

Encuentros en la **b**iología



Hojas de olivo para combatir
el SARS-CoV-2

El origen del SARS-CoV-2

MicroRNA en la salud de los
humanos

Vol XIV | No 178
VERANO | 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



Jarra púrpura (*Sarracenia purpurea venosa*)

A pleno sol en los bastos terrenos americanos, allí es donde encontramos esta curiosa planta carnívora llamada comúnmente como jarra púrpura (*Sarracenia purpurea*). De la familia Sarraceniaceae, es muy característica por sus hojas modificadas en forma de jarras para poder atrapar insectos y pequeños artrópodos. Y reconocible por sus colores tan vistosos y las venas púrpuras y rojizas de sus jarros que dan lugar a su nombre. Cualquiera diría que come bichos, y es que este tipo de plantas, poco conocidas en Europa, captó fuertemente mi atención, dada mi curiosidad por la botánica y el mundo vegetal. La imagen forma parte de la lámina ilustrada digitalmente que realicé con motivo de la semana de Ilustración Científica durante mis estudios en el Máster de Ilustración Digital, en Trazos (Madrid). Tras el buen resultado y la motivación que recibimos, presenté la lámina al II Concurso de Ilustración Científica de la Universidad de Málaga, a quienes agradezco el reconocimiento, por haber sido premiada. Así como, por la difusión del trabajo realizado, el esfuerzo y dar visibilidad a este ámbito artístico tan importante y enriquecedor.

Mónica Masedo Remírez

Índice

Editorial	4
La imagen comentada	5
Designación, desarrollo y acceso de medicamentos huérfanos.	7
Más motivos por los que las hojas de olivo podrían ayudarnos a combatir el SARS-CoV-2	11
Sobre el origen del SARS-CoV-2	17
Los microRNA en los humanos: ¿qué son y cómo intervienen en nuestra salud?	23
Aplicaciones móviles para la observación ornitológica	31
Escribir bien no cuesta trabajo: Polisacáridos acabados en <i>-an</i>	34

Editorial

Leí por primera vez a Isaac Asimov a mediados de los ochenta del siglo pasado, cuando él ya era un consagrado novelista de ciencia ficción. De hecho, al igual que Arthur C. Clarke, consiguió dar tal base científica a sus novelas, que casi nadie cuestiona su lugar en el podio de los mejores escritores del género. Hablar de las tres leyes de la robótica o de la saga de la Fundación era la norma en aquellos días tanto entre los estudiantes de ciencias puras como aplicadas. Puede parecer paradójico, pero mi primer contacto con su obra fue con su otra faceta: la de divulgador científico. En aquellos años, la revista Muy Interesante lanzó una colección de libros bajo el título Biblioteca de Divulgación Científica. En aquella increíble recopilación de libros de tapas rojas había una magnífica Introducción a la Ciencia, en dos volúmenes donde Asimov introduce los fundamentos de las ciencias, tanto físicas como biológicas. Creo fielmente en la capacidad y visión de este autor. Cualquiera puede ver en YouTube la impresionante entrevista que le hicieron en 1988 donde se adelanta a su tiempo y predice el aprendizaje mediante una de las herramientas más importantes que ha desarrollado la humanidad: internet. Sin embargo, hoy por hoy, si bien internet es un hecho, el aprendizaje augurado no se ha materializado y quizás quede mucho para alcanzar algo así. La cuestión creo que es de una simpleza rotunda, como decía Platón: para aprender primero uno tiene que saber lo que tiene que aprender. Es decir, no se puede aprender lo que no se sabe porque simplemente no se sabe lo que se tiene que aprender. Tener internet no es lo mismo que aprender de internet. Hay por ahí una corriente «pedagógica» (por llamarle de algún modo) que sostiene que los alumnos deben descubrir los conocimientos por sí mismos. A sus partidarios les recomiendo que vean otra entrevista de YouTube a cierto catedrático de matemáticas explicando la improbabilidad de que un alumno

descubra por sí mismo el cálculo infinitesimal..., tarea que por cierto le ha llevado milenios a la humanidad (si contamos sólo desde *Los elementos* de Euclides). No quiero ser mal interpretado: internet ofrece unos medios nunca imaginados para obtener datos e incluso para aprender por uno mismo, pero se necesita, aunque sea una pequeña base en un tema para poder hacerlo. La formación es irremplazable. A donde quiero ir a parar es (parafraseando a mi querido coeditor, Miguel Ángel Medina) que tener datos no es tener información. Infinidad de veces me he bajado artículos que no he comprendido tras concienzudas lecturas y con obstinada persuasión hasta que no he ido a buscar a un colega especialista en tal materia que me lo ha explicado. Tal persona ha realizado una verdadera labor de divulgación, en ese caso conmigo. Creo que esa es la esencia de la divulgación: contextualizar una materia intentando bajar el nivel para que el no especialista pueda entender algo de la misma. No puede divulgar el lego en un tema. Para ello hay que conocer, para conocer hay que aprender y para aprender alguien debe enseñar qué es lo que se debe aprender. Incluso cuando se refuta algo se debe saber qué es lo que se refuta. Nadie parte de cero, todos partimos de milenios de conocimientos heredados de nuestros ancestros. En la medida que información y datos no son lo mismo, todos somos tanto maestros como alumnos. Querido lector, nuestra humilde vocación es tanto acercarte el mundo de la biología como recibir tus contribuciones si es que tienes algo que quieras compartir desde estas páginas...aunque sea sólo hasta que el augurio de Asimov sobre el aprendizaje en internet se materialice.

Juan Antonio Pérez Claros

La imagen comentada



Preparando la llegada. Crédito de la imagen: Elena Rojano Rivera.

INDICADORES MOLECULARES PARA PREDECIR LA PROXIMIDAD DEL PARTO

Saber con exactitud la fecha del parto es aún una incógnita para muchas madres, médicos e investigadores. Se estima que a partir de la fecha de la última menstruación corren un total de 40 semanas para dar la bienvenida al recién nacido. Sin embargo, esta fecha es orientativa y muchas mujeres dan a luz antes de las 37 semanas (embarazo pretérmino) o después de la fecha estimada (embarazo postérmino, si supera las 42 semanas de gestación). Estos retrasos o adelantos en la fecha de nacimiento pueden suponer tanto un problema para la madre como para el futuro recién nacido, ya que se necesitan de cuidados especiales para el bebé cuando el parto tiene lugar antes de las 37 semanas de gestación, y en el caso de los embarazos postérmino el bebé puede padecer las consecuencias del sufrimiento fetal. Conocer un método de diagnóstico no invasivo con el cual poder calcular con mayor exactitud la fecha del posible parto sería de gran ayuda para prevenir cualquier tipo de problema.

Un estudio realizado en 63 mujeres 100 días antes de dar a luz sin parto inducido fue publicado en mayo de 2021 en la revista *Science Translational Medicine*^[1],

donde se evaluó la posibilidad de predecir la proximidad del parto a través de análisis de sangre con la detección de una serie de marcadores biológicos. En el estudio, los investigadores emplearon técnicas como espectrometría de masas, tecnología proteómica basada en aptámeros (secuencias de ADN o ARN de cadena simple que toman formas tridimensionales exclusivas y sirven para el reconocimiento de moléculas por gran afinidad con su diana^[2]) y citometría de masas para analizar numerosos analitos en el suero plasmático. Todos los datos fueron integrados en un modelo multi-ómico con el fin de predecir el tiempo restante para la fecha del parto. En las mujeres que estaban a pocas semanas de dar a luz se observó un aumento en los niveles de receptores de interleuquina-1 tipo 4 (IL-1R4) y hormonas esteroideas (incluyendo picos de progesterona y cortisol) junto con una disminución de los procesos angiogénicos y una consecuente activación de la regulación de la respuesta inflamatoria^[1].

Gracias a estos resultados se pueden sentar las bases para el desarrollo de métodos no invasivos que permitan la detección de marcadores para estimar la fecha posible

del parto, junto con las actuales pruebas de diagnóstico prenatal, con el fin de evitar los problemas derivados de embarazos pretérmino y postérmino.

Referencias

- [1] Stelzer I. y otros. Integrated trajectories of the maternal metabolome, proteome, and immunome predict labor onset. *Science Translational Medicine* 13(592), eabd9898, 2021.
- [2] Ospina JD. Los aptámeros como novedosa herramienta diagnóstica y terapéutica y su potencial uso en parasitología. *Biomédica*, 40(Supl.1), 148-65, 2020.

Elena Rojano Rivera
elenarojano@uma.es

eb

DESIGNACIÓN, DESARROLLO Y ACCESO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS.

por ANA DÁCIL MARRERO CAPITÁN

GRADUADA EN BIOQUÍMICA Y TÉCNICO DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN EN EL GRUPO DE BASES MOLECULARES DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR, DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA CELULAR, FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

ANADACHL95@UMA.ES

RESUMEN: En este artículo se resumen las ideas más importantes que fueron tratadas en la jornada telemática de Designación, Desarrollo y Acceso de Medicamentos Huérfanos organizada por el Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) el pasado 28 de octubre de 2020, jornada en la que expertos del área institucional, empresarial y científica nos hablaron del proceso de designación de un medicamento huérfano, la importancia de esta clasificación y las ventajas con relación al desarrollo de medicamentos para la comunidad investigadora dedicada al estudio de enfermedades raras, y en cuanto a protección económica para las empresas farmacéuticas.

ABSTRACT: This article aims to sum up the most important ideas discussed during the online series of conferences about Designation, Development and Access to Orphan Drugs organized by the Spanish Centre of Network Research of Rare Diseases (CIBERER) the past 28th of October 2020, in which experts from different areas (institution, companies and research) talked about the designation process for orphan drugs, the great importance of this classification, and the advantages this implies for the researchers in terms of the study of new therapies and drug development, and for pharmaceutical companies in terms of economical protection.

Palabras clave: enfermedades raras, designación, medicamentos huérfanos.

Keywords: Rare diseases, designation, orphan drugs.

Las enfermedades raras (ER) son aquellas que tienen una baja prevalencia en la población, afectando a menos de 5 de cada 10 000 habitantes. Pero no nos dejemos engañar por estas cifras tan aparentemente bajas: existen más de 7 000 enfermedades raras, y sólo en España se estima que hay más de 3 millones de personas que sufren estas enfermedades poco frecuentes^[1]. Para el tratamiento de estas enfermedades se desarrollan los llamados medicamentos «huérfanos», que están sujetos a una problemática específica. El primer problema en el desarrollo de estos medicamentos, y probablemente el más importante, es que, de partida, no resultan atractivos para las farmacéuticas, las cuales ven dificultades en la recuperación del capital invertido y en el desarrollo del producto, al ir dirigido a una parte muy pequeña de la población. Para solventar este problema, se ha establecido una legislación específica que permite la designación de estos medicamentos como **medica-**

mentos huérfanos, lo cual se asocia a una serie de ventajas y protecciones para los investigadores y las empresas farmacéuticas que se dedican al desarrollo de este tipo de terapias y productos.

En este contexto tuvo lugar el pasado 28 de octubre de 2020 una jornada *online* para la **Designación, Desarrollo y Acceso a Medicamentos Huérfanos** organizada por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (**CIBERER**) (figura 1). En esta jornada, expertos del ámbito investigador, clínico e institucional trataron diversos temas que se organizaron en tres bloques temáticos: el primer bloque trató el proceso de designación de un fármaco a medicamento huérfano, seguido del segundo bloque en el que se explicó el camino que debe recorrerse desde la designación al paciente, y, finalmente, un tercer bloque en el que se trataron experiencias reales en la designación de medicamentos huérfanos.



28 DE OCTUBRE DE 2020

DESIGNACIÓN, DESARROLLO Y ACCESO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

figura 1. Portada de la jornada CIBERER. Fuente: CIBERER.

En el primer bloque temático, sobre el proceso de designación de medicamentos huérfanos, el primero en tomar la palabra fue **Josep Torrent-Farnell**, doctor en medicina y cirugía, profesor en la Universitat Autònoma de Barcelona y presidente del Comité Científico Asesor Externo del CIBERER. El Dr. Torrent-Farnell explicó qué es un medicamento huérfano, cómo se obtiene dicha designación y qué ventajas supone esto para investigadores y empresas que trabajen en ER. La primera de estas ventajas es la ausencia de costes del proceso de designación, seguida de una reducción de la problemática que presenta la comercialización de nuevos tratamientos que, de otra manera, no generarían ingresos suficientes que justificaran la inversión económica inicial. Esta designación, además, asegura que el medicamento cumple con la definición de huérfano establecida por la comisión europea. El siguiente ponente en tratar el tema de proceso de designación fue **Julián Isla**, presidente y cofundador de la *Fundación 29*, representante de pacientes en el *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP/EMA) e ingeniero de *software* en *Microsoft* España. En su intervención ofreció una perspectiva cercana sobre el síndrome de Dravet, basada en su experiencia personal con un familiar diagnosticado con esta ER. El síndrome de Dravet consiste en una encefalopatía epiléptica severa que se inicia usualmente en el primer año de vida y que puede llegar a provocar varias crisis epilépticas al día en el paciente, yendo asociada también a alteraciones en el desarrollo cognitivo del niño. Sensibilizado por esta situación, Julián Isla creó una plataforma computacional dirigida por inteligencia artificial que ayudara al diagnóstico temprano y al seguimiento de pacientes, como él mismo apuntaba en una entrevista realizada por el diario *El País*^[2]. En su exposición, el Julián puso el foco sobre el hecho de que la seguridad de un fármaco huérfano se evalúa

habitualmente sin preguntar a los propios pacientes, lo que fue una motivación para, a través de su fundación, crear encuestas sencillas que permitieran evaluar el impacto real de las terapias en la vida de los pacientes, llegando a ejercer verdadera influencia en el desarrollo de algunos ensayos clínicos.

El segundo bloque temático trató el camino a recorrer desde la designación de un medicamento, fármaco o tratamiento hasta la llegada al paciente, con el fin de aclarar dudas y aconsejar a los investigadores. El Dr. **Juan Luque-Moruno**, licenciado en biología y doctorado en inmunología y gestor científico de CIBERER, habló sobre investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos en la academia. El Dr. Luque destacó que, en relación con los investigadores, lograr reducir la incertidumbre es clave para incrementar las probabilidades de éxito de una terapia en prueba, ya que así las empresas financiadoras se sienten «más seguras». A esta seguridad contribuye notablemente la obtención la designación huérfana, así como haber conseguido casos de éxito previamente. El gestor también hizo hincapié en la importancia de la cooperación entre grupos de investigación para que exista una «sinergia» de conocimiento y una optimización del tiempo y los recursos. A continuación, la Dra. **Yoana Nuevo**, de la Oficina de Innovación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), del Departamento de Medicamentos de Uso Humano, habló de los apoyos y recursos que ofrece la AEMPS a los grupos de investigación que trabajan en ER, insistiendo en por qué estos recursos no deberían dejar de aprovecharse. La Dra. Nuevo explicó que la mayor parte de los medicamentos fracasan porque las hipótesis de partida eran erróneas, o por errores en la planificación de los proyectos. Para solventar esto, la AEMPS ofrece apoyo e información por parte de profesionales, haciendo un papel de «guía» en la planificación y

desarrollo de los proyectos de estudio de ER. Esta solidez y correcta planificación contribuye a consolidar la seguridad de medianas y grandes empresas, las únicas con capacidad de impulsar la aprobación de nuevos medicamentos. Finalizaba este bloque con la intervención de la vicepresidenta de la Asociación Española de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU) **Leticia Beleta**, quien trató el interés de la industria en los medicamentos huérfanos. Leticia nos ofreció la visión desde el lado de la industria farmacéutica, que se enfrenta a la disyuntiva entre la importancia de investigar en el área de las ER y los riesgos y complejidades que supone para una empresa la inversión en este ámbito. Leticia Beleta nos habló de datos concretos, explicando que 1 de cada 2 medicamentos huérfanos no llegan a los pacientes, y destacando la necesidad de replantear el sistema de desarrollo de nuevas terapias. En las conclusiones, recalcó que existen en los pacientes «necesidades no cubiertas», lo cual es un aliciente para seguir trabajando y tomando medidas destinadas a la mejora de su calidad de vida.

