobre los diferentes temas tratados en el congreso. Asimismo, los investigadores, a través de la aplicación, pudimos cargar y compartir los pósteres en formato digital promoviendo el debate científico y la retroalimentación constructiva.

De izquierda a derecha, Luis Jiménez Cabello, Javier Ortego, Alejandro Marín López y Sergio Utrilla Trigo, frente al cartel del próximo congreso, que se celebrara en Columbus, Ohio, del 24 al 28 de junio de 2024.

Además de la ciencia, el congreso también ofreció oportunidades para la participación en actividades y eventos sociales, destacando la cena del congreso que terminó con música en vivo, fomentándose así la interacción entre los asistentes en un ambiente festivo fuera del laboratorio y promoviendo el establecimiento de nuevas colaboraciones y amistades en el campo de la virología.

En resumen, el Congreso de la Sociedad Americana de Virología en 2023 resultó ser un evento emocionante y enriquecedor para los profesionales y entusiastas de la virología. Desde las sesiones científicas y las conferencias magistrales hasta las presentaciones de pósteres y las actividades sociales, el congreso ofreció una plataforma integral para compartir conocimientos, explorar nuevos avances y fortalecer la comunidad científica.

Se puede obtener información más detallada sobre el evento en este enlace.

Lenguajes naturales y comunicación en Biología

Barcelona, 29 de junio de 2023

Carlos R. Landa
carlosrl@ipb.csic.es
Jordi Gómez
jgomez@ipb.csic.es
Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra" (IPBLN)
Granada

El día 29 de junio de 2023 tuvo lugar, en la ciudad de Barcelona, el congreso titulado "Lenguajes naturales y comunicación en biología". La organización se llevó a cabo gracias a la colaboración de la Sociedad Catalana de Biología (SCB) y el programa LifeHUB del CSIC. Organizado por los doctores: Jordi Gómez, del Instituto de Parasitología y Biomedicina "Lopez-Neyra" (IBPLN-CSIC); Fernando Casares, del Centro para la Biología del Desarrollo (CABD-UPO-CSIC) y coordinador del LifeHUB.CSIC; Joan Roig, del Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB-CSIC) y coordinador de la sección de Biología Molecular de la SCB; Susana Guix y Silvia Bofill, de la Universidad de Barcelona y coordinadoras de la sección de Virología de la SCB. El programa de la reunión se puede consultar pinchando en la imagen que puede verse abajo..

El objetivo principal de la jornada era proporcionar una introducción en un campo nuevo para la mayoría de los biólogos: la semiótica y la biocomunicación. Para ello, se trabajó el significado de los términos, conceptos y contenidos básicos de la filosofía del lenguaje y de la teoría de la comunicación pragmática aplicada a la biología, como también el camino seguido en los diferentes niveles de la comunicación biológica. Así pues, en el congreso se reunieron expertos en diferentes áreas del lenguaje natural, la biocomunicación y científicos experimentales.

La jornada se dividió en cuatro sesiones.

La primera sesión se tituló "Términos básicos, conceptos y teorías de las interacciones mediadas por signos, y sus límites". Fue, sobre todo, informativa con respecto a los principales conceptos de la filosofía del lenguaje, la semiótica y la pragmática. También se expuso, a modo de ejemplo, cómo la biosemiótica encuentra un importante punto de apoyo en el concepto de *Umwelt*, propuesto por el filósofo y biólogo alemán, y padre de la etología, Jacob Johann von Uexküll. Se conectaron, por tanto, el campo teórico de los lenguajes naturales de los diferentes niveles de complejidad biológica con el de la experimentación molecular. También se contrastó la cuestión de la "mínima semiosis" con respecto a los fenómenos que se pueden describir completamente a nivel físicoquímico. Se exploró cómo la semiosis podría entenderse como inmanente a la vida en sus distintas formas, desde la "eusemiosis" hasta la "protosemiosis" de los seres vivos; atendiendo, también, a los aspectos "presemióticos" presentes en la biología molecular a través de la noción de "biología del código".

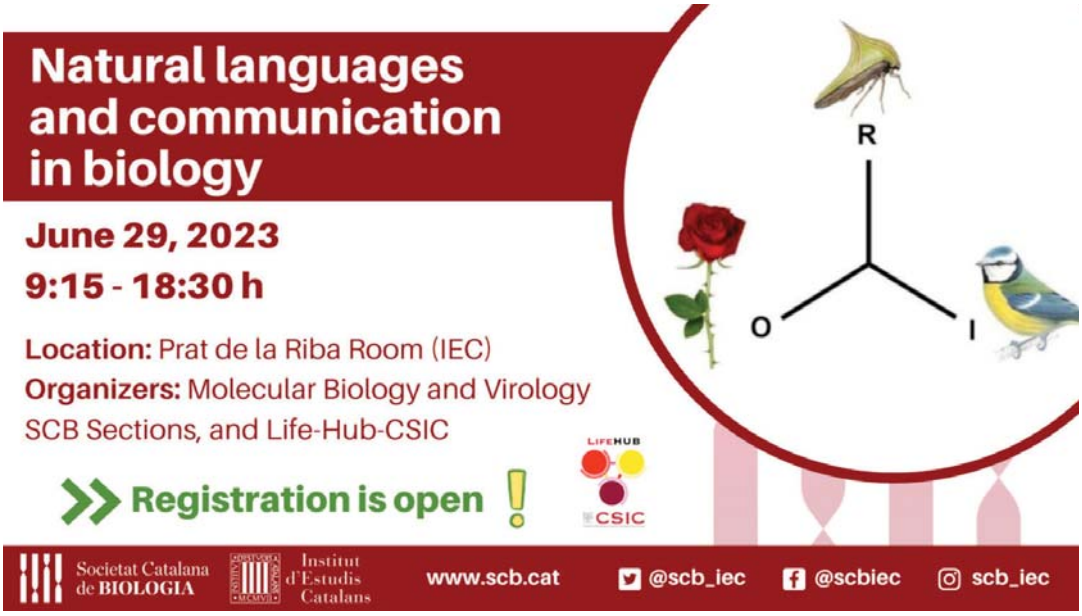
La segunda sesión se tituló "Conceptos del lenguaje y la comunicación aplicados a la biología". En ella se abordó el problema de la aplicación de los conceptos originalmente propios de la lingüística al ámbito

de la biología molecular. La dificultad de esta cuestión radicaba en la tensión habida entre la necesidad determinista a nivel fisicoquímico y las múltiples alternativas posibles presentes en los distintos procesos moleculares. En esta discusión se profundizó en la definición de "mínima semiosis". Concretamente, se trató el fenómeno de los agentes moleculares desde la óptica de "relaciones sociales", orientando la discusión en cómo los agentes virales integrados han tenido un papel clave en la evolución de los organismos superiores.

En la tercera sesión, titulada "Experimentos de biología tratados con conceptos del lenguaje y la comunicación", se consideraron trabajos centrados en el concepto de 'información biológica', atendiendo al modo de empleo y la recurrencia de los conceptos biosemióticos. Uno de ellos fue en relación al tipo de memoria que se almacena en las cuasiespecies de los virus de RNA, que puede favorecer la toma de decisiones frente a retos que ya habían sucedido en el pasado; otro sostenía la hipótesis de entender a los virus como signos, con lo que también se podrían entender como herramientas arqueológicas, en la búsqueda del sentido de señales de RNA arcaicas presentes en los mRNA del presente.

Por último, la cuarta sesión consistió en un debate general presidido por cinco investigadores del LifeHUB.CSIC y la SCB. Se plantearon preguntas sobre las principales cuestiones esbozadas en las sesiones anteriores, buscando la conexión y el entendimiento entre las distintas áreas presentadas. Recalcamos un amplio debate en relación al uso y adecuación de las metáforas en el discurso científico.

Agradecemos a la estructura interdisciplinaria del LifeHUB del CSIC (PIE 202120E047-Conexiones-Life) y a la SCB, el apoyo a esta reunión. Carlos R. Landa es estudiante de grado de Filosofía en la Universidad de Granada y disfruta de una beca del LifeHUB.CSIC en el Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra" (IPBLN) en Granada, donde Jordi Gómez es Investigador Científico del CSIC.



Fotografías suministradas por el autor

XVII CONGRESO NACIONAL DE VIROLOGÍA

Santiago de Compostela, del 2 al 5 de septiembre de 2024

Estimados compañeros:

Con sumo placer os anunciamos la celebración del XVII Congreso Nacional de Virología (XVII CNV), que tendrá lugar en Santiago de Compostela entre los días 2 y 5 de septiembre de 2024. El congreso se desarrollará en la Facultad de Medicina, situada en pleno casco histórico, a pocos metros de la Plaza del Obradoiro y la Catedral.

Es la segunda vez que Santiago acoge este congreso que estamos preparando con la misma ilusión que hace 26 años. El Comité Organizador, junto con el Comité Científico y la Junta Directiva de la Sociedad Española de Virología, estamos elaborando un programa que confiamos será atractivo para todos aquellos que nos dedicamos a esta disciplina. Hemos programado tres simposios (uno de ellos coorganizado con la Sociedad Portuguesa de Virología) y diferentes sesiones que abarcan los distintos campos en los que nuestra disciplina está representada, desde aspectos básicos a aplicados de virus humanos, animales y vegetales, incluyendo además temas de actualidad como cambio climático y epidemiología, salud global y la divulgación de la virología. Asimismo, contaremos con la presencia de varios virólogos extranjeros de reconocido prestigio.

Pretendemos que sean los jóvenes investigadores de la sociedad los protagonistas del mismo y os animamos a presentar vuestras comunicaciones y a participar activamente en este congreso. Para lograr estos objetivos sabemos que contamos con todos vosotros. Durante los próximos meses se irá mostrando toda la información actualizada en la página web del congreso.

Os esperamos en Santiago, una ciudad de acogida que, de seguro, os brindará las mejores oportunidades para tener un provechoso encuentro desde el punto de vista científico, y una agradable estancia disfrutando de los alicientes de nuestra localidad, conocidos, sin duda, por todos vosotros.

Antes de terminar quiero agradecer a los miembros del Comité Organizador y del Comité Científico del XVII CNV por su esfuerzo e ilusión en la preparación de este evento. Hago extensivo mi agradecimiento al presidente y a todos los miembros de la Junta Directiva de la SEV por el apoyo que nos están prestando.

Os esperamos en Santiago en septiembre de 2024.

Recibid un saludo cordial en nombre del Comité Organizador.

Jesús L. Romalde
Presidente del Comité Organizador

Departamento de Microbiología y Parasitología
Centro Interdisciplinar de Investigación en Tecnoloxías Ambientais (CRETUS)
CIBUS-Facultad de Biología
Universidade de Santiago de Compostela

XIII edición del Máster en Virología UCM (2022-23) patrocinado por la SEV

Isabel Simarro Fernández
simarro@vet.ucm.es

Director del Máster en Virología
Catedrático Departamento Sanidad Animal
Facultad de Veterinaria
Universidad Complutense de Madrid (UCM)

En el curso académico 2022-23 se ha desarrollado la XIII edición del Máster en Virología (MV) patrocinado por la SEV. Ha contado con 32 alumnos, más un alumno del curso 2021-22 que cursó únicamente algunas asignaturas obligatorias el año anterior. **Las universidades nacionales de origen** y el **número de alumnos de cada** una fueron: Universidad de Extremadura (1 alumno), Universidad de León (1), Universidad de Santiago de Compostela (1), Universidad de Castilla-La Mancha (1), Universidad Francisco de Vitoria (1), Universidad Politécnica de Valencia (1), Universidad del País Vasco/Herriko Unibertsitatea (2), Universidad de Alcalá de Henares (2), Universidad de Oviedo (2), Universidad Autónoma de Barcelona (3) y Universidad Complutense de Madrid (10). Las **universidades internacionales de origen y el número de alumnos** respectivo fueron: Universidad de Florida Central, EE. UU. (1), Pontificia Universidad Católica Argentina Santa María de los Buenos Aires (1), Universidad Nacional de Guinea Ecuatorial, Bata (1), Universidad de San Carlos de Guatemala (1), Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú (1) y Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito (2). El origen de los estudios cursados por los estudiantes muestra una amplia distribución geográfica y en consecuencia el interés que suscita este máster.

El grado de titulación mayoritario de los alumnos fue **Biología** (**14**/32; 44 %), aunque también hemos contado con **Biotecnología** (**4**/32; 13 %), **Microbiología** (**3**/32; 9 %), **Bioquímica-y-Biología Molecular** (**3**/32; 9 %), **Medicina** (**3**/32; 9 %), **Veterinaria** (**2**/32; 6 %), **Laboratorio Clínico Anatomía Patológica** (**1**/32; 3 %), **Químicas** (**1**/32; 3 %) y **Ciencias Biomédicas-y-Biotecnología** (**1**/32; 3 %).

(*Fotos* cortesía de la Facultad de Veterinaria, UCM).

Vista de la mesa presidencial y el auditorio durante el acto de graduación en la Facultad de Veterinaria, UCM.

Todos los alumnos finalizaron el curso con buenas calificaciones habiendo realizado sus prácticas y TFM en centros y laboratorios de elevada calidad, bajo la dirección mayoritaria de miembros de la SEV, patrocinador del MV. Entre los centros que han colaborado este año se encuentran: **CNM-ISCIII** (8 alumnos), **CISA-INIA-CSIC** (5), **INIA-Biotecnología-CSIC** (4), Centro Biotecnología y Genómica de Plantas **(CBGP)-INIA UPM** (3), **CNB** (3), **Hospital U. Ramón y Cajal-IRIYCIS** (2), Instituto de Ciencias Agrarias **ICA-CSIC** (2), **FIBHGM-Hospital General U. Gregorio Marañón** (1), Universidad del País Vasco-Facultad de Ciencia y Tecnología **UPV** (1) y Facultad de Veterinaria **UCM** (1).

Mesa presidencial: Luis Menéndez Arias.

Se ha celebrado un solemne acto de graduación, donde se ha contado con la intervención de las autoridades académicas, decana y vicedecana de Postgrado, las directoras –saliente (Isabel Simarro) y entrante (Cinta Prieto)– del MV, y Luis Menéndez Arias en representación de los coordinadores de asignaturas y de la SEV; por último, actuaron los dos delegados de alumnos haciendo una simpática reseña del curso y elogio de la calidad del MV. Se impuso la beca y se hizo entrega de un recuerdo conmemorativo del MV a todos los alumnos y al profesor invitado. Además, se agradeció y reconoció la labor de Isabel Simarro como coordinadora del máster durante siete años.

Mesa presidencial: Cinta Prieto (nueva coordinadora del máster).

María Lorenzo, en representación de los coordinadores, hace entrega de un recuerdo conmemorativo a Isabel Simarro, en reconocimiento de sus años de coordinación del máster.

Durante este curso hemos participado en el *ranking* del diario *El Mundo* sobre los 250 másteres de mayor calidad en 2022-23 en España, quedando entre los cinco primeros (4º) de los *Especializados*, dentro de la categoría de Ciencias de la Salud.

Desde aquí nuestra más sincera felicitación y agradecimiento a todos los participantes.

Alumnos de la XIII promoción del máster.

Alumnos con las autoridades académicas, coordinadoras del máster y varios de los coordinadores de asignaturas.

Nuevo Máster en Virología por la Universitat de València

Rafael Sanjuán Verdeguer
rafael.sanjuan@uv.es

Codirector del Máster en Virología
Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I²SysBio) y Departamento de Genética
Universitat de València

(Imágenes y fotos, cortesía del autor, UV).

Durante el curso académico 2022-23 ha tenido lugar la primera edición del Máster Oficial en Virología por la Universitat de València (MVUV), el cual ha contado con 19 alumnos provenientes de la Comunitat Valenciana, así como de las universidades de Santiago de Compostela, León, Murcia, Guadalajara, o La Habana, entre otras. Los grados de acceso de los estudiantes han sido diversos, incluyendo Biología, Biotecnología, Bioquímica y Ciencias Biomédicas, Medicina, Enfermería o Ciencias Ambientales.

El MVUV ofrece un enfoque generalista e integrativo y va dirigido a estudiantes interesados en diferentes aspectos de la virología, desde la investigación básica hasta aplicaciones en salud y biotecnología. El profesorado incluye decenas de expertos invitados, nacionales e internacionales, así como emprendedores de sectores como la ganadería, la agricultura y la biomedicina.

El componente práctico es hoy en día una parte esencial de la virología tanto en lo relativo a la experimentación como a la bioinformática. Por ello, el MVUV se imparte de forma exclusivamente presencial y más del 50 % de la docencia es de carácter práctico, contando con un extenso TFM. El máster se estructura en ocho asignaturas diseñadas para conseguir una coherencia docente y coordinadas por profesorado propio, el cual imparte una proporción sustancial de los contenidos, guía al alumnado y le proporciona un calendario detallado de actividades.

Durante el primer cuatrimestre, se imparten Virología General, Virología Médica, Virología Aplicada, Métodos en Virología, Virosfera, e Interacción Virus-Hospedador. De esta manera, los alumnos reciben una formación amplia en diferentes aspectos de la virología, que incluyen aproximaciones moleculares, biotecnológicas, bioinformáticas, clínicas y ecológicas, entre otras.

Cartel del I Congreso del MVUV organizado por los estudiantes y foto del grupo (*Foto* facilitada por el autor).

A principios del segundo cuatrimestre, los propios alumnos, junto con el profesorado, organizan un pequeño congreso que forma parte de la asignatura de Jornadas y Seminarios en Virología, aprendiendo así habilidades clave para la comunicación de la ciencia.

El resto del cuatrimestre se centra en un TFM de 30 créditos. La Comunitat

Valenciana posee una notable tradición en virología y cuenta con numerosos centros y grupos de investigación punteros capaces de ofertar TFM. Así, este año, los TFM se han realizado no sólo en grupos de investigación de la Universitat de València, sino también en centros colaboradores del CSIC (I²SysBio, IBV), hospitales (La Fe, Hospital General de València) y empresas (CECAV). Estos han abarcado temas muy diversos, desde la terapia de fagos hasta el uso de anelovirus como marcadores inmunológicos en pacientes trasplantados, pasando por las interacciones viroide-planta, el análisis bioinformático de proteínas de virus emergentes, o el uso de los virus como vehículos de fármacos, entre otros.

mvirologia@uv.es
@mastervirologia
www.uv.es/muvirologia

La primera edición del MVUV ha sido todo un éxito a tenor de las calificaciones obtenidas por el alumnado, así como su grado de motivación y participación. Además, el MVUV ha recibido excelentes evaluaciones en las encuestas de satisfacción realizadas por parte de los estudiantes y el propio profesorado.

VI Edición Curso de "Virus Emergentes" en la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED)

Mónica Morales Camarzana
mmorales@ccia.uned.es

Raquel Martín Folgar
mfolgar@ccia.uned.es

Grupo de Biología y Toxicología Ambiental
Facultad de Ciencias. UNED

Como cada año, la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) ha impartido el curso del Programa de Posgrado de "Virus emergentes (VI edición)", de 20 créditos ECTS (500 horas). El curso tuvo una duración de seis meses, desde el 3 de diciembre de 2022 hasta el 31 de mayo de 2023.

Los objetivos principales del curso de "Virus emergentes" fueron los siguientes:

- Aprender las nociones más relevantes sobre los virus emergentes y reemergentes que se conocen actualmente.
- Estudiar la composición de los virus, los factores implicados en su aparición, sus mecanismos de transmisión y las herramientas biotecnológicas que se desarrollan para combatirlos.
- Profundizar en el estudio de los virus emergentes zoonóticos más peligrosos para el hombre y aprender cómo se diagnostican en el laboratorio las enfermedades causadas por los mismos.
- Conocer las vacunas y las terapias antivirales que existen para hacer frente a estos patógenos.
- Conocer las técnicas y los equipos necesarios para prevenir la exposición del personal, del área de laboratorio y del medio ambiente, a agentes potencialmente infecciosos o biopeligrosos.

- Saber aplicar los conocimientos teóricos adquiridos para realizar diferentes ejercicios y supuestos prácticos no presenciales, propuestos por el equipo docente, con la ayuda del material proporcionado en el curso y complementado con la búsqueda de información por parte del alumno en artículos de divulgación científica.

El equipo docente proporciona al estudiante los temas de estudio y el material necesario a través del curso virtual. Durante este curso se realizan una serie de tareas obligatorias, que se proponen a través de la plataforma del curso virtual, al que se puede acceder con las claves de acceso que se le proporcionan al estudiante cuando se matricula a través del campus docente de la UNED. Al final del curso realiza un examen tipo test, igualmente *on line*.

Imágenes realizadas y cedidas por "Virus emergentes" UNED.

Este curso cuenta con colaboradores expertos en el área de la virología y de la bioseguridad, procedentes del Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA), que han impartido videoclases sobre temas relacionados con el programa del curso y colaboraron en el desarrollo del temario, completando así la información ofrecida a los estudiantes:

Colaboradores externos:

- Dr. Juan Bárcena del Riego,
- Dra. Esther Blanco Lavilla,
- Dr. Alejandro Brun Torres,

Investigadores titulares del Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA).

- Dr. Gonzalo Pascual Álvarez

Director Técnico y de Bioseguridad. Instituto de Salud Carlos III. Campus de Majadahonda.

En el curso académico 2023-24 se impartirá la VII Edición del curso de "Virus emergentes" desde el 5 de diciembre de 2023 al 31 de mayo de 2024, y contaremos con la colaboración de nuevos expertos en el tema. Para cualquier cuestión pueden contactar con Raquel Martín Folgar o Mónica Morales Camarzana, ambas profesoras titulares en Biología Celular de la UNED y directoras del curso.

Nuevo Máster en Bioseguridad según la norma UNE-CWA 16335:2014 de la UNED (I edición)

Mónica Morales Camarzana
mmorales@ccia.uned.es

Raquel Martín Folgar
mfolgar@ccia.uned.es

Grupo de Biología y Toxicología Ambiental
Facultad de Ciencias. UNED

En el curso 2022-23, la UNED ha implantado un nuevo Máster en Bioseguridad según la norma UNE-CWA 16335:2014.

Este máster es un título propio de la UNED de 60 ECTS que se está impartiendo desde el 15 de diciembre de 2022 y hasta el 15 de diciembre de 2023.

Imágenes realizadas y cedidas al equipo docente del Máster en Bioseguridad.

En esta página web del Programa de Postgrado de la UNED se dispone toda la información sobre el Máster en Bioseguridad.

A través de este Programa se plantea desarrollar una formación actualizada, sistemática, activa y útil para la práctica profesional e investigadora en diferentes contextos de la **bioseguridad**.

El máster tiene como finalidad una formación completa en bioseguridad, biocontención y biocustodia específica, que persigue alcanzar las competencias atribuibles al especialista en bioseguridad atendiendo las líneas de conocimiento establecidas por la norma UNE-CWA 16335:2014, necesarias para el desarrollo de una actividad profesional en el ámbito nacional e internacional, y que son actualmente requeridas por cada vez más centros, instituciones y organismos, tanto públicos como privados.

