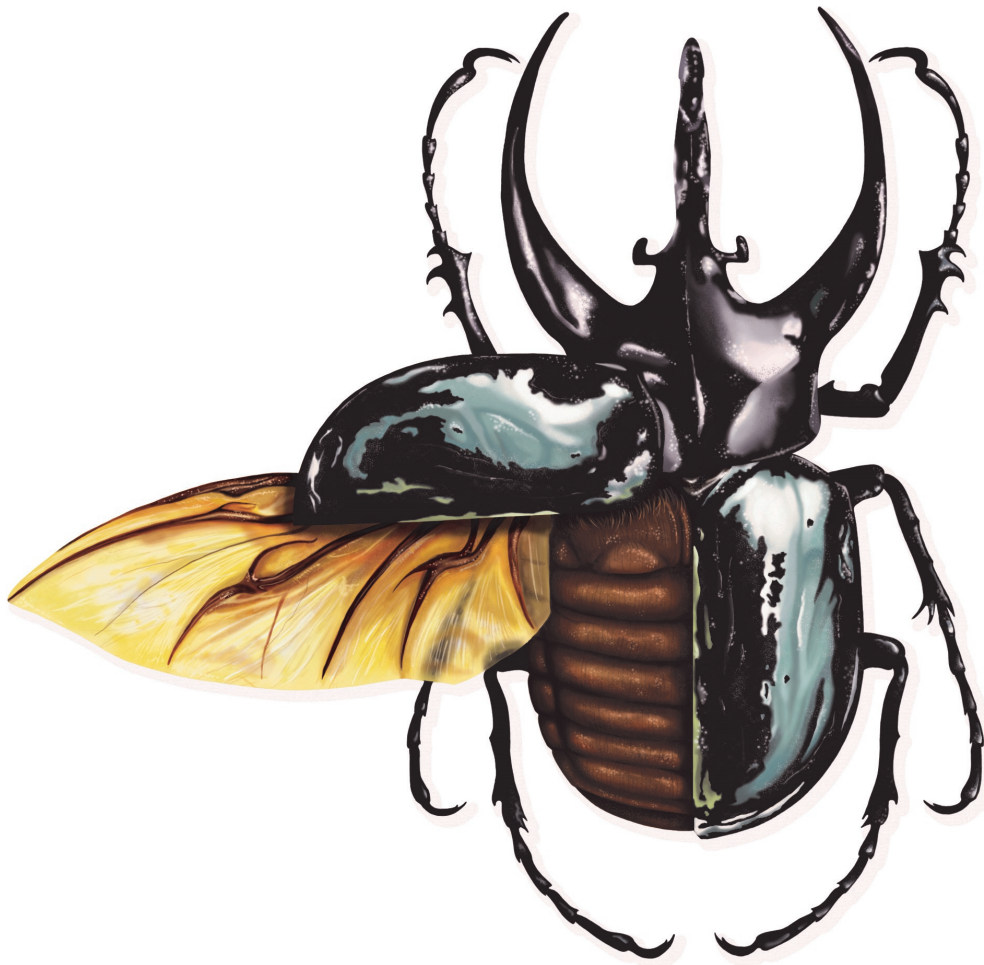


Encuentros en la **b**iología



Bacterias depredadoras

Supervivencia y recuperación
de descartes tras la pesca de
arrastre

Terapias celulares
experimentales para el
tratamiento del infarto de
miocardio

Vol XIV | No 177
PRIMAVERA | 2021

ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA
Revista de divulgación científica
Indexada en *Dialnet*

Entidad editora:

Universidad de Málaga. EDITADA CON LA COLABORACIÓN DE LA UNIDAD DE IGUALDAD DE GÉNERO DE LA UMA, DEL INSTITUTO DE HORTOFRUTICULTURA SUBTROPICAL Y MEDITERRÁNEA "LA MAYORA" (IHSM-UMA-CSIC) Y EL DECANATO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS

Depósito legal: MA-1.133/94
ISSN (versión electrónica): 2254-0296
ISSN (versión impresa): 1134-8496

Periodicidad:

4 NÚMEROS ORDINARIOS (TRIMESTRALES) Y AL MENOS
1 NÚMERO EXTRAORDINARIO MONOGRÁFICO AL AÑO

Correspondencia a:

JUAN ANTONIO PÉREZ CLAROS
DEPARTAMENTO DE ECOLOGÍA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
29071 - MÁLAGA
JOHNNY@UMA.ES

EQUIPO EDITORIAL

COMITÉ EDITORIAL EJECUTIVO

- Juan A. Pérez Claros
johnny@uma.es
Paleontología
Director.
- Ramón Muñoz-Chápuli
chapuli@uma.es
Biología del desarrollo y cardiovascular
*Director adjunto:
Coordinación de la edición electrónica, foros de la ciencia*
- Elena Rojano Rivera
elenarojano@uma.es
Bioinformática y biología de sistemas. *Directora adjunta: Maquetación*

COMITÉ EDITORIAL ASOCIADO

- Ana Grande Pérez
agrande@uma.es
Genética-virología, Patogénesis virales. *Jóvenes científicos*
- Antonio Diéguez
dieguez@uma.es
Filosofía de la ciencia

A debate, recensiones

- Beatriz Martínez Poveda
bmpoveda@uma.es
Biología molecular del cáncer y enfermedades cardiovasculares
- Enrique Viguera
eviguera@uma.es
Genética y genómica
Eventos especiales
- Francisco José Villena
francis.villena@icloud.com
Jóvenes científicos
- José M^a Pérez Pomares
jmperezp@uma.es
Biología del desarrollo y cardiovascular
Entrevistas
- M. Gonzalo Claros
claros@uma.es
Bioquímica, biología molecular y bioinformática.
Escribir bien no cuesta trabajo
- Miguel Á. Medina Torres
medina@uma.es
Biología molecular y de sistemas, biofísica y bioquímica

Monitor

- Belén Delgado Martín
belendm@uma.es
Bioquímica y biología molecular. *Maquetación*
- José Córdoba Caballero
josecordoba@uma.es
Bioinformática y biología de sistemas. *Maquetación*
- Jesús Olivero
jesusolivero@uma.es
Zoogeografía y biodiversidad animal
- Juan Antonio Guadix Domínguez
jaguadix@uma.es
Desarrollo embrionario, diferenciación celular y biología de células madre
- Juan Carlos Codina
jccodina@uma.es
Microbiología, educación secundaria
- Luis Rodríguez Caso
caso@eelm.csic.es
Técnicas de laboratorio
- María Rosa López Ramírez
mrlopez@uma.es

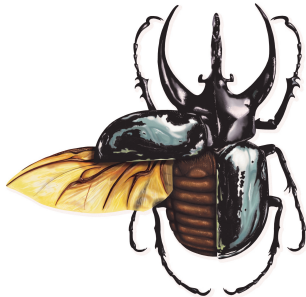
Química física,
astronomía

- Rafael Antonio Cañas Pendón
rcanas@uma.es
Biología Molecular de plantas
- A. Victoria de Andrés Fernández
deandres@uma.es
Biología animal aplicada
Directora de Ciencia Sin Límites
- Héctor Valverde Pareja
hvalverde@uma.es
Biología evolutiva molecular
Maquetación y difusión

COMITÉ EDITORIAL DE HONOR

- Salvador Guirado Hidalgo
guirado@uma.es
Biología Celular
- Esteban Domingo
edomingo@cbm.uam.es
Evolución de virus
- Gonzalo Álvarez Jurado
g.alvarez@usc.es
Genética

La portada



Esta ilustración surgió de una practica realizada en la escuela Trazos de Madrid, la cual imparte una carrera de ilustración digital. En uno de sus módulos nos hablaron sobre la ilustración científica, y nos pidieron realizar una obra sobre una especie que nos interesase. En mi caso elegí el *Chalcosoma atlas* o escarabajo rinoceronte, como es conocido comúnmente, ya que se trata de una especie que la mayoría reconocemos debido a su espectacular figura, y hemos visto representada en numerosas ocasiones. Pese a todo es una especie sobre la cual no tenía demasiada información, y me pareció una buena idea investigar sobre ella. Por ello realicé una ilustración científica en la que aparecerían representados sus procesos evolutivos, el dimorfismo sexual y su localización geográfica, así como el propio animal en su etapa adulta con una de sus alas abiertas para ver la parte situada debajo de su caparazón. Esta práctica coincidió con los plazos de entrega de la II Edición del Concurso de Ilustración Científica de la Universidad de Málaga, por lo que nos animaron a participar desde nuestro centro, teniendo el gran privilegio de recibir una de las menciones especiales del certamen.

Luis Bartolomé Redondo (lbarred8@gmail.com);
@Tite.art

Índice

Editorial	3
La imagen comentada	5
¿Qué hacía un premio Nobel en el Balneario de Tolox?	7
Bacterias depredadoras	10
Supervivencia y recuperación de descartes tras el proceso de pesca de arrastre	13
Envejecer: los estragos del tiempo... ¿y el oxígeno?	16
Cuando nuestras arterias envejecen	19
Terapias celulares experimentales para el tratamiento del infarto de miocardio	22
Mujeres STEM@UMA	28

Editorial

¿Camino trillado o camino salvaje?

Querido lector de *Encuentros*, en este número de primavera, después de meses de pandemia y ante la sombra

de la crisis económica que nos acecha quiero compartir contigo unas reflexiones optimistas sobre la divulgación científica. Parece que la primavera no solo ha traído

la alegría en forma de flores e insectos revoloteando, también en forma de potenciales bazas de futuro para nuestros alumnos. Hace más de un año, antes del encierro, transmití a un grupo de colegas, en tono jocoso pero no por ello poco serio, que me había vuelto a reconciliar con la «raza humana». Me refería con ello a la vida cultural fuera del corsé de los programas académicos de la Facultad de Ciencias. Esta afirmación estaba motivada por una de las sesiones de Ciencia Sin Límites que tan brillantemente son organizadas por nuestra coeditora A. Victoria de Andrés (Mevi). En tal mesa redonda, el debate de ideas fue de tal nivel que los que asistimos como público no pudimos ser indiferentes al hecho de que estábamos en uno de esos lugares magnéticos, donde la exposición y la discusión de ideas se combinan creando algo único. Tras el cierre de la actividad y la preceptiva invitación de consejería a abandonar el lugar, todos seguíamos en una especie de nube. Recuerdo a uno de nuestros coeditores hablando con un colega diciéndole que había que venir a Ciencias si quería asistir a debates filosóficos interesantes. También recuerdo corrillos de personas discutiendo afuera sobre los temas tratados tras la mesa redonda. Nadie quería irse. Durante unas horas me transporté a la frescura de mis años de licenciatura, cuando la ciencia para mí era un vasto mundo incógnito al que quería incorporarme para participar en su exploración y descubrimiento. Hace unos días, fui invitado como ponente a las primeras Jornadas de Divulgación y Comunicación Científica (adjunto el cartel al final de este editorial a modo de manifiesto). Increíblemente, esta actividad no estaba organizada por ninguno de nuestros servicios del rectorado, ni por ningún órgano del decanato, ni por profesores a título personal. Por el contrario, estaba brillantemente organizada por estudiantes a través de los Consejos de Estudiantes de Ciencias y Comunicación. Reconozco que me costó identificar las sensaciones que me envolvían al asistir a algunas de las ponencias. La borrachera de clases, trabajos fin de grado y manuscritos aderezada con la burocracia pertinente en la que muchos nos encontramos a estas alturas de curso me había restado la frescura necesaria. Ahora veo que la sensación más cercana era que me había vuelto a «reconciliar con el mundo», pero ahora de una manera de lo más inesperada: a través de los propios alumnos, en

cuya capacidad de tomar iniciativas había ido perdiendo la fe. No voy a detallar los innumerables elementos que han salido a luz en estas jornadas, pues albergo la esperanza de que parte de ellos sean publicados aquí en los próximos meses. Sólo voy a dejar la semilla de tres pensamientos que se me han hecho evidentes. El primero es que, como si fuera una aparición espectral, el mundo de la divulgación científica, en el que tengo el privilegio de participar desde estas páginas, se me ha presentado no como un actor secundario del mundo de la ciencia, sino que va a llegar a ser un actor principal. La sociedad quiere saber más sobre la ciencia. Hay demanda, hay cancha. No nos vamos a engañar, a este mundo lo gobierna el capital: la oferta y la demanda. Si, como pienso, en esta sociedad hay más demanda que oferta, es previsible que la divulgación científica llegará a mover mucho más dinero del que mueve ahora. Eso lleva al segundo punto. Estoy completamente convencido de que aquí lo que funciona es el científico que hace periodismo y no al contrario, a diferencia de lo que pueda ocurrir en otros campos. El periodista no puede llenar tal demanda porque no conoce el mundo de la ciencia. Por ello, el profesional de la divulgación científica debe ser científico. O bien el periodista se hace científico o bien el científico hace periodismo, pero eso pasa casi sí o sí por cursar las titulaciones de ciencias. La tercera reflexión es que, si bien la lengua franca actual de la ciencia es el inglés...y no atisbo la manera que deje de serlo en el futuro inmediato, la ciencia llega, motiva, «engancha» en lengua vernácula, le pese a quien le pese. El español es la segunda lengua materna del mundo... Ahí lo dejo. Una carrera científica estándar es durísima, lo exige todo. Pero lo peor es que este camino está muy trillado y las instituciones públicas apenas pueden absorber una pequeña parte de los buenos científicos que están dispuestos a pagar el precio y que ellas mismas generan. No sé cuándo, ni cómo, ni cuan duro será, ni quiénes se adentrarán como pioneros en este camino salvaje, pero estoy convencido que la divulgación va a ser una salida profesional en alza porque es un servicio que la sociedad demanda.

Juan Antonio Pérez Claros

La imagen comentada



Foeniculum vulgare. Crédito de la imagen: Elena Rivera González (manisoplo@hotmail.com).

VARIANTES GENÉTICAS Y SU ASOCIACIÓN CON LA RINITIS ALERGIA

La rinitis alérgica estacional afecta aproximadamente al 25 % de la población mundial^[1]. Esta patología es más común en la primavera, coincidiendo con la floración de numerosas especies vegetales, aunque también suele ocurrir en los meses de verano, finales de septiembre y octubre. Los pacientes presentan síntomas comunes, siendo los más frecuentes la congestión nasal, estornudos, tos y conjuntivitis alérgica.

Esta patología es provocada por múltiples factores, tanto genéticos como ambientales. La susceptibilidad a padecer rinitis alérgica¹ se ha asociado a los genes *IL13* y *FOXJ1*^[2]. El gen *IL13* se localiza en el brazo largo del cromosoma 5 (5q31)^[3]. Da lugar a la interleuquina 13, una citoquina pleiotrópica (afecta a la actividad de múltiples tipos celulares) producida por los linfocitos T_H2 y otras células del sistema inmune, incluyendo mastocitos y basófilos. Ciertas variantes de *IL13* también han sido asociadas a la susceptibilidad de padecer asma^[4]. Por su parte, el gen *FOXJ1* está presente en el brazo largo del cromosoma 17 (17q25) y da lugar al factor de transcripción *forkhead J1*, perteneciente a

una familia de proteínas encargadas del desarrollo de cilios, fundamentales para el correcto intercambio de moléculas y organización celular^[4].