En el tercer y último bloque de simposios, expertos investigadores hablaron sobre experiencias reales en la designación de fármacos y medicamentos para ER. El primero de estos expertos en tomar la palabra fue el Dr. **Jordi Minguillón**, investigador del *Grup d'Inestabilitat Genòmica i Reparació del DNA* del *Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, de la *Universitat Autònoma de Barcelona* y de CIBERER. Entre otras líneas de investigación, el Dr. Jordi Minguillón se dedica al estudio de una ER denominada anemia de Fanconi, un trastorno hereditario de la reparación del ADN caracterizado por niveles bajos de células sanguíneas por insuficiencia de la médula ósea, malformaciones congénitas variables y predisposición a desarrollar tumores sólidos o hematológicos. El origen de la enfermedad son mutaciones en genes implicados en la reparación del ADN y en la estabilidad genómica, lo que provoca que los cromosomas tiendan a romperse, causando unos problemas u otros según la etapa del desarrollo en que se produzcan^[3]. Un dato curioso sobre esta enfermedad es que antes de 1990 se consideraba una enfermedad pediátrica, pero gracias a la expansión de los trasplantes de médula, la esperanza media de vida se alargó hasta los 30 años, lo que, por otra parte, ha propiciado la aparición de otras problemáticas en la edad adulta, como las neoplasias (tumores hematológicos, leucemias y tumores sólidos). Sin embargo, y a pesar de estas mejoras, la supervivencia tras el diagnóstico de esta ER está en una media de 3 años^[4]. El Dr. Minguillón comenzó reconociendo que su asistencia a una jornada científica como esta generó en

él y sus compañeros un cambio de mentalidad que marcó el inicio de la evolución del grupo desde la investigación básica a la investigación traslacional y la designación. Él y su grupo se dieron cuenta de que era tan importante la publicación de los datos como su protección, así como establecer una colaboración directa con médicos, resaltando la importancia de tener un puente con la investigación clínica (la que se hace con pacientes en los hospitales). Como caso concreto, el Dr. Minguillón nos habló de cómo su grupo se embarcó en la designación y reposicionamiento de **afatinib** y **gefitinib**, fármacos tradicionalmente usados en el tratamiento de cáncer de pulmón en la población general, para el tratamiento del cáncer escamoso de cabeza y cuello en pacientes Fanconi. A continuación, habló sobre cómo se embarcaron en el proceso de designación huérfana, explicando los tres puntos más importantes que hay que justificar en este proceso y que serán valorados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA): 1) que la enfermedad cumpla los criterios de ER en términos de incidencia en la población; 2) la gravedad de la condición y baja satisfacción del tratamiento actual; y 3) el potencial beneficio del nuevo medicamento en estudio, apoyado por resultados de experimentación animal. En este proceso de designación, el contacto y apoyo de CIBERER fue esencial, según el investigador. Una vez superado este trámite, consiguieron financiación de la Fundación Americana para Anemia de Fanconi que les ha permitido el desarrollo de un ensayo clínico con **afatinib** y **gefitinib** para el tratamiento de pacientes oncológicos de anemia de Fanconi.

Finalmente, tomó la palabra el Dr. **Fernando Larcher**, del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), la Universidad Carlos III de Madrid (UC3M) y de CIBERER, para hablarnos de la designación de un medicamento «de última generación» que combina terapia celular con terapia de edición génica. El grupo al que pertenece el investigador se enfoca en el estudio de las ER de la piel, entre las cuales está la epidermólisis bullosa, que se caracteriza por la separación de la epidermis de la epidermis. En realidad, hay diferentes tipos de esta enfermedad según el gen en que se encuentre la mutación. Por ejemplo, la variante denominada epidermólisis bullosa distrófica es causada por una mutación en el gen del colágeno VII, que actúa como «adhesivo» de la piel, que impide la formación de esta proteína. Por este motivo, el tratamiento ideal para esta alteración sería la restitución de la expresión de este gen, a lo que se pusieron manos a la obra. El abordaje que diseñaron el Dr. Larcher y su grupo fue el de tomar dos tipos de células de la piel (queratinocitos y fibroblastos)

de los pacientes de epidermólisis bullosa distrófica y, mediante edición génica, editar la región en la que se encuentra la mutación, eliminándola, y volver a unir los extremos para que el gen pueda producir colágeno VII funcional. La eficiencia y efectividad de este proceso fueron asombrosas según palabras del propio investigador, lo que favoreció la rápida resolución de la designación del tratamiento como medicamento huérfano (en cuestión de 4 meses fue aprobado por la EMA).

Para terminar, y a modo de conclusión, se puso sobre la mesa una cuestión muy interesante en relación con el reposicionamiento de fármacos o, en otras palabras, el uso de fármacos ya aprobados o comercializados para una nueva aplicación, como fue el caso de *afatinib* y *gefitinib*. Entre los ponentes, se apeló a la responsabilidad de los investigadores a la hora de negociar con las compañías farmacéuticas para evitar

que fármacos cuya producción esté ya establecida, consolidada y sea gran escala se empiecen a vender a precios mucho más elevados al nuevo grupo de pacientes al que van destinados tras la designación como medicamento huérfano. En resumen, ha de haber un esfuerzo por parte de científicos y, especialmente, por parte de las compañías farmacéuticas, destinado a la conciliación entre los intereses de ambas partes, sin olvidar el verdadero objetivo de estas inversiones e investigaciones que es mejorar la calidad de vida de los pacientes de enfermedades huérfanas y apostar porque su futuro sea mejor.

Para acabar, una cálida despedida de los representantes de CIBERER y de la Plataforma *Malalties Minoritaries* y la habitual foto de todos los participantes de esta jornada (figura 2), esta vez en versión telemática, despidieron la exitosa jornada.

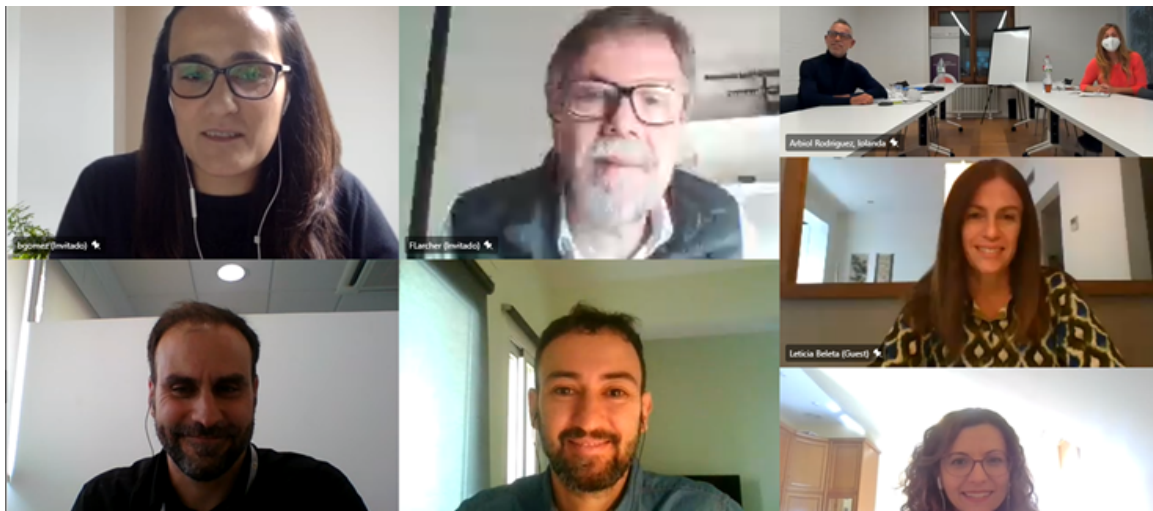


figura 2. Fotografía de grupo de los ponentes y organizadores que participaron en la jornada de Designación, Desarrollo y Acceso de Medicamentos Huérfanos del CIBERER. De izquierda a derecha, y de arriba abajo, Beatriz Gómez (gestora científica de CIBERER), Juan Luque, Fernando Larcher, Jordi Minguillón, Josep Torrent-Farnell junto a Iolanda Albiol (directora de la Plataforma Malalties Minoritàries), Leticia Beleta y Yoana Nuevo. Fuente: CIBERER.

Referencias

- [1] Información sobre Enfermedades Raras | FEDER. <https://enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras>.
- [2] Julián Isla: El padre que quiere mejorar el diagnóstico de enfermedades raras con inteligencia artificial | Tecnología | EL PAÍS. https://elpais.com/tecnologia/2019/08/12/actualidad/1565610083_028572.html.
- [3] Orphanet: Anemia de Fanconi. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=84.
- [4] What is FA? | Fanconi Anemia Research Fund. <http://www.fanconi.org/explore/what-is-fa>.

MÁS MOTIVOS POR LOS QUE LAS HOJAS DE OLIVO PODRÍAN AYUDARNOS A COMBATIR EL SARS-CoV-2

MORE REASONS WHY OLIVE LEAVES COULD HELP US

por CAROLINA VALLE PIQUERAS

LICENCIADA EN BIOLOGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

OLIHojas@GMAIL.COM

En un artículo anterior, publicado en el número 174 de *Encuentros en la Biología*, se explicaban las tres razones por las que las hojas de olivo quizás pudieran ayudarnos en la lucha contra el SARS-CoV-2. Pues bien, en paralelo a los nuevos conocimientos que se han ido generando en torno a este virus, se pueden hipotetizar más formas en las que las hojas de olivo nos podrían ayudar:

1. Además de contener bioactivos con la putativa capacidad de unirse a la proteína de espina en su dominio de fusión^[1] (como analizábamos en el artículo del número 174), estudios *in vitro* demuestran que poseen otros metabolitos capaces de unirse a esta proteína en su dominio de unión al receptor celular (dominio llamado RBD)^[2,3]. Queda esperar que estudios clínicos demuestren que al menos alguno de estos compuestos sea capaz realmente de evitar el reconocimiento o entrada del virus en las células del hospedador.
2. De resultados de estudios por modelado molecular, se deduce que los ácido ursólico y oleonólico^[4] e incluso la luteolina-7-glucósido y la quercetina^[5], presentes en las hojas de olivo^[6], podrían servir como inhibidores potenciales para regular la función de la proteína proteasa M^{pro} del coronavirus y así controlar interferir en su replicación^[4,5].
3. Las hojas de olivo favorecen la producción de interferones^[7], lo que hace interesante estudiarlas como medida profiláctica.
4. Dada la demostrada utilidad de las hojas de olivo para tratar la diabetes^[8,9,10], e indicios a comprobar en la regulación de la expresión de la enzima *O-N*-acetilglucosamina transferasa (OGT)^[11], es lógico proponerlas como candidatas para reducir los niveles de glucosa en sangre, ya que, cuando están elevados, se ha visto que podrían desencadenar una respuesta inmunitaria mortal en los enfermos de COVID-19^[12,13].
5. Sus demostradas propiedades antiinflamatorias^[14], podrían proteger de las inflamaciones que una mala dieta generan y que a su vez hacen al individuo más susceptible de padecer complicaciones por SARS-CoV-2^[15].
6. Sus propiedades antiinflamatorias también podrían ser útiles no sólo en la prevención de la enfermedad como parte de una dieta saludable, si no también para el tratamiento en sí^[16,17,18,19,20,21].
7. Podrían proteger de las secuelas neurodegenerativas que SARS-CoV-2 parece dejar a veces en quienes ya pasaron la enfermedad^[15], gracias principalmente a la luteolina, entre otros principios bioactivos de las hojas de olivo^[21,22].

En suma de todos estos motivos, junto a los ya mencionados en el artículo anterior, es de deducir que merecería la pena investigar la posible efectividad de estas hojas ya sea a nivel de prevención, profilaxis, tratamiento de curación e incluso de continuación.

Veamos de forma más detallada cada una de estas vías o motivos presentados por los que merecería la pena demostrar experimentalmente si podrían ayudarnos contra SARS-CoV-2:

1. El ácido oleanólico, abundante en las hojas de olivo, posee capacidad de unión *in vitro* a la región RBD de la proteína espicular del virus.

En el apartado 2 del anterior artículo, decíamos que había dos metabolitos secundarios (concretamente la oleuropeína y el hidroxitirosol) que por similitud molecular con el receptor de membrana del virus del SIDA, podrían ser capaces de unirse a la proteína espicular (también llamada S, spike, de espina o de espiga) de SARS-CoV-2, en su dominio conservado de fusión^[1]. Pues bien, ahora cabe añadir la buena nueva de que como resultado de análisis computacionales^[2], seguidos de comprobaciones realizadas *in*

vitro^[3], investigadores de la Universidad de Perugia en Italia, han podido anunciar que varios compuestos naturales, entre ellos el ácido oleanólico (triterpeno presente en gran cantidad en las hojas de olivo), han demostrado su eficacia para reducir la adhesión de la proteína espicular en su región RBD al receptor ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*) *in vitro*⁽³⁾. Así que ya contamos con al menos tres tipos de compuestos presentes en las hojas de olivo con potencial de unión a la proteína de espina de SARS-CoV-2 y que podrían utilizarse como inhibidores de entrada del virus en las células del hospedador^[3].

2. Las hojas de olivo podrían ayudarnos contra COVID-19 por su posible capacidad para inhibir la replicación del virus.

Desde que comenzó la pandemia, la inhibición de la proteasa principal M^{pro} de SARS-CoV-2 se propone como una potente estrategia de acción farmacológica para derrotarlo^[4]. Pues bien, estudios independientes realizados en distintos países^[4,5] mediante simulaciones de acoplamiento molecular, sugieren que los ácido ursólico y oleanólico^[4], así como la quercetina y la luteolina-7-glucósido^[5], presentes en las hojas de olivo, ejercen teóricamente un modo de unión razonablemente bueno y estable. Por lo que podrían servir como inhibidores potenciales para regular la función de la enzima proteasa M^{pro} del coronavirus y controlar su replicación. Esperemos que pronto se realicen experimentos *in vitro/in vivo* que respalden su posible utilidad.

3. Las hojas de olivo podrían reforzar nuestra respuesta inmune antiviral por estimulación de la producción de interferón.

Los interferones (IFN) son las principales citoquinas sintetizadas por células del sistema inmune ante la detección de un virus. Su presencia es esencial para la activación de otras células, tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa. La interacción entre estos dos tipos de respuesta inmune es necesaria para coordinar la destrucción inmunitaria de los virus^[23].

Existen tres tipos de interferones, pero nos centramos aquí en el interferón gamma (IFN- γ), del que hay estudios *in vitro*, como los de Magrone T. y colaboradores^[7], en los que se aprecia incremento inducido por los bioactivos de las hojas de olivo. Esta citoquina es producida principalmente por las células *Natural Killer* y los linfocitos T activados, en respuesta al reconocimiento de antígenos por parte del sistema inmune. Una vez secretada, puede ejercer múltiples

funciones que se pueden resumir en que activa al sistema inmune, siendo imprescindible en la respuesta a patógenos, especialmente virus^[23,24,25]. Así pues, dado que hay evidencias de que los extractos de hojas de olivo incrementan los niveles sanguíneos de IFN- γ ^[7], planteamos desde aquí que por ello presentan potencial para reforzar la respuesta inmunológica, especialmente frente a virus.

Ahora bien, el sistema de interferón es un blanco para el ataque de numerosos virus^[26]. Concretamente SARS-CoV utiliza varias estrategias contra la respuesta inmune innata y el sistema de interferón^[27]. Por ello y porque los interferones son moléculas de señalización, activar el sistema interferón de forma preventiva en personas en riesgo de contraer la enfermedad podría ser una buena medida profiláctica. Además los interferones también han demostrado eficacia clínica en el bloqueo de la diseminación viral en el organismo^[27]. De hecho, si analizamos las distintas estrategias que ya se proponían en 2009 en el artículo de Tommy R.^[28], para luchar contra los coronavirus, vemos que algunas estaban basadas bien en el uso de interferones directamente o bien de fármacos que inducen su producción en el paciente (tales como ciertos dinucleótidos CpG^[29] y RNA de doble cadena (AmpligenTM)^[30]). Varios estudios clínicos durante la epidemia de SARS-CoV sugirieron la eficacia clínica de los interferones contra este virus^[31,32]. Estudios *in vitro* y en animales, incluyendo primates, también han demostrado la eficacia del tratamiento con este tipo de citoquinas^[32]. A día de hoy, se sigue contemplando el tratamiento con interferones o con activadores de interferón como una de las putativas terapias contra los coronavirus, entre ellos SARS-CoV-2^[33,34].

Pues bien, si como acabamos de ver, los interferones podrían ser eficaces al menos como profilaxis, e inducir su síntesis en las personas en riesgo de contraer el virus, también está contemplada como estrategia contra COVID-19^[29,30]; Sería entonces interesante estudiar si realmente la inducción en la producción IFN- γ por parte de los bioactivos presentes en las hojas de olivo^[7], pudiera tener efectos terapéuticos, o al menos profilácticos, contra COVID-19.