Los objetivos fundamentales son:

- Conocer los principales grupos taxonómicos de agentes biológicos;
- Conocer los factores significativos que contribuyen a su capacidad para causar enfermedad;
- Conocer las toxinas biológicas;
- Entender la tecnología de la modificación genética y describir los posibles riesgos para los trabajadores y para el medio ambiente;
- Comprender los riesgos asociados al uso de material biológico y ser consciente de otros peligros en el lugar de trabajo;
- Conocer las posibles infecciones profesionales que han conducido al desarrollo de las actuales prácticas de bioseguridad;
- Comprender la importancia de la vigilancia de la salud como algo relevante para la manipulación segura del material biológico;
- Entender el concepto de bioseguridad y los detalles de los distintos tipos de contención y sus limitaciones;
- Saber realizar la evaluación de riesgos de una determinada situación, y decidir las medidas de prevención;
- Entender el riesgo ambiental asociado al trabajo con material biológico;
- Aprender a diseñar medidas adecuadas para prevenir el escape de material biológico al medio ambiente;

- Identificar los aspectos de diseño y construcción de las instalaciones que sean necesarias para la gestión del riesgo biológico, establecidos en el proceso de evaluación del riesgo, incluyendo aspectos de seguridad física;
- Identificar y describir aspectos de bioseguridad y bioprotección en el mantenimiento preventivo y correctivo, en las operaciones y en la clausura de instalaciones;
- Entender las implicaciones en bioseguridad y bioprotección del equipamiento de la instalación y de asesorar en su elección, uso correcto, instalación, validación, certificación y mantenimiento;
- Entender y aplicar las técnicas microbiológicas apropiadas para mantener un ambiente de trabajo seguro;
- Conocer los EPI requeridos en una situación determinada;
- Conocer los métodos de desinfección, descontaminación y esterilización;
- Ser capaz de desarrollar un plan de gestión de residuos biológicos, incluyendo validación y verificación;
- Ser capaz de desarrollar un plan de preparación y respuesta ante emergencias y asesorar sobre su implementación;
- Saber comunicar la importancia de implementar y mantener las medidas de seguridad física;
- Tener conocimientos para impartir y validar un programa interno de formación en bioseguridad y bioprotección adaptado a diferentes públicos;
- Adquirir la capacidad de transmitir los conocimientos necesarios a una audiencia que incluya a personal de todos los niveles;
- Ser capaz de realizar auditorías e inspecciones de bioseguridad y bioprotección;
- Ser capaz de identificar y entender la necesidad de aplicar las legislaciones y las guías sobre el transporte, importación y exportación segura y protegida del material biológico, correcto embalaje, etiquetado, medios de transporte;
- Conocer los aspectos de bioética en todo el proceso de bioseguridad;
- Adquirir capacidad de estudio, de autoaprendizaje, de organización y de decisión;

En este máster participarán más de 25 profesores de toda España, especialistas en diferentes temas de Bioseguridad y Biocontención, con dilatada experiencia y reconocimiento, que desarrollan su actividad profesional en diferentes universidades, investigación y diagnóstico, laboratorios de producción, instalaciones biocontenidas, empresas de ingeniería de diseño, construcción, comisionamiento y validación, empresas de servicios técnico-científicos, empresas de gestión de empaquetado y envíos de muestras peligrosas, centros de investigación en sanidad humana, animal y vegetal, y centros hospitalarios de riesgo, entre otros.

La UNED y su profesorado han generado un contenido robusto y actual, con la pretensión de ofrecer el marco formativo universitario más avanzado y potente que existe en la actualidad, tanto en el ámbito nacional como su extensión a los países americanos de habla hispana, indispensable para conocer y aplicar soluciones de biocontención a nuevas instalaciones y a las existentes.

Katalin Karikó y Drew Weissman, Premio Nobel 2023 en Fisiología o Medicina

La Real Academia de Ciencias de Suecia, la Academia de Suecia, la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska y el Comité Nobel entregan anualmente los premios Nobel, los más importantes y de mayor reconocimiento a nivel mundial, que premian, en varias categorías, la investigación, la trayectoria y el interés por el conocimiento.

El pasado lunes 2 de octubre fue otorgado, por la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska, el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2023, conjuntamente, a la bioquímica de origen húngaro, **Katalin Karikó**, y al inmunólogo estadounidense, **Drew Weissman**,

> **"por sus descubrimientos sobre modificaciones de bases de nucleósidos que permitieron el desarrollo de vacunas de ARNm eficaces contra la COVID-19".**

Su investigación básica sentó las bases esenciales que permitieron el uso del ARNm como plataforma de vacunas dirigidas a la prevención de enfermedades infecciosas, incluida la COVID-19; un método seguro y eficaz que hizo posible desarrollarlas y fabricarlas a una velocidad sin precedentes en medio de una pandemia global.

Karikó (Szolnok, Hungría, 1955) y Weissman (Lexington, EE. UU., 1959) idearon una manera de permitir que el ARNm evadiera la respuesta del sistema inmunológico alterando uno de sus nucleótidos. La versión modificada del ARNm podría introducirse de forma segura en una célula huésped y dirigir la síntesis de la proteína codificada. Para solucionar el problema de estabilidad, encontraron una manera de empaquetar la molécula de ARNm dentro de una nanopartícula lipídica para protegerla y preservarla hasta que llegara a su destino final dentro de una célula. Estos avances fundamentales, realizados varios años antes de que se oyera hablar de la COVID-19, formaron la base de las vacunas revolucionarias fabricadas por Pfizer-BioNTech y Moderna. Cuando el SARS-CoV-2 sorprendió al mundo, las herramientas científicas ya estaban disponibles para crear rápidamente una vacuna notablemente eficaz que, de forma lenta pero segura, está permitiendo a la humanidad afrontar esta enfermedad mortal.

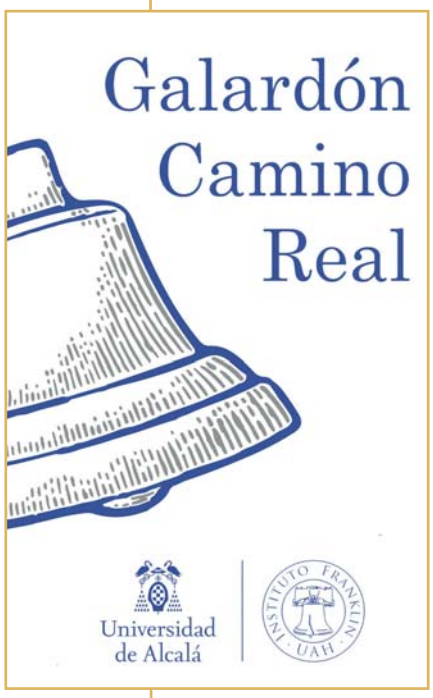
Katalin Karikó y Drew Weissman, en 2022, al recibir las medallas Benjamin Franklin en la categoría de Ciencias de la Vida (16 junio 2022; CC BY 4.0 DEED).

El trabajo pionero, tenaz y decidido de Karikó y Weissman también ha abierto una nueva gama de posibilidades interesantes para combatir el sida, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares mediante la aplicación y el mayor desarrollo de la tecnología de ARNm.

Katalin Karikó es ahora vicepresidenta senior de BioNTech, y Drew Weissman sigue siendo profesor de Medicina en la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania.

[*Fuente*: NobelPrize.org]

Ana Fernández-Sesma, VI Galardón Camino Real



En el Paraninfo de la Universidad de Alcalá de Henares (UAH), tuvo lugar, el pasado 13 de julio de 2023, la entrega del Galardón Camino Real, otorgado por el Instituto Franklin de la Universidad de Alcalá a la investigadora y viróloga Ana Fernández-Sesma, miembro de la Sociedad Española de Virología.

Este galardón se instauró en 2012 coincidiendo con el 25 aniversario de la creación del Instituto Franklin-UAH (1987) y como reivindicación y reconocimiento actual de la histórica presencia española en Estados Unidos desde la llegada de Ponce de León a la Florida en 1513. Quienes reciben este galardón transmiten actualmente los valores y la cultura española en el ámbito norteamericano.

Se otorga este año a **Ana Fernández-Sesma Cordón** por el desarrollo de su labor científica en la Escuela Icahn de Medicina del Monte Sinaí en Nueva York (ISMMS) desde 1991, y por su posición como referente mundial para estudios relativos a patógenos causantes de enfermedades infecciosas.

Sus sobresalientes investigaciones en el ámbito de la virología e inmunología han contribuido de forma significativa al desarrollo de eficaces terapias para el control y modulación de la inmunidad innata frente a virus como los del dengue (DENV) y la gripe aviar (IAV), utilizando sistemas humanos primarios tales como las células dendríticas y macrófagos, entre otros estudios con el HIV, el virus del Zika y el SARS-CoV-2. Ana Fernández-Sesma pertenece como miembro a la Academia Estadounidense de Microbiología, es presidenta del HIPC (Human Immunology Project Consortium) y forma parte del Consejo Asesor del NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases).

También resulta ejemplar y encomiable su labor docente, liderando uno de los más prestigiosos y reputados equipos de investigación en el campo de la microbiología, por lo que fue nombrada en el 2013 "Mejor mentora de becarios de postdoctorado" y merecedora del "Premio a la Excelencia Docente del Instituto de Educación Médica Icahn Mount Sinaí".

(*Foto*: AFSWiki2020; 8 de septiembre de 2016; CC BY-SA 4.0)

La Dra. Fernández-Sesma es exalumna de Icahn Mount Sinai, donde obtuvo el doctorado en Ciencias Biomédicas y el máster en Ciencias Biomédicas en la Escuela de Posgrado de Ciencias Biomédicas, y exalumna honoraria de la Universidad de Salamanca. Actualmente es miembro del Consejo externo del Instituto de

Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). En 2022 fue reconocida como una de las 100 mujeres más influyentes de España por la lista Forbes, en la que se incluye también a otra viróloga de la SEV, Margarita del Val.

Fue el rey Felipe VI quien le hizo entrega del premio en un acto al que asistieron: la alcaldesa de Alcalá de Henares, Judith Piquet; el ministro de Sanidad, José Manuel Miñones; el rector de la Universidad de Alcalá, José Vicente Saz; el consejero de Educación, Ciencia y Universidades de la Comunidad de Madrid, Emilio Viciana; además de otros concejales de la Corporación Municipal y miembros de la familia Fernández-Sesma. Puede verse el acto completo en el enlace de YouTube UAH.

"Este es un galardón con gran significado para mí tanto como científica, como española y americana, y como mujer", dijo Ana Fernández Sesma en el inicio de su discurso tras recibir el premio. "La ciencia es internacional, pero creo que la realizada por españoles en EE. UU. es también marca España". El rey ensalzó a la galardonada y al Instituto Franklin-UAH, trasmitiéndoles su enhorabuena. Y para cerrar el solemne acto, el coro de la Universidad entonó el *Gaudeamus igitur*.

Damos nuestra más sincera enhorabuena a Ana Fernández-Sesma, por su labor y el premio conseguido.

El nombre "Camino Real" hace referencia a las vías utilizadas por los españoles para llegar a los territorios que forman parte actualmente de los Estados Unidos. El Camino Real de Tierra Adentro comunicaba a lo largo de 2500 km la Ciudad de México y la de Santa Fe, en Nuevo México, y el Camino Real de California (originariamente la ruta de Anza), 1000 km a lo largo de la costa, unía las misiones que establecieron los padres franciscanos en la Baja y la Alta California.

Desde sus comienzos en el siglo XV hasta principios del siglo XIX, la ruta de California llegó a conectar 21 misiones y pasó a denominarse El Camino Real.

Si la cultura europea llegó a España a través del Camino de Santiago, la cultura española llegó a los actuales Estados Unidos a través del Camino Real. En 2010 la UNESCO lo declaró Patrimonio Histórico de la Humanidad.

Fueron galardonados en anteriores ediciones: Rafael Nadal (2022), Antonio Banderas (2017), Pau Gasol (2015), Valentín Fuster (2013) y Plácido Domingo (2012).

Estatuilla del Galardón Camino Real del Instituto Franklin-UAH, obra del escultor navarro Carlos Ciriza (*Foto*: Raimundo Pastor, 2017; CC BY-SA 4.0)

La campana que se entrega a los galardonados es un reconocimiento y homenaje a este símbolo cargado de historia. A finales del siglo XIX, siendo ya California un estado de la Unión, algunos de los trayectos de este Camino Real fueron jalonados por campanas. El mástil utilizado para su colocación simulaba el cayado que utilizaban los fundadores padres franciscanos. En la actualidad, hay colocadas 450 campanas a lo largo del histórico Camino Real de California.

[*Fuente*: UAH]

Luis Enjuanes Sánchez, Premio Nacional de Investigación 2023 en el área de Medicina y Ciencias de la Salud

Los Premios Nacionales de Investigación (PNI) reconocen el mérito de aquellos investigadores de nacionalidad española que estén realizando una labor destacada en campos científicos de relevancia internacional y que contribuyan de forma significativa al avance del conocimiento científico y al progreso de la Humanidad.

Premios Nacionales de **Investigación**

Fueron creados en 1982 con la convocatoria del Premio Nacional de Investigación "Santiago Ramón y Cajal" y posteriormente se han ido creando otras categorías. En la actualidad existen 10 modalidades, que se corresponden con los siguientes ámbitos del conocimiento:

"Santiago Ramón y Cajal" Biología	**"Ramón Menéndez Pidal"** Humanidades
"Leonardo Torres Quevedo" Ingenierías	**"Gregorio Marañón"** Medicina
"Enrique Moles" Ciencia y Tecnología Químicas	**"Alejandro Malaspina"** Ciencias y Tecnologías de los Recursos Naturales
"Julio Rey Pastor", Matemáticas y Tecnologías de la Información	**"Juan de la Cierva"** Transferencia de Tecnología y las Comunicaciones
"Blas Cabrera" Ciencias Físicas, de los Materiales y de la Tierra	**"Pascual Madoz"** Derecho y Ciencias Económicas y Sociales

La concesión de los PNI se realiza mediante un procedimiento de concurrencia competitiva, conforme a los principios de publicidad, transparencia, objetividad, igualdad y no discriminación. Las candidaturas solo pueden ser presentadas por aquellas instituciones o personas que se determinen en cada convocatoria, no siendo posible la presentación por las propias personas candidatas. Las personas candidatas deberán haber realizado en España una parte significativa de su carrera investigadora y estar desarrollando una labor relevante y reconocida internacionalmente en el momento de la presentación de sus candidaturas.

Luis Enjuanes Sánchez ha recibido el Premio Nacional de Investigación 2023 "Gregorio Marañón", en el área de Medicina, por la excelencia y repercusión de su trabajo, que le convierte en un referente en el campo de la virología por sus contribuciones al conocimiento de la replicación y transcripción del coronavirus, así como por su investigación en el área de las vacunas.

Es profesor vinculado ad *honorem* de Virología y director del laboratorio de coronavirus en el Centro Nacional de Biotecnología del CSIC, en Madrid. Pertenece a la Sociedad Española de Virología (SEV) desde sus inicios, donde ha sido nombrado Virólogo Senior Distinguido; es académico electo de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España (RAC) desde 2022, y académico de la Academia Norteamericana de Microbiología. Asimismo, es Expert Consultant de los National Institutes of Health y de la Organización Mundial de la Salud, y ha sido editor jefe de *Virus Research*. Ha publicado más de 235 artículos en revistas internacionales y 58 capítulos de libros.

Luis Enjuanes en 2022, durante la mesa redonda "La expedición Balmis. Primer modelo de lucha global contra las pandemias" (Casa de América, Madrid, 9 de junio; CC BY 4.0 DEED).

Entre los numerosos premios y reconocimientos recibidos por Luis Enjuanes en los últimos años, destacamos estos dos obtenidos en 2022, que no se incluyeron en el anterior número de la revista:

- el IX Premio Nacional de Biotecnología 2022, coordinado desde el Instituto Superior de Derecho y Economía (ISDE), donde el jurado destacó su carrera científica, su relación con el sector de la biotecnología y su papel en la creciente relevancia de la ciencia española y su implicación en el desarrollo de vacunas contra la COVID-19. En anteriores ediciones fueron premiados: María Blasco; José Luis García López, José María Fernández Sousa-Faro, Regina Revilla, Rosario Cospedal, Cristina Garmendia y Francisco Martínez Mojica.

- y el XXXII Premios Gredos 2022 de Guisando, un galardón que nació para reconocer la profesionalidad y el carácter humanitario de los galardonados provinciales y nacionales, y de todos los ámbitos de la sociedad, con el objetivo de promocionar el turismo de Guisando, Gredos, el Valle del Tiétar y Ávila.

Nuestra enhorabuena al premiado por todos estos nuevos y merecidos reconocimientos.

[*Fuente*: MCIN, CNB-CSIC, ISDE, premios Gredos de Guisando]

Pilar Domingo Calap, XIV Premio Dependencia y Sociedad; Margarita del Val, Premio AlumniUAM 2023

Destacamos a continuación a dos socias de la SEV que han recibido sendos premios en este año 2023.

Los premios Dependencia y Sociedad de la Fundación Caser tienen como objetivo "alentar y reconocer la labor de personas y entidades comprometidas con la atención integral y la mejora de la calidad de vida de las personas en situación de dependencia y/o con discapacidad y sus familias, lo cual contribuye al mismo tiempo a su integración y participación en la sociedad, con especial atención a las personas mayores". En su XIV edición de este año 2023, y en la categoría I+D+i, el premio ha recaído en la socia de la SEV, **Pilar Domingo Calap**, por su proyecto "Aislamiento y caracterización de nuevos fagos contra *Mycobacterium abscessus* multirresistentes como terapia alternativa a los antibióticos en personas con fibrosis quística".

La premiada es investigadora Ramón y Cajal en el Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I2SysBio), centro mixto de la Universitat de València (UV) y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), y también investigadora principal del grupo de Virología Ambiental y Biomédica de la UV.

En sus propias palabras, el proyecto premiado "es un paso adelante en el uso de la fagoterapia en España, especialmente en un colectivo tan vulnerable a infecciones bacterianas como son las personas con fibrosis quísticas". La investigación en fagoterapia podría dar en los próximos años múltiples soluciones no solo a infecciones en humanos derivadas de estas bacterias, sino también en plantas, como el caso de la *Xylella fastidiosa*, cuya infección ha obligado a arrancar millones de olivos o almendros, entre otros.

Puede encontrarse en este número de nuestra revista una revisión sobre los fagos como herramientas biomédicas en la lucha contra bacterias resistentes, escrita por Pilar Domingo Calap, quien recibió en 2022 el Premio Viróloga Junior SEV durante el XVI Congreso Nacional de Virología, celebrado en Málaga.

Compartimos también el fallo de los Premios AlumniUAM de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) de este año 2023, donde el jurado, en el ámbito de Ciencia, Tecnología y Ciencias de la Salud, ha elegido a la viróloga **Margarita del Val Latorre**, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBSMO-UAM/CSIC). Estos premios se entregan anualmente en reconocimiento a la trayectoria profesional tanto de los titulados de la UAM como a la labor de aquellas personas físicas o jurídicas que hayan contribuido de forma significativa al desarrollo y proyección de esta Universidad.

Nuestra compañera, socia de la SEV y exalumna de la UAM, que trabaja investigando sobre la respuesta inmune frente a patógenos en modelos animales de infección y vacunación, es un referente en cuanto a la divulgación y difusión en todos los medios de comunicación y ámbitos, del conocimiento alrededor del virus SARS-CoV-2, de la pandemia de coronavirus y del desarrollo de las vacunas contra este virus. Es miembro de la Real Academia Nacional de Farmacia y del Comité Experto Asesor en Vacunas de la Comunidad de Madrid y coordinadora de la Plataforma Salud Global del CSIC.

Enhorabuena a ambas por sus respectivos galardones.

[*Fuente*: UV, UAM]

Introducción

El descubrimiento de los fagos, los virus que infectan a las bacterias, hizo experimentar a uno de sus descubridores, Felix d'Herelle, "uno de esos momentos de intensa emoción que compensan al investigador de todas sus penas". A juzgar por lo que cuentan de los fagos y, sobre todo, cómo lo cuentan, estoy convencido de que las autoras de estas tres magnificas revisiones habrán experimentado alguna sensación parecida a la de d'Herelle en sus investigaciones sobre estos intrigantes virus.

El estudio del ciclo de infección de los fagos posibilitó la revolución de la biología molecular del siglo XX. Desde la demostración por parte de Alfred Hershey y Marta Chase de que el ADN es el portador de la información hereditaria en su icónico experimento de la "batidora", así como los descubrimientos de enzimas sintetizadoras o modificadoras de ADN o ARN, o más recientemente, el sistema CRISPR-Cas usado por las bacterias como defensa frente a estos virus, hemos asistido a una exuberante oferta biotecnológica que nos han proporcionado los fagos durante muchísimos años. Y, sin embargo, y haciendo un paralelismo con su ciclo biológico, han sufrido un inexplicable periodo de latencia en relación a su estudio e interés que solo ha sido reactivado por circunstancias ambientales adversas que, en este caso, se han concretado en el agotamiento de los antibióticos como herramientas inacabables e infalibles de las principales enfermedades de origen bacteriano.

D'Herelle estaba convencido de los efectos terapéuticos de los fagos y de que había encontrado la "bala mágica" que podía atacar selectivamente las infecciones bacterianas sin provocar efectos secundarios. En 1919, él y sus colegas, tras haber ingerido previamente grandes cantidades de un cultivo bacteriano y haber comprobado su inocuidad, lo administraron a un niño de 12 años aquejado de una disentería grave. El muchacho se recuperó y d'Herelle promovió su uso durante los años siguientes. Sin embargo, poco tiempo después, la Asociación Médica Americana criticó efusivamente esta práctica lo que, unido al descubrimiento y producción a gran escala de la penicilina en los años siguientes, la hizo desaparecer completamente del mundo occidental. Hoy asistimos, no tanto por azar si no por necesidad, a un exponencial interés en el estudio, no solo del modo de acción si no de su uso terapéutico en diferentes campos de aplicación. Una buena muestra de ello es la investigación pionera que llevan a cabo los tres grupos que lideran las autoras de estas revisiones.

En la primera revisión, **Lucía Fernández** *et al.*, del grupo DiarySafe del IPLA-CSIC de Asturias, nos relatan de manera muy didáctica el ciclo infectivo de los fagos en sus versiones virulenta o atemperada. Tal y como ellas describen, los bacteriófagos y sus proteínas derivadas representan una estrategia prometedora para la descontaminación o inhibición de patógenos a lo largo de la cadena alimentaria. Hay que recordar que las enfermedades transmitidas por los alimentos siguen siendo una de las causas

más frecuentes de problemas de salud en todo el mundo. Nos dejan claro un aspecto muy revelador: que la capacidad de autorreplicación de los fagos implica un aumento exponencial en su número tras un proceso de infección, lo que multiplica consecuentemente su eficacia. Además, es importante resaltar que la especificidad de los fagos permite una eliminación selectiva de las bacterias patógenas mientras que el resto de la microbiota permanece intacta.

En la segunda revisión, la Dra. **Pilar Domingo-Calap,** del Instituto de Biología Integrativa de Sistemas de la Universitat de València-CSIC, nos recuerda las escalofriantes cifras (1,3 millones de personas/año) de fallecidos por infecciones bacterianas para las que no se dispone de tratamientos efectivos, y nos relata de manera pormenorizada el potencial de los fagos como herramientas biomédicas. Tal y como nos comenta, los fagos forman parte del viroma del ser humano, y el sistema inmunitario no los reconoce de forma generalizada como algo extraño, por lo que pueden utilizarse como "probióticos" para controlar las comunidades bacterianas y prevenir enfermedades asociadas al crecimiento bacteriano. También pueden utilizarse como plataformas en la producción de vacunas o como armas activas antibiopelículas en dispositivos médicos o prótesis. Termina con unos relatos esperanzadores de la llamada terapia génica en colectivos de pacientes con necesidades urgentes que deberían leer no solo científicos sino legisladores.