Sin embargo, cabe destacar que múltiples procesos alérgicos no solo se han asociado a regiones codificantes sino también a elementos reguladores del genoma, incluyendo potenciadores, silenciadores, sitios de metilación y moléculas ARN no codificante, entre otros^[5,6]. Recientes estudios han demostrado cambios en los niveles expresión de ciertos ARN largos no codificantes (long noncoding RNAs) afectan a la correcta regulación de los genes *CXCL12* y *CXCR4*, los cuales dan lugar a quimiocinas implicadas en los procesos inflamatorios asociados con la rinitis alérgica^[6]. La investigación de variantes genéticas asociadas a enfermedades alérgicas en regiones no codificantes del genoma está ayudando a la interpretación de las posibles causas que dan lugar a las mismas, con el fin de mejorar los tratamientos para evitar sus molestas consecuencias^[7].

¹Información obtenida a partir de la base de datos OMIM: <https://www.omim.org/entry/607154>

Referencias

- [1] De-Yun W. Risk factors of allergic rhinitis: genetic or environmental?. *Ther Clin Risk Manag* 1(2), 115–123, 2005.
- [2] Dávila I y otros. Genetic aspects of allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19 Suppl 1:25-31, 2009.
- [3] Nair P, O'Byrne PM. The interleukin-13 paradox in asthma: effective biology, ineffective biologicals. *European Respiratory Journal* 53: 1802250, 2019.
- [4] Peng Y y otros. Aberrant localization of FOXJ1 correlates with the disease severity and comorbidities in patients with nasal polyps. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* volume 14:71, 2018.
- [5] Rojano E y otros. Characterisation of non-coding genetic variation in histamine receptors using AnNCR-SNP. *Amino Acids* 48(10):2433-42, 2016.
- [6] Wei X y otros. Genome-wide analysis of long noncoding RNA expression profile in nasal mucosa with allergic rhinitis. *BMC Medical Genomics* 14:100, 2021.
- [7] Potaczek D y otros. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. *Epigenomics* 9:4, 2017.

Elena Rojano Rivera
elenarojano@uma.es

¿QUÉ HACÍA UN PREMIO NOBEL EN EL BALNEARIO DE TOLOX?

por **Á. ENRIQUE SALVO TIERRA**

PROFESOR DEL DEPARTAMENTO DE BOTÁNICA Y FISIOLÓGIA VEGETAL, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

SALVO@UMA.ES

Tadeo Reichstein fue galardonado con el premio Nobel en 1950 por el aislamiento de la cortisona, además de haber sintetizado la vitamina C mediante un proceso que lleva su nombre. Dada la trascendencia de ambos descubrimientos buena parte de sus otras aportaciones a la Ciencia han quedado ocultas en las minúsculas biografías.

Pero si aquella interrogante del título siempre machacó mi interés, más aún lo era como aquel excepcional científico aceptó tener una extensa relación epistolar con un veinteañero aspirante a Doctor, que le escribía en español y que acusaba pronta respuesta en francés (Figura 1). Pero para aumentar mis dudas, el Profesor Reichstein tuvo a bien aceptar la invitación para participar en una Reunión Internacional de Pteridología organizada por el Departamento de Botánica de la Universidad de Málaga en Algeciras en 1980 (Figura 2). Disfruté con sencillez extrema de cada momento, pero muy especialmente cuando visitamos el Valle del Río de la Miel. Al poco de penetrar en el sendero nos tropezamos con unos bellos ejemplares de *Asclepias curassavica* L. Entonces Don Tadeo nos ilustró acerca de uno de sus descubrimientos, la coevolución entre esta planta y la mariposa monarca, un caso de aposematismo de extraordinario interés^[1].

Después de tres días intensos Reichstein, junto a Helga y Kurt Rasbach, se fueron a visitar el Balneario de Tolox. Pensé que solo se trataba de disfrutar de un merecido descanso, pero tres meses más tarde, al remitir el manuscrito de la comunicación presentada en el Simposio, obtuve la verdadera respuesta. El artículo publicado dos años más tarde^[2] ha sido el más citado de los más de 40 volúmenes de *Acta Botanica Malacitana*, describiendo los procesos de hibridación y formación de especies alopoloides en el género *Cheilanthes* (Figura 2). Lo que habían obtenido artificialmente en el preciado jardín que Reichstein tenía en Basilea, por fin lo veía en la naturaleza, precisamente en el entorno del Balneario de Tolox. A la par que aparecía aquella publicación, describía en otra junto a sus compañeros de viaje los nuevos táxones, entre otros con los epítetos *Cheilanthes x tolocensis* y *Ch. x malacitensis*. En agradecimiento por las merecidas atenciones que les prestamos nos remitieron sendas

fotos de los helechos malagueños tomadas por Kurt, un magnífico fotógrafo de la naturaleza en la difícil técnica del blanco y negro.

Una nueva duda me asaltó. ¿Por qué un científico de la altura de miras como Reichstein se interesaba por estos insignificantes helechos?. ¿Cabría aplicarle la máxima de C.S. Lewis, autor de *Las Crónicas de Narnia*, en su ensayo *El Perdón* en el que ironizaba: *afirman ver esporas de helechos y son incapaces de distinguir un elefante a plena luz del día*. Evidentemente la trayectoria científica de Reichstein no se permitía esos devaneos, debía haber una causa detrás de esos estudios dedicados a los helechos. Durante una década de intercambio epistolar, jamás pude alcanzar una razonable explicación. Desafortunadamente mi dedicación a otros menesteres me llevó a perder el contacto con él. Falleció años más tarde a punto de cumplir el siglo de edad, y me quedé sin poder visitar su prodigioso jardín, donde por sus meticulosos trabajos mereció el apelativo del «efecto de los dedos verdes».

El aroma de *Cheilanthes*

De vuelta a las ocupaciones botánicas visité aquellas grietas donde crecían los particulares híbridos. Llamó mi atención el dulce olor que desprendían aquellos helechos. Y surgió la pregunta ¿Si los helechos no requieren de polinizadores al no tener flores, porque producir aquella elegante fragancia?. Posiblemente en ello radicaba el interés de Reichstein. Lo que desprendían aquellos *Cheilanthes* (hoy dentro del género *Oeosporangium*) era cumarina, una benzopirona que producen algunas plantas de manera defensiva, atrayendo con su olor dulzón a potenciales herbívoros que aprenden pronto que su bocado es amargo y saciante, ya que posee propiedades supresoras del apetito. Según Rothschild^[1] Tadeo estaba fascinado por los complejos poliploides y la evolución reticular en helechos, al parecer desde que observó que los metabolitos secundarios tóxicos que producen lo hacen de manera similar a las hormonas de las glándulas suprarrenales, como aquella que le valió el premio Nobel (Figura 3).

El Balneario de Tolox, en la encrucijada de tan variados materiales geológicos, proporcionó las claves a Reichstein y sus colegas para establecer un esquema de evolución reticular que servía para explicar el origen de las especies de los Cheilanthes del Mediterráneo Occidental (hoy *Oeosporangium*) <https://doi.org/10.24310/Actabotanicaabmabm.v10i.9587>. Allí, si alguien aun duda del origen de las especies, puede observar en directo la formación de algunas.

Referencias

- [1] Rothschild, M. (1999) Tadeus Reichstein. 20 July 1897-1 August 1996: Elected For.Mem.R.S. 1952. *Biogr. Mems Fell. R. Soc.* 1999 45, 449-467. <http://rsbm.royalsocietypublishing.org/>
- [2] Vida, G., Major, A., y Reichstein, T. (1983). Relaciones y evolución en Cheilanthes (Sinopteridaceae, Pteridophita) en Macaronesia y área mediterránea, deducidas del análisis genómico de sus híbridos. *Acta Botanica Malacitana*, 8, 101-126. <https://doi.org/10.24310/Actabotanicaabmabm.v8i.9648>

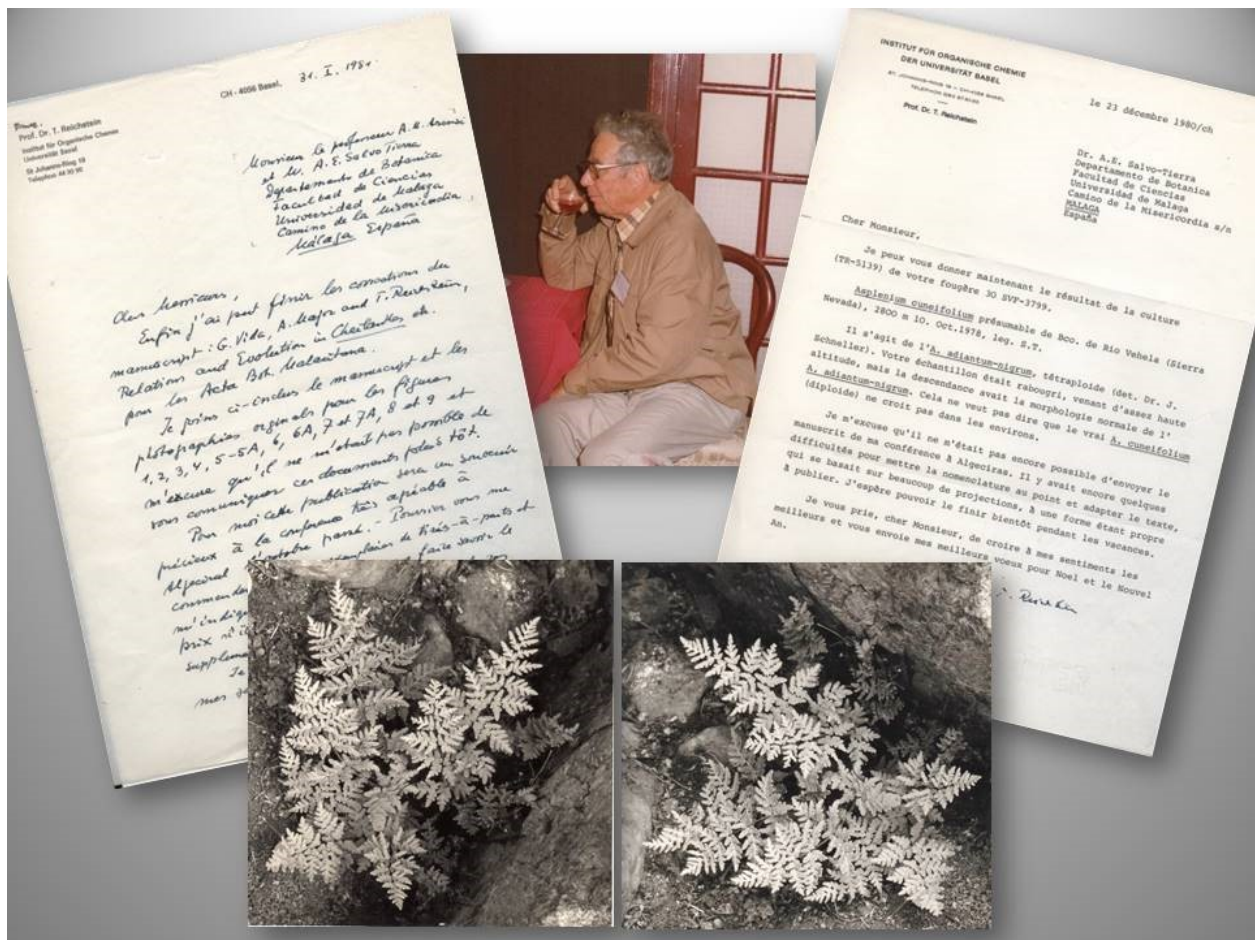


Figura 1. Tadeus Reichstein y su epistolario, junto a las fotografías de K. Rasbach de dos *Oeosporangium* enviadas como agradecimiento.



Figura 2. Foto de la comida campestre de clausura en la Sierra del Aljibe del Simposio Internacional de Pteridología (Octubre 1980). Los profesores entonces del Departamento de Botánica Blanca Díez Garretas, Alfredo Asensi, Francisco Conde Poyales, Juan Guerra Montes (a la derecha) y el autor de este artículo a la izquierda entre Geoffrey Allen, Betty Molesworth, Tadeo Reichstein y Helga Rasbach.

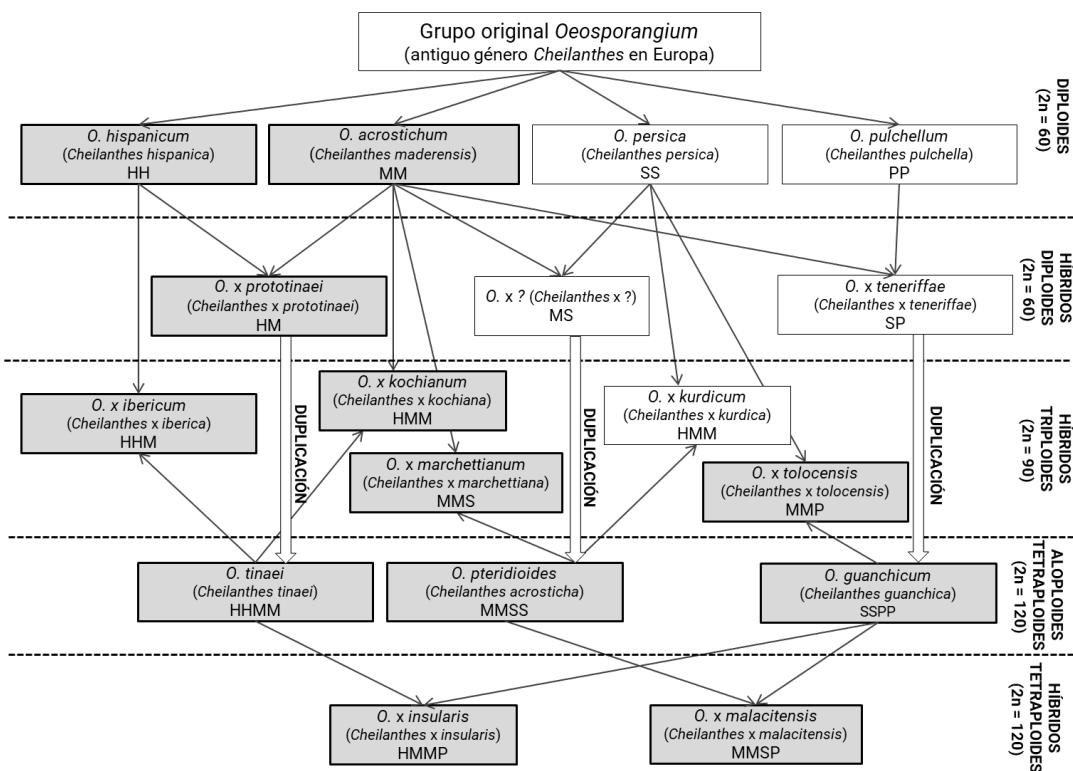


Figura 3. Evolución reticular del complejo *Cheilanthes* en el Sur de España (hoy *Oeosporangium*) gracias a los avances del Dr. Tadeus Reichstein. En gris los taxones presentes en el entorno del Balneario de Tolox (Sierra de las Nieves).

BACTERIAS DEPREDADORAS

por JUAN JOSÉ BORREGO

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

JJBORREGO@UMA.ES

Las interacciones establecidas entre las bacterias son muy amplias y diversas, algunas son positivas como el mutualismo, el sintrofismo, o la protocoooperación, otras son neutras como el comensalismo, y otras negativas, incluyendo el antagonismo, la competencia, el parasitismo y la depredación. En este artículo se repasa las diferentes estrategias que utilizan ciertas bacterias (depredadoras) para cazar y depredar a otras bacterias (presas), las principales características necesarias para la depredación, los mecanismos de defensa de las presas, y las aplicaciones biotecnológicas de esta interacción microbiana.