4. Vía de regulación de los niveles de glucosa en sangre.

Hay numerosos estudios que demuestran que las hojas de olivo contienen sustancias bioactivas que estimulan la acción de la insulina y reducen los niveles de glucosa en sangre^[8,9,10]. Cabe citar los resultados, publicados en 2019, de estudios clínicos realizados en España en personas prediabéticas (estudio PREDIA-BOLE) en los que se concluye que la ingesta de aceite

de oliva enriquecido con ácido oleanólico (triterpeno obtenido de las hojas de olivo) reduce el riesgo de desarrollar diabetes en pacientes prediabéticos^[9].

Pues bien, estos beneficios sobre la regulación de los niveles de glucosa en sangre podrían ser aprovechados para tratar la enfermedad COVID-19 ya que hay estudios que apuntan a que las personas con niveles elevados de glucosa en sangre, como los diabéticos tipo II, son más propensos a desatar una respuesta antivírica inadecuada, como es la llamada «tormenta de citoquinas» que podría llevar a consecuencias fatales para el individuo^[13]. Parece ser que los procesos bioquímicos que relacionan los altos niveles de glucosa con la tormenta de citoquinas tienen que ver con la activación de la llamada vía de la biosíntesis de hexosamina (vía HBP) durante infección por ciertos virus; Al menos así ha sido determinado que ocurre en personas contagiadas por el virus de la gripe A^[12]. En estas personas, el exceso de glucosa, es derivado hacia la vía HBP, vía en la que se induce a la enzima óxido-*N*-acetilglucosamina transferasa (OGT) a aumentar la actividad del factor regulador de interferón 5 (IRF5). Este factor IRF5, activado por OGT, parece ser, en última instancia el que provoca una expresión descontrolada de citoquinas (tormenta de citoquinas)^[12].

La tormenta de citoquinas es tan peligrosa porque favorece una inflamación generalizada que no sólo afecta a los pulmones, si no que también ataca a los tejidos e incluso puede resultar en fallo orgánico y muerte. Es decir, que el daño observado en órganos y tejidos de los enfermos con peor pronóstico parece causado más bien por la acción del sistema inmunitario, que por el propio virus^[12].

En los pacientes graves de COVID-19 se ha visto que también se desata esta tormenta^[13], por lo que, compartiendo las opiniones de expertos reflejadas en un artículo de la revista *The Scientist*^[35], cabe plantear la posibilidad de que el mecanismo que lo desata sea similar al que se ha deducido que ocurre en el caso de la gripe A^[12]. Por ello proponen que inhibir en su justa medida a la enzima OGT sería una posible vía de impedir que se desate esta tormenta de consecuencias fatales. Ahora bien, como se plantea en dicho artículo de opinión, la inhibición debería ser en su justa medida, a fin de no perjudicar la capacidad del organismo para luchar contra el virus, proponiendo que por ejemplo sería interesante encontrar la posibilidad de combinar antivíricos con inhibidores del metabolismo, que supriman al virus a la vez que reduzcan la sobre-reacción del sistema inmunitario. Entonces, preguntémosnos: ¿Serían capaces las hojas de olivo de hacer todo esto? es decir ¿de inhibir la acción de OGT, sin comprometer al

sistema inmunitario a la vez de actuar como antivíricos?. Pues bien, ya vimos en el artículo del número 174 de Encuentros en la Biología y en el apartado 3 del presente, que acción antiviral tienen. También destacan por su acción antiinflamatoria generalizada^[14] (incompatible con una tormenta de citoquinas, como analizaremos a partir del apartado 5) y además contribuirían a evitar la tormenta de citoquinas porque, por un lado, modulan los niveles de glucosa en sangre^[8,9,10] y por otro, he aquí una nueva noticia: Porque quizás también actúen inhibiendo de algún modo la actividad de OGT (al menos, estudios clínicos demuestran que así lo puede hacer el aceite de oliva)^[11]. Y es que el potencial de las hojas de olivo no deja de sorprendernos.

5. Contrarrestan los perjuicios de una mala dieta.

Ha sido publicado que la nutrición tiene un importante impacto en la susceptibilidad a COVID-19, así como en la recuperación de la enfermedad^[15]. Por ejemplo en un artículo de Butler y Barrientos^[15] se aconseja reducir la ingesta de grasas saturadas y azúcares que llevarían a padecer diabetes tipo II, incluso síndrome metabólico. Este tipo de dieta tan extendida en occidente activa el sistema inmune innato y deteriora la inmunidad adaptativa, lo que lleva a una inflamación crónica y a una defensa deteriorada contra los virus. Pues bien, no hay más que darse un rápido paseo por los más comúnmente conocidos beneficios de las hojas de olivo, para darse cuenta de que, como si de anillo al dedo se tratase, estas hojas serían capaces de contrarrestar los perjuicios que acabamos de mencionar relacionados con una mala dieta. No sólo por su acción antiinflamatoria generalizada^[14] (en vasos sanguíneos^[16], pulmones^[17,18], riñón^[19], hígado^[20], sistema nervioso^[21,22], espina dorsal^[36], etc.) si no también porque protegen frente al síndrome metabólico^[37].

El síndrome metabólico es definido por la Organización Mundial de la Salud como una condición patológica caracterizada por obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión e hiperlipidemia. Pues bien, los compuestos bioactivos de las hojas de olivo pueden prevenir el síndrome metabólico porque mejoran el control del azúcar en sangre y de la presión arterial, y reducen la oxidación de lipoproteínas de baja densidad. Hay pruebas más limitadas que sugieren que el consumo de polifenoles de olivo o productos relacionados puede reducir el peso corporal y la grasa visceral, impedir el aumento de peso, incluso hay datos que sugieren mejores perfiles lipídicos^[37].

Así que, ahora más que nunca, llevar una dieta adecuada y antiinflamatoria debería ser una prioridad para reducir la susceptibilidad al virus pero también para evitar consecuencias *a posteriori*, pues también se ha visto que la inflamación periférica causada por COVID-19 puede tener consecuencias a largo plazo en aquellos que se recuperan, lo que conduce a condiciones médicas crónicas como demencia y enfermedad neurodegenerativa, probablemente a través de mecanismos neuroinflamatorios consecuencia de una dieta poco saludable^[15]. Por lo que son de considerar las bondades de las hojas de olivo, así como de la dieta mediterránea en su conjunto, en la cual predomina el consumo de aceite de oliva y de aceitunas^[16,38].

6. Cómo aprovechar el poder antiinflamatorio generalizado.

Si bien el virus tiene predilección por las vías respiratorias y los pulmones, no descarta que otros órganos se puedan ver afectados. Se ha visto que la enfermedad que provoca el coronavirus puede tener efectos también en los riñones, el corazón, el hígado, el cerebro, el intestino o los vasos sanguíneos, en parte porque estos órganos también poseen receptores ACE2 que utiliza el virus para entrar en las células y quizás también como consecuencia de la reacción inmunitaria en forma de tormenta de citoquinas que finalmente provoca una inflamación generalizada^[39]. Como hemos señalado ya en el apartado anterior, las hojas de olivo se ha visto que tienen acción antiinflamatoria en cada uno de estos órganos. Por lo que hacemos nuevamente llamamiento desde aquí a plantearse el uso de éstas para evitar la inflamación de estos órganos como tratamiento durante la enfermedad.

Es más, no sólo interesarían simplemente por su poder antiinflamatorio tal cual, si no porque hay resultados de experimentos, no sólo *in vitro* e *in vivo*, si no que también hay estudios clínicos^[40,41,42], en los que se evidencia que son capaces de ejercer inhibición sobre citoquinas proinflamatorias concretas, las cuales precisamente se ha visto que aparecen descontroladas durante las tormentas de citoquinas^[43]. Estas citoquinas son: interleucina 1 (IL-1)^[40], interleucina 6 (IL-6)^[41], interleucina 8 (IL-8)^[42] y factor de necrosis tumoral α (TNF- α)^[16]. Precisamente todas estas citoquinas aparecen descontroladas durante las tormentas de citoquina^[43], siendo su regulación una de las vías de acción farmacológica que se ha venido utilizando para tratar COVID-19. Concretamente es sobre estas citoquinas sobre las que actúan los fármacos cloroquina e hidroxiclороquina^[33]. Así que, dicho todo esto, es lógico plantearse la hipótesis

de que preparados específicos a partir de hojas de olivo podrían ejercer un modo de acción similar al de estos fármacos pero quizás sin sus efectos tóxicos.

En el apartado 5 hemos visto la importancia que podrían tener las hojas de olivo junto con otros derivados del olivo en la susceptibilidad a la enfermedad. Ahora en el punto 6 acabamos de ver la importancia que podrían tener durante el tratamiento y a continuación, en el 7, vamos a ver la importancia de éstas en la prevención de posibles secuelas de la enfermedad, como pueden ser las neurológicas (de las que hicimos ya mención también en el apartado 5).

7. Poseen luteolina, potente neuroprotector.

Además de proteger frente a diabetes tipo II y al síndrome metabólico en su conjunto (los cuales son propensos a padecer quienes llevan dietas poco saludables), las hojas de olivo también se ha visto que protegen frente a síndromes neuropsiquiátricos y neurodegenerativos^[21,22]. Estos síndromes del sistema nervioso serían prevenidos principalmente por la acción neuroprotectora de la luteolina. La luteolina es un flavonoide que tiene numerosas acciones útiles como: antioxidante, antiinflamatoria, neuroprotectora, efectos sobre la microglía y sobre el aumento de la memoria^[21].

Según se publica en el artículo de Butler y Barrientos^[15] parece ser que la inflamación en enfermos de COVID-19 puede tener como consecuencias, afecciones médicas crónicas como la demencia y enfermedades neurodegenerativas, probablemente debido a mecanismos neuroinflamatorios. Por ello animo a que se realicen los estudios pertinentes para comprobar si la luteolina pudiera realmente contrarrestar estos efectos en enfermos de COVID-19.

En resumen, hemos visto entre este artículo y el anterior, varios frentes, motivos o vías por los que desde aquí, se sugiere que quizás mereciera la pena estudiar científicamente si las hojas de olivo podrían ayudarnos a combatir la pandemia provocada por SARS-CoV-2. Bien por su efecto antimicrobiano en general (artículo anterior), sirviendo de profilaxis (apartado 3); Por inhibición del reconocimiento virus-hospedador (apartado 1); Por inhibición de la fusión virus-membrana del hospedador (artículo anterior); Impidiendo la replicación del virus (apartado 2); O bien reduciendo las posibilidades de que el virus encuentre, en las células hospedadoras, receptores ACE2 disponibles a los que unirse (artículo anterior); Incluso impidiendo la expresión en el hospedador de genes implicados al fin y al cabo, en una mayor susceptibilidad a la enfermedad (apartado 4); Y también

ejerciendo un potencial antiinflamatorio capaz de proteger a nivel generalizado tanto de la infección, de sus complicaciones, así como de sus secuelas (apartados 5-7).

Por todo lo dicho, cabría pensar en que la ingesta de determinadas concentraciones diarias de extracto de hojas de olivo nos podrían estar ayudando a mantener un estado de salud óptimo, e incluso podrían servirnos para prevenir, tratar y curar la enfermedad. No obstante, ha de quedar claro que todo esto son hipótesis, y que animamos desde aquí a que sean contrastadas mediante estudios experimentales específicos.

Referencias

- [1] Lee-Huang S y otros. Discovery of Small-Molecule HIV-1 Fusion and Integrase Inhibitors Oleuropein and Hydroxytyrosol: I. Fusion Inhibition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Mar 23; 354(4): 872–878.
- [2] Ziyad Tariq Muhseen, Alaa R Hameed, Halah M H Al-Hasani y otros. Promising terpenes as SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain (RBD) attachment inhibitors to the human ACE2 receptor: Integrated computational approach. *J Mol Liq*. 2020 Diciembre 15;320:114493.
- [3] Carino A, Moraca F, Fiorillo B, Marchianò S, y otros. Hijacking SARS-CoV-2/ACE2 Receptor Interaction by Natural and Semi-synthetic Steroidal Agents Acting on Functional Pockets on the Receptor Binding Domain. *Front Chem*. 23 Oct 2020;8:572885.
- [4] Anuj Kumar, Gourav Choudhir, Sanjeev Kumar Shukla, Mansi Sharma y otros. Identification of phytochemical inhibitors against main protease of COVID-19 using molecular modeling approaches. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 Jun 4;1-11.
- [5] Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. Preprints. Marzo 2020, 2020030226.
- [6] Lama-Muñoz A, Contreras MDM, Espínola F, Moya M, Romero I, Castro E. Content of phenolic compounds and mannitol in olive leaves extracts from six Spanish cultivars: Extraction with the Soxhlet method and pressurized liquids. *Food Chem*. 2020 Agosto. 1;320:126626.
- [7] Magrone T, Spagnoletta A, Salvatore R, Magrone M y otros. Olive leaf extracts act as modulators of the human immune response. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(1):85-93.
- [8] Filip Vlavecski, Mariah Young and Evangelia Tsiani. Antidiabetic effects of Hydroxytyrosol: In vitro and In vivo evidence. *Antioxidants* (Basel). 2019 Jun; 8(6): 188.
- [9] José M. Santos-Lozano, Mirela Rada, José Lapetra y otros. Prevention of type 2 diabetes in prediabetic patients by using functional olive oil enriched in oleanolic acid: The PREDIA-BOLE study, a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2526–2534.
- [10] Martin de Bock y otros. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One*. 2013; 8(3): e57622.
- [11] Valentini Konstantinidou y otros. Time course of changes in the expression of insulin sensitivity-related genes after an acute load of virgin olive oil. *Omic: a Journal of Integrative Biology*. May 2009. 13(5): 431-8.
- [12] Qiming Wang y otros. O-GlcNAc transferase promotes influenza A virus-induced cytokine storm by targeting interferon regulatory factor-5. *Science Advances*. 15 Abril 2020. Vol. 6, no. 16.
- [13] Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Abril;162:108142.
- [14] Qabaha K, Al-Rimawi F, Qasem A, Naser SA. Oleuropein is responsible for the major anti-inflammatory effects of olive leaf extract. *J Med Food*. 2018 Mar;21(3):302-305.
- [15] Butler MJ y Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:53-54.
- [16] Vezza T. y otros. The metabolic and vascular protective effects of olive (*Olea europaea* L.) leaf extract in diet-induced obesity in mice are related to the amelioration of gut microbiota dysbiosis and to its immunomodulatory properties. *Pharmacol Res*. Volume 150, Diciembre 2019.
- [17] Kim YH, Choi YJ, Kang MK, Lee EJ, Kim DY, Oh H, Kang YH. Oleuropein curtails pulmonary inflammation and tissue destruction in models of experimental asthma and emphysema. *J Agric Food Chem*. 2018 Jul 25;66(29):7643-7654.
- [18] Huguet-Casquero A, Moreno-Sastre M, López-Méndez TB, Gainza E, Pedraz JL. Encapsulation of oleuropein in nanostructured lipid carriers: Biocompatibility and antioxidant efficacy in lung epithelial cells. *Pharmaceutics*. 2020 May 6;12(5).
- [19] Kaeidi A, Sahamsizadeh A, Allahtavakoli M y otros. The effect of oleuropein on unilateral ureteral obstruction induced-kidney injury in rats: the role of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Mol Biol Rep*. 2020 Feb;47(2):1371-1379.
- [20] Mahmoudi A, Hadrich F, Feki I, Ghorbel H y otros. Oleuropein and hydroxytyrosol rich extracts from olive leaves attenuate liver injury and lipid metabolism disturbance in bisphenol A-treated rats. *Food Funct*. 2018 Jun 20;9(6):3220-3234.
- [21] Theoharides TC, Stewart JM, Hatziagelaki E, Kolaitis G. Brain "fog,"inflammation and obesity: key aspects of neuropsychiatric disorders improved by luteolin. *Front Neurosci*. 2015, Jul 3;9:225.
- [22] Sarbishegi M, Charkhat Gorgich EA, Khajavi O, Komeili G, Salimi S. The neuroprotective effects of hydroalcoholic extract of olive (*Olea europaea* L.) leaf on rotenone-induced Parkinson's disease in rat. *Metab Brain Dis*. 2018 Feb;33(1):79-88.
- [23] Takaoka A, Yanai H. Interferon signalling network in innate defence. *Cellular microbiology* 2006, 8:907–922.
- [24] Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J.Leukoc Biol* 2004, 75(2):163-189.
- [25] Plataniias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nature reviews Immunology* 2005; 5:375–386.
- [26] Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol* 2008; 89 (Pt 1): 1-47.
- [27] Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS coronaviruses with the antiviral interferon response. *Adv Virus Res*. 2016;96:219-243.