Actualmente, aunque el resurgir del estudio de los fagos se haya debido principalmente a sus potencialidades terapéuticas en los campos de la biomedicina y seguridad alimentaria, tal y como nos han puesto de manifiesto las dos revisiones previas, la Dra. **Ester Lázaro,** del Centro de Astrobiología (INTA-CSIC), nos deja meridianamente claro que los fagos son unos estupendos objetos de experimentación para estudiar el establecimiento de relaciones entre el genotipo y el fenotipo dada la rapidez de sus ciclos infectivos, la ausencia de medidas especiales de seguridad para su uso y, frecuentemente, el pequeño tamaño de sus genomas. Nos adentra en el fascinante mundo de la evolución y nos describe, de manera rigurosa y amena, cómo se realiza un experimento de evolución con fagos y qué parámetros se analizan en las poblaciones evolucionadas. En esencia, nos demuestra que cuando el famoso Grupo del Fago eligió estos microorganismos para descifrar los aspectos más básicos del funcionamiento de los procesos esenciales de la vida, hicieron la elección apropiada.

En definitiva, estas tres magníficas revisiones son un fiel reflejo del resurgir del interés del estudio de los fagos y constituyen un clarísimo ejemplo de que la curiosidad por la generación de conocimiento es el motor que posibilita las aplicaciones terapéuticas del progreso científico. Espero que las disfrutéis.

Vicente Pallás vpallas@ibmcp.upv.es

Grupo de Virología Molecular de Plantas
Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas
Universitat Politècnica de Valencia-Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Valencia

Los enemigos de las bacterias: los bacteriófagos

Lucía Fernández Llamas, Ana Catarina Leal Duarte, Seila Agún García, Andrea Jurado Muñoz, Ana Rodríguez González y Pilar García Suárez

Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC)
Villaviciosa, Asturias

DairySafe Group. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA)
Oviedo, Asturias

Resumen

La capacidad lítica de los bacteriófagos frente a las bacterias los ha convertido en protagonistas de la denominada terapia fágica, una alternativa prometedora frente al grave problema de la resistencia a los antibióticos. La abundancia y diversidad de los fagos, y la aparente sencillez de su ciclo de vida, facilita su manejo y estudio. Es por ello que los bacteriófagos han servido durante décadas como modelos de procesos biológicos y herramientas de manipulación genética, sin las que la biología molecular moderna no habría alcanzado el nivel de desarrollo actual. Desde el descubrimiento de los fagos y su aplicación casi empírica en el tratamiento de enfermedades infecciosas hasta la actualidad, hemos acumulado el conocimiento y las tecnologías necesarias para adaptar las capacidades de estos virus a las necesidades actuales de eliminación de patógenos en ambientes tan diferentes como la clínica o la industria alimentaria. Los resultados obtenidos en los últimos años apuntan a la utilidad no solo de los fagos sino también de algunas de sus proteínas (endolisinas) como terapéuticos, profilácticos, bioconservantes o desinfectantes. Buena prueba de ello es la puesta en el mercado de algunos productos fágicos y los primeros informes emitidos por la EMA sobre la regulación de los productos fágicos en sectores como la veterinaria.

Summary

The lytic capacity of bacteriophages against bacteria has made them protagonists of the so-called phage therapy, a promising alternative to the serious problem of antibiotic resistance. The abundance and diversity of phages, and the apparent simplicity of their life cycle, facilitate their handling and study. For this reason, bacteriophages have served for decades as models of biological processes and tools for genetic manipulation, without which modern molecular biology

would not have reached its current level of development. Since the discovery of phages and their quasi-empirical application in the treatment of infectious diseases to the present, we have accumulated the knowledge and technologies necessary to adapt the capabilities of these viruses to the current needs for eliminating pathogens in environments as different as the clinic and the food industry. The results obtained in recent years point to the usefulness not only of phages but also of some phage proteins (endolysins) as therapeutics, prophylactics, biopreservatives, or disinfectants. Proof of this is the placing on the market of some phage products and the first reports issued by the EMA on the regulation of phage products in sectors such as veterinary medicine.

Los bacteriófagos (o fagos) son los virus que infectan a las bacterias y representan las entidades biológicas más abundantes en la Tierra. Las partículas fágicas exhiben diferentes morfotipos. Según su forma, tamaño y tipo de ácido nucleico, los bacteriófagos se han clasificado en diferentes taxones. Se ha estimado que el 96 % de todos los bacteriófagos identificados hasta la fecha pertenecen a la clase *Caudoviricetes* (antiguas familias *Myoviridae*, *Siphoviridae* y *Podoviridae*, del antiguo orden *Caudovirales*), los cuales son fagos con cola, cápside icosaédrica y ADN de doble cadena. Los viriones están compuestos por un genoma de ácido nucleico albergado en el interior de una estructura proteica denominada cápside que puede adoptar diversas morfologías. Una característica importante de los fagos es que, como parásitos obligados, necesitan un huésped para multiplicarse y producir su descendencia. Además, los fagos exhiben una alta especificidad de huésped y, como resultado, son incapaces de infectar bacterias o células eucariotas no relacionadas, incluidas las células de mamíferos. Tras la infección de su huésped bacteriano, los fagos pueden seguir dos ciclos de vida diferentes dependiendo de si son virulentos o atemperados [Figura 1a]. Los fagos virulentos pueden seguir exclusivamente el ciclo de infección lítica, en el que se multiplican dentro de la célula bacteriana y la lisan al final del ciclo para liberar las partículas de fago recién formadas. Por el contrario, los fagos atemperados pueden seguir alternativamente el ciclo lisogénico, en el que el genoma del fago se integra en el cromosoma bacteriano. Durante esta etapa, el genoma viral se conoce como profago y la célula bacteriana huésped como lisógeno. Sin embargo, después de la inducción por ciertos factores externos, los

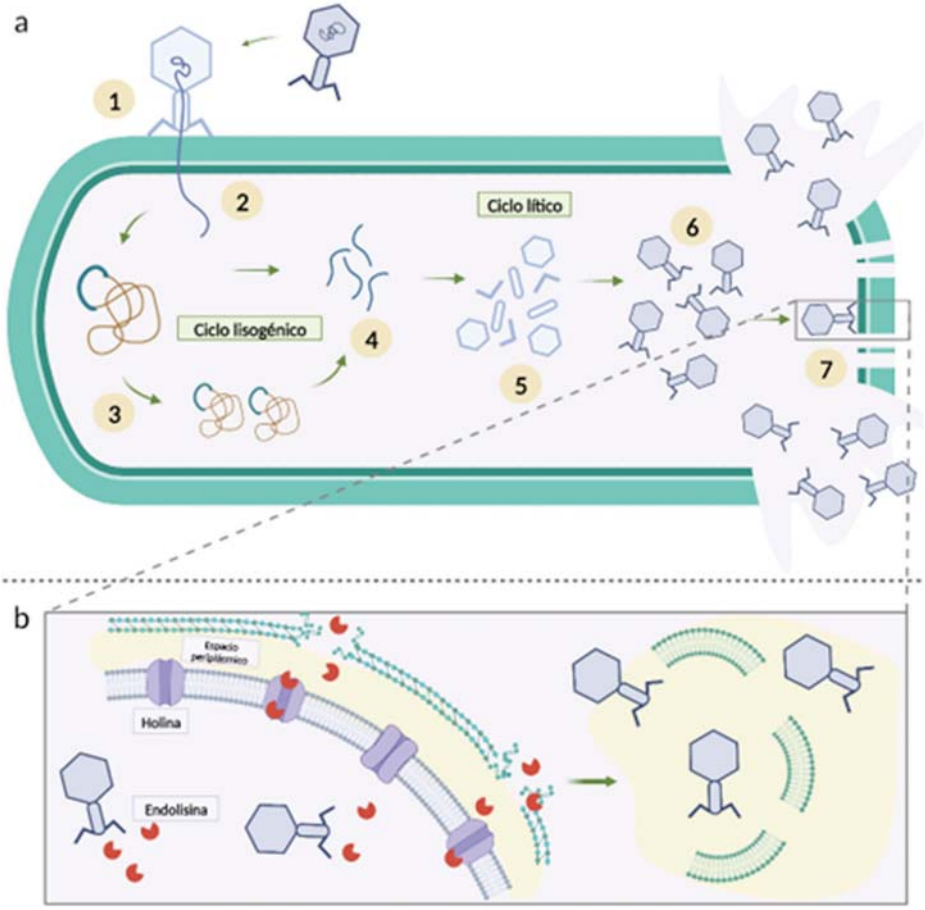


Figura 1. Ciclos de vida lítico y lisogénico (a). La infección empieza con la adsorción de la partícula del fago a la superficie de la célula bacteriana (1), seguido de la inyección del ácido nucleico en la bacteria (2). En fagos atemperados, el genoma puede integrarse en el cromosoma de la bacteria en forma de profago (3). La expresión de los genes es seguida de la replicación del genoma (4) y síntesis de proteínas y genes tardíos del fago (5). El próximo paso es el ensamblaje de las partículas fágicas (6). La lisis de la bacteria termina con la liberación de nuevas partículas de fago hacia el exterior (7) con la ayuda de las holinas y endolisinas **(b)**. Las holinas se insertan en la pared celular haciendo poros, a través de los cuales las endolisinas van a pasar al espacio periplásmico desde donde van a degradar el peptidoglicano de la pared celular (*Figura* elaborada por las autoras).

profagos pueden escindirse del cromosoma bacteriano y entrar en el ciclo lítico. En términos de actividad antimicrobiana, se espera que los fagos virulentos sean más eficientes que los fagos atemperados, ya que estos últimos podrían seguir el ciclo lisogénico, permitiendo así la supervivencia celular. Un tercer estilo de vida de los fagos se denomina pseudolisogenia y ocurre en condiciones adversas. En este caso, el genoma del fago permanece dentro de una célula huésped sin replicarse hasta que una señal externa desencadena el inicio del ciclo lítico o la inserción del genoma del fago en el genoma bacteriano (ciclo lisogénico).

> Se ha estimado que el 96 % de todos los identificados hasta la fecha pertenecen a la clase *Caudoviricetes*: fagos con cola, cápside icosaédrica y ADN de doble cadena

El ciclo lítico, que es la base de la actividad antimicrobiana de los fagos, consta de varias fases: **1.** Adsorción de la partícula del fago a la superficie de la célula huésped. La especificidad de esta interacción determina el rango de huésped y, por tanto, la capacidad de un fago dado para infectar y matar diferentes cepas pertenecientes a la misma especie o incluso especies diferentes pertenecientes al mismo género; **2.** Inyección del ácido nucleico en la bacteria; **3.** Expresión de los genes tempranos del fago y síntesis de proteínas tempranas; **4.** Replicación del genoma del fago; **5.** Expresión de los genes tardíos del fago implicados en la formación de nuevas partículas de fago; **6.** Ensamblaje de las cabezas de los fagos, empaquetamiento del ácido nucleico dentro de las cápsides y unión de cabezas y colas; y 7. Lisis de la bacteria huésped y liberación de las nuevas partículas de fago.

Las endolisinas

Son las proteínas fágicas encargadas de llevar a cabo el último paso del ciclo lítico de los fagos no filamentosos, en el que tiene lugar la liberación de la progenie viral. En fagos con ADN de doble cadena se sintetizan dos proteínas: holina y endolisina. La primera tiene afinidad por la membrana bacteriana, en la que se inserta haciendo poros, a través de los cuales pasará la endolisina al espacio periplásmico, desde donde degrada el peptidoglicano de la pared celular. Esto ocasiona que aumente la presión osmótica en el interior de la bacteria, lo que finalmente provoca la lisis de la misma [Figura 1b]. En algunos fagos, las holinas forman poros de pequeño tamaño que no permiten el paso de las endolisinas, pero sí de iones que cambian el potencial de membrana y activan de este modo la acción de las mismas. En este caso, las endolisinas contienen un péptido señal que les permite salir al exterior de la bacteria mediante los sistemas generales de secreción. La actividad enzimática de las endolisinas consiste en la hidrólisis del peptidoglicano que rodea a las bacterias, lo que provoca la aparición de zonas de desestabilización de la envuelta celular incapaces de contener la presión osmótica interna de la célula, que finalmente se lisa. Dependiendo del tipo de enlace químico que hidrolicen, las endolisinas se dividen en cinco tipos: N-acetilmuramoil-L-alanina amidasa, endopeptidasa, N-acetil-β-D-glucosaminidasa, N-acetil-β-D-muramidasa y transglicosilasa. Cabe destacar que, en el caso de estas últimas, las transglicosilasas, no se trata de una enzima hidrolítica como tal, ya que no requiere de agua para su acción, sino que en la transglicosilación se rompe un enlace glicosídico en el peptidoglicano y se forma un nuevo enlace covalente con el sustrato donante. Esta acción resulta en la separación de una porción del peptidoglicano respecto a la pared celular debilitando así la integridad estructural de la célula bacteriana. La estructura de las endolisinas varía entre aquellas codificadas por fagos que infectan a bacterias Gram positivas y las codificadas por fagos que infectan a Gram negativas. Estas últimas son casi siempre proteínas globulares con un solo dominio catalítico. Por el contrario, las endolisinas codificadas por fagos que infectan bacterias Gram positivas tienen una estructura modular compuesta de, al menos, dos dominios funcionales[5].

> En fagos no filamentosos con ADN de doble cadena se sintetizan dos proteínas fágicas encargadas del último paso del ciclo lítico: holina y endolisina

Generalmente, la actividad catalítica se sitúa en el extremo aminoterminal, mientras que el extremo carboxiterminal alberga un dominio de unión a la pared celular (*cell wall binding domain*, o CBD) que confiere especificidad a la enzima y lo mantiene unido a la pared, evitando la lisis de otras bacterias.

Esta estructura permite diseñar nuevas proteínas quiméricas a través de intercambio de dominios, lo que con frecuencia mejora la actividad lítica. Las endolisinas suelen exhibir un espectro de acción más amplio que los fagos, su acción bactericida es muy rápida y no selecciona variantes resistentes. Las endolisinas codificadas por fagos que infectan a bacterias Gram positivas tienen la capacidad de degradar el peptidoglicano cuando se añaden desde el exterior de la bacteria (lisis desde fuera), actuando como agentes antibacterianos también denominados enzibióticos. En el caso de las bacterias Gram negativas la membrana externa dificulta el contacto con el sustrato. Para evitar eso, se han desarrollado varias estrategias, incluyendo el uso combinado de endolisinas con agentes quelantes o el diseño de artilisinas, endolisinas fusionadas con un péptido catiónico[2], o las innolisinas, proteínas de fusión que consisten en un dominio lítico y una proteína de unión al receptor del fago.

Las endolisinas codificadas por fagos que infectan a bacterias Gram positivas tienen la capacidad de degradar el peptidoglicano cuando se añaden desde el exterior de la bacteria

Bacteriófagos y endolisinas como antimicrobianos

La necesidad de encontrar alternativas a los sistemas habituales de eliminación de patógenos está impulsada por el alarmante aumento de las bacterias resistentes a los antibióticos en ambientes clínicos. Si a esto sumamos el bajo número de nuevos antibióticos descubiertos en los últimos años, no es de extrañar que los fagos y las endolisinas estén siendo objeto de estudio de múltiples laboratorios y empresas. De hecho, poco después su descubrimiento a principios del siglo XX, d'Herelle propuso su aplicación para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias (terapia fágica), una estrategia que ha recibido recientemente un enorme interés debido al aumento de la resistencia a los antibióticos en todo el mundo. Es por ello que la aplicación de fagos ya no está relegada a la clínica y ahora se propone como una opción viable para combatir bacterias no deseadas en diferentes campos, incluyendo la medicina veterinaria y la industria alimentaria. Esta habilidad convierte a los fagos en antimicrobianos muy efectivos y específicos, lo que los hace inocuos no solo para humanos, animales y plantas, sino también para bacterias que no son el huésped.

Además, por su modo de acción distinto a los antibióticos, los fagos son efectivos contra las bacterias resistentes a estos compuestos. En el caso de las endolisinas, el descubrimiento de su enorme potencial vino asociado al estudio de sus propiedades enzimáticas y al observarse que la exposición repetida de bacterias a endolisinas no da lugar a la aparición de resistencia bacteriana.

Bacteriófagos, y endolisinas constituyen un prometedor sistema de eliminación de bacterias resistentes a antibióticos que puedan estar presentes en el entorno

Ventajas e inconvenientes

Con vistas a la aplicación de bacteriófagos y endolisinas como antimicrobianos, es preciso analizar sus ventajas e inconvenientes, comparándolos con otro tipo de biocidas o antibióticos. Entre las ventajas cabe señalar:

i) La especificidad de los fagos permite una eliminación selectiva de las bacterias patógenas mientras que el resto de la microbiota permanece intacta. En el caso de las endolisinas, la especificidad suele estar restringida al género, es decir, son activas frente a todas las especies del género bacteriano al cual infecta el fago que la codifica. Sin embargo, la efectividad suele ser mucho mayor frente a la especie a la que infecta el fago y notablemente menor frente al resto de las especies.

ii) La capacidad de autorreplicación de los fagos implica un aumento exponencial en su número tras un proceso de infección, multiplicándose así también su eficacia.

iii) Tanto bacteriófagos como endolisinas son igualmente efectivos frente a bacterias sensibles y resistentes a los antibióticos. Por ello, constituyen un prometedor sistema de eliminación de bacterias resistentes a antibióticos que puedan estar presentes en el entorno alimentario.

iv) La actividad antibiofilm de los bacteriófagos y las endolisinas constituye una ventaja a la hora de erradicar estas complejas estructuras microbianas.

v) El uso de bacteriófagos es seguro, ya que hay estudios realizados en personas voluntarias que ingirieron fagos sin que fuesen detectados efectos adversos[3]. En el caso de las endolisinas, también existen estudios que acreditan su inocuidad tanto en animales como humanos.

vi) No alteran las características organolépticas de los alimentos, un requisito muy importante a la hora de ser utilizados como bioconservantes.

Entre las desventajas cabe señalar:

i) Los bacteriófagos pueden ser portadores o transferir genes de virulencia a las bacterias a las cuales infectan. Se precisa, por lo tanto, una caracterización completa previa a su aplicación (secuenciación del genoma completo, identificación de los genes, estudio de la capacidad de transducción). Además, se desaconseja el uso de fagos atemperados, ya que pueden integrarse en el cromosoma bacteriano sin llegar a matar a la bacteria huésped.

ii) Los bacteriófagos tienen un rango de huésped limitado, lo que implica que, en ocasiones, sea necesario utilizar mezclas de fagos para poder eliminar el mayor número posible de cepas distintas de un determinado patógeno.

iii) Las bacterias tienen la capacidad de hacerse resistentes a los bacteriófagos de manera espontánea. Por ello, se requiere siempre el uso de mezclas de fagos de distintas familias, lo que hace virtualmente imposible que una única bacteria adquiera resistencia a todos ellos. Con el uso de endolisinas, esta resistencia es prácticamente improbable debido a que estas enzimas actúan sobre enlaces muy conservados del peptidoglicano[5].

iv) Las condiciones físico-químicas del alimento o del ambiente en el que se procesa, pueden inactivar a bacteriófagos y endolisinas, o bien reducir su actividad, siendo pues necesario determinar las condiciones idóneas para cada aplicación con objeto de garantizar los mejores resultados.

Se desaconseja el uso de fagos atemperados, ya que pueden integrarse en el cromosoma bacteriano sin llegar a matar a la bacteria huésped

Aplicación en la cadena alimentaria

Los bacteriófagos y sus proteínas derivadas representan una estrategia prometedora para la descontaminación o inhibición de patógenos a lo largo de la cadena alimentaria. Las enfermedades transmitidas por los alimentos siguen siendo una de las causas más frecuentes de problemas de salud en todo el mundo. Según el último informe de la European Food Safety Authority (EFSA), durante 2021 se registraron 4005 brotes transmitidos por alimentos en la UE, lo que supone un incremento del 29,8 % respecto al 2020 afectando a 32.543 personas en total. Los patógenos más comunes son *Campylobacter* y *Salmonella* seguidas de *Yersinia*, *Listeria monocytogenes* y *Escherichia coli* productoras de toxina Shiga[4]. Estos microorganismos pueden estar presentes en productos alimenticios, instalaciones de procesamiento o entornos de fabricación y podrían transmitirse a lo largo de la cadena alimentaria. Por otra parte, la creciente demanda de productos listos para el consumo, recién cortados y mínimamente procesados, así como la tendencia hacia la "alimentación natural" empuja a la industria alimentaria a aplicar estrategias encaminadas a reducir el uso de aditivos y otros métodos tradicionales de conservación de alimentos.

La cadena alimentaria ("de la granja a la mesa") debe ser considerada desde una perspectiva global, ya que los microorganismos patógenos que entran en cualquiera de los eslabones de la cadena pueden llegar al producto final si no se dispone de los sistemas de detección y eliminación adecuados. Por otra parte, la aplicación de medidas de eliminación de patógenos debe realizarse de acuerdo con los requerimientos necesarios en cada uno de los eslabones de la cadena, teniendo en cuenta las limitaciones legales que existen actualmente respecto al uso de antimicrobianos.

En este contexto, la bioconservación, definida como el uso racional de los antimicrobianos que están naturalmente presentes en los alimentos con una larga historia de uso seguro, está ganando importancia. Más explícitamente, el uso de microorganismos o sus metabolitos para la conservación de los alimentos se espera que tenga un impacto mínimo en las propiedades nutricionales y sensoriales al tiempo que prolonga la vida útil del mismo. Dentro de las diferentes posibilidades disponibles en el campo de la bioconservación, los bacteriófagos y las endolisinas son candidatos prometedores. De hecho, los fagos están naturalmente presentes en los alimentos y su papel como potentes antimicrobianos ha sido bien documentado. Los fagos han sido evaluados por la EFSA, quien concluyó que son seguros para los consumidores, aunque cada fago

La bioconservación, definida como el uso racional de los antimicrobianos que están naturalmente presentes en los alimentos con una larga historia de uso seguro, está ganando importancia

(o cóctel de fagos) destinado a ser aplicado en alimentos debe ser evaluado caso por caso. Sin embargo, el estado semisólido y las propiedades físico-químicas de ciertos alimentos pueden comprometer seriamente la eficacia *in situ* de estos antimicrobianos naturales. Además, su espectro de actividad, particularmente en el caso de los fagos, puede no cubrir todas las posibles bacterias diana.