The interactions established between bacteria are very broad and diverse, some of them are positive such as mutualism, syntrophism, or protocoooperation, others are neutral interactions such as commensalism, and others are negative relationships, including antagonism, competition, parasitism and predation. This article reviews the different strategies that certain bacteria (predators) use to hunt and kill other bacteria (prey), the main characteristics necessary for predation, the defense mechanisms of prey, and the biotechnological applications of this microbial interaction.

Palabras clave: interacciones bacterianas, depredación, biocontrol

Keywords: bacterial interactions, predation, biocontrol.

En el tema de las cápsulas bacterianas explico a mis alumnos de los Grados de Biología y Bioquímica que estas estructuras ergásticas tienen entre otras funciones la de proteger a las bacterias que las sintetizan de los procesos de depredación. Generalmente esta misión de la cápsula llama mucho la atención y suscita curiosidad entre los alumnos, y casi siempre algunos preguntan ¿pero cómo se produce esta depredación de bacterias? ¿cuáles son los depredadores bacterianos? Estas cuestiones me permiten presentar a otros grupos microbianos que establecen interacciones antagonistas con bacterias hospedadoras y/o presas. De ahí pasamos a discusiones y diálogos sobre si estas interacciones pueden definirse como depredación (o como algunos denominan predación) o parasitismo^[1], que solemos aclarar definiendo los conceptos de depredador y parásito. El término depredador debería usarse para incluir a aquellos microorganismos que «cazan» y matan a sus presas, que son también otros microorganismos, utilizando sus macromoléculas como nutrientes; mientras que el término parásito se debería reservar para incluir a aquellos microorganismos que forman asociaciones cerradas y estrechas con sus hospedadores, sin necesidad de matarlos.

Resulta meridianamente claro que los protozoos son depredadores bacterianos, mientras que los bacteriófagos son parásitos de bacterias, pero ¿qué papel juegan las bacterias implicadas en las interacciones

antagónicas con otras bacterias? Se sabe que muchas bacterias sintetizan y secretan antibióticos y bacteriocinas, que restringen el crecimiento de bacterias competidoras en el mismo hábitat, pero otras bacterias pueden «atacar» y «alimentarse» de sus congéneres, y este último grupo de microorganismo es el que denominamos «bacterias depredadoras». Compañeros microbiólogos de la Universidad de Granada publicaron en 2016 un excelente artículo de revisión dedicado a este tema^[2], en el que se establece que la depredación entre las bacterias puede ser, igual que en el mundo zoológico, ataque en grupo o ataque individual. Las bacterias depredadoras se encuentran ampliamente distribuidas en diferentes ecosistemas, y parece ser que las interacciones de depredación son un factor muy importante para la selección bacteriana en estos ambientes, contribuyendo a la biodiversidad y al control de sus poblaciones. Además, algunos autores han señalado que la depredación bacteriana puede haber contribuido a la evolución selectiva de los microorganismos patógenos humanos en el medioambiente, al origen de la célula eucariótica, o al origen de la multicelularidad^[2,3,4,5].

¿Qué estrategias utilizan las bacterias depredadoras? Se han propuesto tres estrategias de caza bacteriana: (i) depredación epibiótica, en la que los depredadores bacterianos permanecen adheridos a la envuelta celular de la bacteria presa mientras consu-

men sus componentes e inician un ciclo de división celular (Figura 1). Los ejemplos más destacados de esta estrategia (contacto célula-célula sin invasión) son los géneros *Vampirococcus*, *Micavibrio*, *Vampirovibrio*, *Bdellovibrio*, *Lysobacter*, *Ensifer* y *Cytophaga*, por citar los más estudiados. (ii) Depredación endobiótica o invasión directa, en la que una célula depredadora individual secreta enzimas hidrolíticas que perforan y modifican la pared celular de la presa, para posteriormente penetrar a su interior (Figura 2). Los ejemplos más destacados de esta estrategia se encuen-

tran en los géneros *Daptobacter* y *Bdellovibrio*. (iii) La tercera estrategia es el ataque grupal, en la que se necesita un grupo de bacterias y el fenómeno de *quorum sensing* para producir metabolitos secundarios que degradan las células presa, y los ejemplos más relevantes son los géneros *Myxococcus*, *Streptomyces*, *Lysobacter*, *Saprospira* y *Herpetosiphon*. Estas estrategias nos son excluyentes entre sí, por ejemplo *Lysobacter* pueden tener las estrategias epibiótica y grupal, y *Bdellovibrio* las epibiótica y endobióticas^[6].

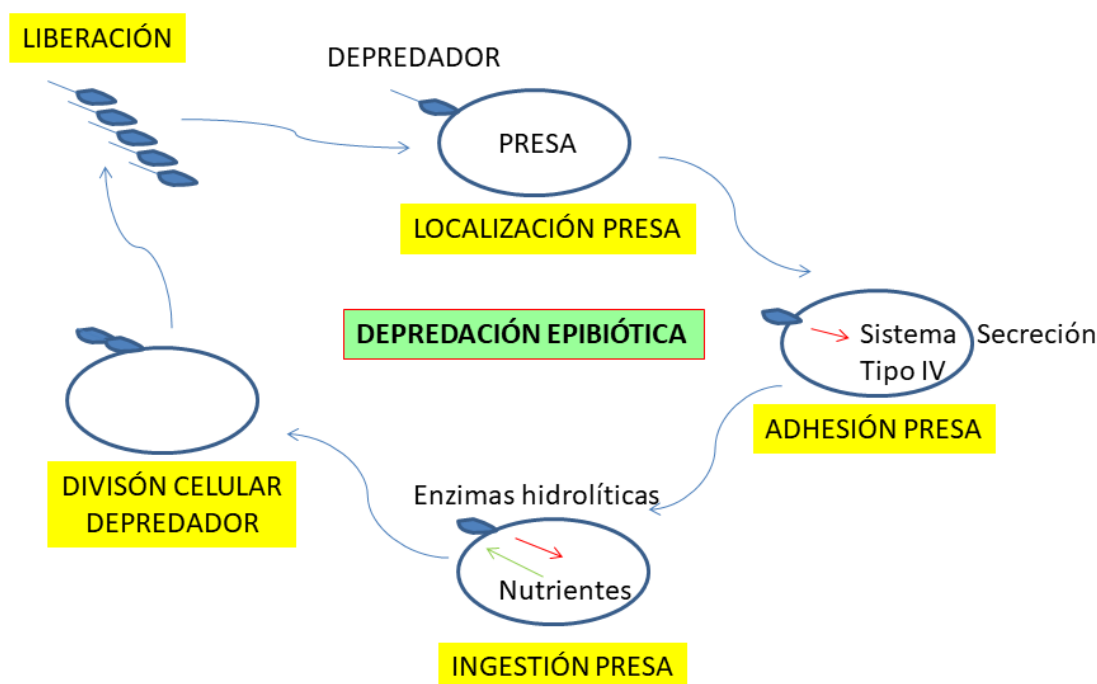


Figura 1. Ciclo de vida de un depredador epibiótico. Fuente: Autor.

¿Hay propiedades comunes en las diferentes estrategias? Se ha visto que hay una gran variedad de comportamientos bacterianos cuando actúan como depredadores, aunque se presentan algunas propiedades comunes a todos ellos, como por ejemplo, la movilidad, que es necesario como elemento motriz de un mecanismo táxico para detectar y dirigirse hacia la presa. Algunos depredadores utilizan la movilidad por deslizamiento (*gliding*) en medio semisólido; otros depredadores utilizan sus flagelos y movilidad por natación (*swimming*), y los menos utilizan flagelos y la movilidad por swarming. Otra propiedad común compartida por los depredadores es la necesidad de tener activos los sistemas de secreción, siendo muy importantes los sistemas de secreción tipo IV y tipo III. Por último, los depredadores deben poseer un gran número y variedad de agresinas, como hidrolasas, proteasas, peptidasas, así como adhesinas y el sistema de transporte ABC en el caso de la estrategia epibiótica.

La bacteria presa es la otra parte de este bino-

mio. Parece ser que el ser presa no es una condición especial, y prácticamente todos los *phyla* bacterianos pueden ser objeto de depredación. Sin embargo, se ha estudiado que muchas bacterias presas son más resistentes a la depredación, ya que han desarrollado una serie de mecanismos de defensa. A continuación, cito los mecanismos de defensa que me parecen más interesantes: (i) muchas presas para evitar ser depredadas alteran sus componentes superficiales celulares, así evitan la fase de adhesión y colonización; (ii) otras sintetizan cápsulas o capas S que recubren a la pared bacteriana, y evitan la interacción con receptores de la pared; (iii) muchas bacterias incrementan la velocidad de su movimiento para escapar del ataque; (iv) otras se protegen por síntesis de sustancias poliméricas extracelulares y forman un biofilm; (v) muchas presas se defienden del depredador por la síntesis de antibióticos y bacteriocinas; (vi) síntesis de metabolitos secundarios; y (vii) síntesis de toxinas y otros factores de virulencia.

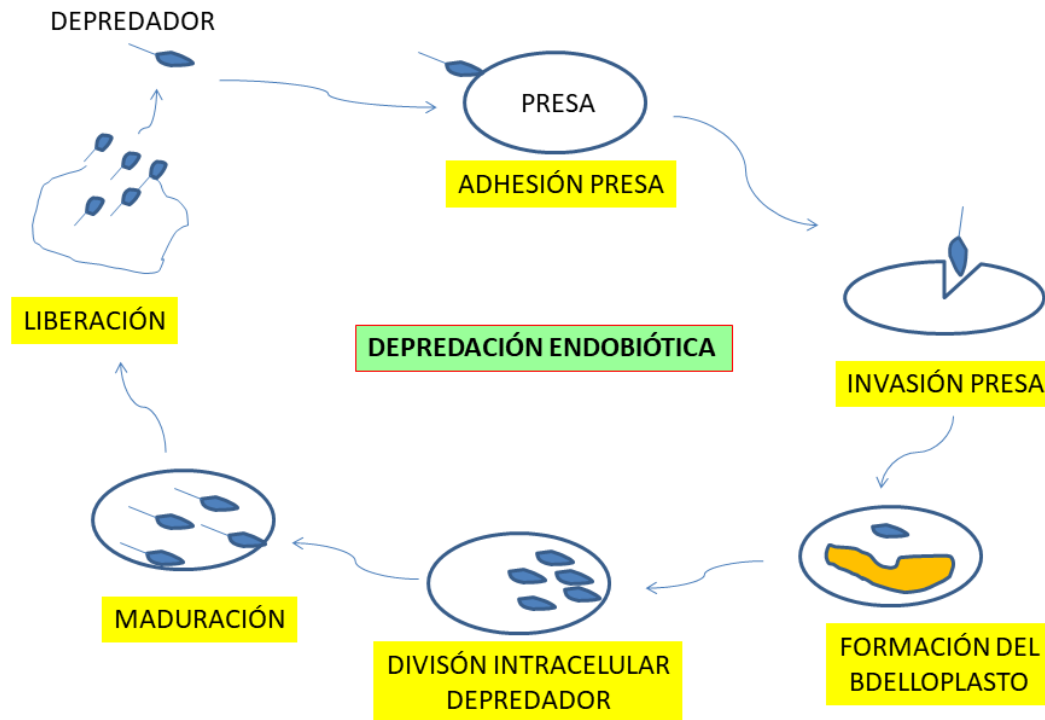


Figura 2. Depredación endobiótica de *Bdellovibrio* sp. Fuente: Autor.

Para finalizar, hay que preguntarse, ¿tiene alguna utilidad estudiar la interacción depredador-presa? Una bacteria depredadora para realizar su particular ciclo de vida requiere para matar a sus presas sintetizar una gran número de sustancias antibacterianas, metabolitos secundarios y enzimas líticos. Por esta razón, las bacterias depredadoras se han propuesto como «factorías» de nuevos compuestos de gran potencial biotecnológico. El aumento de la resistencia a antibióticos por muchas bacterias patógenas humanas ha llevado a algunos investigadores a buscar nuevas vías de tratamiento de las infecciones producidas por estos patógenos; por ello, algunos estudios han propuesto el uso de estas bacterias depredadoras como agentes terapéuticos o como agentes de biocontrol de plagas como solución a infecciones humanas, de

animales y plantas sin tener que utilizar antibióticos.

Referencias

- [1] Martin, M.O. Predatory prokaryotes: an emerging research opportunity. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 4: 467-477, 2002.
- [2] Pérez, J. et al. Bacterial predation: 75 years and counting!. *Environ. Microbiol.* 18: 788-779, 2016.
- [3] Erken, M. et al. The rise of pathogens: predation as a factor driving the evolution of human pathogens in the environment. *Microb. Ecol.* 65: 860-868, 2013.
- [4] Forterre, P. The common ancestor of archaea and eukarya was not an archaeon. *Archae* 2013: 372396, 2013.
- [5] Lyons, N.A. y R. Kolter. On the evolution of bacterial multicellularity. *Curr. Opin. Microbiol.* 24: 21-28, 2015.
- [6] Keane, R. y J. Berleman. The predatory life cycle of *Myxococcus xanthus*. *Microbiology* 162:1-11, 2016.

SUPERVIVENCIA Y RECUPERACIÓN DE DESCARTES TRAS EL PROCESO DE PESCA DE ARRASTRE

por **CRISTINA BARRAGÁN-MÉNDEZ, IGNACIO SOBRINO Y JUAN MIGUEL MANCERA**

UNIVERSIDAD DE CÁDIZ, CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL DEL MAR (CEI-MAR)

INSTITUTO ESPAÑOL DE OCEANOGRAFÍA, CENTRO OCEANOGRÁFICO DE CÁDIZ.

Descartes

La pesca de arrastre es considerada como uno de los métodos de pesca menos selectivos, presentando una cifra estimada de descartes a nivel mundial de 4.2 M de toneladas^[1]. Como descartes se entiende la parte de la captura que no se retiene a bordo, sino que se devuelve al mar^[2], resultando su gestión y control un gran reto en todo el mundo. Para regular esta cantidad ingente de descartes, Europa propuso, bajo el Artículo 15 del Reglamento (UE) N^o 1380/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo, la obligación de desembarco. Esto significa que todas las capturas de especies sujetas a total de capturas admitidas (TAC) y a tallas mínimas deben ser desembarcadas en puerto^[3]. Sin embargo, esta normativa presenta una serie de exenciones claves, destacando que las especies respecto de las cuales existan pruebas científicas que demuestren altas tasas de supervivencia podrán ser devueltas al mar. Por este motivo, el estudio de la supervivencia de las especies sujetas a TAC y a tallas mínimas resulta esencial.

Supervivencia

Como supervivencia se entiende «el estado o el hecho de continuar viviendo o existiendo, generalmente a pesar de un accidente, prueba o circunstancias difíciles» (Real Academia Española). En el proceso de pesca, esta supervivencia varía en función de diversos factores técnicos, ambientales y biológicos asociados al momento de la captura, de la manipulación durante la faena y de la liberación. Para poder evaluarla, se debe cuantificar la supervivencia de todos aquellos organismos acuáticos después de haber sido capturados y posteriormente liberados al agua^[4]. Pero, ¿bajo qué condiciones van a sobrevivir estos animales? Ésta es la pregunta más importante a la que se enfrentan los estudios sobre supervivencia y descartes.