- [28] Tommy R Tong. Therapies for coronaviruses. Part 2: inhibitors of intracellular life cycle. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. May 2009; 19(4):415-3.
- [29] Yu Y, Wang L, inventors. Artificial CpG single-stranded oligodeoxynucleotide and antiviral use thereof. Patent US20070155683; 2007.
- [30] Barnard D, Day C, Wandersee M y otros. Evaluation of interferon inducers, Ribavirin and mouse hyperimmune serum in a pathogenesis/lethal mouse model using a mouse-adapted SARS-CoV. *Antiviral Res* 2008; 78 (2): A20-A.
- [31] Tan EL, Ooi EE, Lin CY y otros. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (4): 581 -6.
- [32] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G y otros. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet* 2003; 362 (9380): 293 -4.
- [33] Jiancheng Zhang, Bing Xie y Kenji Hashimotoa. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:59-73.
- [34] Melika Lotfi, Michael R Hamblin y Nima Rezaei. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Review Clin Chim Acta*. 2020 Sep;508:254-266.
- [35] Ruth Williams. Discovered: Metabolic Mechanism of Cytokine Storms. *The Scientist*. Apr 15, 2020.
- [36] Khalatbary AR, Zarrinjoei GR. Anti-inflammatory effect of oleuropein in experimental rat spinal cord trauma. *Iran. Red Crescent Med. J*. 2012, 14, 229-234.
- [37] Saibandith B, Spencer JPE, Rowland IR, Commame DM. Olive polyphenols and the Metabolic Syndrome. *Molecules*. 2017 Jun 29;22(7).
- [38] Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and vascular effect of the Mediterranean diet. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 23;20(19).
- [39] Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):726-730.
- [40] Jefe A, Kao CH, PM de Murray, Marlow G, MP de Barnett, Ferguson LR. Estudio de intervención humana para evaluar los efectos de la suplementación con extracto de hoja de olivo en la expresión génica de células mononucleares de sangre periférica. *Int J Mol Sci*. 2016;17 (12).
- [41] Čabarkapa A, Živković L, Borozan S, Zlatković-Švenda M, Dekanski D, Jančić I et al. Dry Olive Leaf Extract in Combination with Methotrexate Reduces Cell Damage in Early Rheumatoid Arthritis Patients-A Pilot Study. *Phytother Res*. 2016;30(10):1615-1623.
- [42] Lockyer S, Corona G, Yaqoob P, Spencer J, Rowland I. Secoiridoids delivered as olive leaf extract induce acute improvements in human vascular function and reduction of an inflammatory cytokine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Nutr*. 2015;114(1):75-83.
- [43] Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020 Jul;39(7):2085-2094.
-
-

SOBRE EL ORIGEN DEL SARS-CoV-2

por IGNACIO LÓPEZ-GOÑI

CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE NAVARRA.

ILGONI@UNAV.ES

RESUMEN: Se puede decir que la pandemia de COVID-19 que estamos sufriendo divide a la población entre los que piensan que el SARS-CoV-2 tiene un origen natural y los que están convencidos de que es un virus artificial que se escapó del laboratorio. En este artículo se dan las pruebas que apuntan a que, con toda probabilidad, el origen del virus es natural. Solo la falta de transparencia del gobierno chino impide descartar las hipótesis conspiranoicas y negacionistas.

ABSTRACT: The current COVID-19 pandemic is arguably dividing the population between those who believe that SARS-CoV-2 has a natural origin and those who are convinced that it is a man-made virus that escaped from the laboratory. This article provides evidence for its likely natural origin. Only the Chinese government's lack of transparency prevents the conspiracy and denialist hypotheses from being dismissed.

Enviado: 11/6/2020

Adaptado, con permiso y supervisión del autor, de su blog *microBio* el 28 de mayo de 2021

¿Son todos ahora negacionistas y conspiranoicos?:

El pasado 14 de mayo, un grupo de científicos de universidades como Harvard, Chicago, Toronto, Cambridge, Yale, Stanford, Berkeley y del California Institute of Technology y Massachusetts Institute of Technology, publicaron una carta de Bloom y colaboradores en la revista *Science* en la que solicitaban que se siga estudiando el origen del SARS-CoV-2:

Debemos tomar en serio las hipótesis sobre el origen tanto natural como de laboratorio hasta que tengamos suficientes datos. La investigación debe ser transparente, objetiva, basada en datos, que incluya una amplia experiencia, que esté sujeta a una supervisión independiente y que se gestione de manera responsable para minimizar el impacto de los conflictos de intereses. Las agencias de salud pública y los laboratorios de investigación deben abrir sus registros al público. Los investigadores deben documentar la veracidad y la procedencia de los datos a partir de los cuales se realizan los análisis y se extraen las conclusiones, de modo que los análisis sean reproducibles por expertos independientes.

Qué pasa, ¿qué ahora todos se han vuelto negacionistas y conspiranoicos? Si me preguntas «¿es posible hoy en día crear un nuevo virus artificial en el laboratorio?», la respuesta es, sí (mira por ejemplo, el artículo de Becker y cols en 2008). Si me preguntas «¿es posible que un virus se escape de un laboratorio de seguridad?», la respuesta es sí (mira por ejemplo *Laboratory-acquired severe acute respiratory syndrome*¹ o *Brucellosis confirmed in 65 people from Lanzhou veterinary institute*² o *El descubrimiento del virus Marburg*³).

Entonces, ¿el SARS-CoV-2 se ha creado artificialmente y se ha escapado de un laboratorio? No podemos descartarlo, pero lo más probable es que no. Una cosa es que sea posible, otra distinta qué es lo más probable.

Los coronavirus son virus de animales:

Los coronavirus (CoV) de animales se conocen desde finales de los años 30 (del siglo pasado). Son una gran familia dentro de los virus, compuesta por cuatro géneros (α -, β -, γ - y δ -CoV). El género β -CoV contiene a la mayoría de los que infectan a los humanos y se subdivide a su vez en cuatro linajes (A, B, C y D). El origen de la mayoría de los α - y β -CoV está en los murciélagos y roedores, mientras que las aves son el mayor reservorio natural de los γ - y δ -CoV. Desde hace miles de años, los CoV han estado constantemente cruzando la barrera entre especies.

¹<https://doi.org/10.1056/NEJMoa032565>

²<https://global.chinadaily.com.cn/a/201912/06/WS5deb4fe7a310cf3e3557c92a.html>

³<https://www.cdc.gov/vhf/marburg/index.html>

Para percibir la tremenda capacidad de salto de una especie animal a otra que tienen los coronavirus, véase la **figura 2** (página 17) del artículo de Pérez Sancho y cols (2020).

Los CoV causan, principalmente, enfermedades respiratorias y gastrointestinales en muchos animales de granja y domésticos: el virus de la bronquitis infecciosa de las aves, el coronavirus respiratorio canino, la hepatitis murina, el coronavirus bovino, el virus de la gastroenteritis transmisible en cerdos, la peritonitis infecciosa felina y un largo etcétera. Los CoV se aíslan de aves, ratones, ganado vacuno, cerdos, gatos, perros, animales silvestres, etc. Uno de los animales que más tipos diferentes de coronavirus alberga y que, por tanto, actúa como un almacén o reservorio natural de este tipo de virus son... los murciélagos. Se han identificado más de 200 tipos distintos de CoV en los murciélagos y el 35 % del viroma (el conjunto de genomas de virus) del murciélago son CoV (por cierto, los murciélagos no son roedores, son los únicos mamíferos voladores, de los que existen más de 1 200 especies distintas, representan aproximadamente un 20 % de las especies de mamíferos, y están presentes en todos los continentes, excepto en la Antártida. Algunas de sus colonias pueden albergar cientos de miles de individuos).

Los coronavirus humanos:

En 1965 se describieron un nuevo tipo de virus respiratorios humanos, «parecidos al virus de la gripe», muy difíciles de cultivar en el laboratorio y que solo se podían detectar con la infección de voluntarios. La naturaleza exacta de esos virus era un misterio, hasta que en 1967, una mujer, June Almeida¹, desarrolló un nuevo método para poder verlos por microscopía electrónica. La técnica, absolutamente novedosa, consistía en emplear anticuerpos marcados que se unían a las partículas víricas y así poderlas ver al microscopio. Las imágenes que los investigadores obtuvieron les recordaban al halo que se observa en el sol, la corona solar y decidieron llamarlos ‘virus con corona’ (*corona virus*). Había nacido un nuevo tipo de virus respiratorios: los coronavirus humanos (HCoV).

En los humanos, además del SARS-CoV-2, se conocen otros seis coronavirus que ocasionan enfermedades. Cuatro de ellos provocan una infección leve y se denominan seguido de un código: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1. El 30 % de los catarros comunes están producidos por estos cuatro coronavirus, en algunos casos también cursan

con trastornos digestivos, y en los niños y personas mayores inmunocomprometidas pueden llegar a ser graves. Su distribución es global y tienden a ser estacionales (infectan en invierno en los climas templados). El primero que se descubrió fue el HCoV-229E, que se aisló de las vías respiratorias de un paciente en 1966. Al año siguiente, se aisló el HCoV-OC43. A finales de 2004 se descubrió un nuevo CoV, el HCoV-NL63 aislado de un bebé de siete meses en Holanda. Se ha encontrado sobre todo en los niños pequeños, ancianos y personas inmunocomprometidas. El mismo año se aisló el HCoV-HKU1 de un paciente de 71 años hospitalizado por neumonía y bronquiolitis en Hong Kong.

En 2002 se describió el SARS-CoV (8 096 casos y 774 muertos) que causaba una neumonía aguda y severa. Se extendió por 27 países. Diez años después apareció el MERS-CoV, un nuevo coronavirus que causó el síndrome respiratorio de Oriente Medio, y que aunque infectó a menos personas, unas 2 500, su letalidad fue mucho mayor, de hasta el 35 %. El MERS-CoV todavía se aísla de forma esporádica.

Todos estos HCoV tiene un origen animal. HCoV-NL63, HCoV-229E, SARS-CoV y MERS-CoV se han originado en CoV de murciélagos, mientras que el origen de HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 está en los roedores.

Más del 70 % de los patógenos humanos emergentes son de origen animal. Consulta la **figura 3** (página 18) del artículo de Pérez Sancho y cols (2020) para conocer el origen de los principales coronavirus zoonóticos (virus infectan al ser humano, pero que tienen un origen animal).

En este salto desde el murciélago o el roedor al ser humano han intervenido otros animales que han actuado como intermediarios y donde los virus se han ido adaptando para infectar al ser humano: las civetas y los mapaches en el caso del SARS-CoV, los dromedarios en el MERS-CoV, o el ganado vacuno en el HCoV-OC43. Murciélagos y roedores actuarían, por tanto, como reservorio natural o lugar donde los ancestros de estos HCoV viven y se multiplican, y son el origen común de infecciones en otros animales. En los hospedadores intermedios, los CoV se irían adaptando al ser humano.

En la actualidad, los HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 están muy adaptados al ser humano, se transmiten con facilidad y causan infecciones leves. Por el contrario, el SARS-CoV y

¹<https://microbioun.blogspot.com/2020/05/june-almeida-coronavirus.html>

el MERS-CoV son mucho más patógenos, no están tan bien adaptados y por eso su transmisión entre humanos no es tan frecuente (desde 2004 no se ha vuelto a detectar ningún caso de SARS-CoV, y los brotes de MERS-CoV siguen estando asociados al contacto con dromedarios que actúan como reservorio intermedio del virus).

La familia de coronavirus es muy diversa, se mezclan entre ellos y saltan de una especie animal a otra. No podemos descartar por tanto, que otro nuevo coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV vuelva a aparecer y a darnos problemas.

El origen del SARS-CoV-2:

Una de las zonas del genoma más interesantes del SARS-CoV-2 para investigar su origen es la que codifica para la proteína S, porque es la más variable y porque su función es esencial para la entrada en la célula. La proteína S (de *spike*: 'espícula' o 'espi-ga') forma esas espículas que se proyectan hacia al exterior y que le dan el nombre al coronavirus. El SARS-CoV-2 inicia la entrada en las células humanas después de que la proteína S se fije a una proteína de la membrana celular, en este caso ACE2, que hace de receptor. La función biológica de este receptor ACE2 es la maduración de la angiotensina, una hormona que controla la vasoconstricción y la presión arterial. La ACE2 es una proteína de membrana que se expresa en los pulmones, el corazón, los riñones y el intestino.

La proteína S es la llave de entrada del virus a la célula y la cerradura en la célula es el receptor ACE2. Los modelos en 3D demuestran que en este proceso, la proteína S se divide en dos subunidades, S1 y S2, que se separan por la acción de una enzima de la célula con actividad proteasa, que se denomina furina. Así, la S1 se une a su receptor ACE2 y el otro fragmento, el S2, es escindido a su vez por otra proteasa de la superficie de la célula humana, denominada TMPRSS2. Como resultado, la envoltura de virus se fusiona con la membrana de la célula y el virus entra en su interior. Por tanto, la subunidad S1 se encarga de la unión al receptor, mientras que la S2 es responsable de la fusión de las membranas.

En el artículo de Yan y cols (2020) aparece modelo en 3D de la proteína S del SARS-CoV-2.

Los análisis estructurales, genómicos y bioquímicos de la proteína S nos permiten estudiar este proceso en detalle y demuestran que el SARS-CoV-2

posee dos peculiaridades importantes, que pueden relacionarse con su origen.

El dominio RBD de la proteína S tiene gran afinidad por el receptor ACE2: En primer lugar, la proteína S del SARS-CoV-2 posee una secuencia que se denomina RBD (dominio de unión al receptor), la parte más variable del genoma del virus, en la que hay seis aminoácidos que son esenciales para unirse al receptor ACE2. Si comparamos esa secuencia entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV, solo un aminoácido entre esos seis es común. La proteína S del SARS-CoV-2 tiene, por tanto, un dominio RBD que se une con muchísima afinidad al receptor ACE2 de humanos, pero también al de otras especies animales, como los hurones o los gatos. Esta enorme afinidad por el receptor ACE2 probablemente influye en la elevada capacidad de infectar las células que tiene este virus.

Sin embargo, los análisis computacionales indican que ese dominio no es el mejor posible para unirse al receptor: parece que hay combinaciones aún más eficaces, lo que sugiere que el RBD ha surgido por un proceso de selección natural a lo largo de pases del virus entre personas o animales. Si fuera un producto manipulado por ingeniería genética para ser patógeno, lo habríamos hecho mejor.

La proteína S posee una secuencia de corte por furina: La otra particularidad de la proteína S del SARS-CoV-2 tiene que ver con el sitio de unión entre las dos subunidades, S1 y S2, de las que está formada. En el SARS-CoV-2, la proteína S tiene una secuencia entre esas subunidades que permite el corte por la enzima de la célula, la furina, y por otras proteasas. Eso determina la infectividad del virus y su margen de hospedadores, a qué células o animales puede infectar. Aunque algunos HCoV, como el HKU1, también tienen esa característica, el sitio de corte por furina no es muy frecuente en los coronavirus, y menos en los del grupo β , al que pertenece el SARS-CoV-2. Esta secuencia tan peculiar ¿podría ser fruto de la manipulación genética del virus? Si lo comparamos con lo que ocurre en el virus de la gripe, muy probablemente se haya generado también por selección natural.

En algunos virus de la gripe aviar se ha visto que, en situaciones de alta densidad de poblaciones de aves, se selecciona de forma natural este tipo de secuencias de corte en la hemaglutinina de la envoltura (similar a la proteína S del coronavirus). Esto hace que el virus se replique más rápido y sea más transmisible. Así es cómo algunos virus de gripe aviar poco patógenos se convierten en virus muy patóge-

nos. También se ha observado la adquisición de estos sitios de corte en la hemaglutinina después de pases repetidos del virus por cultivo celular o en los animales. Por lo tanto, esta nueva propiedad es fruto de la selección natural. Lo mismo ha podido ocurrir con el coronavirus.

Para ver las características de la proteína S de SARS-CoV-2 y de otros coronavirus relacionados, consulta la **figura 1** de Andersen y cols. (2020), donde se detalla de forma progresiva la secuencia de nucleótidos del genoma, la secuencia de aminoácidos de la proteína S con sus dos subunidades S1 y S2, el dominio de unión al receptor (RBD) y el sitio de corte por furina (*polybasic cleavage site*).

Los escenarios más probables:

Si el origen del genoma de SARS-CoV-2 fuera la ingeniería genética, muy probablemente se habrían empleado algunos sistemas genéticos ya presentes en otros β -CoV y los datos no demuestran nada de esto. Por el contrario, lo más probable es que estas dos características del virus sean fruto de la selección natural y para ello hay dos posibles escenarios: que se haya seleccionado en un animal antes de transferirse al ser humano, o bien que la selección haya ocurrido en el ser humano después de su transferencia desde un animal.