> Los fagos han sido evaluados por la EFSA, quien concluyó que son seguros para los consumidores, aunque cada fago destinado a ser aplicado en alimentos debe ser evaluado caso por caso

Existe abundante bibliografía sobre el estudio de bacteriófagos y endolisinas como agentes de control de bacterias patógenas; pero este campo de estudio es relativamente reciente, por lo que solo algunos productos fágicos están disponibles comercialmente. Los estudios realizados hasta ahora abarcan todos los eslabones de la cadena de producción del alimento, desde la producción primaria hasta el producto final [Figura 2]. Además, abordan no solo la utilización de bacteriófagos como antimicrobianos, sino también la detección de bacterias patógenas en los alimentos.

a) Reducción de la carga microbiana en animales de granja. El objetivo es disminuir el número de bacterias zoonóticas en el animal inmediatamente antes de su sacrificio. Generalmente se eliminan bacterias del tracto gastrointestinal mediante la administración oral de fagos específicos, para evitar su transferencia a la carne y a los productos derivados, pero también a los huevos, la leche, etc. La mayoría de los trabajos se han realizado con bacteriófagos frente a patógenos tales como *Salmonella*, *Campylobacter* y *E. coli* O157:H7 en animales de granja (pollos, cerdos, terneros y corderos). En la mayoría de los casos se obtuvieron resultados satisfactorios. Para evitar la proliferación de bacterias patógenas en pollos existen dos productos comerciales en Estados Unidos, uno para eliminar *Salmonella* (PLSV-1™) y otro para eliminar *Clostridium perfringens* (INT-401™). Recientemente otros dos productos (Ecolicide® y SalmoPro®) han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para ganado porcino y aves, respectivamente. Además, al igual que los fagos, las endolisinas tienen aplicación como antimicrobianos en producción primaria, tanto en profilaxis como para el tratamiento de enfermedades infecciosas. Así, por ejemplo, se han obtenido resultados prometedores, aunque preliminares, con la endolisina Trx-SA1 en vacas con mastitis subclínica causada por *S. aureus*.

b) Descontaminación de alimentos. En ciertos alimentos no procesados (carcasas de animales y productos crudos como frutas y verduras), se requieren sistemas de desinfección específicos que no alteren sus

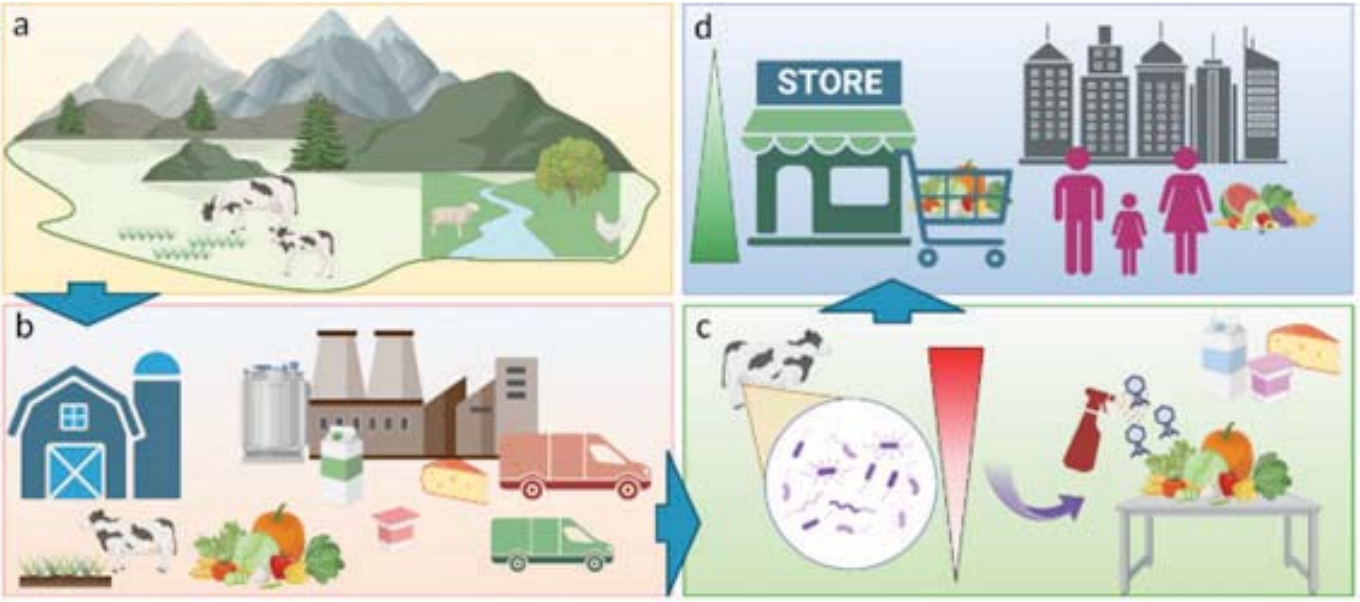


Figura 2. **Producción primaria del alimento hasta el producto final.** La reducción de la carga microbiana usando bacteriófagos empieza en los animales de granja para disminuir el número de bacterias zoonóticas. En otros casos, se usan para la descontaminación de alimentos y de superficies industriales que pueden estar en contacto con alimentos durante su elaboración. Por otro lado, se usan para aumentar el tiempo de vida útil de algunos productos, mediante la inhibición del desarrollo de bacterias patógenas en el alimento procesado (*Figura* elaborada por las autoras).

propiedades organolépticas y que, a la vez, sean eficaces, ya que algunos de estos productos van a ser consumidos directamente. Los principales patógenos para los que se han utilizado bacteriófagos como descontaminantes son *L. monocytogenes*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* y *E. coli* O157:H7. Las mezclas de fagos se aplicaron sobre alimentos contaminados (tomate, brócoli, espinaca, lechuga, etc.) donde redujeron la carga de bacterias patógenas. Los productos comerciales EcoShield™, ListShield™, SalmoFresh™, ShigaActive™ han confirmado su eficacia en este tipo de aplicaciones[7].

Estudios recientes muestran la eficacia de fagos y endolisinas para eliminar biofilms formados sobre diversos materiales por distintas bacterias

c) Desinfección de superficies industriales. Las superficies en contacto con los alimentos durante su procesamiento pueden ser una fuente de contaminación por bacterias patógenas. Esto puede deberse a la presencia de estructuras bacterianas (biofilms o biopelículas) sobre dichas superficies, que dificultan la limpieza y desinfección de las mismas. Estas agrupaciones de bacterias, unidas por una matriz extracelular que ellas mismas producen, son extraordinariamente resistentes a los agentes antimicrobianos utilizados convencionalmente para su eliminación. Estudios recientes muestran la eficacia de fagos y endolisinas para eliminar biofilms formados sobre diversos materiales por distintas bacterias. Con este fin, están disponibles varios productos fágicos comerciales, como el producto Finalyse®, compuesto por una mezcla de fagos frente a *E. coli* O157:H7 y otras *E. coli* (STEC) productoras de la toxina Shiga, que se comercializa como desinfectante para instalaciones de ganado vacuno. Las endolisinas también pueden tener aplicación como desinfectantes en el entorno de la industria alimentaria, ya que han demostrado su eficacia en la eliminación de biofilms de diversos patógenos en ensayos de laboratorio y sobre distintos materiales como acero inoxidable o polipropileno.

d) Aumento de la vida útil de los alimentos. Con objeto de inhibir el desarrollo de bacterias patógenas en el alimento procesado, los fagos y sus enzimas líticas serían utilizados como bioconservantes. Se ha comprobado que los bacteriófagos son capaces de impedir el desarrollo de patógenos tales como *Staphylococcus aureus*, *L. monocytogenes*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli* en varios alimentos. Varios productos ya han sido aprobados por la FDA para su uso como conservantes de alimentos como PhageGuard S™, PhageGuard Listex™, EcoShield™, ListShield™. En lo que respecta a la aplicación de endolisinas como conservantes, se han llevado a cabo varios trabajos con resultados interesantes. Por ejemplo, la endolisina LysRODIΔAmi muestra una gran actividad frente a *S. aureus* en productos lácteos[1,8]. Además, la sinergia de la endolisina PlyP100 con otros bioconservantes, como la nisina (E-234) permite la eliminación de *L. monocytogenes* en queso fresco.

e) Detección de bacterias patógenas. La especificidad de los fagos por la bacteria huésped ha permitido desarrollar sistemas de detección de patógenos muy eficaces. Estos sistemas han sufrido recientemente un enorme impulso mediante su utilización como biosensores, capaces de detectar a la bacteria cuando se encuentra incluso en una concentración muy baja y en un período de tiempo corto. Estos biosensores utilizan también endolisinas, en concreto el motivo de unión a sustrato CBD que, además de especificidad, muestra una alta afinidad por el peptidoglicano de la bacteria huésped del fago del cual deriva la endolisina. Así, por ejemplo, es posible detectar un número bajo de células de *L. monocytogenes* (100 CFU) a partir de un alimento y en poco tiempo[6]. Otro ejemplo destacable es la detección de las cepas de *Clostridium* asociadas a la hinchazón tardía del queso.

El motivo de unión a sustrato CBD, muestra una alta afinidad por el peptidoglicano de la bacteria huésped del fago del cual deriva la endolisina

REFERENCIAS

[1] Agún, S., Fernández, L., Rodríguez, A. y García, P. (2022). "Deletion of the amidase domain of endolysin LysRODI enhances antistaphylococcal activity in milk and during fresh cheese production". *Food Microbiol.* **107**: 104067.

[2] Briers, Y. *et al.* (2014). "Engineered endolysin-based 'Artilysins' to combat multidrug-resistant gram-negative pathogens". *mBio* **5**; e01379-14.

[3] Bruttin, A. y Brüssow, H. (2005). "Human volunteers receiving *Escherichia coli* phage T4 orally: a safety test of phage therapy". *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**: 2874-2878.

[4] European Food Safety Authority & European Centre for Disease Prevention and Control (2022). "The European Union One Health 2021 zoonoses report". *EFSA Journal* **20**: e07666.

[5] Fischetti V. A. (2010). "Bacteriophage endolysins: a novel anti-infective to control Gram-positive pathogens". *Int. J. Med. Microbiol.* **300**: 357-362.

[6] Kretzer, J. W., Schmelcher, M. y Loessner, M. J. (2018). "Ultrasensitive and fast diagnostics of viable *Listeria* cells by CBD magnetic separation combined with A511::luxAB Detection". *Viruses* **10**: 626.

[7] Moye, Z. D., Woolston, J. y Sulakvelidze, A. (2018). "Bacteriophage applications for food production and processing". *Viruses* **10**: 205.

[8] Youssef, O. *et al.* (2023). "Impact of the calcium concentration on the efficacy of phage phiIPLA-RODI, LysRODIΔAmi and nisin for the elimination of *Staphylococcus aureus* during lab-scale cheese production". *Int. J. Food Microbiol.* **399**: 110227.

Las autoras trabajan en el Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC) y pertenecen al grupo de trabajo DairySafe. **Ana Rodríguez González** y **Pilar García Suárez** son investigadoras científicas; **Lucía Fernández Llamas** es investigadora postdoctoral a la espera de tomar posesión como científica titular; y **Ana Catarina Leal Duarte**, **Seila Agún García** y **Andrea Jurado Muñóz** son estudiantes predoctorales. El grupo aborda el estudio de bacteriófagos y de enzimas fágicos como nuevos agentes antimicrobianos para el biocontrol de bacterias patógenas en la cadena alimentaria; de hecho, ha sido pionero en el control de *Staphylococcus aureus* en leche y queso mediante estos nuevos bioconservantes. Esta estrategia está siendo actualmente ensayada para la eliminación de biofilms (estructuras bacterianas altamente resistentes a antimicrobianos y desinfectantes), en la que, además de los fagos y las endolisinas, las exopolisacárido despolimerasas fágicas pueden jugar un papel importante.

Fagos como herramientas biomédicas en la lucha contra bacterias resistentes

Pilar Domingo-Calap
Virología Ambiental y Biomédica, Instituto de Biología Integrativa de Sistemas,
Universitat de València-CSIC
Paterna, Valencia

Resumen

La emergencia de bacterias resistentes a los antibióticos es una amenaza de salud mundial. En ausencia de tratamientos disponibles, es necesario desarrollar alternativas efectivas que permitan combatir infecciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los bacteriófagos, comúnmente conocidos como fagos, se postulan como herramientas muy prometedoras en el campo de la biomedicina. Los fagos son virus de bacterias, por lo que reconocen de forma específica a sus bacterias diana y las parasitan, utilizando su maquinaria celular para producir nuevos virus, matando a su hospedador. En este sentido, los fagos pueden utilizarse en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades bacterianas. El potencial de los fagos como herramientas biomédicas es cada vez mayor, gracias a su fácil manipulación, alta especificidad y bajo coste de producción. No obstante, es preciso revisar los aspectos éticos y los protocolos normativos para dar confianza a estas aplicaciones y aumentar su aceptación general.

Summary

The emergence of antibiotic-resistant bacteria is a global health threat. In the absence of available treatments, it is necessary to develop effective alternatives to combat infections and improve the quality of life of patients. In this regard, bacteriophages, commonly known as phages, are very promising tools in the field of biomedicine. Phages are viruses of bacteria, so they specifically recognize their target bacteria and parasitize them, using their cellular machinery to produce new viruses, killing their host. In this sense, phages can be used in the prevention, diagnosis and treatment of bacterial diseases. The potential of phages as biomedical tools is growing, thanks to their easy manipulation, high specificity and low production cost. However, ethical aspects and regulatory protocols need to be reviewed to give confidence to these applications and increase their general acceptance.

Introducción

La emergencia de bacterias resistentes a antibióticos, ya conocida como la pandemia silenciosa, es un grave problema de salud global. En el mundo, más de 1,3 millones de personas fallecen al año a causa de infecciones bacterianas que no disponen de tratamientos efectivos, lo que supone graves pérdidas económicas asociadas[1]. Entre las bacterias más destacadas se encuentra el grupo denominado ESKAPE, acrónimo para las bacterias *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp., conocidas por ser, además, comensales en animales, incluido el ser humano. El problema de las bacterias resistentes es que han desarrollado estrategias para poder sobrevivir en presencia de concentraciones de antibióticos a las que previamente eran sensibles. Los antibióticos, al ser moléculas químicas estables, no son capaces de responder a la adaptación de las bacterias, por lo que, una vez estas se hacen resistentes, dejan de funcionar. Los mecanismos de resistencia se encuentran codificados en genes bacterianos cromosómicos o en plásmidos, que pueden transmitirse por transferencia horizontal a nuevas bacterias, incluso sin haber estado en presencia del antibiótico en cuestión. Es por ello que el ambiente juega un papel relevante, que requiere de soluciones a múltiples escalas, incluyendo sanidad humana, animal y vegetal. El interés por abordar este y otros problemas desde una estrategia integrada de salud global se conoce como "One Health" o "Salud Única", que trabaja además a distintos niveles, incluyendo local, regional, nacional y mundial, con el objetivo de lograr resultados colaborativos que permitan optimizar la salud de manera sostenible[2].

La necesidad de implementar nuevas soluciones a corto plazo hace que la investigación en el campo se centre en nuevas estrategias de precisión, intentando desarrollar terapias contra bacterias patógenas, pero manteniendo la homeostasis y la microbiota en la medida de lo posible. El interés por investigar nuevas terapias efectivas va desde nuevas tecnologías –*ómicas* de control, a la inteligencia artificial para prevenir o desarrollar nuevos antibióticos. Sin embargo, una de las alternativas más prometedoras y que está de nuevo en auge es la terapia de fagos, que consiste en el uso de bacteriófagos (fagos), virus de bacterias, para combatir de forma específica bacterias diana [Figura 1]. Los fagos son las entidades biológicas más abundantes del planeta y fueron descubiertos hace más de un siglo por Frederick Twort y Félix d'Hérelle de forma independiente. Desde su hallazgo, se utilizaron con éxito para tratar enfermedades bacterianas, como la disentería y el cólera. Sin embargo, el descubrimiento de los antibióticos, de amplio espectro, unido al contexto histórico y a la II Guerra Mundial, hizo que los fagos quedasen relegados a los países del Este, en los que

	Antibióticos	Fagos
Polivalencia	Baja	Alta
Especificidad	Baja	Alta
Estabilidad	Alta	Dependiente del fago, baja
Replicación en sitio de infección	No	Sí
Coste de producción	Elevado	Bajo
Ensayos clínicos	Muchos	Pocos, ausencia de legislación

Figura 1. Comparativa del uso de antibióticos y fagos en clínica (*Figura* elaborada por la autora).

Una de las alternativas más prometedoras y que está de nuevo en auge es la terapia de fagos, virus de bacterias, para combatir de forma específica bacterias diana

los antibióticos no estaban permitidos y donde se siguen utilizando actualmente[3]. De hecho, a día de hoy, el centro de terapia de fagos de referencia es el Instituto George Eliava de Bacteriófagos, Microbiología y Virología, fundado en 1923 en Georgia por un discípulo de d'Hérelle. Sin embargo, las terapias realizadas en este centro no siguen la normativa farmacéutica europea y americana, principalmente debido a la producción de los viales terapéuticos, y no se permite su uso generalizado en países occidentales. Además, cabe destacar que todavía existe una falta de regulación del uso de fagos en clínica, lo que dificulta la realización de ensayos clínicos, todavía bajo validación, y con la dificultad inherente del proceso de producción[4]. A día de hoy, la amplificación de los fagos requiere cultivos bacterianos, lo que hace necesarios pasos de limpieza de restos celulares y toxinas para validar la esterilidad de los productos, así como su detección. El problema es que existe mucha variación entre fagos y entre bacterias, lo que hace que el escalado y la producción industrial sea todavía una barrera. Sin embargo, recientemente se están proponiendo nuevos sistemas de producción de fagos en ausencia de bacterias, que permitiría estandarizar procesos y reducir el número de contaminantes.

Los fagos, como cualquier virus, reconocen receptores específicos en las bacterias, que le permiten unirse de forma irreversible, y que conlleva inyectar el material genético del fago en la bacteria para iniciar su ciclo biológico, utilizando la maquinaria celular bacteriana para producir nuevos fagos. En el caso de los fagos líticos, el proceso termina con la rotura de la pared bacteriana gracias a enzimas codificados por los fagos y la liberación de la progenie viral. Además, los fagos, al ser entidades biológicas replicativas, evolucionan y pueden adaptarse a su hospedador. Esto es relevante, ya que, en contra de los antibióticos, serían considerados medicamentos adaptativos. Además, su especificidad los hace ecológicamente seguros, ya que solamente atacan a las bacterias diana con los receptores específicos. También se debe destacar que los fagos forman parte del viroma del ser humano, y que el sistema inmunitario no los reconoce de forma generalizada como algo extraño. Sin embargo, en algunos casos se ha observado respuesta inmunogénica hacia algunos fagos, aunque no parece que sea un problema para este tipo de terapias. Por todas estas razones, los fagos están despertando un interés cada vez mayor debido a sus posibles aplicaciones en el campo de la medicina, como la prevención, el diagnóstico y el tratamiento [Figura 2].

Los fagos, al ser entidades biológicas replicativas, evolucionan y pueden adaptarse a su hospedador, por lo que podrían considerarse medicamentos adaptativos

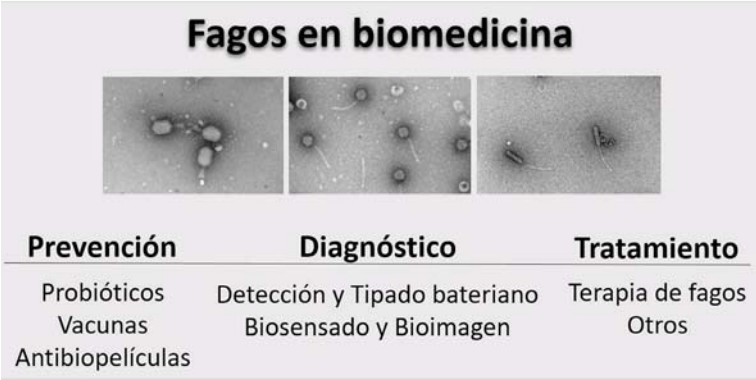


Figura 2. Aplicaciones de los fagos en biomedicina (*Figura* elaborada por la autora).

Fagos en prevención

En los humanos, los fagos se distribuyen habitualmente por todo el cuerpo. La piel, las superficies mucosas y el tracto digestivo son ejemplos de compartimentos donde viven bacterias, virus y otros microorganismos que forman el microbioma. Además, se sabe que los fagos cohabitan con las bacterias formando el fagoma. Esto sugiere que los fagos y las bacterias están coevolucionando en los mismos entornos, creando un equilibrio. En este sentido, los fagos pueden utilizarse como "probióticos" para controlar las comunidades bacterianas y prevenir enfermedades asociadas al crecimiento bacteriano. Los estudios recientes del microbioma se basan en las interacciones entre sus elementos, y el sistema bacteria-fago es la base. Los fagos son altamente específicos de las cepas bacterianas, y esta característica será un punto importante para controlar bacterias específicas, permaneciendo inalteradas las cepas no objetivo. Los fagos pueden, por tanto, utilizarse para modular la microbiota, como herramientas ecológicamente seguras debido a su especificidad y al entorno natural que forman en el microbioma.

Otro uso de los fagos en la prevención de enfermedades es la producción de vacunas derivadas de fagos. La ingeniería de fagos puede utilizarse para producir vacunas específicas contra otros patógenos, como hongos o incluso otros virus. Los fagos pueden utilizarse para crear grandes bibliotecas para generar anticuerpos recombinantes, gracias a la tecnología del *phage display*, basada en la capacidad intrínseca de los fagos para generar mutaciones y poder abordar de forma rápida y sencilla el desarrollo de nuevas moléculas con actividad de interés[5].

Los fagos también pueden utilizarse como armas activas antibiopelículas en dispositivos médicos o prótesis. Esto tiene un interés especial para prevenir enfermedades humanas causadas por bacterias nosocomiales que habitan en los hospitales. Las bacterias son capaces de producir biopelículas o *biofilms* en superficies inertes, que son difíciles de eliminar con los reactivos comunes. Las biopelículas son formas de resistencia de las bacterias, que crecen sobre superficies generando estructuras complejas constituidas principalmente por bacterias y una matriz polisacarídica. Los fagos pueden destruir activamente estas biopelículas, ya que pueden penetrar en ellas, romper la matriz extracelular y eliminar las bacterias en su totalidad. Por este motivo, los fagos pueden utilizarse para pretratar dispositivos médicos antes de su uso en clínica, o incluso como desinfectantes de superficies, lo que ayudaría a prevenir infecciones posteriores. Además de los fagos, algunas enzimas derivadas de fagos, como las lisinas o las holinas, también pueden ser una gran herramienta para mejorar la lisis bacteriana, y pueden utilizarse en prevención[6].

> Los fagos también pueden utilizarse como armas activas antibiopelículas en dispositivos médicos o prótesis

Fagos como herramientas de diagnóstico

La gran versatilidad de los fagos los hace interesantes para la detección y tipificación de bacterias. Como se ha comentado anteriormente, los fagos son altamente específicos, muchas veces a nivel de cepa, por lo que se puede hacer uso de esta propiedad para tipificación. Si se dispone de una colección de fagos que permita discernir entre especies o cepas bacterianas de interés, se puede realizar un diagnóstico de bacterias específicas rápidamente, infectándolas con la librería de fagos y ver sobre qué bacterias tiene efecto cada fago. A pesar de las nuevas tecnologías de tipificación bacteriana, todavía sigue siendo una tarea laboriosa y difícil, y los fagos son una solución rápida y económica. En este sentido, la bioimagen y la biodetección también pueden usarse a través de los fagos. Es posible vincular marcadores específicos a los genomas de los fagos para detectar por imagen dónde se propagan, lo que puede ayudar en el diagnóstico. Además, los fagos son muy sensibles y pueden detectar bacterias en cantidades muy bajas. Cabe señalar también la combinación de fagos con nanopartículas, que puede mejorar su rendimiento *in vivo*. Así pues, la combinación de nanotecnología y fagos podría proporcionar herramientas para la detección rápida y precisa de bacterias en muestras biológicas. En este sentido, también es posible el desarrollo de antimicrobianos que combinen la selectividad de los fagos con nanopartículas, lo que permite aumentar la eficacia de terapias dirigidas[7].