Estrés

Está ampliamente demostrado que la pesca supone un estrés para los animales^[5,6,7,8,9,10,11,12]. Las

respuestas al estrés en los organismos pueden dividirse en primarias, secundarias y terciarias^[13]. En peces teleósteos, las primarias incluyen la activación del sistema nervioso simpático, liberándose hormonas catecolaminas del tejido cromafín^[14], y la estimulación del eje inter-renal, que libera hormonas corticosteroides al sistema circulatorio^[15]. Las respuestas secundarias se definen como aquellas acciones producidas por estas hormonas^[16], resumidas en la liberación de metabolitos energéticos al plasma, el aumento de la frecuencia respiratoria para favorecer la disponibilidad de oxígeno, y el aumento de la frecuencia cardíaca para movilizar estos sustratos por todo el organismo. Por último, las respuestas terciarias se extienden a nivel de organismo y población^[17], afectando al rendimiento del animal (crecimiento, reproducción y comportamiento), pudiendo llegar incluso a la muerte del individuo. Sin embargo, la naturaleza de estas hormonas hiperglucémicas puede variar entre unos taxones y otros^[12], lo que hace indispensables los estudios por especies.

Supervivencia y recuperación de las especies descartadas

Aunque ya se había considerado el estrés como un factor determinante para la supervivencia de los animales, no es hasta el año 2017 cuando estos estudios comenzaron a realizarse en España. Por lo tanto, a partir de estas premisas, surge un grupo de investigación multidisciplinar en la Universidad de Cádiz con el objetivo de establecer herramientas sólidas que estimen la supervivencia de los descartes basadas en la capacidad de recuperación de estos. Para ello se han realizado más de diez campañas oceanográficas a bordo del Buque Oceanográfico Miguel Oliver, de la Secretaría General de Pesca, enmarcadas en diversos proyectos tales como SUREDEPAR (Supervivencia y recuperación de las especies descartadas en aguas atlánticas de la Península Ibérica); DISCARDLIFE (Supervivencia y recuperación de las rayas descartadas en la pesca de arrastre); y DISCARDLIFE II (Supervivencia y recuperación de las rayas descartadas en la pesca de arrastre II), realizados con el apoyo de la Fundación Biodiversidad, del Ministerio

para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico, a través del Programa Pleamar, y cofinanciado por el Fondo Europeo Marítimo y de Pesca (FEMP). En el primero de ellos se trabajó con invertebrados como cigalas (*Nephrops norvegicus*) y pulpo (*Octopus vulgaris*), mientras que en los dos últimos las especies seleccionadas han sido la raya común (*Raja clavata*)

y la raya santiaguesa (*Leucoraja naevus*), ambas de la Familia Rajidae (Figura 1). Para llevar a cabo estos estudios, y debido a la necesidad de adecuar unas condiciones óptimas para los animales en sus tanques de recuperación, se ha patentado un sistema de acuarios autónomo en circuito semiabierto (ES2712348) apto para invertebrados y para peces.



Figura 1. Distintos procesos encontrados en los proyectos llevado a cabo. A. Captura por las redes. B. Supervivencia de los pulpos descartados. C. Supervivencia de las rayas descartadas. D. Toma de hemolinfa de cigalas para el estudio de la recuperación de los animales que sobreviven.. Fuente: Autor.

Los resultados obtenidos de los diversos proyectos indican que la supervivencia de los animales está estrechamente relacionada con la estación del año y con la temperatura del agua, de tal modo que, en todas las especies a excepción del pulpo, la supervivencia fue significativamente mayor a menores temperaturas^[11,12]. Por este motivo actualmente, y en el marco del proyecto DISCARDLIFE II, se está estudiando la supervivencia de las rayas capturadas por arrastreros comerciales de la flota de Sanlúcar de Barrameda en los meses de máxima temperatura. Con los resultados obtenidos se espera, en un futuro, poder comenzar a proponer protocolos de actuación y medidas efectivas para lograr una mayor supervivencia de los descartes. En este sentido, debido a las diversas tasas de supervivencia obtenidas, en donde el pulpo sobresale considerablemente (con una supervivencia del 75 % independientemente de la temperatura) frente a las cigalas y a las rayas (con unos porcentajes de 68 % y 61 %, respectivamente, en condiciones óptimas)^[12], se espera trabajar con la flota en asentar unas buenas prácticas de manejo y un protocolo y orden de descarte.

En cuanto a la recuperación, estos proyectos han demostrado que todos los animales que logran so-

brevivir están completamente recuperados dentro de las primeras 24 horas tras el proceso de captura, independientemente de la temperatura a la que se encuentren^[11,12]. Es decir, a pesar de presentar alteraciones en la concentración de metabolitos en diversos tejidos (músculo y hemolinfa en invertebrados, moco y plasma en rayas) inmediatamente después de la pesca, los animales recobraron la homeostasis corporal a niveles sostenibles tras 24 horas de recuperación.

Estas técnicas de estudio de supervivencia han logrado aportar una información valiosa, metodológica, fundamentada y completa para lograr exenciones como la del voraz (*Pagellus bogaraveo*) capturado en la voracera de Tarifa. Por lo tanto, lograr estas exenciones supone la liberación al mar de los animales que no se van a comercializar permitiendo que continúen su ciclo de vida.

Referencias

- [1] Pérez Roda, M.A. (ed.), Gilman, E., Huntington, T., Kennelly, S.J., Suuronen, P., Chaloupka, M. and Medley, P., 2019. A third assessment of global marine fisheries discards. *FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper No. 633*. Rome, FAO. 78 pp.
- [2] Catchpole, T.L., Frid, C.L.J., and Gray, T.S., 2005. Discards

- in North Sea fisheries: causes, consequences and solutions. *Mar. Policy*. 29, 421-430.
- [3] Reglamento (UE) n° 1380/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2013, sobre la política pesquera común, por el que se modifican los Reglamentos (CE) n° 1954/2003 y (CE) n° 1224/2009 del Consejo, y se derogan los Reglamentos (CE) n° 2371/2002 y (CE) n° 639/2004 del Consejo y la Decisión 2004/585/CE del Consejo (DO L 354 de 28.12.2013, p. 22).
- [4] ICES, 2014. Report of the Workshop on Methods for Estimating Discard Survival (WKMEDS), 17-21 February 2014, ICES HQ, Copenhagen, Denmark, *ICES CM 2014/ACOM:51*, 114 pp.
- [5] Davis, MW., 2002. Key principles for understanding bycatch discard mortality, *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* 59,1834-1843.
- [6] Portz, D.E., Woodley, C.M, and Cech, J.J., 2006. Stress-associated impacts of short-term holding on fish. *Rev. Fish Biol. Fish.* 16, 125-170.
- [7] Murray, C., Connors, R., O'Connor, I., Dowling, V., 2015. The physiological response and recovery of a common elasmobranch bycatch species: the lesser spotted dogfish (*Scyliorhinus canicula*) subject to a controlled exposure event. *Biol. Environ.* 115B, 143-156.
- [8] Marçalo A, Guerreiro PM, Bentes L, Rangel M, Monteiro P, Oliveira F, et al., 2018. Effects of different slipping methods on the mortality of sardine, *Sardina pilchardus*, after purse-seine capture off the Portuguese Southern coast (Algarve). *PLoS ONE* 13(5): e0195433.
- [9] Barragán-Méndez, C., Sánchez-García, F., Sobrino, I., Mancera, J.M., and Ruiz-Jarabo, I., 2018. Air exposure in catshark (*Scyliorhinus canicula*) modify muscle texture properties: a pilot study. *Fishes*. 3, 1-11.
- [10] Barragán-Méndez, C., Ruiz-Jarabo, I., Fuentes, J., Mancera, J.M. and Sobrino, I., 2019. Survival rates and physiological recovery responses in the lesser-spotted catshark (*Scyliorhinus canicula*) after bottom-trawling. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 233, 1-9.
- [11] Barragán-Méndez, C., Marín-Rincón, A., Sobrino, I., Fernández-Boo, S., Costas, B., Mancera, J.M. and Ruiz-Jarabo, I., 2019. Acute-stress biomarkers in three Octopodidae species after bottom trawling as a useful tool to evaluate their welfare under aquaculture conditions. *Frontiers in Physiology*. doi: 10.3389/fphys.2019.00784.
- [12] Barragán-Méndez, C., Sobrino, I., Vila, Y., Mancera, J.M. and Ruiz-Jarabo, I., 2020. Physiological recovery after bottom trawling as a method to manage discards: the case study of *Nephrops norvegicus* and *Squilla mantis*. *Marine Policy*. <https://doi.org/10.1016/j.marpol.2020.103895>.
- [13] Barton, B.A., 2002. Stress in fishes: a diversity of responses with particular reference to changes in circulating corticosteroids. *ICB*. 42, 517-525.
- [14] Reid, S.G., Bernier, N.J., and Perry, S.F., 1998. The adrenergic stress response in fish: control of catecholamine storage and release. *Comp. Biochem. Physiol. C*. 120, 1-27.
- [15] Wendelaar Bonga, S.E., 1997. The stress response in fish. *Physiol. Rev.* 77, 591-625.
- [16] Mommsen, T.P., Vijayan, M.M., and Moon, T.W., 1999. Cortisol in teleosts: dynamics, mechanisms of action, and metabolic regulation. *Rev. Fish Biol. Fish.* 9, 211-268.
- [17] Wedemeyer, G.A., Barton, B.A., and McLeay, D.J., 1990. Stress and acclimation, in: C.B. Schreck, P.B. Moyle (Eds.), *Methods of Fish Biology*. American Fisheries Society, Bethesda MD, 451-489.

ENVEJECER: LOS ESTRAGOS DEL TIEMPO... ¿Y EL OXÍGENO?

por BLANCA SALGADO FUENTES Y CRISTINA VIÚDEZ PAREJA.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Resumen: El envejecimiento es un proceso complejo y de gran impacto, que está estrechamente relacionado con el estrés oxidativo y la generación de especies reactivas de oxígeno (del inglés ROS). El papel de las ROS en el envejecimiento ha sido motivo de controversia; no obstante, su implicación en este fenómeno es clara, de modo que se espera que su estudio proporcione nuevas perspectivas en el abordaje de un proceso que no sólo es un factor de riesgo para múltiples enfermedades, sino que además, nos atañe a todos.

Abstract: *Aging is a complex and high-impact process, closely related to oxidative stress and ROS generation. The role of ROS in aging has been controversial; nevertheless, its influence on this phenomenon is clear. Thus, ROS research is expected to bring new perspectives and solutions to a widespread process which is a risk factor for multiple pathologies.*

El envejecimiento: un problema de todos.

Tanto el paso del tiempo como la eterna juventud son cuestiones que han preocupado al ser humano desde los inicios de las civilizaciones. Tarde o temprano, los cambios en nuestro cuerpo nos fuerzan a tomar conciencia de lo ineludible de nuestro destino, haciéndonos caer en la frustración que nos provoca saber que, efectivamente, estamos envejeciendo.

El envejecimiento se define como un proceso individualizado, complejo y multifactorial que afecta a la persona en todas sus facetas^[1]; se caracteriza por una pérdida progresiva de integridad fisiológica, que conduce a una disminución funcional y a una mayor vulnerabilidad a la muerte^[2]. El principal detonante de este mecanismo reside en la genética del individuo, aunque también cobran un papel importante los factores ambientales, biológicos y psicosociales^[1].

Al tratarse de un fenómeno de elevada complejidad, son muchas las teorías que han intentado explicar el envejecimiento, aunque ninguna consigue abarcar todos sus aspectos^[3]. La explicación mayoritariamente aceptada es aquella que alude a la acumulación de daños y al estrés al que se ven sometidas las células con el paso del tiempo.

Lejos de tratarse de una cuestión estética o de anhelo de juventud, comprender las causas del envejecimiento es un reto para intentar mejorar la calidad de vida de los ancianos, lo cual es de especial interés debido al aumento de la esperanza de vida y al envejecimiento de la población.

Estrés oxidativo. Las consecuencias de un envenenamiento necesario.

Muchos de los rasgos característicos del envejecimiento guardan relación con lo que se conoce como estrés oxidativo, que consiste en un desequilibrio entre la generación y eliminación de especies oxidantes^[4]. Entre éstas destacan las ROS, siendo las más comunes en el organismo el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) y el radical hidroxilo^[5]. Estas especies se forman a partir del oxígeno molecular, es decir, el que encontramos en la atmósfera. Si lo pensamos, resulta paradójico que el mismo oxígeno que necesitamos para respirar dé lugar a moléculas que contribuyen al envejecimiento.

La aparición del oxígeno en la atmósfera hace unos dos billones de años^[6] supuso toda una revolución en términos evolutivos. En presencia de oxígeno se optimiza la eficiencia energética, lo que tiene un enorme impacto en el metabolismo. No obstante, la propia actividad respiratoria genera como subproductos ROS que pueden dañar a biomoléculas fundamentales. Podríamos decir que el coste a pagar por ser capaces de respirar es morir lentamente por envenenamiento.

Pero, ¿son realmente tan perjudiciales estas especies?, ¿es éste su único efecto? Lo cierto es que, como suele ocurrir en los seres vivos, estas sustancias no son en sí “malas” o “buenas”, sino que todo depende de las proporciones. Las ROS participan en multitud de vías de señalización, de modo que su déficit provoca tantos problemas como su exceso^[4]. Su papel en el envejecimiento va ligado a una descompensación de los mecanismos de producción y eliminación de las mismas, que provoca que los niveles de ROS queden

fuera del rango fisiológico (aquel en el que no son perjudiciales).

Durante mucho tiempo se asumió que las ROS eran la principal causa del envejecimiento; sin embargo, en los últimos años se han estado barajando otros modelos, poniéndose en duda la teoría de radicales libres^[7]. A pesar de todo, las nuevas propuestas no rechazan por completo esta teoría, ofreciendo una perspectiva más amplia de la complejidad ligada al fenómeno del envejecimiento y considerando las ROS como una consecuencia de los procesos asociados al mismo, más que una de sus causas.

1. Daños causados por el estrés oxidativo.

Cuando hablamos de oxidación, a todos se nos viene a la cabeza el aspecto rojizo y decadente que adopta el hierro al dejarlo un tiempo a la intemperie. Del mismo modo que algunos materiales se deterioran al estar expuestos al oxígeno, los seres vivos también somos susceptibles a sus efectos, los cuales causan estragos en nuestro organismo.

1.1. Sobre las biomoléculas

El estrés oxidativo actúa sobre las principales macromoléculas que se encuentran en las células, lípidos, proteínas y ADN, promoviendo daños que contribuyen al deterioro de sus estructuras.

Los lípidos, componentes principales de las membranas celulares, son susceptibles a la oxidación en presencia de ROS, lo que altera propiedades fundamentales de las membranas, como la fluidez o la permeabilidad. Esto también repercute sobre los fenómenos de señalización celular, pudiendo contribuir a la apoptosis o muerte celular^[4].

La oxidación de las proteínas puede producir cambios en su estructura tridimensional, y con ello, alteraciones en su actividad. Como resultado de estas modificaciones, algunas proteínas son degradadas, mientras que otras forman agregados que son perjudiciales para la célula^[4]. Estos fenómenos, en su conjunto, se identifican como una pérdida de la homeostasis, y guardan relación con el desarrollo de enfermedades como la obesidad, la diabetes, algunos tipos de cáncer, patologías renales y enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas^[3].