1. Selección en un animal antes de transferirse a los humanos: Desde el inicio, el origen de SARS-CoV-2 se ha relacionado con el mercado de animales vivos de Wuhan. Cuando se comparan los genomas de los CoV, el más parecido al SARS-CoV-2 es el aislado de un murciélago en Yunnan (China) en 2013, el genoma RaTG13 de *Rhinolophus affinis*, con más de un 96 % de identidad. Sin embargo, cuando se compara la zona del RBD de la proteína S, difieren significativamente. En otros estudios se han analizado muestras de varios pangolines (*Manis javanica*) que llegaron a China por contrabando entre 2017 y 2018, y han detectado coronavirus con una similitud entre el 85 y el 92 % con el SARS-CoV-2. Aunque el virus del murciélago sigue teniendo una homología a nivel del genoma mayor, la similitud entre el SARS-CoV-2 y los coronavirus del pangolín era especialmente alta en el RBD de la glucoproteína S, incluidos los seis aminoácidos característicos de esa zona en el SARS-CoV-2. Esto refuerza la idea de que la optimización de la proteína S para unirse al

receptor ACE2 humano es fruto de la selección natural y no de ingeniería genética ni de pases sucesivos del virus en un laboratorio.

Sin embargo, ni los coronavirus de murciélagos ni los de los pangolines tienen el sitio de corte de furina en la proteína S. Los coronavirus son muy frecuentes entre estos y otros animales, y es muy probable que todavía no hayamos dado con el precursor animal del SARS-CoV-2. No podemos descartar que se hayan producido mutaciones, inserciones y deleciones de forma natural en el gen S en algún otro animal, probablemente con alta densidad de población y con un receptor ACE2 similar al humano.

2. Selección en los humanos después de su transferencia desde un animal: Otra posibilidad es que el SARS-CoV-2 haya adquirido esas características mientras se transmitía de forma indetectable entre los humanos. Todos los genomas del SARS-CoV-2 secuenciado hasta ahora demuestran que tienen un origen clonal a partir de un ancestro común en Wuhan, muy probablemente a principios de noviembre de 2019. La presencia en los pangolines del mismo RBD en la proteína S sugiere que esa característica ya estaba en el virus antes de su salto a los humanos. Quizá, entonces, el sitio de corte por furina fue el que se seleccionó durante la transmisión entre humanos. Esto presupone que el virus estaba presente antes de noviembre de 2019 y que se transmitía entre nosotros de forma indetectable durante un tiempo. Por ahora no lo sabemos, pero sería muy interesante que fuéramos capaces de hacer estudios retrospectivos y comprobáramos si realmente el virus circulaba entre nosotros antes de su estallido en Wuhan a finales de 2019.

El hecho de que el SARS-CoV-2 entrara en los seres humanos a partir de un origen animal implica que la probabilidad de brotes en el futuro es muy alta, ya que virus similares siguen circulando en la población animal y podrían volver a saltar a los seres humanos.

Como vemos, las peculiares características del SARS-CoV-2 ya estaban en la naturaleza y no hay que imaginar experimentos de laboratorio para explicar su origen. Conocemos menos del 1 % de los virus que andan por ahí y más del 70 % de los nuevos virus emergentes proceden de los animales. Los virus son millones de millones de «individuos», que se multiplican a una velocidad enorme y con una frecuencia de mutación y recombinación extraordinaria: no es que muten, es que viven mutando. En ellos, la evolución va a cámara rápida. La naturaleza tiene suficientes recursos como para generar este y otros muchos virus.

3. El SARS-CoV-2 entre los animales: Otro dato interesante es que hay una gran cantidad de animales que son susceptibles a una infección experimental con el SARS-CoV-2, o bien lo han adquirido de forma natural. Entre los que se han podido infectar experimentalmente están los gatos, perros, hurones, visones, hámsteres, algunas especies de ratas y ratones, macacos, mono verde africano, musarañas, murciélagos frugívoros, mapaches, conejos de laboratorio, ganado bovino, etc. Por el contrario, no se ha conseguido infección experimental con ardillas, perros de la pradera, ratones domésticos y un tipo de murciélagos gigantes marrones. Los estudios con los ratones de laboratorio mostraron que, aunque no eran susceptibles a una infección experimental con la cepa ancestral del SARS-CoV-2, dos variantes que han surgido en humanos sí que dieron lugar a la replicación del virus en los pulmones. Se trata de un hallazgo importante, ya que demuestra que el margen de hospedadores del SARS-CoV-2 puede ampliarse conforme el virus vaya evolucionando y vayan surgiendo nuevas variantes.

Por otra parte, se han demostrado infecciones de SARS-CoV-2 adquiridas de forma natural en perros, gatos y hurones en los entornos domésticos; en tigres, leones, pumas y leopardos en las colecciones zoológicas; en los gorilas; y en las granjas de visón americano. De momento, las granjas de visones son la única prueba de mantenimiento de una infección adquirida naturalmente en una población animal y salto a los humanos.

¿Cabrían otras posibilidades?:

A pesar de todo lo que acabamos de decir de que lo más probable es que el SARS-CoV-2 tenga un origen natural, es verdad que hay dudas razonables sobre lo que se hacía y cómo se trabajaba en el Instituto de Virología de Wuhan.

China tardó ¡un año! (14 de enero de 2021) en permitir que un equipo internacional de la OMS visitara Wuhan para investigar el origen del virus. Su conclusión fue que «muy probablemente», el SARS-CoV-2 tuviera un origen animal, aunque no se sabe cuál. Desgraciadamente, fue el Gobierno chino el que

recogió los datos y las muestras, y recopiló toda la información, mientras que el equipo internacional solo pudo trabajar sobre esos datos e informes.

Por otra parte, se sabía que, desde antes de 2008, se venía experimentando con la manipulación genética de los coronavirus del SARS y del MERS, en lo que se denomina una «ganancia de función», para mejorar su capacidad de infección y transmisión. Desde 2014, el Gobierno estadounidense había establecido una moratoria a la financiación de este tipo de experimentos por su peligrosidad y un potencial pandémico.

En marzo de 2020, los máximos responsables del Instituto de Wuhan señalaron que ningún trabajador del mismo había dado positivo en los tests de detección del SARS-CoV-2. Pero, recientemente, se ha hecho público que al menos tres científicos del Instituto enfermaron con síntomas compatibles de COVID-19 un mes antes del anuncio oficial de la existencia de un nuevo coronavirus, por lo que sigue habiendo serias dudas sobre el nivel de bioseguridad del Instituto. En un informe de 2018 de técnicos del Departamento de Estado de EE. UU. para verificar la bioseguridad de las instalaciones del Instituto, se mostraba la preocupación por la falta de seguridad, puntos flacos en la gestión del laboratorio y falta de personal especializado, y describía que muchos de los trabajos no se hacían dentro de las instalaciones de nivel de seguridad BSL4.

CONCLUSIÓN:

Con los datos que tenemos en este momento, la hipótesis más probable es que el SARS-CoV-2, como el resto de CoV humanos, sea de origen natural, a partir de un reservorio natural de CoV de murciélagos y a través de alguna especie intermedia (todavía sin identificar) donde se fue adaptando al ser humano. La naturaleza tiene suficientes recursos para generar este y cualquier otro virus. Sin embargo, la tremenda opacidad y la falta de transparencia del gobierno chino hacen que no se pueda descartar como hipótesis, menos probable pero posible, un origen en el laboratorio. Solo una investigación transparente, objetiva, basada en datos, e independiente nos dirá la verdad.

Para saber más:

Andersen, K.G. y cols (2020) [The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 26:450-452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9](#)

Barh, D. y cols. (2020) [Natural selection versus creation: a review on the origin of SARS-COV-2. *Review Infez Med* 28\(3\):302-311.](#)

Becker M. M. y cols (2008) [Synthetic recombinant bat SARS-like coronavirus is infectious in cultured cells and in mice. *PNAS* 105\(50\):19944-19949. DOI: 10.1073/pnas.0808116105](#)

Bloom J. D. y cols (2021) [Investigate the origins of COVID-19. *Science* 372\(6543\):694. DOI: 10.1126/science.abj0016](#)

Latif, A. A. y cols. (2020) [Zoonotic origins and animal hosts of coronaviruses causing human disease pandemics: A review. *Review Onderstepoort J Vet Res* 87\(1\):e1-e9. doi: 10.4102/ojvr.v87i1.1895.](#)

Pérez-Sancho y cols. (2020) [Coronavirus: el salto interespecie como mecanismo de diseminación. *Veterinaria* 94:14-24](#)

Yan Y. y cols. (2020) [Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. R. Yan y cols. *Science* 367\(6485\):1444-1448. DOI: 10.1126/science.abb2762](#)

Ye, Z-W y cols. (2020) [Zoonotic origins of human coronaviruses. *Review Int J Biol Sci* 16\(10\):1686-1697. doi: 10.7150/ijbs.45472.](#)

[TWiV 762: SARS-CoV-2 origins with Robert Garry \(30 de mayo de 2021\).](#)

LOS MICRORNA EN LOS HUMANOS: ¿QUÉ SON Y CÓMO INTERVIENEN EN NUESTRA SALUD?

por OLIVER CUEVAS CORRAL

ALUMNO DE 2º CURSO DEL GRADO EN BIOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

OLIVERCUEVAS@UMA.ES

RESUMEN: Los microRNA (miRNA) son secuencias cortas de RNA, de unos 22 nucleótidos, implicadas en la regulación de la expresión génica mediante su unión a RNA mensajeros por complementariedad de bases. Por lo general, ejercen su función silenciando la expresión de genes diana al impedir la traducción de los mensajeros o promoviendo su degradación. Tienen un papel fundamental en nuestra salud y ciertos desequilibrios en los niveles de expresión de miRNA pueden dar lugar a enfermedades relacionadas con la expresión anómala de genes, como el cáncer, las enfermedades neurológicas o ciertos desórdenes autoinmunes. Por ello, la elaboración de perfiles de miRNA permite diagnosticar estas enfermedades y puede que en un futuro se desarrollen terapias génicas basadas en miRNA destinadas a tratar diversas enfermedades de origen genético.

ABSTRACT: MicroRNAs (miRNAs) are short RNA sequences of approximately 22 nucleotides involved in gene expression regulation binding to messenger RNAs by base complementarity. They generally exert their function by silencing the expression of target genes by preventing the translation of messengers or promoting their degradation. They play a key role in our health and certain imbalances in miRNA expression levels can lead to pathologies related to abnormal gene expression, such as cancer, neurological diseases or autoimmune disorders. Therefore, miRNA profiling allows these diseases to be diagnosed and miRNA-based gene therapies may be developed in the future to treat a variety of gene-based diseases.

Palabras clave: miRNA, enfermedades, terapia génica, diagnóstico.

Enviado: 14/04/2021

Keywords: miRNA, diseases, gene therapy, diagnosis.

Aceptado: 02/06/2021

Introducción

Los ácidos nucleicos son uno de los principales tipos de biomoléculas cuya función esencial es el almacenamiento de la información genética, siendo indispensables para que pueda desarrollarse la vida. Los ácidos nucleicos pueden ser de dos tipos: DNA (ácido desoxirribonucleico) y RNA (ácido ribonucleico).

El RNA se sintetiza a partir del DNA por las RNA polimerasas en un proceso conocido como transcripción. En eucariotas, existen tres tipos de RNA polimerasas (RNAP): la RNAP I, que transcribe los RNA ribosómicos (menos el 5S); la RNAP II, que transcribe los RNA mensajeros, microRNA o RNA del nucleolo; y la RNAP III, que transcribe los RNA transferentes y el RNA ribosomal 5S^[1]. Los RNA transcritos, además de contener y expresar la información genética, pueden llevar a cabo muchas más funciones, por lo que diferenciamos dos tipos principales de RNA:

- **RNA codificante:** tiene la información necesaria para sintetizar una proteína y que por tanto puede ser traducido, como el RNA mensajero.
- **RNA no codificante:** no se traduce en proteínas. Puede ser de tipos muy diversos y realizar diferentes funciones, como las ribozimas (catalizan reacciones), el RNA transferente (transporta aminoácidos) o el RNA ribosómico (que constituye las subunidades del ribosoma junto a las proteínas ribosómicas). Estos dos últimos tipos de RNA constituyen de hecho la gran mayoría del RNA presente en células eucariotas en condiciones normales (un 15 y un 80 %, respectivamente)^[2].

Dentro de los RNA no codificantes existen los microRNA (miRNA), que pertenecen al grupo de los RNA pequeños no codificantes (*sncRNAs* o *small non-coding RNAs*), una clase de RNA con una longitud menor de 200 nucleótidos y que regulan la expresión génica^[3]. Dentro de los RNA no codificantes también se incluyen los RNA largos no codificantes (*lncRNAs* o *long non-coding RNAs*) con una longi-

tud mayor de 200 nucleótidos^[3]. Específicamente, el tamaño de los miRNA en células animales suele oscilar entre los 19-25 nucleótidos^[4]. En los seres humanos, la mayoría presentan un tamaño de 22 nucleótidos^[5]. Por otro lado, en organismos vegetales los miRNA suelen presentar un tamaño mayor, de unos 20-35 nucleótidos^[6]. Los miRNA resultantes del proceso de transcripción pueden someterse a un procesamiento post-transcripcional que les confiere una estructura secundaria concreta, con formación de bucles y *overhangs* (secuencias de bases nitrogenadas que quedan sin aparear), que serán esenciales para su posterior maduración y reconocimiento por enzimas^[7].

Los miRNA son secuencias de RNA capaces de regular la expresión génica, principalmente mediante silenciamiento post-transcripcional (aunque también hay excepciones en las que los miRNA pueden activar la transcripción de ciertos genes)^[8]. Así, los miRNA pueden regular la expresión de hasta el 60% de los genes en los humanos^[9]. Se conocen alrededor de unos 1800 miRNA en los humanos^[10], los cuales llevan a cabo su función mediante la unión a RNA mensajeros diana por complementariedad de bases, lo que provoca su represión traduccional o su degradación^[11].

Biosíntesis de miRNA

El proceso de síntesis de los miRNA tiene lugar mediante una serie de pasos que transcurren tanto en el núcleo como en el citosol, y que dan como resultado final la formación de un complejo miRISC, constituido por un miRNA asociado a una proteína llamada argonauta (AGO1) (figura 1)^[11,12]. Existen dos tipos de rutas de biosíntesis de miRNA: las canónicas, que son las más habituales, y las no canónicas.

En las rutas canónicas ocurre en primer lugar la transcripción de las secuencias de DNA que codifican para miRNA por la RNA-polimerasa II o III. El transcrito inicial recibe el nombre de pri-miRNA. Las secuencias que se transcriben a miRNA pueden encontrarse formando grupos, que constituyen una unidad transcripcional^[13] y que por tanto dan lugar a transcritos formados por varios pri-miRNA adyacentes, conocidos como *miRNA clusters*. El pri-miRNA posee una estructura secundaria formadora de bucles, dentro de los cuales se encuentra la secuencia del miRNA maduro. Uno de estos bucles forma un *stem loop* terminal grande, de unos 35 nucleótidos, y hay otros bucles apicales más pequeños situados cerca de la secuencia protuberante (*overhang*) con bases no apareadas, de un tamaño de entre 3 y 23

nucleótidos^[14] (figura 2). El pri-miRNA sufrirá modificaciones post-transcripcionales típicas de eucariotas, como la adición de la cola poli-A y la *cap* de m⁷G. Después, será procesado en el núcleo por un complejo microprocesador constituido por una proteína llamada DGCR8, que reconoce una secuencia consenso del pri-miRNA: GGAC, y Drosha, una ribonucleasa de tipo III que reconoce RNA bicatenario^[15]. Esta proteína es capaz de reconocer los bucles apicales que se forman en la región central del pri-miRNA, uniéndose a él y haciendo un corte, dejando así un *overhang* de solo 2-3 nucleótidos y privando a la secuencia de la cola de poli-A. De esta manera, se transforma el pri-miRNA en un precursor del miRNA (pre-miRNA) que es exportado del núcleo a través del sistema de transporte RanGTP/RanGDP. En el citosol, el pre-miRNA sufre la acción de otra ribonucleasa III, llamada *dicer*, que corta el *stem loop* grande terminal que forma el pre-miRNA, dando lugar a un dúplex de miRNA maduro. Este miRNA bicatenario está constituido por una hebra que constituirá el miRNA definitivo, y otra que será desechada y degradada, llamada hebra pasajera. Una proteína, llamada argonauta 2 (AGO2) es capaz de unirse al miRNA bicatenario, y deshacerse de la hebra pasajera. Se hipotetiza que la «elección» de una hebra u otra depende de varios factores, como el tipo o contexto celular o la estabilidad termodinámica del extremo 5' del dúplex de miRNA. La hebra pasajera puede ser liberada al citosol y ser degradada por RNasas o bien por la propia AGO2, que posee actividad endonucleasa. Finalmente, se obtiene un complejo constituido por el miRNA y la proteína argonauta 1 (AGO1)^[16], conocido con el nombre de complejo miRISC, el cual se encarga de regular post-transcripcionalmente la expresión de diversos genes mediante su silenciamiento^[17]. La razón principal por la que estos miRNA se sintetizan por la ruta canónica es debido principalmente a que poseen bucles apicales que deben ser procesados por la proteína *drosha*, a diferencia de aquellos que se sintetizan por las rutas no canónicas^[18].