Fagos como tratamiento

El uso indiscriminado de antibióticos ha provocado la emergencia de bacterias multirresistentes. Hoy en día, existen cepas bacterianas que causan infecciones graves que no pueden tratarse con ninguno de los antibióticos disponibles. Este problema requiere soluciones a corto plazo y los fagos son una alternativa muy prometedora. Como ya

> Muchas infecciones bacterianas fueron tratadas con fagos, principalmente en los países del Este, donde todavía se utilizan

se ha mencionado, los fagos se han utilizado como agentes terapéuticos desde su descubrimiento. Muchas infecciones bacterianas fueron tratadas con fagos, principalmente en los países del Este, donde todavía se utilizan. En cambio, en los países occidentales no se permite el uso de fagos en clínica, aunque en Europa y Estados Unidos se están realizando ensayos clínicos recientes. Curiosamente, en el caso de algunas bacterias sin tratamiento antibiótico disponible, se han utilizado llamadas de socorro en redes sociales y científicas para encontrar fagos como terapia compasiva, ya que la colaboración entre investigadores es fundamental para abordar este tema. Afortunadamente, pacientes tratados con fagos se han recuperado por completo. Por ello, disponer de una base de datos internacional accesible podría ayudar a crear una colección de fagos que permitiría el acceso a toda la información necesaria, incluyendo datos genómicos y de perfiles de infección, para poder identificar fagos efectivos frente a aislados clínicos concretos. Sin embargo, a pesar del interés de muchos investigadores a nivel mundial, todavía se requiere mucho esfuerzo para conseguirlo.

En contraste con los antibióticos, que son de amplio espectro, los fagos son altamente específicos

En contraste con los antibióticos, que son de amplio espectro, los fagos son altamente específicos. Esto es de especial interés para reducir los efectos secundarios, ya que el microbioma permanecerá en equilibrio y sólo se destruirán las bacterias diana. En el caso de la terapia con fagos, se utilizan fagos estrictamente líticos para eliminar rápidamente las bacterias y evitar la posible transmisión de genes de resistencia entre bacterias. Para poder implementar terapias con fagos, es necesario conocer la bacteria de interés, lo que permitirá escoger el fago o la combinación de fagos adecuada para poder combatir la infección. Este es un punto clave para que la terapia sea efectiva, ya que, debido a la especificidad, no todos los fagos pueden ser utilizados, pues se trata de terapias personalizadas que requieren de análisis previos. Si bien es cierto que es posible disponer de fagos de amplio espectro que permitan reconocer y lisar de forma efectiva especies bacterianas, o se pueden usar combinaciones de fagos (cócteles), no siempre funcionan y suele ser uno de los motivos por los que la terapia puede resultar no efectiva. Es por ello que, a la hora de realizar ensayos clínicos, escoger la cohorte adecuada permitirá obtener resultados que avalen o no su eficacia. Cada vez más se están utilizando técnicas de inteligencia artificial para poder determinar rápidamente qué fagos serían los más adecuados para el tratamiento de un paciente, a partir de datos generados en el laboratorio, y poder dar soluciones a corto plazo. En este sentido, la coordinación entre grupos de investigación, centros tecnológicos, empresas y hospitales, es necesaria, cosa que en ocasiones no es fácil. Aquí, de nuevo, la creación de un banco internacional de fagos, podría ayudar a dar soluciones en poco tiempo.

Cuando se usan los fagos como tratamiento, cabe destacar que el fago ejerce una presión de selección frente a la bacteria, y que, al igual que ocurre con los antibióticos, las bacterias se pueden hacer resistentes a los fagos. Sin embargo, la principal diferencia es que los fagos también evolucionan y se adaptan, existiendo una carrera armamentística entre el fago y su hospedador, y coevolucionando. Además, muchas veces las bacterias modifican los receptores para que los fagos no las puedan reconocer, y esto hace que las bacterias se vuelvan sensibles a los antibióticos. Esto ocurre, por ejemplo, cuando los receptores están en cápsulas bacterianas, que son factores de virulencia que protegen a las bacterias del sistema inmunitario y de la entrada de antibióticos, haciendo una barrera impermeable. En presencia del fago, la bacteria no produce la cápsula para evitar la infección, lo que hace que pueda ser reconocida por el sistema inmune o eliminada por antibióticos. Esta sinergia de fagos con antibióticos o con el sistema inmunitario es de gran interés para desarrollar nuevas soluciones terapéuticas en la lucha contra bacterias multirresistentes[8].

Colectivos de pacientes con necesidades urgentes

Las bacterias resistentes pueden causar enfermedades graves a cualquier persona, si bien es cierto que existen colectivos más vulnerables, como pueden ser las personas con fibrosis quística. La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria que afecta a las mucosas, principalmente a los pulmones, generando un moco espeso obstruyendo los conductos y siendo el reservorio potencial de bacterias patógenas, muchas de ellas multirresistentes. Las personas con fibrosis quística tienen, además, otros problemas asociados que hacen que la tolerancia a los antibióticos sea baja, con graves efectos secundarios como la sordera o efectos neuropáticos. Esto requiere el uso de tratamientos alternativos para combatir infecciones, siendo los fagos una opción terapéutica muy interesante. Muchos pacientes con infecciones crónicas han sido sometidos a tratamientos compasivos con fagos mostrando resultados esperanzadores, y varios ensayos clínicos se están llevando a cabo para demostrar la eficacia de los fagos en este sentido. Las infecciones más comunes en estos pacientes son causadas por cepas multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus areus* y *Mycobacterium abscessus*, aunque los ensayos clínicos en marcha están focalizados en la primera[9]. El caso de las micobacterias,

de crecimiento lento y con efectos crónicos que limitan mucho la calidad de vida de las personas, es de especial relevancia. La dificultad de encontrar fagos efectivos y el bajo presupuesto para la investigación en este campo hace que las personas con infecciones por micobacterias se sientan desamparadas, ya que son infecciones poco prevalentes en la sociedad sana y, por tanto, muy poco estudiadas. Otro colectivo muy afectado por las infecciones resistentes son las personas con prótesis. Las bacterias resistentes colonizan las prótesis formando biopelículas que se adhieren a las superficies y son muy difíciles de erradicar por los métodos convencionales. Algunas de las bacterias más comunes son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus sp*. multirresistentes, y cada vez más pacientes son tratados de forma efectiva con fagos como último recurso, aunque ya se están poniendo en marcha los primeros ensayos clínicos para avalar su uso[10].

Conclusiones

Los fagos son interesantes herramientas biomédicas desde muchos puntos de vista. Su limitado coste de producción favorece su uso incluso en países poco desarrollados, permitiendo llegar a muchos pacientes y reducir la emergencia de resistencias bacterianas, llegando incluso a erradicar cepas multirresistentes. Aunque el potencial de los fagos es enorme, uno de los principales problemas es su aceptación general. Los fagos son virus, y su uso puede verse bloqueado por la aceptación de la sociedad y las preocupaciones éticas. Para que la terapia de fagos sea una realidad queda mucho esfuerzo por hacer. A nivel de regulación, las agencias farmacéuticas están desarrollando la normativa para poder definir de forma consensuada cómo producir fagos terapéuticos, así como su administración. La farmacodinámica y la farmacocinética de los fagos es variable, ya que son entidades biológicas que replican en el sitio de infección, y que dependen de muchos parámetros como la carga bacteriana local, la cantidad de fagos que llegan al sitio de infección, la potencial neutralización de los fagos por parte del sistema inmunitario, o la resistencia bacteriana a los propios fagos, entre otras muchas. Todo ello hace que, considerándose medicamentos biológicos no inmunogénicos, haya muchos factores a tener en cuenta a la hora de validar productos terapéuticos basados en fagos y la necesidad de implementar una regulación adecuada. Sin embargo, la enorme diversidad de fagos en la biosfera es de especial interés porque es una gran fuente de herramientas terapéuticas potenciales y puede llevar a nuevas aplicaciones, sobre todo vinculadas a nuevas tecnologías que ayudarán en el futuro a crear mejores herramientas en la lucha contra las bacterias multirresistentes.

REFERENCIAS

[1] Murray, C. J. L. *et al.* (2022). "Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis". *The Lancet* **399**: 19325: 629-655.

[2] European Comission (2023). "A European world health action plan against antimicrobial resistance (AMR)". [EC; 21 de junio de 2017].

[3] Strathdee, S.A. *et al.* (2023). "Phage therapy: from biological mechanisms to future directions". *Cell* **186**: 17-31.

[4] Vázquez, R. *et al.* (2022). "Essential topics for the regulatory consideration of phages as clinically valuable therapeutic agents: a perspective from Spain". *Microorganisms* **10**: 717.

[5] Bao, Q. *et al.* (2019). "Phage-based vaccines". *Adv. Drug Deliv. Rev.* **145**: 40-56.

[6] Ferriol-González, C. y Domingo-Calap, P. (2020). "Phages for biofilm removal". *Antibiotics* **9**: 268.

[7] Pardo-Freire, M. y Domingo-Calap, P. (2023). "Phages and nanotechnology: new insights against multidrug-resistant bacteria". *BioDesign Res.* **5**: 0004.

[8] Lusiak-Szelachowska, M. *et al.* (2022). "Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far". *J. Biomed. Sci.* **29**: 23.

[9] Chan, B. K. *et al.* (2021). "Bacteriophage therapy for infections in CF". *Pediatric Pulmonol.* **56**: S4-S9.

[10] Clarke, A. L., De Soir, S. y Jones J.D. (2020). "The safety and efficacy of phage therapy for bone and joint infections: a systematic review". *Antibiotics* **9**: 795.

Pilar Domingo Calap es investigadora Ramón y Cajal en el Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (Universidad de Valencia-CSIC), donde dirige el Grupo de Virología Ambiental y Biomédica. Su laboratorio se centra principalmente en el aislamiento y la detección de virus en la naturaleza con aplicaciones biomédicas. Recientemente ha sido galardonada con el Premio Virólogo Joven (Sociedad Española de Virología, SEV), el III Premio Internacional Zendal en Salud Humana y el Premio I+D+i Fundación Caser, en reconocimiento a su investigación en terapia de fagos. Por último, destacar su labor en divulgación científica (@VLCPhageHunters) y el lanzamiento de una *spin-off* centrada en soluciones para combatir bacterias resistentes basadas en fagos, Evolving Therapeutics SL, de la cual es socia fundadora y directora científica.

Los bacteriófagos como modelo para entender la evolución

Ester Lázaro Lázaro

Centro de Astrobiología (CAB)
Instituto Nacional de Técnica Aeroespacial (INTA)–Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
Torrejón de Ardoz, Madrid

Resumen

El estudio de la evolución no es una tarea fácil, en buena parte debido a los largos periodos que normalmente se requieren para poder observar sus resultados. Además, es un proceso difícil de reproducir porque su causa primera –la generación de mutaciones– tiene lugar por azar y la acción de la selección natural está sujeta a múltiples contingencias. Por último, también hay que señalar que las relaciones genotipo-fenotipo suelen ser complejas y difíciles de establecer, debido a que el efecto de las mutaciones puede depender del ambiente y del contexto genómico en que aparecen. Para resolver estos problemas es deseable la realización de experimentos de evolución en el laboratorio, que permitan controlar las variables y realizar un número adecuado de réplicas. De este modo es posible aplicar el método científico a un proceso que en buena medida depende del azar. Es fácil entender que las poblaciones experimentales tienen que cumplir las condiciones de evolucionar rápido y ser fáciles de manipular y analizar, algo que cumplen muchos virus y, en particular, los bacteriófagos. En esta revisión se describirá un buen número de estudios realizados con bacteriófagos que han permitido dar respuesta a algunas cuestiones evolutivas altamente relevantes. Por último, se señalarán algunas dificultades que existen para extrapolar a la naturaleza los resultados obtenidos en el laboratorio y se indicarán algunas posibles soluciones para paliarlas.

Summary

The study of evolution is not an easy task, largely due to the long periods normally required to observe its results. Moreover, it is a difficult process to reproduce because its primary cause –the generation of mutations– takes place by chance and the action of natural selection is subject to multiple contingencies. Finally, it should also be noted that genotype-phenotype relationships are often complex and difficult to establish, because the effect of mutations may depend on the environment and the genomic context in which they appear. To solve these problems, it is

desirable to carry out evolution experiments in the laboratory, allowing control of the variables and an adequate number of replicates. In this way it is possible to apply the scientific method to a process that, to a large extent, depends on chance. It is easy to understand that experimental populations have to meet the conditions of evolving fast and being easy to manipulate and analyze, something that many viruses and, in particular, bacteriophages meet. This review will describe a good number of studies carried out with bacteriophages that have provided answers to some highly relevant evolutionary questions. Finally, the difficulties in extrapolating to nature the results obtained in the laboratory will be pointed out, as well as some possible solutions to overcome them.

Introducción

Cómo decía Theodosius Dobszanky, "Nada puede ser entendido en biología si no es a la luz de la evolución". La capacidad de la vida para cambiar a lo largo del tiempo, adaptándose a los cambios que ocurren en el ambiente, se considera una de sus propiedades esenciales y, como tal, se incluye prácticamente en todas las definiciones que se han propuesto para este proceso.

Tradicionalmente, el estudio de la evolución se ha abordado realizando análisis comparativos entre las especies actuales y, en ocasiones, con otras del registro fósil. Para estos estudios se suelen tener en cuenta características morfológicas, fisiológicas y, más recientemente, moleculares, sobre todo secuencias de genes o proteínas. La comparación de las estructuras formadas por algunos dominios proteicos también se está revelando como una herramienta muy valiosa para inferir relaciones evolutivas, particularmente en el mundo viral[1]. De este modo es posible establecer filogenias que permiten discernir las relaciones entre especies y las transformaciones que estas han experimentado a lo largo de la historia de la vida.

Complementariamente a los estudios filogenéticos, sería muy útil poder observar cómo actúa la evolución en directo, de modo que se pudieran establecer los principios que la rigen. Esta cuestión se topa con múltiples dificultades que surgen por motivos diversos. En primer lugar, está el problema del largo espacio de tiempo que normalmente se requiere para que los resultados de la evolución se manifiesten. No menos importante es el hecho de que la causa primera de la evolución reside en un proceso –la producción de mutaciones– que tiene lugar de forma aleatoria, algo que dificulta su reproducibilidad y, por tanto, la aplicación del método científico a su estudio. La variabilidad genética generada gracias a las mutaciones es expuesta a la acción de la selección natural que actuará de una forma u otra dependiendo del ambiente. Puesto que este está definido por un conjunto de variables interrelacionadas que se encuentran en continuo cambio, es difícil predecir el valor selectivo de genotipos concretos, ya que lo que es óptimo en un ambiente puede no serlo en otro y a la inversa. Por último, la deriva génica añade otro elemento más de azar a las frecuencias con que se presentan los diferentes genotipos de una población.

Como consecuencia de todo lo expuesto, existen todavía muchas preguntas evolutivas para las que no tenemos una respuesta o las que existen son parciales. Entre ellas están la influencia del contexto genómico y ambiental en el efecto de las mutaciones, la contribución relativa de la selección natural y la deriva génica en la fijación de ciertos genotipos, la diversidad y reproducibilidad de las vías adaptativas, si la tasa de error es un carácter

sujeto a la acción de la selección natural o cómo las interacciones entre los diferentes individuos de una población influyen en su evolución. La evolución experimental surge en este contexto de incertidumbre para proporcionar un marco en el que las variables puedan ser controladas por el experimentador, permitiendo una relación más precisa entre los cambios ambientales y la respuesta de los organismos a los mismos[13]. De este modo es posible reducir la complejidad del mundo real, de tal manera que se puedan encontrar regularidades en un proceso que en buena medida depende del azar.

Las ventajas de los fagos en los estudios de evolución experimental

Es fácil imaginar que lo deseable cuando se realiza un estudio de evolución experimental es que las poblaciones utilizadas evolucionen rápidamente y sean fáciles de manejar, dos condiciones que cumplen muchos microorganismos, incluidos los virus. Centrándonos en el mundo viral, su rapidez evolutiva surge como consecuencia de sus cortos tiempos de generación, los elevados tamaños de sus poblaciones y la alta tasa de error de la replicación de sus genomas, varios órdenes de magnitud mayor que la de los genomas celulares. El resultado es que las poblaciones virales, sobre todo las formadas por los virus con genoma de ARN, son muy diversas, tanto a nivel genético como fenotípico. Este hecho facilita enormemente la acción de la selección natural y hace que la adaptación a los cambios ambientales sea mucho más rápida que en los sistemas celulares, algo que los convierte en una herramienta excelente para estudiar la evolución en el laboratorio. Dentro de los virus, los bacteriófagos ofrecen aún más ventajas, debido a la rapidez de sus ciclos infectivos, la ausencia de medidas especiales de seguridad para su uso y, frecuentemente, el pequeño tamaño de sus genomas que facilita el establecimiento de relaciones entre el genotipo y el fenotipo.

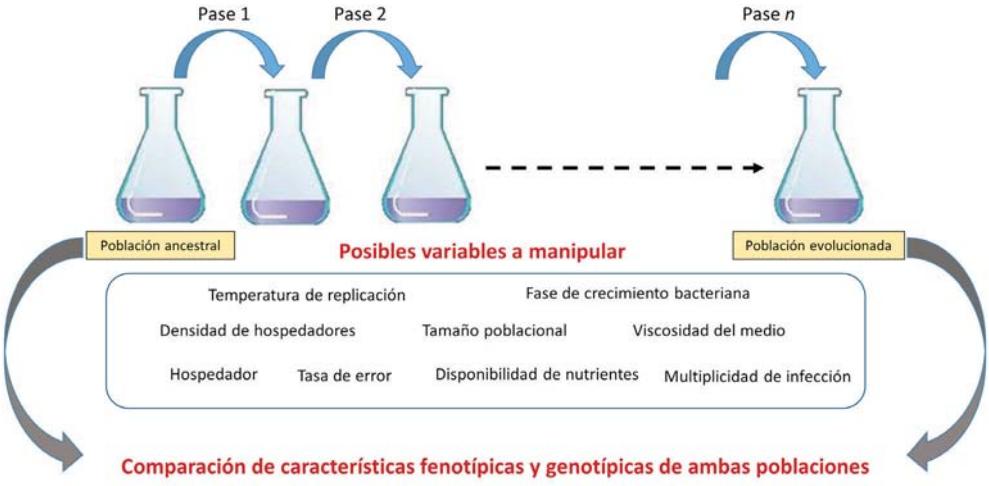
Pero no todos los bacteriófagos evolucionan igual[10]. En general, los que tienen el genoma de ADN de cadena doble tienen tasas de error más bajas que los que lo tienen de ADN de cadena sencilla y estos que los que poseen un genoma de ARN. Los fagos con cola del orden *Caudovirales* (ahora incluidos en la clase *Caudoviricetes*), entre los que se incluyen el fago lambda y los fagos líticos de la serie T, poseen genomas de ADN de cadena doble con una fuerte tendencia a recombinar entre ellos. Como resultado, sus genomas presentan una estructura en mosaico en la que hay regiones con una gran homología entre distintos virus, separadas por otras en las que la homología es muy escasa. En el otro lado de la moneda están los fagos de la familia *Leviviridae* (ahora *Fiersviridae*), como Qβ o MS2, que tienen un genoma de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva que se replica con baja tasa de recombinación y alta tasa de mutación puntual. Estos virus poseen estructuras poblacionales en cuasiespecies [5], por lo que pueden usarse como modelo de la evolución de otros virus patogénicos para animales o plantas que se organizan de forma similar. Otro fago de ARN también muy utilizado en evolución experimental es Phi6. Este virus, que pertenece a la familia *Cystoviridae*, tiene un genoma de ARN de doble cadena dividido en tres segmentos, lo que lo convierte en un modelo excelente para estudiar los efectos de la reorganización de segmentos genómicos, un mecanismo evolutivo muy importante en virus como el de la gripe. Por último, los fagos de la familia *Microviridae* (actualmente también incluidos en el orden *Caudoviricetes*), como phiX174, también son muy utilizados en estudios evolutivos[15], debido al pequeño tamaño de sus genomas (todos de ADN de cadena sencilla) y la alta tasa de error de su replicación. Si se atiende a otras características, como el tipo de ciclo infectivo (lítico o lisogénico), los fagos utilizados en evolución experimental son, en su mayoría, líticos, aunque los fagos lisogénicos también se han utilizado en muchas ocasiones para el estudio de los mecanismos que dirigen la decisión lisis/lisogenia. Dada la abundancia de fagos lisogénicos en el microbioma de muchos organismos, es esperable que este tema cobre cada vez más relevancia.

> La evolución experimental permite reducir la complejidad del mundo real, de modo que se puedan encontrar regularidades en un proceso que en buena medida depende del azar

¿Cómo se realiza un experimento de evolución con fagos?

En general, los estudios de evolución experimental se inician con una población bien caracterizada del fago con el que se esté trabajando. Dicha población se utilizará para infectar un cultivo de sus bacterias hospedadoras, en las cuales se propagará durante cierto número de generaciones en condiciones deter-

minadas por el investigador. En muchas ocasiones esas condiciones ejercen algún tipo de presión selectiva sobre el sistema bacteria-fago, de modo que la producción de la progenie viral se ve limitada. Durante el proceso de replicación del fago se producirán mutaciones, algunas de ellas ventajosas, de modo que los individuos portadores de las mismas pasarán a estar más representados. Con el tiempo, es esperable que la acción conjunta de la mutación y la selección natural conducirá a la generación de una población optimizada en las condiciones utilizadas para su propagación. Esta población podrá ser analizada y comparada con la ancestral, de modo que podamos identificar los cambios que ha experimentado.



Figuras 1. Esquema de un experimento de evolución mediante el sistema de pases seriados (*Figura* elaborada por la autora)

Lo ideal es que la propagación del fago se realice de modo que este se reproduzca de forma continua, algo que puede conseguirse mediante el sistema de pases seriados, o en cultivos realizados en quimiostatos. El sistema de pases seriados implica que, una vez pasado cierto tiempo tras la infección de un cultivo de bacterias, una fracción de los fagos producidos se utiliza para realizar una nueva infección, algo que se repetirá durante el número de "pases" deseados [Figura 1]. La crítica más común a este sistema es que las condiciones no son constantes durante el tiempo que dura cada pase. Las bacterias no infectadas continúan duplicándose, con lo cual su densidad aumenta, al mismo tiempo que alcanzan fases más avanzadas en su curva de crecimiento. La acumulación de productos de desecho también es mayor conforme avanza el tiempo, debido por un lado al metabolismo normal de las bacterias y, por otro, a la liberación al medio de componentes intracelulares tras la lisis de las que han sido infectadas. Otro hecho a tener en cuenta es que, en cada pase, se transfiere solo una fracción de los fagos producidos en el pase anterior, lo que significa que no todos tienen las mismas oportunidades de contribuir a la progenie en la siguiente generación. Cuanto más pequeño es el número de fagos que se transfiere más importancia cobrará la deriva génica y más probabilidades habrá de que se fijen mutaciones, aunque no tengan valor selectivo. El sistema de pases seriados puede realizarse de forma que solo evolucionen los fagos, para lo cual previamente a su transferencia hay que eliminar las bacterias del pase anterior, o de forma que evolucionen ambos actores –los fagos y las bacterias–, algo que simula mucho mejor las situaciones que ocurren en la naturaleza.