Los daños producidos por ROS sobre el ADN pueden ser de varios tipos: mutaciones, uniones de ADN y proteínas, formación de aductos de ADN y roturas. Estas últimas son especialmente graves y suponen un factor de riesgo en la inestabilidad genómica, las perturbaciones del ciclo celular y la muerte celular. Si

bien las células disponen de mecanismos que les permiten reparar los daños sobre el ADN y controlar el buen estado de las proteínas, estos pueden no ser suficientes cuando el daño es excesivo, y conducir a esas alteraciones que asociamos con el envejecimiento^[8].

1.2. Sobre las mitocondrias.

La mitocondria es la principal fuente endógena de ROS, pues es el lugar en el que se sitúa la cadena respiratoria. Esta condición, junto con la escasez de mecanismos de reparación del ADN en este orgánulo, hace que el ADN mitocondrial, que codifica para proteínas implicadas en el proceso respiratorio, sea más vulnerable al estrés oxidativo^[4]. Cuando el daño acumulado supera un determinado umbral, se entra en un círculo vicioso por el cual las ROS generan cambios en el ADN, dando lugar a proteínas defectuosas que inducen la producción de una mayor cantidad de ROS y comprometen el funcionamiento del orgánulo. Estos daños en la mitocondria y sus efectos sobre los mecanismos de señalización aceleran el envejecimiento, al afectar a las vías de apoptosis o a la inflamación^[4]. Se puede concluir, por tanto, que el papel de estos orgánulos en el envejecimiento va mucho más allá de la generación de especies reactivas del oxígeno. Los efectos de las ROS sobre las mitocondrias son especialmente importantes en aquellos órganos con elevados requerimientos energéticos, como son el cerebro, el corazón y el músculo esquelético, lo cual guarda relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas^[4].

2. Estrés oxidativo y senescencia.

Todo el estrés oxidativo al que se ven sometidas las células con el paso del tiempo pone en marcha un proceso de senescencia mediante el cual las células dejan de dividirse, aunque no mueren. La senescencia, o envejecimiento celular, está relacionada con la aparición de ciertas enfermedades, como el cáncer, así como con la pérdida de la capacidad regenerativa de los distintos órganos^[8]. Las células senescentes se van acumulando con la edad e inducen mecanismos de senescencia en las células vecinas. Una de las formas en que lo hacen es mediante la secreción de ROS, lo que amplifica el daño tisular y contribuye al envejecimiento.

¿Por qué estudiar el estrés oxidativo?

Tanto el estrés oxidativo como otros factores que actúan en el envejecimiento tienen una repercusión

sobre la fisiología general del organismo, conduciendo a un deterioro físico y funcional que conlleva una mayor fragilidad y susceptibilidad a determinadas enfermedades. No obstante, el impacto del envejecimiento sobre las personas va más allá, siendo una condición que afecta a los individuos psicológica y emocionalmente.

El estrés oxidativo y el envejecimiento constituyen amplios y complejos campos de investigación que están recibiendo una especial atención en los últimos años, debido a la gran repercusión social que conllevan. Además, el estudio de estos procesos tiene aplicaciones en distintas áreas, desde la medicina hasta la cosmética. Una de las manifestaciones más evidentes del envejecimiento es la alteración del aspecto de la piel, siendo el estrés oxidativo uno de los responsables. En la piel, las ROS participan en rutas de señalización que influyen sobre la síntesis y degradación del colágeno, haciendo que adopte un aspecto característico con el paso de los años^[5]. De ahí que el conocimiento de los mecanismos a través de los que actúa el estrés oxidativo en la piel pueda dilucidar posibles dianas para los tratamientos contra su envejecimiento.

Indagar acerca de los mecanismos que subyacen a la generación del estrés oxidativo puede ser, y de hecho es, un punto de partida en la investigación de un problema complejo pero de gran impacto, puesto que, tarde o temprano, nos afecta a todos. Se trata, sin duda, de un aspecto que merece la pena abordar, no sólo por sus implicaciones a nivel social, sino también por la envergadura del mismo, al ser, tanto el envejecimiento como el estrés oxidativo, dos factores

que intervienen en multitud de procesos patológicos. Esto supone que los nuevos descubrimientos que se realicen en este ámbito traerán consigo una gran cantidad de beneficios y aplicaciones. Quizás algún día el estudio en este campo haga realidad una aspiración tan antigua como el propio ser humano, la de detener o incluso revertir el envejecimiento.

Referencias

- [1] M. Dziechciaż and R. Filip, "Biological psychological and social determinants of old age: Bio-psychosocial aspects of human aging," *Ann. Agric. Environ. Med.*, vol. 21, no. 4, pp. 835–838, 2014.
- [2] A. Gutiérrez, "Envejecimiento cerebral: ¿un proceso irreversible?," *Encuentros con la Biol.*, vol. IX, no. 160, pp. 165–174, 2016.
- [3] A. Höhn et al., "Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence," *Redox Biol.*, vol. 11, pp. 482–501, 2017.
- [4] J. Luo, K. Mills, S. le Cessie, R. Noordam, and D. van Heemst, "Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next?," *Ageing Res. Rev.*, vol. 57, pp. 1–15, 2020.
- [5] Y. Gu, J. Han, C. Jiang, and Y. Zhang, "Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging," *Ageing Res. Rev.*, vol. 59, pp. 1–12, 2020.
- [6] A. L. Sessions, D. M. Doughty, P. V. Welander, R. E. Summons, and D. K. Newman, "The Continuing Puzzle of the Great Oxidation Event," *Current Biology*, vol. 19, no. 14, Cell Press, pp. R567–R574, 2009.
- [7] S. Hekimi, J. Lapointe, and Y. Wen, "Taking a 'good' look at free radicals in the aging process," *Trends in Cell Biology*, vol. 21, no. 10, pp. 569–576, 2011.
- [8] C. López-Otín, M. A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano, and G. Kroemer, "The hallmarks of aging," *Cell*, vol. 153, no. 6, Cell Press, pp. 1194–1217, 2013.

CUANDO NUESTRAS ARTERIAS ENVEJECEN

por BEATRIZ MARTÍNEZ POVEDA

PROFESORA TITULAR E INVESTIGADORA. DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

BMPOVEDA@UMA.ES

El envejecimiento de nuestras arterias supone un importante factor de riesgo cardiovascular, asociado a una falta de funcionalidad de los vasos sanguíneos y a una respuesta disminuida frente a diferentes estímulos, como la activación de la angiogénesis. De hecho, la falta de respuesta angiogénica asociada a la edad condiciona el mantenimiento de la red fisiológica vascular y la reparación de tejidos dañados tras episodios de isquemia. Mantener una buena salud cardiovascular pasa por mantener jóvenes nuestras arterias, y para ello, la prevención del daño oxidativo es fundamental, jugando un papel muy importante los compuestos bioactivos presentes en los alimentos.

The aging of our arteries represents an important cardiovascular risk factor, associated with the lack of functionality of blood vessels and a reduced response to different stimuli, such as the activation of angiogenesis. In fact, the age-related lack of angiogenic response conditions the maintenance of the physiological vascular network and the repair of damaged tissues after episodes of ischemia. The maintenance of a good cardiovascular health means keeping our arteries young, and to do this, the prevention of oxidative damage is fundamental, with food bioactive compounds playing a very important role.

Puede parecer algo evidente (y nada alentador) pero el envejecimiento se considera un factor importante de riesgo cardiovascular. Y es que claro, cuando se nos vienen a la cabeza los factores que aumentan el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular lo primero que pensamos es en los niveles altos de colesterol y triglicéridos en sangre, en el hábito de fumar, o en el sobrepeso, por ejemplo, y todos estos factores pueden ser controlados de forma más o menos resolutiva, estando en nuestra mano reducir ese riesgo. Pero sin embargo no tenemos en cuenta que el mismo hecho de envejecer ya es un condicionante para nuestra salud cardiovascular, y eso ya es algo que se hace más difícil de controlar, por mucho que deseásemos a veces parar el paso del tiempo.

Pero, ¿cuáles son realmente las causas que subyacen en el riesgo incrementado de padecer una enfermedad cardiovascular al envejecer? Hay que tener en cuenta que el envejecimiento es un proceso progresivo y complejo desde el punto de vista fisiológico, y que afecta a todos nuestros órganos y tejidos, no sólo a nuestra apariencia. En esta línea, se hace cada vez más evidente que *los cambios originados por el envejecimiento en el sistema circulatorio disponen a las personas a padecer enfermedades cardiovasculares aun en ausencia de otros factores de riesgo como la hipertensión o las enfermedades metabólicas*. Cuando hablamos de envejecimiento de los vasos sanguíneos hemos de enfocarnos en especial a las células que

los conforman, las células endoteliales. Estas células son las protagonistas principales en esta relación envejecimiento-enfermedad vascular, ya que con la edad avanzada las respuestas del endotelio frente a importantes y diversos estímulos, como pueden ser señales de dilatación (como el óxido nítrico, NO) o señales proangiogénicas (como el factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGF), se ven atenuadas, favoreciendo la aparición de eventos de disfunción endotelial (falta de vasodilatación del endotelio en respuesta al NO) y alteraciones en la integridad estructural de la red de microvasculatura (al alterarse el equilibrio entre la angiogénesis y la regresión vascular).

Hagamos un inciso a continuación para explicar, brevemente y a grandes rasgos, qué es y cómo se produce el proceso de angiogénesis. La angiogénesis es el proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de una red vascular ya establecida. Durante el desarrollo embrionario el proceso de angiogénesis está muy activo de forma fisiológica, en paralelo a la formación de tejidos y órganos, pero en el individuo adulto la activación de este proceso está restringida a momentos muy concretos, como son la reparación de tejidos dañados y la vascularización del endometrio o de la placenta. Esto denota que la angiogénesis ha de estar finamente regulada para evitar su activación en contextos inadecuados, y esto se consigue mediante una compleja regulación basada

en un intrincado sistema de señales activadoras e inhibitoras, lo que se conoce con el nombre del interruptor angiogénico (*angiogenic switch*). En el adulto, por tanto, la condición más frecuente es aquella en la que el interruptor está apagado, es decir, las señales inhibitoras mantienen inactivo el proceso. Pero sin embargo, cuando es necesaria la generación de nuevos vasos, un pequeño cambio en este equilibrio da lugar a la activación del proceso de angiogénesis durante un tiempo controlado, tras el cual las señales inhibitoras vuelven a inactivarlo. De esta forma se consigue que se formen nuevos vasos sanguíneos cuando es requerido previniéndose el crecimiento incontrolado de la red vascular. Hasta ahí la parte fisiológica, pero ¿qué pasa en condiciones patológicas? Pues como ocurre en muchos otros procesos, cuando este delicado control falla aparece una desregulación de la angiogénesis, y este hecho se aprecia en determinadas enfermedades, tanto por exceso de angiogénesis como por defecto. En el caso de los tumores sólidos, las retinopatías diabéticas, la aterosclerosis o la artritis reumatoide, la formación de nuevos vasos sanguíneos supone una contribución significativa a su progresión, considerándose enfermedades dependientes de angiogénesis. En otros contextos, como la isquemia de un tejido, un daño tisular o una fractura ósea, la falta de angiogénesis supone un problema a la hora de solventar la situación. También se sabe que para el mismo mantenimiento de la red microvascular se necesita que la angiogénesis responda de forma correcta a los puntos de control, de forma que se asegure que no se produzca una red aberrante.

Volviendo al envejecimiento y la salud vascular, voy a centrarme en explicar algunos mecanismos por los cuales el envejecimiento afecta a la angiogénesis impidiendo su correcta activación. Un mecanismo directo sobre las células endoteliales consiste en la promoción de la insensibilidad de estas células frente a estímulos proangiogénicos, haciendo que aun en presencia de señales potentes activadoras de la angiogénesis, como el VEGF, las células endoteliales sean incapaces de activar el proceso. De hecho, se conoce que el envejecimiento es capaz de alterar las principales vías de señalización que toman parte en la angiogénesis, como son las vías que median en la proliferación, la migración, la degradación de la matriz extracelular, la estabilización de los vasos... Por otro lado, además de afectar de forma directa al endotelio, el envejecimiento es capaz de generar un microambiente antiangiogénico en los tejidos, afectando a la expresión de genes que codifican tanto proteínas activadoras (VEGF, PDGF...) como inhibitoras de angiogénesis (trombospondinas...). Adicionalmente, los niveles circulantes de factores endocrinos proangio-

génicos (IGF1, hormona del crecimiento y estrógenos) también se ven alterados con la edad, sufriendo una bajada que potencia aún más este microambiente. Como balance neto de estas alteraciones mencionadas, se promueve un fenotipo antiangiogénico en los tejidos. Desde el punto de vista clínico, el envejecimiento da lugar a una disminución en la capacidad de los tejidos de formar nuevos vasos sanguíneos, lo cual tiene consecuencias directas durante la revascularización del tejido cardíaco tras producirse una isquemia o durante la reparación de tejidos dañados.

Las bases moleculares responsables del efecto del envejecimiento sobre las células endoteliales y la consiguiente disfunción en la respuesta angiogénica son muy variadas, y aún no se conocen en su totalidad. Sin embargo, muchos de los procesos descritos hasta la fecha (aunque no todos) se relacionan con mecanismos celulares de control redox y daño oxidativo. La creciente presencia de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno durante el envejecimiento, explicada en la teoría del envejecimiento por estrés oxidativo propuesta por Harman en 1956, condicionan diversos mecanismos directamente relacionados con la respuesta de las células endoteliales a estímulos proangiogénicos. Así, la formación de especies reactivas de nitrógeno, como el altamente reactivo ión peroxinitrito (ONOO^-), contribuye a la bajada de disponibilidad de NO, que es un mediador de la respuesta del endotelio a VEGF, por lo que su menor disponibilidad da lugar a una respuesta proangiogénica atenuada. Otro mecanismo que se ve afectado negativamente por el envejecimiento es la respuesta endotelial mediada por el factor NRF2, un factor principal en el control redox celular que además juega un papel en la activación de angiogénesis por VEGF.

¿Y qué podemos hacer nosotros para intentar contrarrestar este factor de riesgo inherente a nuestro organismo? No podemos frenar el envejecimiento, eso está claro, pero algo se podrá hacer en cuanto a preservar o mejorar la salud de nuestros vasos sanguíneos y nuestro sistema vascular. Y aquí es donde juega un papel importante el patrón dietético que apliquemos a nuestra alimentación. En los últimos años se ha incrementado la investigación en cuanto a compuestos de origen natural, sobre todo fitoquímicos, que puedan tener un efecto positivo en las células endoteliales, manteniendo su sensibilidad a señales angiogénicas y disminuyendo los daños por estrés oxidativo. Un caso paradigmático es el del resveratrol, un compuesto polifenólico presente de forma natural en la uva y el vino, que ha demostrado su eficacia para mejorar la función endotelial en el envejecimiento. Dada la importancia que tienen los mecanismos de control redox de la célula y los daños causados por

estrés oxidativo en los procesos relacionados con el envejecimiento y la respuesta angiogénica, cabe pensar que patrones dietéticos que incluyan alimentos ricos en compuestos con capacidad antioxidante o moduladora de mecanismos celulares de control redox, como son muchos compuestos fenólicos, podrían aliviar el desgaste que nuestros vasos sufren en el envejecimiento, mejorando nuestra salud cardiovascular. De hecho, los beneficios que la dieta Mediterránea ha demostrado tener frente a la aparición de enfermedades cardiovasculares podrían estar fundamentados precisamente en la ingesta de una combinación de alimentos que proporcionan este tipo de compuestos protectores para las células endoteliales, de forma que la funcionalidad de nuestros vasos no se vea disminuida frente al envejecimiento y hagamos frente así a la aparición de enfermedades cardiovasculares.