Las rutas de biosíntesis de miRNA no canónicas se dividen en 2 subtipos^[19]: 1) independiente de proteína *dicer* y 2) independiente de complejo DGCR8/*drosha*, que engloba también la síntesis de mirtrones, un tipo de miRNA localizado en los intrones de RNA mensajeros^[20] (figura 1). En el caso de la ruta independiente de *dicer*, se parte de un shRNA (*short hairpin RNA*), una molécula de RNA que forma un pequeño bucle (*loop*) sintetizada artificialmente con el fin de regular la expresión de diversos genes de forma eficaz y estable en el tiempo^[21]. Su longitud no es suficiente para que sea reconocido

por la ribonucleasa *dicer*, por lo que solo sufre corte por parte del complejo microprocesador del núcleo, constituido por las proteínas DGCR8 y *drosha*. En la ruta independiente de complejo microprocesador DGCR8/*drosha*, se parte de un pre-miRNA con una *cap* de 7-metilguanosa (m^7G) en su extremo 5' y sin poli-A que no pasa a través del complejo microprocesador del núcleo. Los miRNA sintetizados a través de esta ruta tienen casi siempre como hebra pasajera a la 5p, es decir, aquella generada a partir del extremo 5' del pri-miRNA, ya que al poseer m^7G en el

extremo 5' (como la mayoría de mRNA en eucariotas) se dificulta la carga de esta hebra en la proteína AGO2 para formar el complejo RISC^[12]. Se piensa que las rutas no canónicas, aunque no supongan el mecanismo principal de síntesis de miRNA, pueden ser útiles en el caso de que se produzcan deleciones de alguna de las enzimas implicadas en las rutas canónicas, como *drosha* o DGCR8^[22], ya que en las rutas no canónicas no es necesaria la presencia de ambas proteínas de forma simultánea.

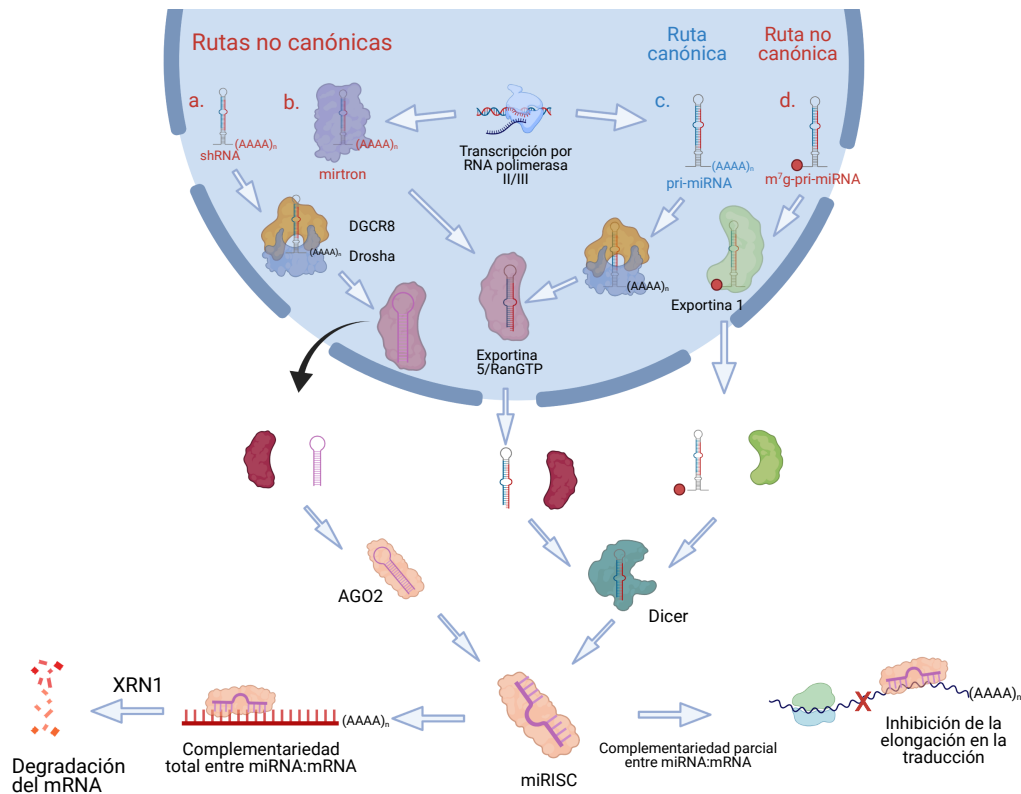


figura 1. Rutas de biosíntesis canónica (c) y no canónicas (a, b y d) de microRNA. En el extremo izquierdo, se representa dos de las rutas de biosíntesis no canónicas: la independiente de *dicer* (a), y la síntesis de mirtrones (b) (independiente de *drosha*/DGCR8). La síntesis canónica de miRNA se representa en la parte derecha (c) junto al otro tipo de ruta no canónica, la síntesis independiente de *drosha* (d), en el extremo derecho. Creado con [biorender.com](https://www.biorender.com). Esquema modificado de: O'Brien, J. et al. (2018)^[10] Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 9, Issue AUG). <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>

Mecanismo de acción de los miRNA

Los miRNA maduros ejercen su función en el citosol uniéndose normalmente a la región 3'-UTR (*3'-untranslated region*) del mensajero diana, impidiendo así la expresión génica. Para que tenga lugar esta unión, hay una serie de nucleótidos del miRNA que son esenciales, localizados cerca de su extremo 5', en las posiciones 2-8 (a esta región se la conoce como semilla o *seed*)^[9]. De hecho, la mayor parte de uniones entre la región *seed* y la 3'-UTR del mensajero diana tienen casi siempre una complementariedad de

bases del 100 %, mientras que el resto de la secuencia del miRNA casi nunca es complementaria al mRNA.

Si la complementariedad de bases entre toda la secuencia del miRNA y el mRNA es total, el complejo adquiere una conformación en la cual la proteína AGO1 ejerce su actividad endonucleasa, degradando el mensajero. Si la complementariedad de bases es solo parcial, se lleva a cabo una represión traducional por parte del complejo RISC, impidiendo la elongación durante el proceso de traducción del mRNA por impedimento espacial, y haciendo así que no se exprese la proteína codificada por el mensajero diana^[21].

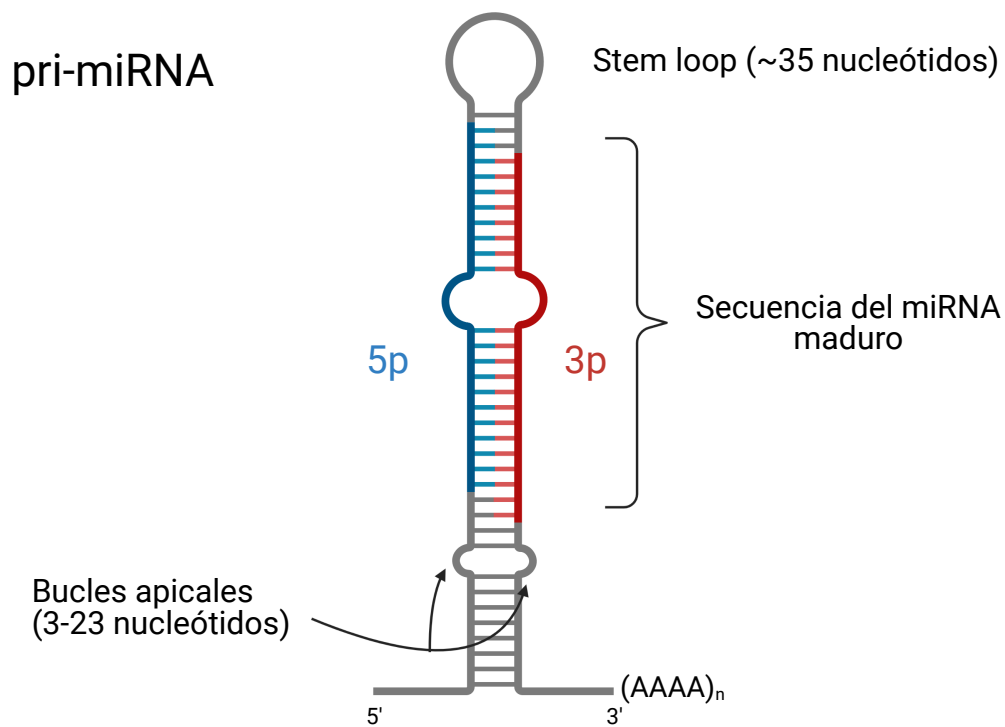


figura 2. Estructura secundaria del *pri*-miRNA. El *pri*-miRNA es el transcrito inicial de las secuencias de DNA que codifican para miRNA. Adquiere una conformación espacial en la que aparecen varios bucles, entre ellos el bucle grande terminal o *stem loop* (en la parte superior), que será reconocido por la ribonucleasa *dicer*, y un par de bucles de menor tamaño situados en posición apical (en la mitad inferior de la figura), que serán reconocidos por *drosha*. Dentro de la secuencia que dará lugar al miRNA maduro, vemos la hebra 5p (en azul), que está más próxima al extremo 5' del *pri*-miRNA, y la 3p (en rojo), que se encuentra más cercana al extremo 3' (con la cola poli-A). Creado con biorender.com

En los últimos años, se ha observado que los miRNA también pueden actuar dentro del núcleo, formando complejos RISC que se cree que difieren ligeramente de los citoplasmáticos en su composición y en la afinidad de unión de sus componentes^[23]. Los complejos RISC nucleares pueden regular la transcripción, el ajuste (*splicing*) alternativo o la expresión de RNA ribosómicos en el nucleolo (figura 3)^[8]. Los miRNA del núcleo son capaces de regular el *splicing* alternativo silenciando genes que codifican para proteínas implicadas en el proceso de corte y empalme de los mensajeros inmaduros, como las proteínas CELF o las CUG-*binding proteins*^[24]. Además, también puede darse la misma regulación modulando la expresión de los genes que codifican las proteínas implicadas en la síntesis de los miRNA. Los miRNA nucleares pueden asimismo regular la expresión de otros RNA reguladores de la expresión génica, los

RNA largos no codificantes (lncRNAs), que llevan a cabo su función a través de mecanismos epigenéticos como la remodelación de la cromatina^[25], estableciéndose así una conexión entre la regulación de la expresión génica por miRNA y la epigenética. Los lncRNA regulan además la expresión de los miRNA uniéndose a ellos por complementariedad de bases, actuando como «esponjas» de miRNA e impidiendo la expresión de los mismos^[26]. Otro ejemplo de regulación miRNA-lncRNA es el de la familia de los miRNA-29, cuyos miembros son capaces de silenciar genes que dan lugar a DNA metiltransferasas (unas enzimas que añaden grupos metilo a las bases de DNA), uniéndose a sus mensajeros. Al no expresarse las DNA metiltransferasas, no se produce la metilación de los promotores de genes que codifican para lncRNA, permitiéndose así la expresión de los mismos^[27].

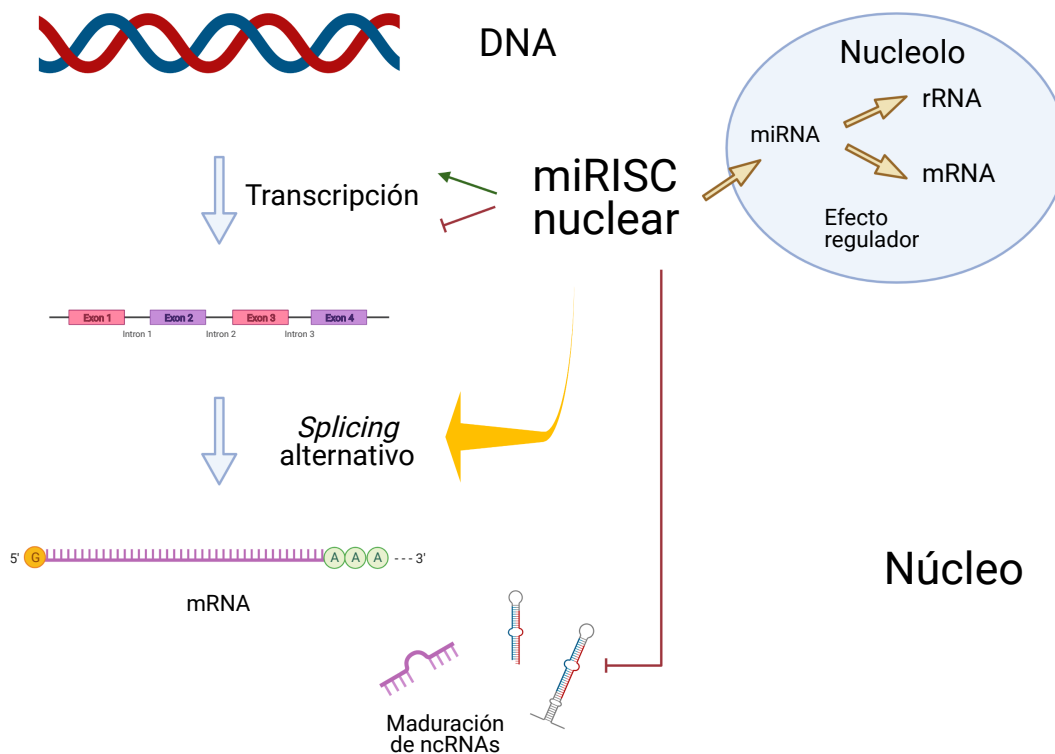


figura 3. Función de los miRNA en el núcleo. Los miRNA pueden ejercer una función activadora o represora de la transcripción de diversos genes, regular el *splicing* alternativo de transcritos o incluso inhibir la maduración de otros RNA no codificantes reguladores de la expresión génica. También se pueden almacenar en el nucleolo, donde llevan a cabo su función regulando la expresión de RNA ribosómicos o de diversos mRNA. Creado con [biorender.com](https://www.biorender.com). Esquema modificado de: Catalanotto, C. et al. (2016)^[7] MicroRNA in control of gene expression: An overview of nuclear functions. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 17, Issue 10). <https://doi.org/10.3390/ijms17101712>

miRNA circulantes y su relación con enfermedades humanas

Una aproximación muy interesante para el diagnóstico de ciertas enfermedades genéticas humanas es el estudio de los miRNA circulantes en fluidos corporales. Se sabe que algunos miRNA pueden ser secretados al medio extracelular en contextos patológicos y que además son bastante estables^[28] gracias a una serie de mecanismos que los protegen de las numerosas RNAsas del plasma sanguíneo, que, aunque su presencia sea necesaria para la defensa ante patógenos o tumores^[29], pueden igualmente degradar los miRNA.

Hay dos tipos principales de miRNA circulantes: los asociados a vesículas, y los no asociados a vesículas^[30]. Los primeros suelen ir empaquetados en vesículas de exocitosis (como su propio nombre indica) llamadas exosomas, o también en microvesículas. Los que no van asociados a vesículas suelen ir unidos a proteínas, como la ya mencionada AGO2, o las proteínas GW182, NPM1, y la lipoproteína de alta densidad (HDL), formando así complejos de ribonucleoproteínas que evitan la degradación del miRNA, como se ha demostrado en varios experimentos^[31].