Los quimiostatos son cámaras de cultivo en las que se añade medio fresco de forma continua a una velocidad fija, al mismo tiempo que, a la misma velocidad, se elimina parte del cultivo conteniendo las bacterias y los fagos. De este modo, el volumen en el interior de la cámara se mantiene constante y las bacterias permanecen en la misma fase de crecimiento. A pesar de estas aparentes ventajas, la propagación de fagos en quimiostatos con fines evolutivos se utiliza menos que el sistema de pases seriados, probablemente debido a las mayores dificultades para poner a punto el sistema y evitar contaminaciones.

> El sistema de pases seriados implica que, una vez pasado cierto tiempo tras la infección de un cultivo de bacterias, una fracción de los fagos producidos se utiliza para realizar una nueva infección, algo que se repetirá durante el número de "pases" deseados

Utilizar un sistema experimental del tipo de los descritos ofrece las ventajas de que se puede guardar un registro de todos los estados por los que ha pasado la población a lo largo de su evolución, simplemente depositando en un ultracongelador las muestras de fagos obtenidas en cada pase. Esta especie de registro fósil permite seguir la dinámica de la adaptación o reiniciar el proceso en cualquier punto del tiempo. Otra ventaja importante es la posibilidad de realizar múltiples réplicas, algo crucial de cara a encontrar esas regularidades o patrones evolutivos de los que hablábamos al inicio.

¿Qué parámetros se analizan en las poblaciones evolucionadas?

A lo largo de un experimento de evolución, es común determinar las variaciones de fitness (este debe aumentar si los fagos se adaptan a las nuevas condiciones) y las mutaciones que han sido adquiridas por la población. El *fitness* es un parámetro complejo que puede definirse como la capacidad replicativa de un individuo o una población en un ambiente determinado. Puede determinarse mediante la evaluación de la tasa de crecimiento o mediante ensayos de competición con un fago de referencia (que suele ser el virus ancestral que inició la adaptación). En el último caso, ambos virus se propagan de forma conjunta, de modo que la variación de la cantidad relativa de cada uno de ellos a lo largo del tiempo puede ser utilizada para estimar las variaciones de *fitness* del que ha evolucionado. Las mutaciones adquiridas durante el proceso pueden identificarse mediante la simple determinación de la secuencia genómica de la población evolucionada y su comparación con la ancestral. Dada la gran diversidad genética que suelen contener las poblaciones de fagos es recomendable utilizar aproximaciones metagenómicas, de modo que, además de detectar las mutaciones altamente representadas, se podrán determinar otras que, aunque estén en baja proporción, pueden ser relevantes tanto para determinar el fenotipo de la población como para poder predecir su comportamiento futuro.

La simplicidad del ciclo de vida de los bacteriófagos permite realizar de forma rápida una primera aproximación al efecto fenotípico de las mutaciones adquiridas durante la evolución. Mediante la realización de curvas de crecimiento en un solo paso –que analizan un único ciclo de infección en un cultivo próximo a la sincronización– se puede determinar si dicho efecto afecta al proceso de adsorción del fago a las bacterias, al tiempo comprendido entre la penetración del genoma fágico y la lisis (periodo de latencia o tiempo de lisis) o al número de fagos producidos por bacteria infectada. La identificación de los mecanismos moleculares de cada adaptación concreta precisará experimentos diseñados específicamente para ese caso u otros similares.

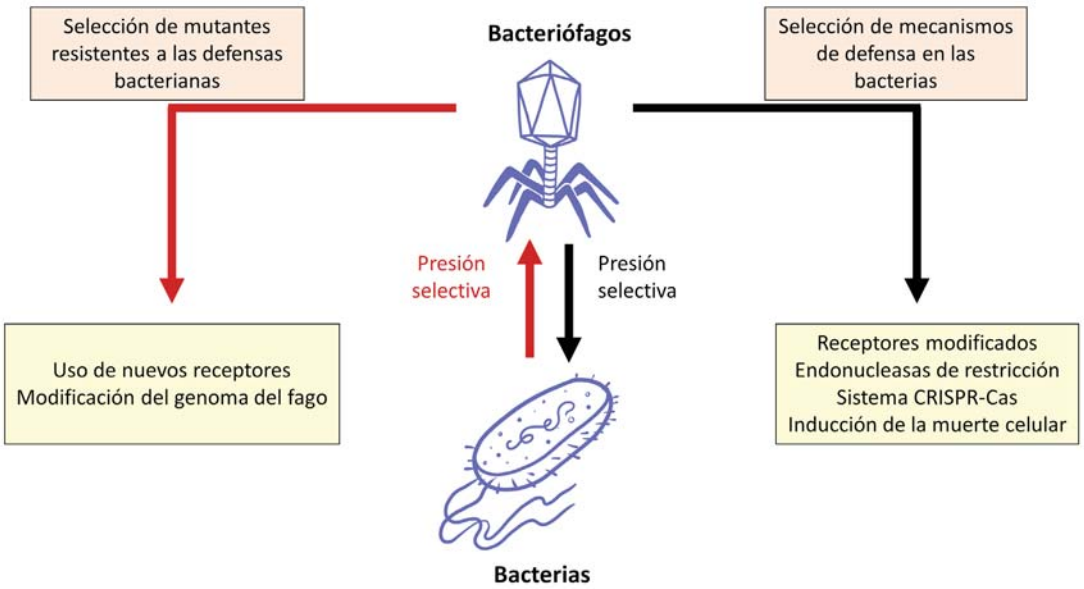
La simplicidad del ciclo de vida de los bacteriófagos permite realizar de forma rápida una primera aproximación al efecto fenotípico de las mutaciones adquiridas durante la evolución

¿Qué podemos manipular en un experimento de evolución?

La respuesta es que el límite está solo impuesto por nuestra imaginación. Lo más inmediato es introducir cambios en las variables que influyen en el crecimiento de las bacterias o de los fagos [Figura 1]. Algunos ejemplos de estas variables son la temperatura, el pH, la disponibilidad de nutrientes en el medio o la tasa de error de la replicación, algo que se puede manipular mediante el uso de agentes mutagénicos. Todo lo citado se puede modificar de forma brusca o gradual, de modo que se puede estudiar cómo influye el patrón de cambio ambiental en la adaptación[14]. Además, se pueden introducir otros cambios que afectan a variables menos obvias, como la estructura del medio, el ambiente extracelular o el contexto genómico de la población ancestral. A continuación, se detallan brevemente algunos de los estudios realizados manipulando este tipo de variables.

Como ya se ha indicado, cualquier experimento de evolución puede realizarse en condiciones que permitan solo la evolución de los fagos o también la de las bacterias que los hospedan. Aunque puede ser muy útil desligar ambos procesos, no debemos olvidar que en la naturaleza los fagos siempre evolucionan de forma concertada con sus hospedadores. Esto sucede porque las infecciones ejercen una presión selectiva sobre las bacterias, las cuales responderán seleccionando diversos mecanismos de resistencia que las hagan menos susceptibles. A su vez, estos mecanismos de resistencia constituyen una presión selectiva para los fagos, que seleccionarán estrategias para evadirlos [Figura 2]. El resultado es lo que a veces se denomina "carrera de armas", un proceso en el que ambos contendientes aceleran su evolución[7]. Entre los mecanismos de defensa más comunes en las bacterias están el uso de receptores modificados que impidan la unión del fago, el reconocimiento y rotura del material genético viral (por enzimas de restricción o sistemas CRISPR-Cas) o la inducción de la muerte celular antes de que las partículas virales sean ensambladas, de modo que la infección no pueda ser transmitida. Los resultados de diversos experimentos de evolución muestran que los mecanismos de inmunidad bacteriana basados en el sistema CRISPR pueden ser soslayados mediante la fijación de mutaciones en las regiones diana del genoma del fago[4]. Esta secuencia de adaptación/contraadaptación también se ha encontrado en experimentos en los que el mecanismo de resistencia bacteriano implica una modificación de la molécula utilizada como receptor por el fago, de modo que su tasa de adsorción a las bacterias disminuye[8].

Las bacterias que se utilizan normalmente en los ensayos de evolución suelen estar en fase exponencial. La razón



Figuras 2. Esquema mostrando la evolución concertada entre bacterias y bacteriófagos (*Figura* elaborada por la autora)

es que en esa fase crecen de forma más activa y pueden sostener mejor la replicación de cualquier fago que las infecte. Sin embargo, probablemente esta no sea la condición más común en la naturaleza, por lo que el uso de bacterias más próximas a la fase estacionaria puede dar pistas sobre los mecanismos adaptativos utilizados por los fagos cuando el introducir su genoma en una bacteria puede ser una especie de suicidio, ya que no encontrarían los recursos necesarios para su replicación. Entre esos mecanismos se encuentra lo que se ha denominado "hibernación", un estado latente persistente pero reversible en el que las células infectadas producen algunas proteínas fágicas, pero detienen el desarrollo de los fagos hasta que se dispone de nutrientes suficientes[3].

La densidad de bacterias es otro parámetro crucial. Cuando estas son escasas, los fagos permanecerán más tiempo en el ambiente, siendo más probable su degradación por las variables fisicoquímicas del medio. Lo esperable es que haya una densidad de bacterias crítica por debajo de la cual la población de fagos resultará extinguida. En estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio hemos podido determinar que la propagación del bacteriófago Qβ a densidades de hospedadores más bajas que la óptima tiene como resultado un aumento de la entrada del virus en las bacterias[11]. Sin embargo, mientras que a la temperatura óptima de replicación del virus (37 °C) ese aumento en la entrada se logra mediante un cambio en una proteína presente en baja proporción en la cápsida y cuya función no se conoce con certeza, a 43 °C está mediado por una mutación en la proteína que interacciona con el receptor celular. La mutación seleccionada a 43 °C tiene efectos negativos a 37 °C, ya que aumenta el tiempo necesario para que se produzca la lisis. Por el contrario, la mutación seleccionada a 37 °C tiene efectos negativos a 43 °C, debido a la adhesión del virus a los restos celulares de las bacterias que ya han sido lisadas. Estos resultados son un ejemplo de algo muy frecuente en evolución, que es que la optimización de un rasgo fenotípico puede tener un coste en la optimización de otro. El resultado es que el virus se enfrenta a un compromiso cuyo resultado puede depender de los valores de variables ambientales que, en principio, podrían no parecer relacionadas con el proceso que se está estudiando.

> La evolución de los bacteriófagos también se ve fuertemente afectada por la estructura del hábitat, que tiene un efecto directo en la movilidad del virus y los encuentros virus-hospedador

La evolución de los bacteriófagos también se ve fuertemente afectada por la estructura del hábitat, que tiene un efecto directo en la movilidad del virus y los encuentros virus-hospedador. En cultivos líquidos bien mezclados, los fagos chocan aleatoriamente con las bacterias, lo que facilita su interacción con ellas y la progresión de la infección. En contraste con esto, el crecimiento de fagos en ambientes estáticos o altamente viscosos, como puede ser un biofilm bacteriano, es diferente, ya que entonces la difusión de los fagos

se reduce y las bacterias pueden estar inmovilizadas, lo que limita la probabilidad de contactos y promueve la formación de grupos espaciales de mutantes relacionados. Para simular esta situación suelen realizarse experimentos en los que las infecciones se realizan en agar semisólido[2,6].

Por último, señalaremos que, para los fagos, la capacidad de resistir condiciones ambientales adversas en los períodos que permanecen en el medio extracelular es tan importante como poder replicarse con éxito. La capacidad de los fagos para aumentar su estabilidad en el medio se ha explorado en varios estudios, así como los posibles compromisos entre estabilidad y capacidad replicativa[12]. En estos experimentos la presión selectiva se aplica exclusivamente sobre los fagos, los cuales pueden ser expuestos a condiciones mucho más duras que las que pueden soportar cuando se están replicando [Figura 3]. Entre ellas están la exposición a temperaturas elevadas, radiación ultravioleta de diferentes longitudes de onda, pH muy ácidos o muy básicos, ciclos de congelación y descongelación, etc.

Para los fagos, la capacidad de resistir condiciones ambientales adversas en los períodos que permanecen en el medio extracelular es tan importante como poder replicarse con éxito

Es imposible detallar en una revisión todas las condiciones que se pueden manipular en los ensayos de evolución experimental. Aparte de las citadas, otras muy relevantes que nos limitaremos simplemente a mencionar son: el tamaño poblacional, es decir, el número de virus que se transmite en cada pase, algo que está relacionado con el grado de diversidad genética accesible a la acción de la selección natural; la condición inicial –entendida esta como las diferentes propiedades de las poblaciones que inician el proceso evolutivo–; o el uso de bacterias no específicas del fago que estemos utilizando, algo que nos puede dar información muy valiosa sobre cómo los virus pueden aumentar su rango de hospedadores. Por último, señalar que, por problemas de espacio, se ha dejado fuera de esta revisión algo muy importante, que son los efectos positivos que muchos fagos tienen en sus hospedadores, al proporcionarles genes que les aportan ventajas, como la resistencia a toxinas o antibióticos o la mejora de sus capacidades metabólicas.

Perspectivas futuras: del laboratorio a la naturaleza

El objetivo de los estudios descritos es simplificar la complejidad de los ambientes naturales, de modo que se puedan establecer relaciones entre cambios ambientales y la respuesta de los fagos a ellos. Además de aportar luz sobre algunos de los principios que dirigen la evolución, el creciente conocimiento que se posee sobre la importancia de los fagos como reguladores de la diversidad y la dinámica de los ecosistemas concede aún más valor a este tipo de experimentación. Algunos temas concretos que requieren un mayor conocimiento evolutivo son el uso de los fagos como terapia alternativa a los antibióticos o el papel de los mismos en la regulación de los microbiomas.

El principal problema al que se enfrentan los estudios en el laboratorio es que estos pueden no reflejar las interacciones entre bacterias y fagos que tienen lugar en la naturaleza. Una razón es que lo que sucede cuando los factores que afectan a la evolución se modifican de forma independiente puede no ser indicativo de lo que sucedería cuando varios de ellos se modifican simultáneamente[9]. Es deseable, por tanto, la realización de estudios en los que se explore el efecto combinado de varias variables, así como una comparación más exhaustiva de los resultados obtenidos *in vitro* con lo que se observa en ambientes naturales.

Figura 3. Esquema de un experimento de evolución con bacteriófagos en el que las presiones selectivas son aplicadas en el ambiente extracelular (*Figura* elaborada por la autora)

REFERENCIAS

[1] Abrescia, N. G. *et al.* (2012). "Structure unifies the viral universe". *Annu. Rev. Biochem.* **81**: 795-822.

[2] Ally, D. *et al.* (2014). "The impact of spatial structure on viral genomic diversity generated during adaptation to thermal stress". *PloS One* **9**: e88702.

[3] Bryan, D. *et al.* (2016). "Bacteriophage T4 infection of stationary phase *E. coli*: life after log from a phage perspective". *Front. Microbiol.* **7**: 1391.

[4] Deveau, H. *et al.* (2008). "Phage response to CRISPR-encoded resistance in *Streptococcus thermophiles*". *J. Bacteriol.* **190**: 1390-1400.

[5] Domingo, E., García-Crespo, C. y Perales, C. (2021). "Historical perspective on the discovery of the quasispecies concept". *Annu. Rev. Virol.* **8**: 51-72.

[6] Gallet, R., Shao, Y. y Wang, I. N. (2009). "High adsorption rate is detrimental to bacteriophage fitness in a biofilm-like environment". *BMC Evol. Biol.* **9**: 241.

[7] Hampton, H. G., Watson, B. N. J. y Fineran, P. C. (2020). "The arms race between bacteria and their phage foes". *Nature* **577**: 327-336.

[8] Kashiwagi, A. y Yomo, T. (2011). "Ongoing phenotypic and genomic changes in experimental coevolution of RNA bacteriophage Qβ and *Escherichia coli*". *PLoS Genetics* **7**: e1002188.

[9] Koskella, B., Hernandez, C. A. y Wheatley, R. M. (2022). "Understanding the impacts of bacteriophage viruses: from laboratory evolution to natural ecosystems". *Annu. Rev. Virol.* **9**: 57-78.

[10] Krupovic, M. *et al.* "Genomics of bacterial and archaeal viruses: dynamics within the prokaryotic virosphere". *Microbiol. Mol. Biol.* Rev. **75**: 610-635.

[11] Laguna-Castro, M. *et al.* (2023). "The balance between fitness advantages and costs drives adaptation of bacteriophage Qβ to changes in host density at different temperatures". *Front. Microbiol.* **14**: 1197085.

[12] Lázaro, E. *et al.* (2018). "Evolutionary adaptation of an RNA bacteriophage to the simultaneous increase in the within-host and extracellular temperatures". *Sci. Rep.* **8**: 8080.

[13] McDonald M. J. (2019). "Microbial experimental evolution - a proving ground for evolutionary theory and a tool for discovery". *EMBO Reports* **20**: e46992.

[14] Somovilla, P., Manrubia, S. y Lázaro, E. (2019). "Evolutionary dynamics in the RNA bacteriophage Qβ depends on the pattern of change in selective pressures". *Pathogens* **8**: 80.

[15] Wichman, H. A. y Brown, C. J. (2010). "Experimental evolution of viruses: *Microviridae* as a model system". *Philos. Trans. R. Soc. B: Biol. Sci.* **365**: 2495-2501.

lazarole@cab.inta-csic.es

Ester Lázaro es investigadora científica de los Organismos Públicos de Investigación en el Centro de Astrobiología (INTA-CSIC) donde dirige el grupo "Estudios de evolución experimental con virus y microorganismos". El objetivo principal de su trabajo es entender las bases moleculares y los principios que rigen la adaptación biológica, para lo cual utiliza bacteriófagos como sistema modelo. Cuando es posible complementa los estudios experimentales con otros de carácter teórico, para lo cual colabora con expertos en complejidad y teoría de redes. Su carrera científica la compatibiliza con una intensa labor divulgadora centrada en los campos de la evolución viral y la astrobiología. Es coautora del libro *Virus emergentes. La amenaza oculta,* y autora de *La vida. Un viaje hacia la complejidad en el universo* y *La vida y su búsqueda más allá de la Tierra.*

Más allá de la Virología

Una historia de bacteriófagos (I)

María del Rosario Sabariegos

"Pero ¿quién vive en esos mundos si están habitados?… ¿Somos nosotros o ellos los señores del Universo?… ¿Y por qué han de estar hechas todas las cosas para el hombre?"

Kepler
(cita en el comienzo de *La Guerra de los mundos*)

1898

"En los últimos años del siglo XIX nadie habría creído que los asuntos humanos eran observados aguda y atentamente por inteligencias más desarrolladas que las del hombre y, sin embargo, tan mortales como él; que mientras los hombres se ocupaban de sus cosas eran estudiados quizá tan a fondo como el sabio estudia a través del microscopio las pasajeras criaturas que se agitan y multiplican en una gota de agua. Con infinita complacencia, la raza humana continuaba sus ocupaciones sobre este globo, abrigando la ilusión de su superioridad sobre la materia. Es muy posible que los infusorios que se hallan bajo el microscopio hagan lo mismo."

H. G. Wells levantó la pluma después de escribir las primeras líneas de la que habría de ser la más exitosa de sus novelas. Al mismo tiempo, Nikolae Gamaleia sostuvo la placa de agar sobre sus ojos y, perplejo, observó zonas donde las bacterias del ántrax habían sido devoradas por un enemigo desconocido. H. G. Wells tituló a su obra *La guerra de los mundos*. Gamaleia podría haber hecho lo mismo, sin embargo, a su trabajo le puso por nombre: *Bacteriolyjins—ferments destroying bacteria*. Esta fue la primera vez que se observó el efecto de los bacteriófagos sobre un cultivo bacteriano. Gamalieia pensó que se debía a una enzima bacteriana.

Mientras tanto, en Alemania, Friedrich Löffleer y Paul Frosch (antiguos alumnos de Koch) estaban convirtiéndose en fundadores de la virología al descubrir que el causante de la fiebre aftosa era un nuevo patógeno filtrable, más pequeño que las bacterias, invisible al microscopio, incapaz de crecer en los medios de cultivo habituales y capaz de replicarse en el ganado.

Aquel mismo año, los americanos volaron el Maine y comenzó la guerra hispano-estadounidense. Las malas lenguas dicen que los españoles volvimos de Cuba cantando. Algunos debieron volver escribiendo, ya que aquel desastre hizo germinar a la más brillante generación de escritores en nuestro país.

Sinclair Lewis, otro futuro escritor importante para nuestra historia, se escapó de casa a la edad de 13 años para ser tambor en aquella guerra.

1917

"Siguen siendo todavía las partículas más pequeñas (las bacterias) que el ultramicroscopio revela en parte: y aquí o cerca de estas dimensiones se dice que empiezan los denominados virus o "atravesadores de filtros", que se nos han hecho comprensibles por las enfermedades, como la hidrofobia, o la fiebre aftosa o el mosaico de enfermedades del tabaco o la patata que ellos producen. Estas diminutas partículas, del orden de una décima parte del diámetro de nuestra bacteria más pequeña, no tienen contenidos difusibles, ni agua incluida, por lo cual difieren de todas las cosas vivas. […].

Beijerinck llamó *contagium vivum* a estos virus; "nucleoproteínas infecciosas" es su nombre más reciente. Hemos descendido, en un solo paso, desde las cosas vivas hasta las no vivas, desde las dimensiones bacterianas hasta las magnitudes moleculares de la química de proteínas. […]"

Así intentaba describir el zoólogo inglés D´Arcy Wentworth Thompsom el mundo de los virus en su obra *Sobre el crecimiento y la forma*.

La Gran Guerra, que había comenzado en 1914 con el asesinato del archiduque austriaco Franz Ferdinand y su esposa en Sarajevo, seguía alimentando tumbas con múltiples enfermedades infecciosas crecidas por el hambre y la falta de higiene. En Francia, el Instituto Pasteur se empleaba a fondo en la producción de vacunas para algunas de ellas. Un grupo de científicos vivía prácticamente en el laboratorio con este fin. Félix d´Herelle, científico autodidacta de origen canadiense, era uno de ellos. En su autobiografía cuenta que entraba a trabajar a las 8:00 h y salía a la 1:00 h.

Durante la producción de aquellas vacunas encontró, en los filtrados bacterianos procedentes de heces de pacientes convalecientes de disentería, un agente desconocido que podía matar al bacilo. Rápidamente pensó que se trataba de algún tipo de microbio al que llamó bacteriófago. Cuando estos filtrados entraban en contacto con bacterias en cultivo, aparecían zonas donde estas no crecían. Al principio se les llamó *taches*, luego *taches vierges* y, finalmente, *plaques*.