Para saber más:

Ungvari, Z., et al. 2018. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the aging vasculature. *Nature Reviews Cardiology*, 15(9), pp. 555-565.

Ross, M.D. 2018. Endothelial regenerative capacity and aging: influence of diet, exercise and obesity. *Current Cardiology Reviews*, 14, pp. 233-244.

Heiss, C., et al. 2018. Interventions to slow cardiovascular aging: dietary restriction, drugs and novel molecules. *Experimental Gerontology*, 109, pp. 108-118.

Lähteenhuo, J., et al. 2012. The role of angiogenesis in cardiovascular aging. *Cardiovascular Research*, 110(9), pp. 1252-1264.

TERAPIAS CELULARES EXPERIMENTALES PARA EL TRATAMIENTO DEL INFARTO DE MIOCARDIO: LECCIONES DE LA REGENERACIÓN Y REPARACIÓN CARDÍACA EN VERTEBRADOS NO HUMANOS

por PAUL PALMQUIST-GOMES¹, JOSÉ M. PÉREZ-POMARES², JUAN ANTONIO GUADIX²

¹UNIVERSITÉ DE PARIS, IMAGINE - INSTITUT PASTEUR, UNIT OF HEART MORPHOGENESIS, INSERM UMR1163, 75015 PARIS, FRANCE. ²DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA ANIMAL, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, INSTITUTO MALAGUEÑO DE BIOMEDICINA (IBIMA), CAMPUS DE TEATINOS S/N, 29080 MÁLAGA, ESPAÑA

Palabras clave: infarto de miocardio, terapias avanzadas, regeneración tisular, reparación tisular, modelos animales

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo occidental (<http://www.who.int/classifications/icd>). El infarto de miocardio asociado a enfermedad coronaria es la más frecuente de las enfermedades cardiovasculares y la que conlleva una mayor mortalidad y morbilidad^[1]. Desde una perspectiva fisiopatológica, el infarto de miocardio consiste en una pérdida significativa de musculatura cardíaca como consecuencia de episodios sostenidos de isquemia que, a su vez, se asocian anomalías en el flujo circulatorio coronario (habitualmente por fenómenos de arteriosclerosis). En respuesta a la muerte masiva de cardiomiocitos, el corazón activa una respuesta reparativa que sustituye progresivamente el músculo cardíaco por una cicatriz fibrótica que altera gravemente la función cardíaca^[2].

De momento, y a pesar de que en los últimos años ha habido notables avances en los ámbitos de la farmacoterapia (trombolíticos, nuevas generaciones de beta bloqueantes, antiarrítmicos, etc), la cirugía y el uso de dispositivos de asistencia cardíaca dirigidos a compensar la pérdida de función del corazón isquémico (catéteres, marcapasos, desfibriladores implantables, válvulas artificiales y stents, entre otros)^[3], la tasa de mortalidad asociada a las enfermedades cardiovasculares continúa ascendiendo. Tanto el aumento de los casos de infarto de miocardio en todo el mundo como la cronicación de la enfermedad y su tendencia natural hacia la insuficiencia cardíaca sugieren que es necesario desarrollar terapias alternativas para el tratamiento del infarto de corazón. Esta necesidad es especialmente urgente si se tienen en cuenta el limitado número de corazones disponibles para el trasplante^[4] (que es la única solución clínica a la insuficiencia cardíaca realmente viable a largo plazo)

y el enorme gasto sanitario que supone el cuidado de los enfermos de infarto de miocardio.

Fisiopatología del infarto de miocardio: de la respuesta celular local a la insuficiencia cardíaca

La consecuencia inmediata de la muerte de miocardio es la activación de una respuesta inflamatoria mediada por macrófagos residentes, respuesta que se amplifica rápidamente a través del reclutamiento de células de estirpe sanguínea, primero granulocitos y después grandes cantidades de monocitos que se infiltran en el tejido dañado y se diferencian en macrófagos^[5].

La consecuencia directa de esta respuesta inflamatoria es la eliminación de restos celulares, pero también la activación de la respuesta reparativa a la que hemos hecho referencia con anterioridad y que consiste en la activación y reclutamiento de progenitores fibroblásticos residentes^[6] a la zona de daño. Dichos fibroblastos sintetizan matriz extracelular, formando una cicatriz fibrosa que carece de capacidad contráctil y que tiende a expandirse de forma continua y crónica^[2]. Este proceso de sustitución de un tejido por otro en los ventrículos del corazón infartado recibe el nombre de remodelación ventricular y conlleva un descenso progresivo en la fracción de eyección. En los casos de infarto crónico de miocardio, la remodelación ventricular deviene con mucha frecuencia en cardiopatía dilatada isquémica y, con el paso del tiempo, en insuficiencia cardíaca^[2].

El corazón humano puede repararse, pero no regenerarse de forma espontánea

Como ya hemos indicado, tras una isquemia sostenida el músculo cardíaco que muere es sustituido

por un tejido fibroso, no muscular, que evita la ruptura de la pared ventricular. Desde una perspectiva biológica, la sustitución de un tejido determinado por otro con propiedades distintas recibe el nombre de reparación y es un fenómeno habitual en vertebrados superiores (aves y mamíferos, incluyendo el hombre). El término reparación es usado en muchos contextos, erróneamente, como sinónimo de regeneración. Es evidente que la regeneración, es decir, la reposición de un tejido muerto o no funcional por otro celular y funcionalmente idéntico al original implica mecanismos celulares y moleculares distintos a los de la reparación. Como discutiremos a lo largo de esta revisión, saber distinguir entre estas dos respuestas y entender la biología de los tipos celulares implicados es fundamental para el desarrollo de cualquier aproximación novedosa en el tratamiento del infarto de miocardio.

Modelos animales para el estudio de la regeneración cardíaca

Los procesos de regeneración tisular, que consisten en la sustitución progresiva de un tejido dañado por otro nuevo con la misma estructura y funcionalidad que el original^[7,8], se encuentran ampliamente representados en los diferentes phyla que componen el Reino Metazoos (Animales).

Estudios llevados a cabo en animales de experimentación han demostrado que, mientras algunos vertebrados amniotas de la Clase Mamíferos como los ratones, las ratas, los conejos o los perros no son capaces de regenerar el miocardio adulto dañado^[9,10,11], distintas especies de vertebrados anamniotas como la carpa dorada^[12], el pez cebra^[13], el ajolote^[14] o el tritón^[15] regeneran completamente el ventrículo tras una resección apical. En este aspecto, cabe puntualizar que algunos animales anamniotas como la rana *Xenopus laevis*^[16] o una subpoblación de la especie de pez *Astyanax mexicanus*^[17], no son capaces de regenerar el ventrículo. Así, el ratón espinoso egipcio (*Acomys cahirinus*) presenta la habilidad natural de regenerar algunos tejidos, incluyendo el músculo esquelético^[18] o el miocardio^[19,20]. Estos animales presentan potenciales reparativos/regenerativos diferentes al resto de animales que representan sus respectivos clados, lo que puede ayudar a comprender mejor estos fenómenos mediante análisis comparativos.

La especie de vertebrado anamniota más estudiada en investigación básica en el ámbito de la regeneración cardíaca es el pez cebra, en el que se ha descrito que la formación de una estructura de tipo blastema (masa de células mesenquimáticas indiferenciadas) y la proliferación de cardiomiocitos de-diferenciados

hacen viable los procesos de regeneración miocárdica^[21]. En la regeneración del corazón del pez cebra son fundamentales tanto la proliferación de los cardiomiocitos como las señales, todavía desconocidas, que proporcionan los tejidos adyacentes (endocardio y epicardio) durante el proceso reparativo^[22,23]. Este fenómeno no tiene lugar en el corazón adulto de los mamíferos. Sin embargo, es interesante considerar que estudios recientes demuestran que las propiedades regenerativas de los mamíferos pueden variar a lo largo de su vida, desde el período embrionario a la vida adulta. De hecho, se ha demostrado que ratones neonatos de menos de siete días de edad son capaces de regenerar miocardio tras haberlos sometido a una resección ventricular apical^[24], en un proceso que implica un incremento de la tasa de proliferación de los cardiomiocitos y una reducción de los procesos de fibrosis cardíaca^[25]. Además, se ha comprobado que existe una población de células residentes en el corazón, caracterizada por la expresión en su membrana celular de la proteína c-Kit, que juega un papel fundamental en la capacidad regenerativa temprana de los ratones neonatos (pero no en corazones adultos) mediante procesos paracrinos de interacción intercelular con el tejido cardíaco dañado^[26].

Si bien es cierto que los datos que acabamos de discutir sugieren que los mamíferos neonatos son capaces de activar mecanismos regenerativos tras sufrir un daño cardíaco, es imprescindible concretar que el proceso regenerativo en estos casos depende del tamaño del daño causado, ya que si dicho daño es de tipo transmural (es decir, afecta a todo el grosor de la pared ventricular) la regeneración del tejido es incompleta^[27]. Este potencial regenerativo durante los primeros días de vida de algunos mamíferos se ha observado también tras la amputación de la parte más distal de sus falanges^[28]. Por otro lado se ha comprobado que las propiedades regenerativas de todos los tejidos se reducen con la edad, probablemente debido al envejecimiento del componente celular en dichos tejidos^[29], lo que sugiere que el envejecimiento celular y de los tejidos es un factor fundamental a tener en cuenta al estudiar fenómenos regenerativos.

Los trabajos que acabamos de citar sugieren que los mamíferos poseen cierto potencial regenerativo endógeno que se pierde durante los primeros días de vida postnatal. Sin embargo, algunos trabajos han demostrado que en un modelo de ratón transgénico concreto (línea MRL) los individuos adultos son capaces de regenerar por completo diferentes tejidos dañados, incluyendo el corazón^[30]. De esta forma resulta evidente que el potencial regenerativo endógeno del corazón adulto de los mamíferos puede llegar a reactivarse de manera efectiva bajo determinadas con-

diciones en las que el fondo genético del organismo resulta determinante.

Es por todo lo anterior por lo que la investigación preclínica en modelos animales resulta imperativa para conocer las respuestas biológicas que intervienen en los procesos regenerativos y reparativos en tejidos dañados.

La regeneración cardíaca en los vertebrados: implicaciones biomédicas

Resulta paradójico que algunos tejidos humanos como la piel, la sangre o la mucosa intestinal sean capaces de regenerarse de forma continua a lo largo de toda la vida mientras que otros como el tejido nervioso y el corazón no muestren ningún signo macroscópico de regeneración tras un daño significativo.

Pero ¿es realmente el corazón humano un órgano sin potencial regenerativo? Como se ha mencionado anteriormente, el corazón de los humanos, al contrario que el de otros vertebrados, no es capaz de regenerarse de forma ostensible tras una pérdida significativa de cardiomiocitos. ¿Cuál es el origen de esta limitación? No podemos saberlo a ciencia cierta, pero el análisis de los fenómenos regenerativos en el Reino Animal aporta posibles explicaciones. Para que un órgano pueda llevar a cabo un proceso de regeneración es necesario que se active uno de estos dos tipos de respuesta:

- a. En la regeneración epimórfica existe un incremento en la tasa de proliferación de las células adyacentes al daño, habitualmente con la formación de un blastema, es decir, una masa de células indiferenciadas capaces de diferenciarse *de novo* en los tejidos perdidos.
- b. En la regeneración morfoláctica existe un cambio en la morfología y organización de otros tipos celulares residentes en el propio tejido, siendo este un proceso que puede implicar la transdiferenciación (diferenciación directa de un tipo celular en otro) de las células preexistentes.

Según estos criterios, mientras en el corazón de algunos vertebrados como el pez cebra o el tritón la proliferación de los cardiomiocitos permite el desarrollo de una regeneración de tipo epimórfica^[21,31], en el corazón de los humanos no se ha descrito este proceso regenerativo de manera que, aunque existe un pequeño número de cardiomiocitos con capacidad proliferativa en el corazón humano adulto^[32], esta proliferación no se incrementa de forma sostenida en respuesta a estímulos patológicos^[33]. Además,

aunque la respuesta hipertrófica de algunos cardiomiocitos^[34,35] pudiera ser considerada como el inicio de un proceso regenerativo de tipo morfoláctico, los datos disponibles en la literatura sugieren que simplemente se trata de una respuesta adaptativa común de los cardiomiocitos al estrés^[36]. Por último, otro motivo común en la reparación y regeneración del corazón de los vertebrados es la participación activa del epicardio y sus derivados celulares en estas respuestas^[37].

A pesar de la discusión previa, son todas estas evidencias experimentales que sugieren que el corazón de los mamíferos, incluido el humano conserva un cierto potencial regenerativo endógeno^[38,39]. Aunque es cierto que dicho potencial regenerativo no se desarrolla de forma efectiva debido a razones desconocidas^[40,41], es posible que la limitada neovascularización de la zona de daño tras infarto de miocardio limite la activación de una regeneración tisular consistente.

¿Qué hemos, por tanto, aprendido del estudio de los procesos regenerativos en modelos animales? En primer lugar, que la regeneración cardíaca, depende de la capacidad del tejido cardíaco para generar nuevo músculo. En vertebrados inferiores la proliferación de cardiomiocitos adultos provee esa fuente celular, mientras que en vertebrados superiores como los mamíferos esa propiedad proliferativa parece estar restringida a un número muy pequeño de cardiomiocitos adultos. Esta circunstancia parece ser el principal obstáculo a la regeneración del corazón de los mamíferos. En segundo lugar, sabemos que la fibrosis reparativa sólo persiste en el corazón de los vertebrados superiores, interfiriendo en la reposición del músculo muerto. Por lo tanto, en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para tratar el corazón infartado, minimizar la fibrosis post-infarto debe ser un objetivo paralelo al de la generación de nuevo miocardio funcional. Por último, la viabilidad de cualquier proceso regenerativo dependerá de la eficacia de la neovascularización de los nuevos tejidos, por lo que es tan importante garantizar la aparición de nuevo tejido como mantenerlo en el tiempo.

La promesa de las terapias avanzadas

En la actualidad, la mayor parte de los recursos en investigación enfocados a la regeneración del corazón infartado se centran en la búsqueda de fuentes celulares que deberán permitir el desarrollo de terapias celulares sustitutivas. Estas aproximaciones, aún en fase de desarrollo, requieren la identificación de un tipo celular apropiado para promover una regeneración eficaz y extensa del músculo cardíaco. Aunque se

han usado células multi o pluripotentes con reconocida capacidad para diferenciarse en cardiomiocitos *in vitro*^[42,43], de momento no se han obtenido buenos resultados en su diferenciación efectiva en músculo *in vivo* así como en su capacidad para acoplarse eléctricamente al tejido sano del receptor.

De esta forma, en la encrucijada entre las propiedades celulares que permiten un trasplante seguro y aquellas que garantizan una diferenciación celular amplia, se encuentran las células madre mesenquimales (MSC, del inglés *Mesenchymal Stem Cell*) de la médula ósea y de la grasa, las cuales, a su vez, pueden favorecer la regeneración cardíaca mediante interacciones de tipo paracrino^[44]. Entre las características singulares de las MSC debemos destacar sus propiedades inmunomoduladoras, su multipotencia y el bajo riesgo de alteración celular (p.ej. anomalías cromosómicas) que muestran durante su expansión *in vitro*^[45,46], así como la posibilidad de realizar trasplantes autólogos que evitarían el rechazo inmunológico. Desafortunadamente, todos los resultados obtenidos en estos ensayos clínicos llevados a cabo hasta ahora prueban que las MSC no son capaces de diferenciarse a cardiomiocitos de forma eficiente, por lo que apenas mejoran la función cardíaca^[47].