El proceso de secreción extracelular de miRNA está controlado y se piensa que éstos pueden actuar como mensajeros químicos entre células del sistema inmune o circulatorio^[32]. Además, la endocitosis de miRNA circulantes por parte de las células se suele producir a través de balsas lipídicas, caveolas o regiones de membrana plasmática revestidas por clatrina, lo cual refleja que se trata de un proceso muy regulado^[33]. A pesar de que el estudio de los miRNA se centra sobre todo en cómo estos promueven el silenciamiento génico, se ha visto que también pueden promover la activación de la traducción en células quiescentes^[34] o en situaciones de falta de nutrientes, como por ejemplo cuando hay una baja disponibilidad de aminoácidos [35]. En este caso, los miRNA se unen a mensajeros de genes que codifican para proteínas ribosómicas, promoviendo así su expresión^[35].

Se ha confirmado que los miRNA tienen un papel fundamental en la aparición de enfermedades como el cáncer, en el cual se producen déficits o sobreexpresión de determinados miRNA^[36]. En el caso de la sobreexpresión, los miRNA podrían actuar como oncogenes^[37] a través de la regulación de la expresión de genes implicados en el control del ciclo celular, la diferenciación o la apoptosis. Las células endoteliales, que tienen un papel muy importante en la disemina-

ción de tumores por el mecanismo de la angiogénesis, también presentan perfiles de miRNA alterados durante procesos patológicos^[38], en los que se observa una subida en los niveles de algunos miRNA.

Los perfiles de ciertos miRNA también se ven alterados en desórdenes autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, en el cual se produce una bajada de los niveles de uno de los miRNA más estudiados en la literatura científica, el miR-146a^[39].

Hay dos tipos de miRNA muy importantes que actúan en conjunto durante la regulación de la respuesta inflamatoria: el miR-146a y el miR-155^[40,41]. El miR-155 actúa al inicio de la respuesta inflamatoria, ya que su expresión tiene como consecuencia la transcripción de genes implicados en la producción de citoquinas durante procesos de estrés celular o infección por patógenos, mientras que el miR-146a se expresa durante las fases finales del proceso inflamatorio, actuando como regulador negativo del mismo y evitando una respuesta inmune exacerbada^[42]. Se ha demostrado que algunos polimorfismos están asociados a la desregulación de estos dos miRNA, dando lugar a procesos neuroinflamatorios crónicos o enfermedades como la esclerosis múltiple^[43], por lo que su uso terapéutico puede ser de gran interés en el futuro^[40]. En concreto, el uso del miR-146a como agente terapéutico podría ser útil para frenar o revertir algunas enfermedades neurológicas relacionadas con procesos inflamatorios patológicos^[40].

Además, la previamente mencionada familia de miRNA-29 es una de las más estudiadas, y se sabe que este tipo de miRNA interviene en la expresión de diversos factores de transcripción, en la respuesta inmune y en la supresión de tumores^[44], por lo que un mayor conocimiento de su funcionamiento podría servir para diseñar nuevos fármacos contra ciertos tipos de cáncer o enfermedades autoinmunes.

La importancia de los miRNA no se limita sólo a estos casos, ya que también se ha demostrado que la expresión de ciertos miRNA es fundamental durante el desarrollo del cerebro y la neurogénesis^[45], por lo que ciertos desórdenes que aparecen a lo largo de la infancia, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) podrían estar vinculados a alteraciones en los niveles de ciertos miRNA^[46], como los miR-18a-5p, miR-22-3p, miR-24-3p o miR-155-5p, lo que podría alterar la plasticidad sináptica y el neurodesarrollo a nivel molecular.

La detección de los niveles de miRNA en muestras de pacientes se puede realizar mediante el uso de tecnologías de secuenciación, *Next-Generation Sequencing* (NGS), como el RNA-seq. La interpretación y análisis de los datos obtenidos pueden llevarse a cabo mediante herramientas computacionales como

miRSeq, que permite elaborar perfiles de miRNA en cualquier especie animal^[47] combinando datos de secuenciación con información de secuencias de miRNA almacenadas en bases de datos como miR-Base^[48]. Las lecturas generadas durante el proceso de secuenciación se alinean con las secuencias de miRNA presentes en la base de datos para determinar cuáles se están expresando y en qué niveles. Este procedimiento permite utilizar los miRNA como biomarcadores de enfermedades, como aquellas relacionadas con desequilibrios en la regulación de la expresión génica, incluyendo diversos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares y autoinmunes, entre otras^[49].

Además, en estos últimos años se está empezando a desarrollar terapia génica basada en RNA interferente (como es el miRNA) y existen fármacos en fase experimental e incluso ya aprobados que tienen como diana terapéutica a distintos RNA mensajeros. Un buen ejemplo es Patisiran^[50], el primer fármaco basado en RNA interferente aprobado por la FDA en 2018, que hace de análogo de miRNA y cuyo RNA diana es el mensajero del gen que codifica la transtiretina, una proteína que está mutada en pacientes que padecen de amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina. El silenciamiento de este gen es beneficioso para los pacientes de esta enfermedad, ya que reduce los niveles de unas fibrillas amiloides que se forman en los tejidos debido a agregados de transtiretina mal plegada por la mutación de este gen^[51]. También existen otros tratamientos que no se basan en análogos de miRNA (o *miRNA-mimics* en inglés), sino que tienen como diana a los propios miRNA, a los cuales se unen impidiendo su función (en este caso, hablamos de inhibidores de miRNA o *antagomirs*). Dentro de este grupo, destaca Miravirsin, un oligonucleótido antisentido de 15 nucleótidos complementario al miR-122 humano, el miRNA más abundante en el tejido hepático^[52]. La expresión del miR-122 es esencial para que el virus de la hepatitis C (*HCV*) sea capaz de infectar a los hepatocitos, por lo que se están llevando a cabo ensayos clínicos con *Miravirsin* como fármaco contra el *HCV*, que actualmente se encuentra en fase 2 de desarrollo^[53]. Uno de los mayores retos en el desarrollo de terapias basadas en *miRNA-mimics/antagomirs* es la forma de administración de estos fármacos, que hoy en día se realiza principalmente por inyección intravenosa o subcutánea^[54], lo cual requiere de personal sanitario cualificado. Además, se debe asegurar que el fármaco actúe sobre los tejidos que lo requieran y que sean lo más específicos posible al actuar sobre los RNA celulares sin alterar otros RNA no diana. Para abordar estos problemas, se están desarrollando nuevos

sistemas de *delivery* o vehiculización de estos medicamentos, como pueden ser el uso de nanopartículas lipídicas o vectores virales (virus modificados que se pueden utilizar para transportar ácidos nucleicos hasta las células)^[55] con el fin de facilitar la administración del fármaco en un tejido específico, evitar su degradación en el torrente sanguíneo y evitar que posean una inmunogenicidad excesiva (es decir, que puedan causar reacciones inmunes severas que tengan efectos dañinos para el organismo).

Conclusión

Los miRNA son moléculas implicadas en el mecanismo de regulación de la expresión génica, complementario a otros como pueden ser la actividad de factores de transcripción, la estabilización y procesamiento de los mensajeros o la regulación epigenética.

Un mayor conocimiento sobre los miRNA, la alteración de sus niveles de expresión y su asociación con diversas enfermedades puede mejorar la comprensión de los procesos moleculares implicados en la regulación de la expresión génica en determinados contextos, como desequilibrios en el balance de los miRNA que den lugar a alteraciones fenotípicas. Del mismo modo, se pueden encontrar aplicaciones muy interesantes de los miRNA en terapia génica, como el uso de RNA de interferencia o *antagomirs*, que actúan sobre los RNA celulares. Todo esto puede suponer un avance en el tratamiento de enfermedades que actualmente no tienen cura o para mejorar el pronóstico de las mismas.

Referencias

- [1] Greber, B. J. y Nogales, E. The Structures of Eukaryotic Transcription Pre-initiation Complexes and Their Functional Implications. *Subcellular Biochemistry* (Vol. 93, pp. 143–192), 2019.
- [2] Wu, J. y otros. Ribogenomics: The Science and Knowledge of RNA. *Genomics, Proteomics and Bioinformatics*, 12(2), 57–63, 2014.
- [3] Li, C. y Chen, Y. Small and Long Non-Coding RNAs: Novel Targets in Perspective Cancer Therapy. *Current Genomics*, 16(5), 2015.
- [4] Lu TX y Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol.* 141(4):1202-1207, 2018.
- [5] Matsuyama, H. y Suzuki, H. I. Systems and synthetic microRNA biology: From biogenesis to disease pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 1), 2020.
- [6] Wang, J. y otros. Plant microRNAs: Biogenesis, homeostasis, and degradation. *Frontiers in Plant Science* (Vol. 10), 2019.
- [7] Hussain, M. U. Micro-RNAs (miRNAs): Genomic organization, biogenesis and mode of action. *Cell and Tissue Research* (Vol. 349, Issue 2), 2012.
- [8] Catalanotto, C. y otros. MicroRNA in control of gene expression: An overview of nuclear functions. *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 17, Issue 10), 2016.
- [9] Shu, J. y otros. Dynamic and modularized MicroRNA regulation and its implication in human cancers. *Scientific Reports*, 7(1), 2017.
- [10] Kozomara, A. y Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Research*, 42, 2013.
- [11] Gebert, L. F. R. y MacRae, I. J. Regulation of microRNA function in animals. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 20, Issue 1), 2019.
- [12] O'Brien, J. y otros. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 9, Issue AUG), 2018.
- [13] Lai, X. y Vera, J.. MicroRNA Clusters. *Encyclopedia of Systems Biology* (pp. 1310–1314), 2013.
- [14] Adams, L. Non-coding RNA: Pri-miRNA processing: Structure is key. *Nature Reviews Genetics* (Vol. 18, Issue 3), 2017.
- [15] Kwon, S. C. y otros. Structure of Human DROSHA. *Cell*, 164(1–2), 81–90, 2016.
- [16] Miyoshi, K. y otros. Characterization of the miRNA-RISC loading complex and miRNA-RISC formed in the Drosophila miRNA pathway. *RNA*, 15(7), 1282–1291, 2009.
- [17] Fabian, M. R. y Sonenberg, N. The mechanics of miRNA-mediated gene silencing: A look under the hood of miRISC. *Nature Structural and Molecular Biology* (Vol. 19, Issue 6, pp. 586–593), 2012.
- [18] Abdelfattah, A. M. y otros. Update on non-canonical microRNAs. *Biomolecular Concepts* (Vol. 5, Issue 4, pp. 275–287), 2014.
- [19] Stavast, C. J. y Erkeland, S. J. The Non-Canonical Aspects of MicroRNAs: Many Roads to Gene Regulation. *Cells* (Vol. 8, Issue 11), 2019.
- [20] Da Fonseca, B. H. R. y otros. MirtronDB: A mirtron knowledge base. *Bioinformatics*, 35(19), 3873–3874, 2019.
- [21] Tsujiuchi, T. y otros. RNA Interference Therapeutics for Tumor Therapy: Promising Work in Progress. *Gene Therapy of Cancer: Translational Approaches from Preclinical Studies to Clinical Implementation: Third Edition* (pp. 393–408), 2013.
- [22] Jo, M. H. y otros. Human Argonaute 2 Has Diverse Reaction Pathways on Target RNAs. *Molecular Cell*, 59(1), 2015.
- [23] Gagnon, K. T. y otros. RNAi factors are present and active in human cell nuclei. *Cell Reports*, 6(1), 211–221, 2014.
- [24] Kucherenko, M. M. y Shcherbata, H. R. miRNA targeting and alternative splicing in the stress response - Events hosted by membrane-less compartments. *Journal of Cell Science* (Vol. 131, Issue 4), 2018.
- [25] Liang, H. y otros. Nuclear microRNAs and their unconventional role in regulating non-coding RNAs. *Protein and Cell* (Vol. 4, Issue 5), 2013.
- [26] Huang, Y. The novel regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in cardiovascular diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* (Vol. 22, Issue 12, pp. 5768–5775), 2018.
- [27] Braconi, C. y otros. MicroRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer. *Oncogene*, 30(47), 4750–4756, 2011.

- [28] Glinge, C. y otros. Stability of circulating blood-based microRNAs-Pre-Analytic methodological considerations. *PLoS ONE*, 12(2), 2017.
- [29] Boix, E. y otros. Editorial: Role of Ribonucleases in Immune Response Regulation During Infection and Cancer. *Frontiers in Immunology* (Vol. 11), 2020.
- [30] Cui, M. y otros. Circulating MicroRNAs in Cancer: Potential and Challenge. *Frontiers in Genetics*, 10, 2019.
- [31] Montani, F. y Bianchi, F. Circulating Cancer Biomarkers: The Macro-revolution of the Micro-RNA. *EBioMedicine* (Vol. 5), 2016.
- [32] Zhu, J. J. y otros. VAMP3 and SNAP23 mediate the disturbed flow-induced endothelial microRNA secretion and smooth muscle hyperplasia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(31), 2017.
- [33] Tian, T. y otros. Exosome uptake through clathrin-mediated endocytosis and macropinocytosis and mediating miR-21 delivery. *Journal of Biological Chemistry*, 289(32), 2014.
- [34] Truesdell, S. S. y otros. MicroRNA-mediated mRNA translation activation in quiescent cells and oocytes involves recruitment of a nuclear microRNP. *Scientific Reports*, 2, 2012.
- [35] Chen, B. y otros. Roles of microRNA on cancer cell metabolism. *Journal of Translational Medicine* (Vol. 10, Issue 1), 2012.
- [36] Costa, C. y otros. MicroRNAs alteration as early biomarkers for cancer and neurodegenerative diseases: New challenges in pesticides exposure. *Toxicology Reports*, 7, 759–767, 2020.
- [37] Syeda, Z. A. y otros. Regulatory mechanism of microrna expression in cancer. *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 5), 2020.
- [38] Tiwari, A. y otros. MicroRNA Key to Angiogenesis Regulation: MiRNA Biology and Therapy. *Current Cancer Drug Targets*, 18(3), 266–277, 2017.
- [39] Fan, Y., Ji, Y. y otros. Relationship of miRNA-146a to systemic lupus erythematosus: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*, 99(40), e22444, 2020.
- [40] Fan, W. y otros. MicroRNA-146a Is a Wide-Reaching Neuro-inflammatory Regulator and Potential Treatment Target in Neurological Diseases. *Frontiers in Molecular Neuroscience* (Vol. 13), 2020.
- [41] Mahesh, G. y Biswas, R. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation. *Journal of Interferon and Cytokine Research* (Vol. 39, Issue 6, pp. 321–330), 2019.
- [42] Javidan, A. y otros. miR-146a Deficiency Accelerates Hepatic Inflammation Without Influencing Diet-induced Obesity in Mice. *Scientific Reports*, 9(1), 2019.
- [43] Maciak, K. y otros. Mir-155 as an important regulator of multiple sclerosis pathogenesis. A review. *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 9), 2021.
- [44] Schmitt, M. J. y otros. MiRNA-29: A microRNA Family with Tumor-Suppressing and Immune-Modulating Properties. *Current Molecular Medicine*, 13(4), 572–585, 2013.
- [45] Wang, Z. y otros. Inhibition of miRNA-27b enhances neurogenesis via AMPK activation in a mouse ischemic stroke model. *FEBS Open Bio*, 9(5), 859–869, 2019.
- [46] Srivastav, S. y otros. Emerging role of miRNA in attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* (Vol. 10, Issue 1, pp. 49–63), 2018.
- [47] Pan, C. T. y otros. MiRSeq: A user-friendly standalone toolkit for sequencing quality evaluation and miRNA profiling. *BioMed Research International*, 2014.
- [48] Kozomara, A. y otros. MiRBase: From microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D155–D162, 2019.
- [49] Pereira-da-Silva, T. y otros. Circulating microRNA profiles in different arterial territories of stable atherosclerotic disease: a systematic review. *American Journal of Cardiovascular Disease*, 8(1), 2018.
- [50] Hanna, J. y otros. The potential for microRNA therapeutics and clinical research. *Frontiers in Genetics* (Vol. 10, Issue MAY), 2019.
- [51] Yang, J. Patisiran for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12(2), 95–99, 2019.
- [52] Momen-Heravi, F. y Bala, S. The miRNA and Extracellular Vesicles in Alcoholic Liver Disease. *Molecular Aspects of Alcohol and Nutrition: A Volume in the Molecular Nutrition Series* (pp. 275–286), 2016.
- [53] Bonneau, E. y otros. How close are miRNAs from clinical practice? A perspective on the diagnostic and therapeutic market. *Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (Vol. 30, Issue 2), 2019.
- [54] Chakraborty, C. y otros. Therapeutic advances of miRNAs: A preclinical and clinical update. *Journal of Advanced Research* (Vol. 28, pp. 127–138), 2021.
- [55] Ramaiah, M. J. Functions and epigenetic aspects of miR-15/16: Possible future cancer therapeutics. *Gene Reports* (Vol. 12, pp. 149–164), 2018.