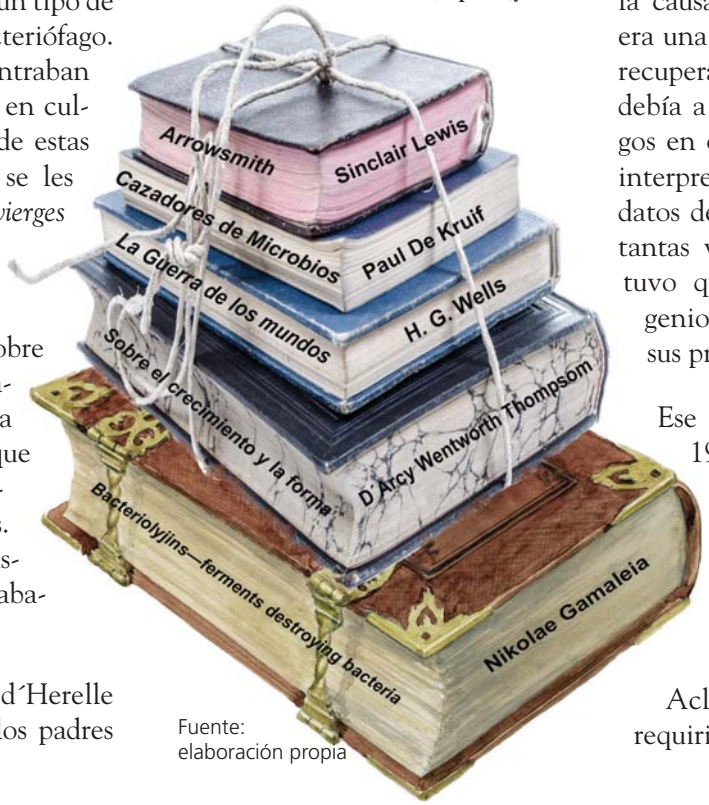
Aunque Twort dos años antes había informado sobre un fenómeno lítico en placas de *Micrococcus*, nunca imaginó el potencial que podía tener para el tratamiento de enfermedades. Esto último puede que constituya el mayor logro del trabajo de d´Herelle.

A partir de este momento, d´Herelle comenzó a enfrentarse a los padres de la inmunología. En particular a Jules Bordet, que en 1919 recibiría el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento del sistema de complemento, y que entonces era el director del Instituto Pasteur de Bruselas.

A miles de kilómetros, los bolcheviques, liderados por Nikolai Lenin, entraron en el gobierno de Rusia y comenzaron a llamarse Partido Comunista. Rusia influiría de forma muy notable en el trabajo de d´Herelle y en el posterior uso de los fagos como terapia durante los siguientes 100 años (artículo de la revista SEV del año 2017 vol. 20 nº 2).

1925

Este fue el año en el que Sinclair Lewis publicó su novela *Arrowsmith*. Para su escritura, contó con la ayuda de Paul De Kruif, un microbiólogo que había sido despedido del Instituto Rockefeller por criticar el poco rigor científico de los médicos. De Kruif estaba muy influido por su maestro Simon Flexner, que (junto a William Osler) revolucionó los programas de formación médica. La influencia de ambos sigue estando presente en la formación de los médicos de todo el mundo.



Fuente: elaboración propia

La novela describe a un brillante y heroico científico que en la cima de su carrera descubre un bacteriófago capaz de acabar con una epidemia de peste en el Caribe. Aunque los primeros trabajos d´Herelle eran conocidos, hasta ese momento no se habían hecho ensayos a gran escala para tratar una epidemia. No fue hasta 1927 cuando d´Herelle trató un brote de cólera en la India con bacteriófagos. Por lo tanto, Lewis y De Kruif fueron capaces de anticiparse un par de años a la realidad. Un año después, Lewis recibiría el Premio Pulitzer, pero lo rechazó. Poco después (1930) fue el primer norteamericano en recibir el Premio Nobel y en ir a buscarlo.

Por otro lado, el enfrentamiento Bordet–d´Herelle estaba en su punto álgido. El primero defendía que la causa última de la bacteriofagia era una enzima, y el segundo que la recuperación de las enfermedades se debía a la existencia de bacteriófagos en el cuerpo humano. Sobre la interpretación errónea de algunos datos de unos y otros, como ocurre tantas veces en ciencia, la verdad tuvo que abrirse camino. Ambos genios yacían tercamente sobre sus prejuicios.

Ese año, Jules Bordet (que en 1920 se había pasado al campo de los fagos) y Oscar Bail descubrieron de forma independiente el fenómeno de la lisogenia. Sin embargo, Bordet siguió pensando que no se debía a un virus. Aclarar la naturaleza de los fagos requirió más años de esfuerzos.

Bordet fue profesor de bacteriología del investigador André Gratia, que posteriormente se instaló en el Instituto Rockefeller de Nueva York (1920) y se convirtió en el primer investigador de bacteriófagos de EE. UU. Seguramente fue uno de los modelos que Sinclair Lewis utilizó para la construcción de su personaje de *Arrowsmith*.

Después de asesorar en la escritura de *Arrowsmith*, De Kruif (animado por Jules Bordet) publicó *Cazadores de microbios*, uno de los mejores libros de divulgación científica de la historia.

Pero eso fue un poco más tarde.

REFERENCIAS

[1] Nájera, R. (2016). "El descubrimiento de los virus. Factores socioeconómicos. Parte II: el nacimiento de la virología. El virus de la glosopeda o fiebre aftosa y el primer Instituto virológico". *Virología* **19** (1): 2-8.

[2] Wells, H. G. (2005). *La Guerra de los mundos*. Alianza Editorial.

[3] Thompsom, Sir D'Arcy W. (2011). *Sobre el crecimiento y la forma*. Ediciones Akal.

[4] Kimber, Ch. (2020). "Rusia 1917. ¿Cómo una revolución venció la pandemia?" [en línea; traducida por Romero. N., 3 de junio de 2020]. *Revista De Frente* [acceso: 1 de agosto de 2023].

[5] Löwy, I. (2010). "Martin Arrowsmith's clinical trial: scientific precision and heroic medicine". *J. R. Soc. Med.* **103**: 461–466.

[5] Sánchez-Angulo, M. (2021). En *Libros, "Cazadores de Microbios* (De Kruif, 1926)" [en línea; 8 de abril de 2021]. SEM [acceso: 1 de agosto de 2023].

[5] Letarov, A. V. (2020). "History of early bacteriophage research and emergence of key concepts in virology". *Biochemistry (Moscow)* **85**: 1093–1112.

[5] Sabariego, R. y Mas, A. (2017). "La terapia con fagos, cien años después". *Virología* **20**: 64-66.

[5] Beck, R. W (2000). *A Chronology of Microbiology in historical context*. ASM Press.

MRosario.Sabariegos@uclm.es

María del Rosario Sabariegos trabaja en el Centro Regional de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Castilla-La Mancha, con los virus Zika y Usutu.

Más Vale una Imagen

Familia rota

Jesús Navas-Castillo

Hace diez años, esta sección de nuestra revista presentó la obra *Autorretrato con la gripe española*, de Edvard Munch. El pintor noruego logró recuperarse de la infección viral, pero otros célebres artistas de la época sucumbieron a la enfermedad, como los pintores vieneses Gustav Klimt y Egon Schiele. Klimt y Schiele mantuvieron una relación mentor-estudiante que evolucionó hacia una sólida amistad, la cual perduró hasta el fallecimiento de Klimt en febrero de 1918, durante la pandemia de gripe española.

El día posterior a la muerte de Klimt, Schiele realizó un dibujo del cadáver de su mentor en su lecho de muerte. Ocho meses más tarde, Schiele falleció a la temprana edad de 28 años, tres días después de que su esposa, Judith, embarazada de seis meses, también sucumbiera a la pandemia de gripe.

La obra que se muestra aquí, inicialmente titulada *Pareja en cuclillas*, pasó a ser conocida posteriormente como *La familia*. La modelo que utilizó Schiele para el retrato de la mujer fue probablemente su antigua amante Wally Neuzil. Cuando Schiele supo que iba a ser padre, sustituyó el ramo de flores que había pintado entre las piernas de la mujer por un bebé envuelto en una manta, creando así un retrato de su futuro hijo utilizando a un sobrino como modelo. Este cuadro, inconcluso debido a la prematura muerte de Schiele, refleja posiblemente la premonición del fatal destino del autor, plasmado en la profunda melancolía que emanan todos los personajes.

Pareja en cuclillas (La familia) [Kauerndes Menschenpaar (Die Familie)] (Egon Schiele, 1918). Reproducido con permiso de Österreichische Galerie Belvedere, Viena, Austria. Fotografía: Johannes Stoll.

jnavas@eelm.csic.es

Jesús Navas-Castillo es profesor de investigación del CSIC y coordina el grupo "Interacción entre virus de plantas e insectos vectores" del Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea "La Mayora" (IHSM-UMA-CSIC) en Algarrobo-Costa (Málaga).

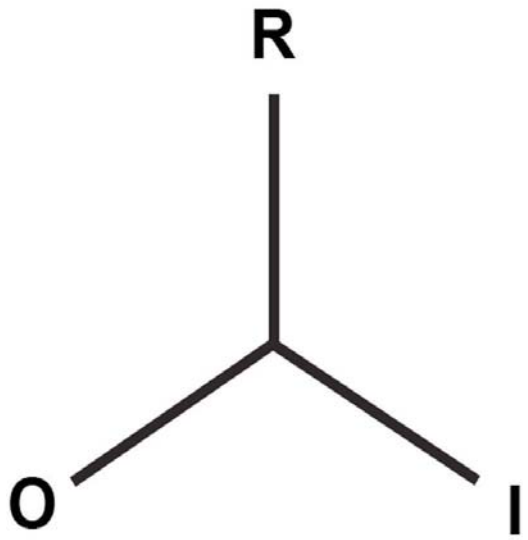
Filosofía y Ciencia

Virus y alteridad celular

Carlos R. Landa y Jordi Gómez Castilla

Aún no sabemos si los virus son agentes vivos o no, y los debates sobre este punto no parece que vayan a alcanzar un acuerdo pronto, lo que, por otro lado, tampoco es sorprendente, ya que no disponemos de una definición de *vida* universalmente aceptada. Distanciándonos de ese debate, y en otro lugar[1], propusimos que el virión es el vehículo de una señal que es interpretada por la célula huésped como el paso a una opción de funcionamiento celular alternativo. De esta manera, el virus es un *signo*, con sus tres componentes semióticos, que se representan en la figura. Eso sería así, independientemente de que el virus sea un agente vivo o una macroestructura bioquímica inerte.

Lo que sí conocemos de los virus son sus efectos en la célula, y de muchos de ellos, los mecanismos a través de los que suceden. Y lo que resaltamos aquí, es que esos mecanismos ya están casi al completo en la célula antes de la entrada del virus; por ejemplo, la traducción de las proteínas virales se hace casi enteramente a través de los mecanismos de traducción de la célula. El contraste que sale a relucir es que la ingente capacidad transformadora de los virus se fundamenta, en general, en estructuras y funciones celulares muy bien conservadas a lo largo de la historia de la vida.



El signo, según Charles S. Peirce (1839-1914), es una relación tríadica de los elementos: señal, vehículo de la señal o Representamen (R); aquello por lo cual está el Representamen, que lo denomina Objeto (O); y el Interpretante (I) del representamen, que son los cambios que provoca la señal. El interpretante no tiene necesariamente que coincidir con el organismo que interpreta. Un ejemplo clásico lo forman el humo (R), el fuego (O) y el susto que provoca en alguien, como el cambio del estatus mental de ese alguien (I). En el caso del virus: (R) es el virión; (O) es el estado patológico de la célula infectada; e (I) el tránsito de una célula sana a infectada.

En esta disyuntiva, el peso de la virología se ha inclinado del lado del virus, como parece lógico, y ha identificado aquellos pasos en los que los virus modifican los mecanismos celulares para cambiar las reglas del juego. Por ejemplo, en el caso de la síntesis proteica, se han descrito las múltiples formas en las que muchos virus de RNA consiguen redirigir el inicio del proceso de la traducción celular a su favor. Con este fin, los mRNA virales cambian la forma canónica para unir el ribosoma e incluso anulan la posibilidad de que los mensajeros celulares lo hagan para competir aún más favorablemente con estos. No es raro encontrar adjetivos como "secuestro" o "manipulación" de la maquinaria biosintética celular que atribuyen un carácter casi inteligente a los virus. Sin embargo, la virología podría haber puesto el peso en la rareza de que esos mecanismos puedan funcionar perfectamente de otra manera, especialmente en el caso de mecanismos tan conservados y fundamentales como el inicio de la síntesis proteica. La pregunta que surge es, si las novedades virales, por ejemplo, las formas de inicio de la síntesis proteica que usan los virus de RNA, son una creación (es decir, una adaptación) viral o bien son la recreación de alternativas preexistentes en la célula, pero silenciadas.

Lo que estamos haciendo con este planteamiento es pasar de una interpretación clásica de la célula en términos de función –donde la célula es la unidad funcional de la vida, y el agente viral es el que se adapta a sus mecanismos–, a una interpretación en la que la célula ya no es una unidad sino un conjunto potencial de alternativas poco o nada compatibles, que deben estar finamente reguladas y que entran en *conflicto* abierto con la llegada del virus. En las humanidades, la perspectiva del conflicto es distinta a la de *función* en la interpretación de la organización social. El conflicto fue el elemento interpretativo clave de Marx y Darwin para describir respectivamente la organización de las sociedades humanas y biológicas, y de Nietzsche para ambas. En el plano indi-

vidual, el conflicto también estructura la psique humana, según Freud. Es justamente, en analogía con este último autor, por lo que proponemos una "psicoanalítica celular", según la cual, los síntomas derivados de la infección viral reflejarían los conflictos latentes de la célula. A esta iniciativa la hemos llamado "arqueología del RNA"[2].

En la arqueología del mRNA, los virus participan tanto como sustrato de estudio, como herramienta. Es este segundo caso el que nos interesa aquí, pues con la infección viral se pone de manifiesto la presencia de actividades congeladas, latentes, que normalmente no se expresan en la célula no infectada. Ejemplos son la iniciación de la síntesis proteica independiente de algunos o muchos de los factores de inicio de la traducción, el uso por parte de los viriodes de una DNA ligasa celular en su ciclo replicativo, o la capacidad de algunas aminoacil-tRNA sintetasas celulares para aminoacilar el extremo 3' del mRNA de muchos virus de plantas. Desconocemos qué papel juegan estas actividades en ausencia de la infección viral; pero, de no jugar ninguna, es muy posible que hubieran degenerado por la simple deriva genética.

Con lo previamente expuesto, nuestra propuesta de los virus como signo requiere de una supuesta *alteridad* celular que se puede abordar: en primer lugar, con la descripción, tras la infección viral, de aquellas actividades y programas celulares que están silenciados en la célula no infectada; y, en segundo lugar, con la identificación de los contextos y momentos en los que estos se expresan, en ausencia de infección. Así, la célula es entendida aquí como alteridad dado que, desde la perspectiva propuesta, entrañaría en sí las condiciones necesarias para ser de otra manera, al presentar la potencialidad de expresar (antiguos) estados latentes de actividad molecular tras la "interpretación" del virión como señal (R) [*véase* pie de figura].

Agradecemos el marco interdisciplinar proporcionado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) a través de la iniciativa "LifeHUB.CSIC" (PIE 202120E047-Conexiones-Life).

REFERENCIAS

[1] Ariza-Mateos, A., Briones, C., Perales, C., Domingo, E. y Gómez, J. (2019). "The archaeology of coding RNA". *Annals of the New York Academy of Sciences* **1447**: 119-134.

[2] Gómez, J., Ariza-Mateos, A. y Cacho, I. (2015). "Virus is a signal for the host cell". *Biosemiotics* **8**: 483–491.

carlosrl@ipb.csic.es
jgomez@ipb.csic.es

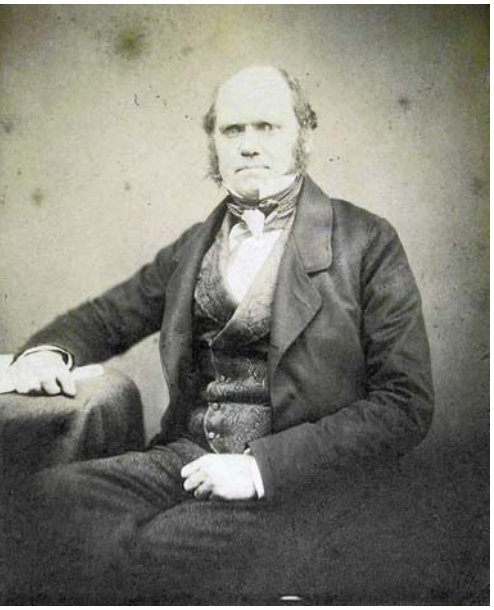
Carlos R. Landa es estudiante de grado de Filosofía en la Universidad de Granada y becario JAE *Intro* del CSIC en el Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra" en Granada (IPBLN). **Jordi Gómez** es investigador científico en el mismo Instituto.

LA VIDA Y LAS PALABRAS

CHARLES DARWIN Y LA POESÍA (II)

Carlos Briones Llorente

El volumen 22 de nuestra revista, publicado en 2019, recogía en esta sección dos poemas dedicados a Charles R. Darwin que fueron escritos por los autores españoles Gaspar Núñez de Arce y Joaquín María Bartrina en la década de 1870. La intención era continuar recorriendo la repercusión que han tenido en la poesía las obras del gran naturalista inglés, pero la irrupción de la pandemia de COVID-19 nos llevó a dedicar los tres siguientes números de la revista a mostrar cómo han vivido los poetas esta emergencia sanitaria, con sus múltiples repercusiones en la sociedad mundial. Ahora, una vez pasado lo peor del período pandémico, retomamos la idea inicial de seguir repasando el legado de Darwin en la poesía.



Charles Darwin (*Fotografía* tomada por Maull y Polyblank, hacia 1855, para el Literary and Scientific Portrait Club; *Public domain*).

Entre los distintos poemas que podríamos escoger, nos fijamos en uno que es muy interesante desde los puntos de vista literario, histórico y científico. Su autor es el alemán Hans Magnus Enzensberger, nacido en 1929 y fallecido en 2022, que fue un poeta, ensayista y editor muy prolífico y relevante durante las últimas décadas. Una de sus facetas más originales ha sido su apuesta decidida y constante por difuminar las fronteras entre la literatura y la ciencia, en la línea de lo que propone la "Tercera Cultura": un planteamiento que precisamente está en el origen de esta sección de la revista *Virología*.

El poema fue publicado en el libro *Mausoleo. 37 baladas de la historia del progreso* (Suhrkamp Verlag, Frankfurt, 1975; versión en español de editorial Anagrama, Barcelona, 1979) y posteriormente recogido en su famosa antología personal *Los elixires de la ciencia. Miradas de soslayo en poesía y prosa* (Suhrkamp Verlag, 2002; Anagrama, 2002). En él, Enzensberger comienza repasando con ironía la peculiar trayectoria vital de quien acabaría siendo uno de los científicos más relevantes de la historia, y a continuación nos muestra algunos detalles sobre la génesis de *El origen de las especies*. Disfrutemos de su lectura, en esta traducción de Kim Vilar.

Charles Robert Darwin (1809-1882)

Hans Magnus Enzensberger

El hombre que nunca quería.
Sentía mareos de pisar la Tierra.
"Genial", "innovador", "apabullante", "un titán":
él no quería. Desde un principio
se resistió por todos los medios.
Náuseas, migrañas, hipocondrías.

La escuela, *simplemente en blanco*.
Disimula, afecta mediocridad, pereza.
Los estudios: *insoportables*, *pesados*, *repulsivos*,
tiempo en vano. No comprende las matemáticas,
no retiene los clásicos, *como un cerdo de ignorante*
en Historia, *Política y Filosofía moral*.

Se supone que va a ser médico:
no puede ver sangre.
Lo quieren meter a cura:
no sabe latín.
Un negado. De todo se desentiende,
vacila, elude consecuencias,
le faltan codos y coraje.

El matrimonio: *un despilfarro de tiempo*.
Los hijos: *preferibles a un perro*.
Rehúye las diversiones:
son lo peor, lo más *horrible*.

Y su famosa vuelta al mundo: casi a contracorazón,
casi por error. Yace a bordo
sobre la mesa de mapas horas enteras.
Vértigo, inapetencia,
reúne pruebas, datos, muestras.
Las convicciones se las guarda.

Un buen día lee a Malthus
(por pasar el rato): palpitaciones,
escalofríos, y en el cerebro
una tormenta eléctrica. No hay más
escapatoria. De ahí a la evolución:

nace *El origen de las especies*, se desarrolla
"de manera natural", irrefrenable,
una especie nueva de ideas, todo un proceso
de trituración del triturador, continuo,
lento, tenaz, despiadado.

Transige, contrae matrimonio,
se retira a un pueblo sosegado,
elude viajes, visitas, riesgos:
se jubila con treinta y tres años.

Mi mente parece que se ha mutado
en una especie de máquina que tritura datos
y los transforma en leyes generales.

Siete años la *Estructura y distribución de los corales.*
Veintiuno, los *Hábitos y movimientos*
de las plantas trepadoras y similares.
Ocho más para los *Percebes y demás cirrípedos*
(dos tomos los vivientes, dos más los fósiles).

La piel genera un duro cascarón
que protege al ser igual que una armadura.
Por lo que hace al resto de mi vida,
no tengo nada más que reseñar,
fuera de la publicación de mis libros.

Programa diario: máximo cuatro horas
de trabajo, y visita luego al plantío.
Larga siesta, envuelto en la bufanda,
sobre el sofá. Cambiarse. Cena y velada:
alguien toca una sonata al piano.

Va pronto a la cama. No puede dormir:
Pasaba malas noches generalmente.
Yacía con los ojos abiertos o se sentaba.

(A cien leguas de allí—en línea recta—
otro inválido, de mala gana y sin reposo
trabaja en pro de la subversión: dolencias
de hígado, náuseas, forunculosis, *lacio*
como una mosca, sin sueño, martirizado
por *la exorbitante deyección de sangre.*
Soy una máquina condenada a deglutir
libros y más libros, para más tarde
deponerlos como abono
en el estercolero de la Historia.)

Detalles interminables, acumulados como polvo de
coral en cajones, carpetas, registros.

El pobre diablo –comenta su jardinero—
no da golpe, y se pasa los minutos
mirando pasmado un girasol.
Si tuviera algo que hacer
no le iría tan mal.

Atrofia dolorosa, una sensación
de estar del todo marchito
menos para la ciencia,
y es peor aún:
a ratos llego a odiarla.

No quiere, nunca quiso, y sin embargo
inmola su vida entera a "la Naturaleza",
y todo su vil despilfarro, sus burdas chapuzas,
su asquerosa crueldad: de forma metódica
como un contable, como una lombriz.

La formación de tierra vegetal
por obra y acción de las lombrices.
Un examen de los hábitos de éstas.
Su importancia en la Historia de la Tierra
es insospechable. Su musculoso estómago
tritura la tierra. Así hacen humus a toneladas
de forma tenaz y silenciosa.