En el extremo opuesto del amplio espectro de células candidatas para la regeneración cardíaca se encuentran las células madre embrionarias (ESC, del inglés *Embryonic Stem Cell*) y las células pluripotentes inducidas (iPS, del inglés *induced Pluripotent Stem Cell*) que son ejemplos prototípicos de células pluripotentes (PSC) y se caracterizan por ser capaces de diferenciarse hacia células de las tres capas blastodérmicas (ectodermo, mesodermo y endodermo), ser clonogénicas y autorrenovarse^[48]. Sin embargo, las PSC tienen como inconveniente fundamental el no poder ser usadas en condiciones de trasplante autólogo (en el caso de las ESC), el elevado costo económico de su generación (en el caso de las iPS) y el riesgo de desarrollo de teratomas *in vivo* en ambos casos^[49,50]. No obstante, ambas PSC son modelos óptimos para el estudio *in vitro* de las complejas redes transcripcionales y las señales moleculares que regulan los procesos de diferenciación celular, así como de las bases fisiopatológicas de diversas enfermedades cardiovasculares^[51].

De manera alternativa, algunos investigadores han planteado que el uso de estas células permitiría el desarrollo de terapias basadas en células de origen autólogo e incluso la activación de la regeneración basada en el potencial celular endógeno del corazón adulto. Finalmente, inspirados por la misma idea del potencial regenerativo endógeno del corazón, otros autores han propuesto el uso de micro ARN y an-

ti micro ARN como herramientas para promover la regeneración cardíaca *in vivo*^[52], ya que se ha demostrado que la sobreexpresión de algunos de estos factores, como por ejemplo miR-15, produce un aumento en la proliferación de los cardiomiocitos en los corazones dañados^[53].

Perspectivas experimentales para el estudio de la respuesta cardíaca a daño

El desarrollo de terapias avanzadas que supongan una alternativa viable a las que acabamos de discutir debe sustentarse en la experimentación, en un contexto preclínico, con nuevos modelos animales. De esta manera, nuestros equipos de investigación llevan varios años estudiando las bases regenerativas del corazón de vertebrados superiores (aves y mamíferos) durante su fase embrionaria. Basamos esta investigación en el hecho de que el tejido embrionario mantiene activados, al menos durante períodos de tiempo significativos, los mecanismos celulares y moleculares (p.ej. proliferación y diferenciación de los cardiomiocitos) que pueden sostener una regeneración epimórfica clásica.

El uso de embriones de ratón en la investigación sobre la regeneración cardíaca tiene la ventaja de que la manipulación genética en esta especie permite el estudio tanto del seguimiento de linajes celulares como del impacto de la alteración de señales moleculares concretas en la estructura cardíaca. No obstante, las posibilidades de manipulación experimental real en embriones de mamífero son muy limitadas. En los escasos estudios disponibles en la literatura al respecto se demuestra que la pérdida de una parte de la musculatura cardíaca del embrión de ratón es rápidamente compensada mediante el crecimiento de las células no afectadas del propio órgano^[54,55], siendo esta una respuesta que puede ser interpretada más como un crecimiento compensatorio del tejido en desarrollo que como una respuesta regenerativa. Sin embargo, la investigación con ratones permite la alteración de la actividad génica normal durante el desarrollo para luego someter al organismo adulto a algún tipo de daño experimental (para el estudio del infarto de miocardio en ratones lo más frecuente es la ligadura de la arteria coronaria descendente izquierda, que causa muerte miocárdica extensa en el ventrículo izquierdo). En uno de estos estudios se ha observado que la sobreexpresión del regulador del ciclo celular ciclina D2 permite el desarrollo de nuevos cardiomiocitos en respuesta a daño gracias al aumento de la actividad proliferativa de los cardiomiocitos^[56]. A pesar de que el modelo de ratón puede ayudar a ampliar el conocimiento para futuras

aplicaciones de terapias regenerativas, la imposibilidad de realizar microcirugía en los embriones de ratón representa un hándicap en este tipo de modelo experimental.

Al contrario de lo que sucede con los embriones de mamífero, en el caso de las aves, sí se puede realizar manipulación microquirúrgica del embrión durante el desarrollo *in ovo* sin que ello afecte a la viabilidad del organismo. De esta forma, los experimentos basados en la realización de daño tisular en embriones de ave^[57] pueden considerarse un complemento ideal a los experimentos realizados en otros modelos de animales vertebrados en los que la microcirugía embrionaria no es posible.

Conclusiones

Como resumen, podemos concluir que el desarrollo de nuevas terapias para regenerar el corazón en los humanos no se debe centrar sólo en el desarrollo de terapias celulares sustitutorias de carácter aditivo (es decir, que incorporan células extracardíacas al órgano dañado), sino que se han de dedicar esfuerzos al estudio del potencial endógeno del corazón para promover una regeneración basada en las propiedades naturales, conservadas a lo largo de la evolución, del corazón de los vertebrados. Este tipo de investigación implica necesariamente el estudio de otros modelos animales, incluyendo aquellos en los que existen estrategias reparativas o regenerativas complejas y distintas a las habituales en los tejidos humanos.

Referencias

- [1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-48.
- [2] Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med*. 2003;348:2007-18.
- [3] Hall R, Simpson I. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: Second edition. Oxford Univ Press. 2009.
- [4] Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth Official Adult Heart Transplant Report-2007. *J Hear Lung Transplant*. 2007;26:769-81.
- [5] Sager HB, Kessler T, Schunkert H. Monocytes and macrophages in cardiac injury and repair. *J Thorac Dis*. 2017;9:S30-5.
- [6] Ruiz-Villalba A, Simón AM, Pogontke C, Castillo MI, Abizanda G, Pelacho B, et al. Interacting resident epicardium-derived fibroblasts and recruited bone marrow cells form myocardial infarction scar. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2057-66.
- [7] Sánchez-Alvarado A. Regeneration in the metazoans: Why does it happen? *BioEssays*. 2000;22:578-90.
- [8] Durán I. Modelos de regeneración. *Encuentros en la Biol*. 2009;2:13-4.
- [9] Jensen JA, Kosek JC, Hunt TK, Goodson WH, Miller DC. Cardiac cryolesions as an experimental model of myocardial wound healing. *Ann Surg*. 1987;206:798-803.
- [10] Ciulla MM, Paliotti R, Ferrero S, Braidotti P, Esposito A, Gianelli U, et al. Left ventricular remodeling after experimental myocardial cryoinjury in rats. *J Surg Res*. 2004;116:91-7.
- [11] van den Bos EJ, Mees BME, de Waard MC, de Crom R, Duncker DJ. A novel model of cryoinjury-induced myocardial infarction in the mouse: a comparison with coronary artery ligation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H1291-300.
- [12] Grivas J, Haag M, Johnson A, Manalo T, Roell J, Das TL, et al. Cardiac repair and regenerative potential in the goldfish (*Carassius auratus*) heart. *Comp Biochem Physiol Part C Toxicol Pharmacol*. 2014;163:14-23.
- [13] Poss KD, Wilson LG, Keating MT. Heart regeneration in zebrafish. *Science* (80-). 2002;298:2188-90.
- [14] Vargas-González A, Prado-Zayago E, León-Olea M, Guarnelans V, Cano-Martínez A. Regeneración miocárdica en *Ambystoma mexicanum* después de lesión quirúrgica. *Arch Cardiol Mex*. 2005;75:21-9.
- [15] Witman N, Murtuza B, Davis B, Arner A, Morrison JI. Recapitulation of developmental cardiogenesis governs the morphological and functional regeneration of adult newt hearts following injury. *Dev Biol*. 2011;354:67-76.
- [16] Marshall LN, Vivien CJ, Girardot F, Péricard L, Scerbo P, Palmier K, et al. Stage-dependent cardiac regeneration in *Xenopus* is regulated by thyroid hormone availability. *Proc Natl Acad Sci*. 2019;116:3614-23.
- [17] Stockdale WT, Lemieux ME, Killen AC, Zhao J, Hu Z, Riepsaame J, et al. Heart Regeneration in the Mexican Cavefish. *Cell Rep*. 2018;25:1997-2007.e7.
- [18] Maden M, Brant JO, Rubiano A, Sandoval AGW, Simmons C, Mitchell R, et al. Perfect chronic skeletal muscle regeneration in adult spiny mice, *Acomys cahirinus*. *Sci Rep*. 2018;8:1-14.
- [19] Shindo K, Peng H, Donahue RR, Ahern BM, Levitan BM, Satin J, et al. Evaluating spiny mice (*Acomys*) as a model for cardiac research. *BiorXiv*. 2020.
- [20] Koopmans T, van Beijnum H, Roovers EF, Malhotra D, Tomasso A, Boeter J, et al. Ischemic tolerance and cardiac repair in the African spiny mouse. *BiorXiv*. 2021.
- [21] Sallin P, de Preux Charles AS, Duruz V, Pfefferli C, Jaźwińska A. A dual epimorphic and compensatory mode of heart regeneration in zebrafish. *Dev Biol*. 2015;399:27-40.
- [22] Zhao L, Borikova AL, Ben-Yair R, Guner-Ataman B, MacRae CA, Lee RT, et al. Notch signaling regulates cardiomyocyte proliferation during zebrafish heart regeneration. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111:1403-8.
- [23] Lepilina A, Coon AN, Kikuchi K, Holdway JE, Roberts RW, Burns CG, et al. A Dynamic Epicardial Injury Response Supports Progenitor Cell Activity during Zebrafish Heart Regeneration. *Cell*. 2006;127:607-19.
- [24] Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, Hill JA, Richardson JA, Olson EN, et al. Transient Regenerative Potential of the Neonatal Mouse Heart. *Science* (80-). 2011;331:1078-80.
- [25] Bryant DM, O'Meara CC, Ho NN, Gannon J, Cai L, Lee RT. A systematic analysis of neonatal mouse heart regeneration after apical resection. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;79:315-8.

- [26] Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, Field LJ, Fleischmann BK, Frisén J, et al. Cardiomyocyte Regeneration. *Circulation*. 2017;136:680-6.
- [27] Darezhereshki A, Rubin N, Gamba L, Kim J, Fraser J, Huang Y, et al. Differential regenerative capacity of neonatal mouse hearts after cryoinjury. *Dev Biol*. 2015;399:91-9.
- [28] Borgens RB. Mice regrow the tips of their foretoes. *Sci (New York, NY)*. 1982;217:747-50.
- [29] Sousounis K, Baddour JA, Tsonis PA. *Aging and Regeneration in Vertebrates*. vol. 108. ed. Elsevier Inc.; 2014.
- [30] Leferovich JM, Bedelbaeva K, Samulewicz S, Zhang XM, Zwas D, Lankford EB, et al. Heart regeneration in adult MRL mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:9830-5.
- [31] Bettencourt-Dias M, Mittnacht S, Brookes JP. Heterogeneous proliferative potential in regenerative adult newt cardiomyocytes. *J Cell Sci*. 2003;116:4001-9.
- [32] Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Walsh S, Zupicich J, et al. Evidence for Cardiomyocyte Renewal in Humans. *Science (80-)*. 2009;324:98-102.
- [33] Pasumarthi KBS, Field LJ. Cardiomyocyte cell cycle regulation. *Circ Res*. 2002;90:1044-54.
- [34] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction. *Circ Res*. 2016;119:91-112.
- [35] Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:255-65.
- [36] Haque ZK, Wang DZ. How cardiomyocytes sense pathophysiological stresses for cardiac remodeling. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74:983-1000.
- [37] Smits AM, Dronkers E, Goumans M-J. The epicardium as a source of multipotent adult cardiac progenitor cells: Their origin, role and fate. *Pharmacol Res*. 2018;127:129-40.
- [38] Bianconi V, Sahebkar A, Kovanen P, Bagaglia F, Ricciuti B, Calabrò P, et al. Endothelial and cardiac progenitor cells for cardiovascular repair: A controversial paradigm in cell therapy. Elsevier Inc.; 2017.
- [39] Mauretti A, Spaans S, Bax NAM, Sahlgren C, Bouten CVC. Cardiac Progenitor Cells and the Interplay with Their Microenvironment. *Stem Cells Int*. 2017;2017.
- [40] Milasinovic D, Mohl W. Contemporary perspective on endogenous myocardial regeneration. *World J Stem Cells*. 2015;7:793-805.
- [41] Rubin N, Harrison MR, Krainock M, Kim R, Lien C-L. Recent advancements in understanding endogenous heart regeneration—insights from adult zebrafish and neonatal mice. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;58:34-40.
- [42] Oh H, Ito H, Sano S. Challenges to success in heart failure: Cardiac cell therapies in patients with heart diseases. *J Cardiol*. 2016;68:361-7.
- [43] Brandão KO, Tabel VA, Atsma DE, Mummery CL, Davis RP. Human pluripotent stem cell models of cardiac disease: from mechanisms to therapies. *Dis Model Mech*. 2017;10:1039-59.
- [44] Loffredo FS, Steinhauser ML, Gannon J, Lee RT. Bone Marrow-Derived Cell Therapy Stimulates Endogenous Cardiomyocyte Progenitors and Promotes Cardiac Repair. *Cell Stem Cell*. 2011;8:389-98.
- [45] Caplan A. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. *J Pathol*. 2009;217:318-24.
- [46] Guadix JA, Zugaza JL, Gálvez-Martín P. Characteristics, applications and prospects of mesenchymal stem cells in cell therapy. *Med Clin*. 2017;148:408-14.
- [47] Abdel-latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, et al. Adult Bone Marrow-Derived Cells for Cardiac Repair. *Arch Intern Med*. 2007;167:989-97.
- [48] Posfai E, Tam OH, Rossant J. Mechanisms of Pluripotency In Vivo and In Vitro. *Curr. Top. Dev. Biol.*, vol. 107. ed., Elsevier Inc.; 2014, p. 1-37.
- [49] Fong C-Y, Gauthaman K, Bongso A. Teratomas from pluripotent stem cells: A clinical hurdle. *J Cell Biochem*. 2010;111:769-81.
- [50] Romano G, Morales F, Marino IR, Giordano A. A Commentary on iPS Cells: Potential Applications in Autologous Transplantation, Study of Illnesses and Drug Screening. *J Cell Physiol*. 2014;229:148-52.
- [51] Birket MJ, Mummery CL. Pluripotent stem cell derived cardiovascular progenitors - A developmental perspective. *Dev Biol*. 2015;400:169-79.
- [52] van Rooij E, Olson EN. MicroRNA therapeutics for cardiovascular disease: opportunities and obstacles. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:860-72.
- [53] Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, Johnson BA, Grinsfelder D, Canseco D, et al. Regulation of neonatal and adult mammalian heart regeneration by the miR-15 family. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110:187-92.
- [54] Drenckhahn JD, Schwarz QP, Gray S, Laskowski A, Kiriazis H, Ming Z, et al. Compensatory Growth of Healthy Cardiac Cells in the Presence of Diseased Cells Restores Tissue Homeostasis during Heart Development. *Dev Cell*. 2008;15:521-33.
- [55] Sturzu AC, Rajarajan K, Passer D, Plonowska K, Riley A, Tan TC, et al. Fetal Mammalian Heart Generates a Robust Compensatory Response to Cell Loss. *Circulation*. 2015;132:109-21.
- [56] Hassink RJ, Pasumarthi KB, Nakajima H, Rubart M, Soonpaa MH, de la Riviere AB, et al. Cardiomyocyte cell cycle activation improves cardiac function after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2008;78:18-25.
- [57] Palmquist-Gomes P, Guadix JA, Pérez-Pomares JM. A chick embryo cryoinjury model for the study of embryonic organ development and repair. *Differentiation*. 2016;91:72-7.

Mujeres STEM@UMA

En este número queremos dar visibilidad a jóvenes investigadoras del Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias. Ellas han centrado sus investigaciones en diversos temas, desde enfermedades causadas por bacterias y hongos patógenos en el cultivo de aguacate, virus que afectan a especies acuícolas cultivadas hasta epidemiología molecular de virus humanos.



Investigación en Microbiología



Dra. Eva María Arrebola Díez

ead@uma.es

Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias.
Universidad de Málaga – Microbiología y Patología
Vegetal.

Licenciada en Ciencias (Biología) y Doctora por la Universidad de Málaga en 2004, recibió el premio Doctor Esteban Pérez-Bryan Souvirón por su Tesis doctoral. Durante su formación predoctoral realiza estudios sobre toxinas antimetabolito producidas por *Pseudomonas syringae*, agente causal de la necrosis apical del

mango, adquiriendo experiencia en Fitopatología y en Biología Molecular en el grupo del Cat. Antonio de Vicente, igualmente adquiere conocimientos sobre técnicas cromatográficas durante su estancia en el Institute of Molecular Plant Science, de Leide (Holanda), en los laboratorios del Profesor Ben J.J. Lugtenberg. Tras el doctorado obtiene una estancia de dos años para realizar su postdoctoral en los laboratorios de Lise Korsten, situados en el departamento de Microbiology and Plant Pathology de la Universidad de Pretoria, Suráfrica (2007-2009), donde realiza trabajos sobre biocontrol en postcosecha, de los que se obtienen varias publicaciones. A su regreso a España, consigue un contrato de trabajo para la incorporación de investigadores al sistema español de Ciencia y Tecnología, emitido por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (2010-2013). Tras este periodo en el CSIC, se incorpora al grupo de investigación de Rafael Rivilla y Marta Martín en la Universidad Autónoma de Madrid (2014-2015), donde participa en un proyecto de investigación liderado por Marta Martín, realizando estudios sobre vías de regulación mediado por cGMP en *Pseudomonas fluorescens*, bacteria antagonista empleada en biocontrol. Actualmente ejerce como profesora sustituta interina en el departamento de Microbiología de la Universidad de Málaga, donde está adquiriendo experiencia docente desde 2017.

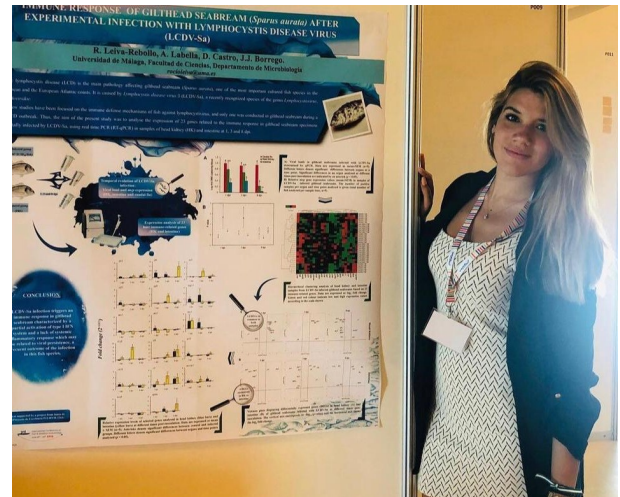


Dra. Carmen María González Domenech

cmgodo@ugr.es

Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias. Universidad de Málaga – Epidemiología molecular del VIH y enfermedades infecciosas asociadas.

Licenciada en Farmacia (Premio Nacional, 2002) y doctora con Mención Europea (2007) por la UGR. Tras terminar la carrera obtiene una beca FPU en el grupo Exopolisacáridos Microbianos de la Facultad de Farmacia de esta universidad, donde se forma en Microbiología ambiental y Biología Molecular gracias también en parte a estancias de investigación en Holanda (TU Delft, 2004) y EEUU (Universidad Missouri-Rolla, 2006). Asimismo, en estos años se adentra en la Bioinformática, realizando posteriormente un postdoctorado en Biología de Sistemas en la Universidad de Valencia (2009-2011), para la reconstrucción *in silico* del metabolismo de diversos microorganismos. Hacia la combinación de Bioinformática y Microbiología, pero con una vertiente más clínica orienta los siguientes pasos, incorporándose en 2013 a IBIMA en la Red de Investigación en SIDA en el Hospital Virgen de la Victoria (Málaga). Aquí se centra en la aplicación de la epidemiología molecular al estudio del VIH y enfermedades infecciosas asociadas, codirigiendo una tesis doctoral (2017) y participando en numerosas conferencias científicas. Mención especial merece la Conferencia anual sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) de 2018 en Boston, donde obtuvo una *Young Investigator Scholarship* para la presentación de un trabajo sobre cadenas de transmisión del VIH. Con respecto a la experiencia docente, se incorporó como Profesor Ayudante Doctor de la UGR (2018-2019) y, posteriormente, como Profesor Sustituto Interino en el departamento de Microbiología de la UMA (2019-presente).



Dra. Rocío de las Mercedes Leiva Rebollo

rocioleiva@uma.es

Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias. Universidad de Málaga – Patologías de Especies Acuícolas Cultivadas.

Licenciada en Ciencias Biológicas por la Universidad de Málaga (2014) y posteriormente cursé el máster de Biología Celular y Molecular (2016). En 2019 me doctoré por el programa de doctorado de Biología Celular y Molecular, dirigido por la profesora M^a Dolores Castro López y el profesor Alejandro M. Labella Vera, con mi trabajo titulado «Patogénesis y profilaxis de la infección por el virus de la enfermedad de linfocistis (LCDV-Sa) en doradas cultivadas (*Sparus aurata* L.)». Hay escasos estudios relacionados con la interacción patógeno-hospedador y, además, no existen métodos eficaces para prevenir las infecciones por *Lymphocystis disease virus 3* (LCDV-Sa) en doradas, por ello, mi trabajo se centró en profundizar en el estudio de la patogénesis del LCDV-Sa en doradas y en el desarrollo de una vacuna DNA para la prevención de la infección viral. En la XII Reunión de Microbiología del Medio Acuático, obtuve el premio a la mejor comunicación oral, donde presenté parte de los resultados de mi trabajo. Durante el desarrollo de esta etapa profesional dentro del grupo del Cat. Juan José Borrego García, pude adquirir experiencia en el ámbito de la Virología y en el manejo de técnicas de Biología Molecular y Celular. Fuera del ámbito puramente científico, he colaborado en diferentes actividades de divulgación científica, acudiendo a diferentes colegios por el día de la mujer en la ciencia, participando en la noche europea de los investigadores e incluso interviniendo en un canal de divulgación *online* para tratar sobre el tema «¿Qué son los virus?». He participado en diferentes proyectos de investigación y actualmente me encuentro disfrutando de una beca posdoctoral de la Junta de Andalucía, llevando a cabo estudios para ampliar y profundizar en el conocimiento

de las interacciones virus-hospedador, sobre todo a nivel de respuesta del sistema inmune.



Dra. Patricia Moreno García

patriciamgarcia@uma.es

*Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias.
Universidad de Málaga – Patologías de Especies
Acuícolas Cultivadas.*

Licenciada en Ciencias Biológicas por la Universidad de Málaga en 2010, cursó el máster de Biología Celular y Molecular en 2013 y comenzó su Tesis Doctoral mediante una beca de Formación de profesorado universitario (FPU) financiada por el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (2013-2017). Se doctoró en el año 2019 dentro del programa del doctorado de Biología Celular y Molecular con la Tesis titulada «Betanodavirus virulence to European sea bass (*Dicentrarchus labrax*): a new insight into virus-host interaction», dirigida por las profesoras María del Carmen Alonso Sánchez (departamento de Microbiología de la Universidad de Málaga) e Isabel Bandín Matos (Instituto de Acuicultura, Universidad de Santiago de Compostela) y llevada a cabo en el departamento de Microbiología de Universidad de Málaga (dentro del grupo de investigación del Cat. Juan José Borrego García) pero complementada con estancias Nacionales en el Instituto de Acuicultura de la Universidad de Santiago de Compostela e Internacionales en el Dipartimento per la innovazione nei sistema biologici, agroalimentari e forestali (DIBAF) en la Università della Tuscia (Viterbo, Italia). El trabajo doctoral aborda el estudio de la interacción entre la lubina y el virus de la necrosis nerviosa, profundizando en los factores que intervienen en dicha interacción, tanto por parte del patógeno como del hospedador. Este trabajo supuso un avance en la búsqueda de nuevas estrategias y métodos eficaces en la prevención de la enfermedad de la necrosis nerviosa en las instalaciones acuícolas, y derivado de ello, se han publicado 4 artículos científicos en revistas de alcance internacional y se han realizado comunicaciones en congresos Nacionales e Internacio-

nales, obteniendo en una de ellas el Premio a la mejor comunicación Oral (XI Reunión de Microbiología del Medio Acuático). Durante el desarrollo de su etapa profesional ha participado en diferentes proyectos de investigación, ha publicado trabajos científicos, ha desarrollado tareas docentes, co-tutorización de Trabajos de Fin de Grado (TFG) y Trabajos de Fin de Máster (TFM) y, actualmente, es investigadora posdoctoral dentro del departamento de Microbiología.



Dra. Sandra Tienda Serrano

sandrtienda@uma.es

*Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias.
Universidad de Málaga – Microbiología y Patología
Vegetal.*

Licenciada en Ciencias Ambientales por la Universidad de Córdoba (2014), realizó el máster en Biotecnología Molecular, Celular y Genética, dándole un amplio conocimiento de los sistemas biológicos, abarcando desde el ámbito molecular hasta el medioambiental. Se traslada a Málaga (2015) y obtiene el título de Doctora por la Universidad de Málaga en el año 2020, realizando su tesis doctoral apoyada por una beca para personal investigador en formación (FPI) y dirigida por el catedrático Francisco M. Cazorla López. Su trabajo se centró en evaluar el efecto de la aplicación del agente de biocontrol, *Pseudomonas chlororaphis* PCL1606, sobre las comunidades microbianas del suelo y de la rizosfera del aguacate, en condiciones naturales o en presencia del patógeno fúngico *Rosellinia necatrix*, agente causal de la podredumbre blanca radicular del aguacate en el área del Mediterráneo. Además, realizó estudios mediante análisis transcriptómico, de la implicación del compuesto 2-hexil, 5-propil resorcinol (HPR), un antifúngico natural producido por *P. chlororaphis* PCL1606, en la biología y regulación genética de la bacteria. Actualmente, está contratada a cargo de proyecto de investigación realizando estudios sobre enfermedades fúngicas del aguacate.

Ámbito y política editorial

La revista *Encuentros en la Biología* (ISSN 1134-8496) es una revista de divulgación científica con carácter interdisciplinar, está editada por la Universidad de Málaga y publica periódicamente (primavera, verano, otoño, invierno) aquellas contribuciones originales que se enmarcan en un ámbito de encuentro entre las ciencias biológicas y las demás fuentes de conocimiento científico; esto es, conocimiento testado experimentalmente y avalado al menos por una fuente primaria de documentación. Aceptará también la edición de biografías de autores relevantes, de reseñas de libros y trabajos especializados, de imágenes para la portada, la sección «La imagen comentada» y otras secciones especializadas, así como noticias, comunicaciones y eventos relacionados con la biología. La editorial valorará positivamente la contribución de los trabajos en un formato ameno y accesible para estudiantes y profesores de todas las áreas de la biología, al igual que la presentación de las últimas novedades científicas en este área.

Encuentros en la Biología es un foro de difusión abierto para todas aquellas personas que estén interesadas en enviar sus aportaciones. Las contribuciones así presentadas deberán ajustarse a la política editorial y a las normas que a continuación aparecen como «Instrucciones para los Autores». La revista se reserva el derecho a realizar cuantas modificaciones en forma y diseño estime oportunas.

Instrucciones para los autores

1. Todas las contribuciones serán inéditas o contarán con la autorización expresa del organismo que posea los derechos para su reproducción, en cuyo caso la edición incluirá la referencia de su autoría. Los manuscritos recibidos podrían revisarse con medios técnicos para detección de plagios.
2. Cada contribución constará de un título, el nombre completo del autor o autores, su afiliación (institucional, académica o profesional) y correo electrónico. Para distinguir la afiliación de diferentes autores utilice símbolos (*, †, ‡, §, ¶, etc.) después del nombre de cada uno.
3. El documento se puede enviar en formato txt, rtf, sww/odt (OpenOffice/LibreOffice), doc/docx (MS-Word) o tex (L^AT_EX). Manuscritos largos pueden dividirse en varias partes que aparecerían en números distintos.
4. Los nombres de las proteínas se escribirán en mayúsculas y redondilla (ABC o Abc). Los de genes y especies aparecerán en cursiva (*ABC*, *Homo sapiens*). También se pondrán en cursiva los términos que se citen en un idioma distinto al castellano.
5. Los autores que no sean castellanohablantes pueden remitir sus manuscritos en inglés. Una vez aceptado, el equipo editorial elaborará un resumen en castellano.
6. Las tablas, figuras, dibujos y demás elementos gráficos deberán adjuntarse en ficheros independientes. Cuando sea posible, utilice el formato vectorial no propietario pdf, svg, eps o ps. En caso de fotografías o figuras tipo *bitmap* se pueden enviar en formato jpg, tif o png con una resolución mínima de 300 ppp. Existe la posibilidad de incorporar breves animaciones en formato gif a baja resolución.
7. Las referencias bibliográficas se citarán dentro del propio texto, numeradas por orden de aparición, entre corchetes en superíndice^[1]. Al final del mismo, se incluirá la sección de *Bibliografía* o *Referencias* de acuerdo con el estilo del siguiente ejemplo:
¹Einstein Z y Zwestein D. Spatial integration in the temporal cortex. *Res Proc Neurophysiol Fanatic Soc* 1: 45-52, 1974.
 Si hay más de dos autores, se citará el primero seguido de «y otros».
 Si el texto principal no incluye referencias bibliográficas, se ruega a los autores que aporten 3-4 referencias generales «para saber más» o «para más información».
8. Se anima a contribuir a la sección *la imagen comentada* con imágenes originales o de libre distribución (300 ppp de resolución como mínimo) acompañadas en documento aparte con un breve comentario de unas 300 palabras relacionado con la misma (descripción, información, técnica, etc.).
9. Se considerará cualquier contribución para las distintas secciones de la revista.
10. Envío de contribuciones: el original se enviará por correo a los coeditores o a cualquier otro miembro del comité editorial que consideren más afín al tema de la contribución. Como último recurso, se pueden enviar por correo postal acompañados de un CD. No se devolverá ningún original a los autores.
11. La aceptación de todas las contribuciones se hará a petición de los miembros del equipo editorial, manteniendo en todo caso los coeditores la decisión final sobre la misma. También se podrá sugerir al autor mejoras formales o de contenido para adaptar el artículo al perfil de la revista. La notificación se enviará por correo electrónico al autor que figure como corresponsal.