Charles Darwin y la poesía (II)

Hans Magnus Enzensberger (1929-2022), poeta, autor, traductor y editor alemán (*Fotografía* tomada por Felix Koenig el 18 de noviembre de 2013 durante una conferencia en la Universidad de Tubinga; GNU Free Documentation License).

cbriones@cab.inta-csic.es

Carlos Briones Llorente es investigador científico del CSIC en el Centro de Astrobiología (CSIC-INTA, asociado al NASA Astrobiology Program). Su investigación se centra en el origen y la evolución temprana de la vida, la evolución *in vitro* de aptámeros con aplicaciones en diagnóstico y terapia de virus RNA, y el desarrollo de biosensores. Ha publicado varios libros de divulgación científica, entre ellos, *Orígenes. El universo, la vida, los humanos* (Ed. Crítica, Barcelona, 2015; Premio Prismas en 2016) y *¿Estamos solos? En busca de otras vidas en el Cosmos* (Ed. Crítica, 2020). En el ámbito literario es autor de poemarios como *De donde estás ausente* (Ed. Hiperión, Madrid, 1993; VIII Premio de Poesía Hiperión) y *Memoria de la luz* (DVD Ediciones, Barcelona, 2002). Es un firme partidario de la "Tercera Cultura" para combinar las humanidades, las artes y la ciencia.

Entrevista a un virólogo

Juan José Badiola

Por: Esperanza Gómez-Lucía

Me siento muy honrada de que se me haya solicitado el realizar una entrevista al profesor Juan José Badiola, a quien me une una profunda amistad y al que me permito el lujo de llamarle de "tú" (por otra parte, como muchos otros, porque siempre ha sido muy cercano). Y es que nuestra amistad data ya de hace unos 30 años, ya que le conocí por ser referente de una enfermedad retroviral, la enfermedad de Maedi-Visna de las ovejas, en la que él llevaba ya varios años trabajando cuando nosotros empezamos nuestras investigaciones en Madrid. Me ha entusiasmado siempre su carisma, su capacidad de transmitir, personalmente y a través de las cámaras, su calidez humana y su cercanía, además de su capacidad de trabajo. Es un orgullo contarle entre los virólogos y entre los veterinarios. Juan, continua mucho tiempo en la brecha; te necesitamos.

***Juan José Badiola** realizó sus estudios en la Facultad de Veterinaria de la UCM de Madrid, de donde se licenció brillantemente. Comenzó su carrera docente en la UCM, para, posteriormente, desplazarse a la Universidad de Zaragoza como profesor agregado interino, e ir avanzando en la jerarquía académica. Desde 1985 ocupó cargos en el Consejo de Universidades, del que fue presidente. Con la llegada del "mal de las vacas locas" a España, y dada su experiencia en la otra enfermedad priónica de los animales, el* scrapie *o prurito lumbar de las ovejas, fue nombrado director del Centro Nacional de Referencia de las Encefalopatías Espongiformes Bovinas, formando parte del Comité de Expertos para el control de dicha epidemia. Así mismo, ha sido presidente del Consejo de Colegios Veterinarios durante varios años. Ha recibido numerosos reconocimientos, siendo doctor* honoris causa *de distintas universidades.*

Llevas muchos años siendo referente y ejemplo para veterinarios y virólogos. ¿Cómo consigues seguir con tanto entusiasmo y estando en la brecha?

Siempre he sido una persona optimista, entusiasta y convencido en todo lo que hago y además procuro añadir a ello la dedicación y el trabajo que sean necesarios.

> Siempre he sido una persona optimista, entusiasta y convencido en todo lo que hago y además procuro añadir a ello la dedicación y el trabajo que sean necesarios

Háblanos sobre tus inicios. Realizaste la tesis doctoral en la Complutense, ¿sobre qué tema?

Efectivamente realicé mi tesis doctoral en la Universidad Complutense, bajo la dirección del Prof. Eduardo Gallego, sobre la coccidiosis aviar causada por *Eimeria tenella*, un tema de gran importancia y actualidad para la industria avícola en aquellos años y que fue presentada en diciembre de 1975.

¿Qué te hizo fijarte en el mal de las vacas locas o encefalopatía espongiforme bovina, causada por priones y enfocarte en esta enfermedad hasta el punto de que tu laboratorio en Zaragoza es centro de referencia de la OMSA para la misma?

La razón fundamental es que en la década de los ochenta realicé el diagnóstico de los primeros casos de *scrapie* en unos rebaños de ovejas del Pirineo, que me motivó de manera muy especial por las singulares características etiológicas, clínicas, patogénicas y de transmisión que la caracterizan. El *scrapie* es una enfermedad que se caracteriza por un prurito marcado, que induce a la oveja afectada incluso a automutilarse en respuesta al picor. Como las otras encefalopatías espongiformes, es neurodegenerativa y mortal, y el resto del cuadro clínico se parece mucho al de las vacas afectadas por encefalopatía espongifome bovina (EEB). A finales de los noventa realicé los primeros diagnósticos en España de EEB en unas vacas gallegas. Mi pertenencia a lo largo de esa década al Comité Científico Veterinario en Sanidad Animal de la Comisión Europea y el seguimiento estrecho de los casos de EEB que se registraban en el Reino Unido y gradualmente en otros países europeos, me permitieron adquirir un conocimiento de la enfermedad bovina. Por ello, el Ministerio de Agricultura designó a nuestro laboratorio como Centro Nacional de Referencia de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles, lo que nos permitió diagnosticar cerca de 600 casos de EEB y varios centenares de casos de *scrapie* y realizar varias decenas de artículos de investigación y tesis doctorales sobre el tema. Unos años más tarde, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA) nos reconoció como Laboratorio de Referencia para la EEB y el *scrapie* y, en mi caso, experto de la organización en esas materias, responsabilidades que seguimos ejerciendo en la actualidad.

Centro de Encefalopatías y Enfermedades Transmisibles Emergentes
UniversidadZaragoza

Siempre has sido una persona de consenso, que has reconocido el peligro del temor y has intentado explicar los problemas de forma científica huyendo del alarmismo. Pero cuéntanos desde tu perspectiva lo que experimentamos la sociedad española desde noviembre de 2000, fecha en la que se identificó la primera vaca con encefalopatía espongiforme transmisible en nuestro país.

Para la sociedad española, como para la de otros países europeos, supuso un gran impacto el riesgo de poder llegar a contraer una enfermedad neurodegenerativa, la llamada "variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob",

Acto de Investidura del profesor Juan José Badiola como doctor *honoris causa* por la Universidad de León, 26 de junio de 2023, Aula Magna San Isidoro (*Fuente*: ULE, YouTube).

cuya evolución conducía irremediablemente a la muerte, por el simple consumo de un producto de origen bovino contaminado con priones, lo que provocó la más importante crisis alimentaria de la segunda mitad del siglo XX. Siendo consciente de esa situación, me vi en la obligación moral de asumir el compromiso de informar sobre el problema y el riesgo existente a la ciudadanía, a los productores y comercializadores de alimentos, así como a los profesionales implicados y a las autoridades, siempre con veracidad y rigor científico, procurando evitar que la población se alarmara.

> No es fácil asumir que una simple proteína que no posee ácidos nucleicos pueda replicarse por sí misma e incluso infectar

A muchos nos fue difícil reconocer que una proteína patógena podría "contagiar" a otras a que también lo fueran. ¿Tuviste los mismos sentimientos encontrados entre la evidencia científica y el dogma de la transmisión de la patogenicidad a través del ADN y ARN?

Realmente la hipótesis "prión" supuso un serio desafío para los postulados clásicos de las enfermedades causadas por patógenos convencionales, pues, en efecto, no es fácil asumir que una simple proteína que no posee ácidos nucleicos pueda replicarse por sí misma e incluso infectar, lo que provocó un serio debate científico, con muchos detractores. Pero, finalmente, la hipótesis "prión" ha sido aceptada de forma generalizada.

En España hay bastantes casos de *scrapie* (la enfermedad priónica del ovino). ¿Cómo crees que se podría reducir la veintena de casos anuales que se diagnostican? ¿Crees que podrá ser una enfermedad preocupante?

No va a resultar fácil erradicar el *scrapie*, porque las medidas europeas de vigilancia y control adoptadas para lograr ese objetivo, no se establecieron con el mismo rigor para la EEB que para el *scrapie*, siendo más estrictas para la primera que para la segunda; y, por otra parte, las medidas complementarias que deberían haberse aplicado en los rebaños afectados no se han aplicado con la debida rigurosidad.

> Me vi en la obligación moral de asumir el compromiso de informar sobre la llamada "variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob", procurando evitar que la población se alarmara

El *scrapie* no se considera una enfermedad transmisible a la especie humana, aunque los resultados de algún estudio experimental han indicado que podría existir alguna probabilidad de que la transmisión fuera posible.

El COVID-19 ha encerrado parte de nuestras vidas en un paréntesis y ahora utilizamos el periodo de esta emergencia sanitaria como referencia de "antes" y "después". ¿Esperabas que las consecuencias fueran a ser tan dramáticas?

Sinceramente, yo no esperaba que las consecuencias de la pandemia COVID-19 fueran de la magnitud que posteriormente han sido, pues las características del virus no permitían preverlas. Pero, finalmente, la realidad de las consecuencias de la enfermedad ha desbordado todo pronóstico con millones de personas infectadas en todo el mundo y decenas de miles de ellas, desafortunadamente fallecidas, además de las graves consecuencias para la economía, los transportes y el mundo laboral.

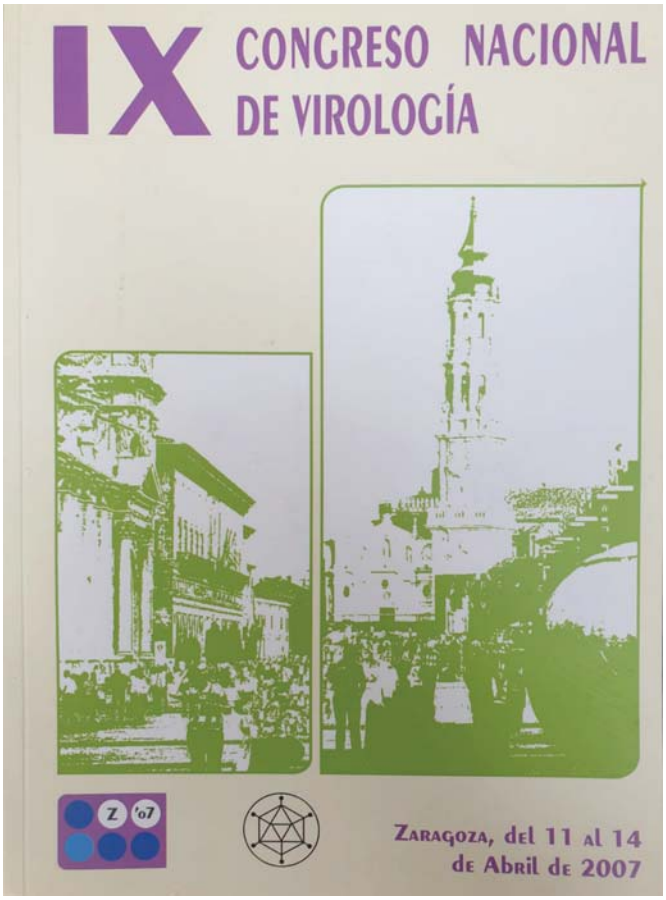
También te has dedicado a los retrovirus, en los que has hecho aportaciones extraordinarias. ¿Podrías referirnos alguna de las que creas que son más importantes?

Efectivamente, he trabajado durante varios años sobre retrovirus, en concreto sobre los lentivirus y, en particular, sobre el virus Visna-Maedi. Hice trabajos sobre la patogenia de la enfermedad que permitieron aclarar las interacciones existentes entre el virus y los tejidos afectados y con otros patógenos. Otras aportaciones de relevancia práctica fueron la generación de un nuevo test altamente

sensible y específico para la detección de las infecciones por el virus en los pequeños rumiantes y, por supuesto, conocer la importancia real de la enfermedad en España, que evidenció que estaba muy extendida en la ganadería ovina de nuestro país, así como desarrollar un sistema de control de la infección muy eficaz y viable en los rebaños ovinos para lograr una reducción progresiva de la enfermedad.

Todos los veterinarios y virólogos nos sentimos muy orgullosos y honrados de que nos representes en múltiples foros. Cuéntanos tu experiencia como presidente del Subgrupo de Evaluación de las Investigaciones sobre las encefalopatías espongiformes bovinas de la Unión Europea y como miembro del comité de expertos para el control de la epidemia de EEB, o como presidente del Consejo de Universidades; seguro que tienes miles de anécdotas.

A partir de mi experiencia durante doce años como miembro del Comité Científico Veterinario de la Comisión Europea y como participante de los Programas Marco de Investigación de la Unión Europea, y como asesor de las autoridades europeas y españolas en relación con la encefalopatía espongiformes bovina, solo tengo que decir que fue una experiencia muy enriquecedora y desde luego inolvidable. Me complace también destacar que, en todas esas instancias, las propuestas y argumentos científicos realizados por mí y mis compañeros fueron respetadas y, en su mayoría, aceptadas. Y, asimismo, es preciso recordar que cuando se echa la vista atrás y se contemplan los positivos resultados del plan de vigilancia y control de la enfermedad bovina, tanto a nivel de España como de la UE, es evidente que la estrategia ha logrado unos resultados inmejorables, ya que prácticamente se ha logrado la erradicación de la EEB clásica. En efecto, tendría muchas anécdotas que contar, pero ello alargaría en demasía la extensión de esta entrevista.



> Aportamos la generación de un nuevo test altamente sensible y específico para la detección de las infecciones por el virus en los pequeños rumiantes

Yo guardo con mucho cariño los recuerdos del Congreso de Virología celebrado en Zaragoza y organizado por ti. ¿Qué nos puedes contar de él?

La organización del Congreso de Virología celebrado en Zaragoza fue un reto que asumí tras la propuesta que me plantearon algunos miembros de la Sociedad Española de Virología, que consideraban la conveniencia de realizarlo bajo el paraguas de un centro veterinario como el nuestro, dado el papel relevante de la virología en el ámbito veterinario.

Yo también recuerdo con mucho cariño la experiencia vivida en dicho congreso, facilitada por la siempre grata acogida de la ciudad de Zaragoza, y el alto nivel científico que tuvieron las distintas y variadas presentaciones que se realizaron.

Como virólogo, veterinario y profesor universitario, ¿qué opinas de la enseñanza de la Virología en nuestras universidades? ¿Cómo crees que podríamos ponerlas más en valor?

Yo creo que la enseñanza de la Virología no está suficientemente recogida en los planes de estudio de los distintos grados universitarios. Considero que, dada la importancia del mundo de los virus y su relevancia actual, merecería la instauración de asignaturas específicas de Virología, con un contenido considerablemente mayor que el actual.

> Considero que, dada la importancia del mundo de los virus y su relevancia actual, merecería la instauración de asignaturas específicas de Virología

Muchas gracias por haber contestado a nuestras preguntas (otro día te preguntaremos sobre tu vinculación con la tauromaquia en tus años muy jóvenes). Cuando tengamos la desgracia de que te jubiles, habrás dejado un legado extraordinario que todos consultaremos durante muchos años y del que siempre extraeremos enseñanzas provechosas.

Esperanza Gómez-Lucía también estudió en la Facultad de Veterinaria de la UCM con resultados brillantes. Tras licenciarse, realizó la tesis bajo la dirección del Prof. Dr. Guillermo Suárez Fernández sobre enterotoxinas estafilocócicas en la misma facultad, de la que forma parte de su equipo docente desde 1985. La estancia como *postdoc* en la Universidad de Harvard, en el laboratorio del prestigioso Dr. Myron Essex, cambió su campo de investigación al de retrovirus, en el que lleva trabajando desde el año 1990 con numerosas publicaciones sobre retrovirus felinos, bovinos y de pequeños rumiantes. Otras estancias en el Oregon Health and Sciences University y en la Universidad de California en Davis han concretado su trabajo en estudios de virología molecular. Desde 2007 es catedrática en la Facultad de Veterinaria de la UCM, disfruta con la docencia y con la investigación, y ha colaborado en varios libros de texto y de divulgación.

Libros Recomendados

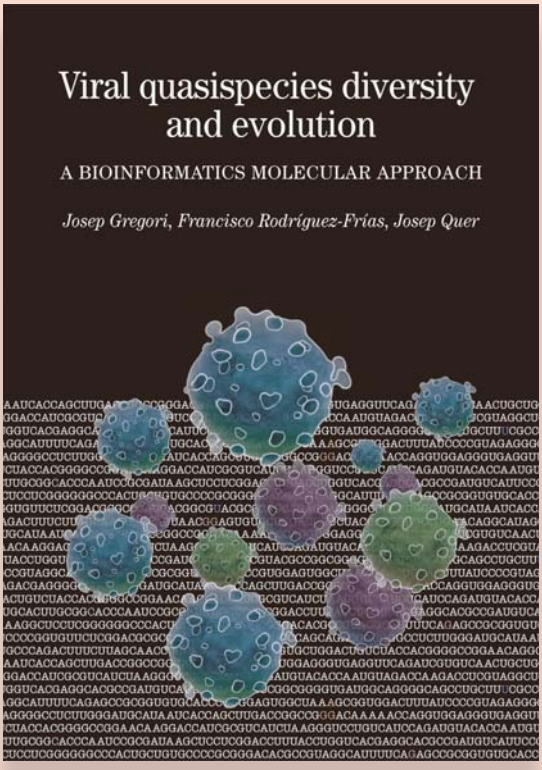
Por Josep Quer
Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)
Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus

Viral quasispecies diversity and evolution

A bioinformatics molecular approach

Gregori J., Rodríguez-Frías F. y Quer J., Eds.

Lengua: inglés
Año de publicación: 2023
Páginas: 211
Edición ilustrada
ISBN: 978-88-490-0758-9
Editorial: Il Pensiero Scientifico Editore, Roma



En los últimos 10 años, el grupo de hepatitis virales del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) de Barcelona ha estado desarrollando soluciones metodológicas experimentales y computacionales en el estudio de poblaciones complejas de virus (*quasispecies*) mediante la aplicación de las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS). Este libro consiste en una selección de trabajos empíricos sobre las *quasispecies* virales. Al ofertar este formato abierto de publicación, los objetivos son: por un lado, que pueda ser una herramienta útil para todos aquellos investigadores interesados en este campo; y, por otro, divulgar esta área de conocimiento a toda la comunidad científica que, sin ser necesariamente experta, quiera conocer con más detalle la evolución y diversidad de los virus.

En los tres primeros trabajos se profundiza en el uso, interpretación y utilidad de índices de biodiversidad, algunos específicos para poblaciones genéticas y otros importados del campo de la ecología. La segunda parte pone de manifiesto algunas limitaciones en estos índices de diversidad y aborda el desarrollo de herramientas integradoras que proporcionan una interpretación más directa en términos biológicos y clínicos.

Las secciones previas –Prólogo, Prefacio, Introducción y Antecedentes– a los seis trabajos mencionados, sitúan al lector en el contexto en el que se realizan los desarrollos y explican la necesidad y utilidad. El libro se cierra con una sección que recoge las observaciones y conclusiones generales de los trabajos, y con otra que reflexiona sobre las limitaciones que conlleva el estudio de sistemas complejos y dinámicos como las *quasiepecies* virales.

COMITÉ EDITORIAL

Ana Doménech y Vicente Pallás (Coordinación)
Albert Bosch, Juan García Costa, Antonio Mas, María del Rosario Sabariegos, Carlos Briones, Jesús Navas-Castillo, Jordi Gómez y Miguel Ángel Martínez

COLABORADORES DE ESTE NÚMERO

Seila Agún García
Antonio Alcamí
Nicolas Alfaya
Ricardo M. Arcay
Albert Bosch Navarro
Carlos Briones Llorente
Raquel Carballo
Pilar Domingo-Calap
Lucía Fernández Llamas
Juan García
Pilar García Suárez
Jordi Gómez Castilla
Esperanza Gómez-Lucía
Jorge Guitián
Luis F. Jiménez-Cabello
Andrea Jurado Muñoz
Nuria Labiod
Carlos R. Landa
Ester Lázaro Lázaro
Ana Catarina Leal Duarte
Gema Lorenzo
Andrés Louloudes-Lazaro
Raquel Martín Folgar
Abel Martínez-Rodrigo
Mónica Morales Camarzana
Maite Muniesa
Jesús Navas-Castillo
Javier Ortego
Vicente Pallás
Fernando Ponz
Francisco Pozo
Josep Quer Sivila
Ana M. Rodríguez
Ana Rodríguez González
Jesús L. Romalde
María del Rosario Sabariegos
África Sanchiz
Rafael Sanjuán Verdeguer
Noemí Sevilla
Isabel Simarro Fernández
Sergio Utrilla Trigo
Ana Vázquez

JUNTA DIRECTIVA de la SEV

Presidente
Alberto Bosch Navarro

Vicepresidente
Covadonga Alonso Martí

Secretaria
Inmaculada Casas Flecha

Tesorero
Josep Quer Sivila

Secretaría Técnica
Mª Dolores García Villalón

Vocales
Carlos Briones Llorente
F. Javier Buesa Gómez
Ana Doménech Gómez
Juan Emilio Echevarría Mayo
Juan García Costa
Jesús Navas-Castillo
Vicente Pallás Benet

SOCIOS COLABORADORES

Edición y coordinación:
Alicia Irurzun (Editorial Hélice)
http://www.editorialhelice.com y
http://www.editorialhelice.es
C/ Alberto Aguilera 13, 4º izda.
28015 Madrid - Tlf: 91 548 11 90
info@editorialhelice.com

Diseño y maquetación:
Antonio V. Robles Mirelis
C/ Martín de los Heros 24, 5º.
28008 Madrid
Tlf: 675 65 11 07
aroblesmirelis@gmail.com

© SEV

Sociedad Española de Virología (SEV)
http://sevirologia.es/
Centro de Biología Molecular "Severo ochoa". C/ Nicolás Cabrera 1
28049 Cantoblanco. Madrid
Secretaría General: web@sevirologia.es para Cartas al presidente, Sugerencias y Comentarios
(o en http://sevirologia.es)

ISSN (digital): 2172-6523

Reservados todos los derechos. *All rights reserved.*

La responsabilidad del contenido de las colaboraciones publicadas en la revista corresponderá a sus autores, quienes autorizan la reproducción de sus artículos y fotos a la SEV exclusivamente para esta revista.

La SEV no hace necesariamente suyas las opiniones o los criterios expresados por sus colaboradores

Portada: Imagen del bacteriófago T4 creada por el Dr. Víctor Padilla-Sánchez (Departamento de Biología, Universidad Católica de América | CUA, Washington D. C.). De 90 nm de ancho y 200 nm de largo, el fago T4 está compuesto por ADN bicatenario y unas 50 proteínas que forman la cápside, la cola y las fibras de la cola, por lo que pertenece al orden *Caudovirales*. Infecta a la bacteria *E. coli* y presenta un ciclo lítico que dura aproximadamente 30 minutos. Esta visualización se obtuvo utilizando una computadora de alto rendimiento que permite incluir todas las proteínas en una sola sesión del *software* de visualización UCSF Chimera, comenzando con cada proteína del Protein Data Bank (rayos X) y Electron Microscopy Data Bank (CryoEM). Proteínas visibles en la cápside icosaédrica elongada: gp24, en magenta oscuro; gp23, en verde; Hoc, en azul; y Soc, en naranja (Víctor Padilla-Sánchez, 2020; CC BY-SA 4.0 DEED).