APLICACIONES MÓVILES PARA LA OBSERVACIÓN ORNITOLÓGICA

por RAMÓN MUÑOZ-CHÁPULI

CATEDRÁTICO DE BIOLOGÍA ANIMAL, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

CHAPULI@UMA.ES

Entre los lectores de Encuentros en la Biología seguro que hay muchos aficionados a la observación ornitológica, el popular «*Birdwatching*» de los británicos. Otros, sin practicar habitualmente esta sana actividad, tal vez querrían saber más sobre las aves que ven o escuchan durante sus paseos urbanos o campestres. Para todos los interesados de una forma u otra vamos a comentar aquí cinco aplicaciones móviles que pueden ayudar a conocer mejor las aves de nuestro entorno. Todas ellas son gratuitas y pueden descargarse libremente de las plataformas de distribución de aplicaciones móviles.

Aves de España

Lo primero que necesita el observador de aves, junto a unos prismáticos, es una buena guía. Y para nuestro país, no podemos llevar en nuestro móvil una guía mejor que *Aves de España*. Esta aplicación ha sido desarrollada por la Sociedad Española de Ornitología (SEO/*BirdLife*) con el patrocinio de la Fundación BBVA. La guía incluye información sobre 563 especies de aves, 363 de las cuales son habituales en el territorio español, y otras 200 pueden observarse ocasionalmente o han sido citadas en al menos una ocasión. La información de las especies habituales es muy completa (figura 1) e incluye descripciones detalladas, mapas de distribución, vídeos, fotografías y grabaciones de los cantos. Además de esto, se recogen 25 itinerarios especialmente recomendables para la observación de aves.

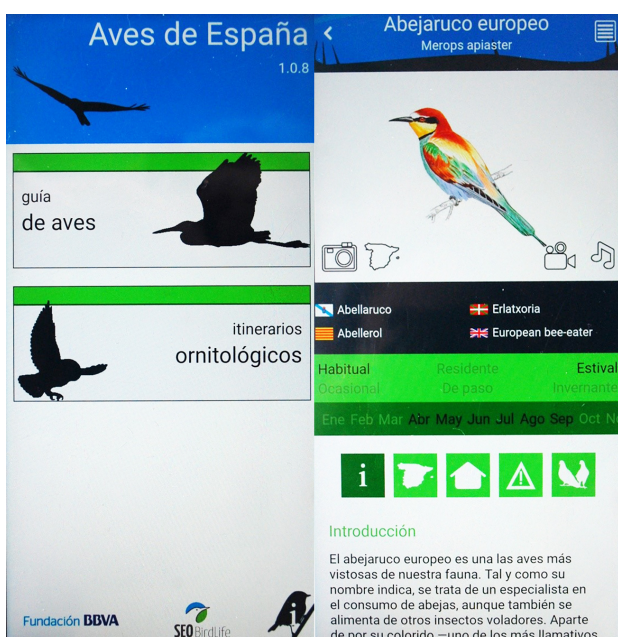


figura 1. Portada de la guía «Aves de España» de la SEO/*BirdLife*, con un ejemplo de la información que se proporciona para cada especie de ave, información que incluye fotografías, vídeos, cantos y mapas de distribución.

Avefy

Continuando con aplicaciones desarrolladas por la Sociedad Española de Ornitología, Avefy es una utilísima herramienta que a modo de juego nos invita a identificar, entre varias opciones, un canto determinado (figura 2). Podemos seleccionar el hábitat y el nivel de dificultad, y tendremos que elegir, entre varias propuestas, el ave cuyo sonido nos proporciona la aplicación, ganando puntos cada vez que acertemos. La aplicación también contiene una completa sonoteca de cantos de aves con los que podremos entrenarnos. Con esta aplicación aprenderemos a reconocer las aves por su canto de una forma realmente divertida.

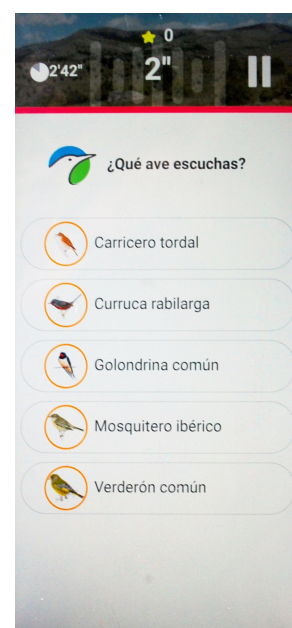


figura 2. Avefy es una aplicación desarrollada por SEO/*BirdLife* que nos propone un juego consistente en adivinar el canto de una especie de ave. Podemos seleccionar un hábitat determinado y un nivel de dificultad.

eBird

Se trata de una plataforma creada por el *Cornell Lab of Ornithology* (Ithaca, Nueva York), a la que se puede acceder a través de la web (<https://ebird.org/spain/home>) o mediante la aplicación móvil de este mismo nombre. La comunidad global de *eBird* constituye el proyecto de ciencia ciudadana relacionado con biodiversidad más grande del mundo, con más de 100 millones de registros de aves proporcionados por los miembros de la red cada año. La plataforma permite compartir las observaciones que hacen los miles de usuarios de *eBird*, de forma que este conjunto ingente de datos documente la distribución, abundancia, uso de hábitat y tendencias de las aves. Al crear una cuenta en *eBird*, el usuario recibe un paquete de datos correspondiente al área geográfica de su interés. Ese paquete contiene una lista de áreas importantes para la observación ornitológica, una lista de especies observadas recientemente en la zona, alertas para especies raras y muchas otras informaciones. También permite entrar en contacto con otros miembros de la red, y conocer sus observaciones. A partir de ahí el usuario puede elaborar y compartir sus propias listas. Por último, la cuenta abierta en *eBird* permite participar en otros proyectos de ciencia colaborativa tales como:

- Contando Aves en Comunidad (<https://www.birdcount.org/es/?lang=es>)
- Celebra las Aves urbanas (<https://celebrateurbanbirds.org/es/>)
- Project FeederWatch (<https://feederwatch.org/>)
- NestWatch (<http://nestwatch.org/>)

Merlin

Merlin es una extensión de *eBird* desarrollada también por el *Cornell Lab of Ornithology* con el patrocinio, entre otros, de la *National Science Foundation*. Esta probablemente es la mejor opción para el que desea iniciarse en el campo de la observación ornitológica sin tener demasiados conocimientos previos. *Merlin* ofrece paquetes de información para áreas geográficas concretas, abarcando casi todo el mundo. En nuestro caso descargaremos el paquete correspondiente a la península ibérica. La aplicación nos plantea cinco preguntas sobre la observación que acabamos de realizar: 1) ¿Dónde observaste el ave? A esto podemos responder con nuestra ubicación o indicándolo en el mapa. 2) ¿Cuándo la observaste?

Indicaremos la fecha. 3) ¿De qué tamaño era el ave? Seleccionaremos el tamaño aproximado entre una serie de siluetas. 4) ¿Cuál o cuáles son sus colores principales? Podemos seleccionar una o varias de las nueve opciones que se nos ofrecen. 5) ¿El ave estaba...? Podemos elegir entre varias opciones, por ejemplo, nadando, en árboles, volando... A partir de estas sencillas preguntas *Merlin* ofrecerá una lista de aves posibles, cada una con la fotografía, la grabación de su canto y una detallada descripción. En caso de que confirmemos la identificación, la aplicación nos permitirá trasladarla a *eBird* como parte de nuestra lista de observaciones.

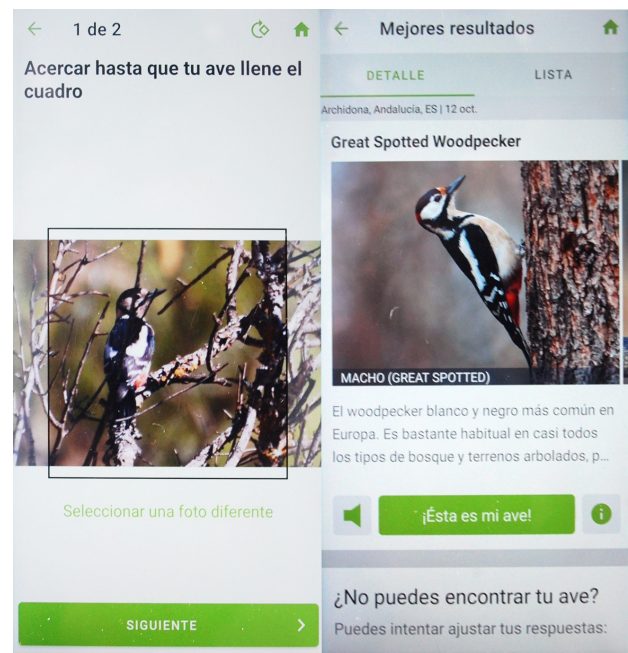


figura 3. *Merlin* es una excelente aplicación que permite identificar un ave de dos formas diferentes, respondiendo a una serie de preguntas sencillas o bien, como se muestra en la figura, enviando la foto que hemos obtenido, junto con la localización y la fecha. En este caso la aplicación acertó la especie que habíamos fotografiado. En otras ocasiones *Merlin* proporciona una lista de candidatos.

Merlin ofrece además otra interesante opción. Si hemos conseguido tomar una fotografía del ave, podemos intentar identificarla (figura 3). Enviamos la foto junto con el lugar donde se obtuvo y la fecha, y de nuevo recibimos una lista de candidatos entre las que debe estar la protagonista de nuestra observación. Por último, *Merlin* nos proporciona la opción de «Explorar aves», un listado con fotos de las aves que más probablemente encontraremos en un lugar y un momento del año determinado.

BirdNet

Esta aplicación es muy reciente y de hecho sus autores lo consideran todavía un prototipo en pruebas. Se trata de otra extensión de *eBird*, desarrollada

por un grupo de biólogos e ingenieros del *Cornell Lab of Ornithology* y de la Universidad Tecnológica de Chemnitz (Alemania), con la colaboración de ornitólogos de todo el mundo. Este equipo multidisciplinar ha desarrollado una herramienta de reconocimiento automático del canto de las aves. Los que conocen y han utilizado el célebre *Shazam* saben a qué me refiero. *BirdNet* permite grabar el canto de un ave y enviar la grabación a un servidor situado en Chemnitz. Mediante una tecnología de red neuronal artificial, *BirdNet* hace una predicción acerca de la especie que está produciendo el canto y la envía a nuestro móvil en unos pocos segundos. Durante la grabación, la aplicación muestra un espectrograma del canto sobre el que se puede aplicar la selección que se envía al servidor (figura 4). Además de todas estas posibilidades, *BirdNet* permite almacenar las grabaciones con la fecha y el mapa del lugar en el que se obtuvieron. De esta forma el usuario va organizando un archivo personalizado con el que entrenarse en el reconocimiento de cantos de aves.

Confiamos en que estas reseñas sean útiles a nuestros lectores, les animen a utilizar estas aplicaciones, y esperamos también que su uso contribuya a que disfruten aún más de los paseos por parques, jardines y por todo nuestro espléndido entorno natural.



figura 4. La aplicación *BirdNet* nos permite grabar el canto de un ave y enviarlo a un servidor situado en Chemnitz (Alemania). Tras su análisis, el servidor nos propone uno o varios posibles candidatos. En este caso, la aplicación reconoció correctamente el canto del mirlo común. Además, *BirdNet* permite almacenar las observaciones sonoras de forma que podemos organizar nuestra propia sonoteca de aves.

Agradecimientos

El autor agradece sinceramente la información facilitada por el Dr. Antonio Román Muñoz, del Departamento de Biología Animal de la UMA, miembro de la SEO/*BirdLife* y activo colaborador del proyecto *eBird*.

Escribir bien no cuesta trabajo

Polisacáridos acabados en *-an*

Introducción

A los **glúcidos** se les conoce popularmente por los términos calcados del inglés **hidratos de carbono** o **carbohidratos** (*carbohydrates*) porque, cuando se empezaron a estudiar, la fórmula empírica $C_m(H_2O)_m$ que presentaban los primeros estudiados hizo pensar que contenían una molécula de agua por cada átomo de carbono. A través del francés también nos llegó el nombre de **sacáridos** (del griego *sákcharon* → 'azúcar') porque su rasgo común es su dulzor (*glykys*), y de aquí derivamos los mono-, di-, tri-, oligo- y polisacáridos. Por su naturaleza dulce, también se les suele llamar **azúcares**, un término poco preciso que abarca solo algunos monosacáridos y disacáridos.

La clasificación original de estas moléculas, que todavía se puede encontrar en los libros¹ (sobre todo en francés), denominaba osas a los monosacáridos o azúcares simples, mientras que los ósidos correspondían a los glúcidos complejos formados por varios monosacáridos (iguales o diferentes) para abarcar así todo lo que no sea un monosacárido. De aquí que muchísimos glúcidos acaben en *-ose* → *-osa* o en *-oside* → *-ósido*.

Por desgracia, estas terminaciones no concuerdan con el tipo de sacárido al que se refieren: entre los acabados en *-osa* tenemos en buena lógica muchos monosacáridos (por ejemplo, glucosa, fructosa, ribosa, manosa y arabinosa), pero también disacáridos (como sacarosa, lactosa, maltosa y celobiosa), oligosacáridos (rafinosa y amilosa), y también polisacáridos (como la celulosa y la agarosa²). Eso sí, los acabados en *-ósido* corresponden a los monosacáridos que forman parte de moléculas más complejas (glucósidos, galactósido, glucopiranosido y fructofuranósido), así como a otros glúcidos complejos, como cerebrósido, gangliósido o **esteviósido** (*stevioside*)³.

Como vemos, no hay una manera medianamente coherente de nombrar los glúcidos, por lo que habremos de tener cuidado, sobre todo con los más complejos.

Polisacáridos fáciles de traducir

En este grupo estarán los mencionados que acaban en *-osa* (que son femeninos) y *-ósido* (que son masculinos), así como los que reciben nombres comunes bastante conocidos, como

- el *starch* → **almidón** de las plantas;
- el *glycogen* → **glucógeno** de los animales;
- el *alginic acid* → **ácido algínico** de las algas, que se suele utilizar por su capacidad para formar sales, los **alginatos** (*alginates*), y con menos frecuencia lo encontraremos como **algina** (*algin*); y
- el *hyaluronic acid* → **ácido hialurónico** omnipresente en muchísimos seres vivos.

Tampoco suele plantear problemas el grupo que terminan en *-in* → *-ina* y son femeninos en español:

- la *chitin* → **quitina** los artrópodos,
- la *inulin* → **inulina** de las plantas,
- la *dextrin* → **dextrina** límite,
- la *heparin* → **heparina**,
- las *carrageenins* → **carrageninas**, y
- el *chondroitin sulfate* → **sulfato de condroitina**, pero no [⊗]condroitín-sulfato ni [⊗]condroitinsulfato.

El problema con los acabados en *-an*

Esta cuestión ya la traté brevemente en mi Nanoblog en 2016⁴ y ahora vamos a profundizar en ella. Se trata de los polisacáridos que han sido bautizados en inglés y terminan en *-an*. Estos términos no se deben **trasladar irreflexivamente** con la terminación [⊗]-án, sino que han de terminar en *-ano* y son masculinos. He aquí una lista bastante exhaustiva⁵:

- *arabinoxylan* → **arabinoxilano**;
- *carrageenans* → **carragenanos**;
- *chitosan* → **quitosano**;
- *dextran* → **dextrano**,

¹<https://www.biologiasur.org/index.php/la-celula/base/glucidos>

²<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Agarose>

³<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14561506/>

⁴<https://mgclaros.blogspot.com/2016/11/polisacaridos-acabados-en-en.html>

⁵<https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D011134>

- *glucomannan* → **glucomanano**;
- *glycosaminoglycans* → **glucosaminoglu-
canos**, también conocidos como mucopolisacáridos;
- *hyaluronan* → **hialuronano**;
- *lentinan* → **lentinano**;
- *peptidoglycan* → **peptidoglucano**;
- *pullulan* → **pululano**;
- *sphingans* → **esfinganos**;
- *succinoglycan* → **succinoglucano**; y
- *xylans* → **xilanos**.

Para añadir leña al fuego, algunos polisacáridos contienen modificaciones químicas (normalmente por esterificación) que aportan unas propiedades viscoelásticas que los hacen muy útiles en la industria y la cosmética. Estos nombres se traducen mal con muchísima más frecuencia todavía porque parece que a muchos les da dentera nombrar los ésteres con ácidos inorgánicos:

- *dextran sulfate* → **sulfato de dextrano**, y no [⊗]dextrán-sulfato;
- *heparan sulfate* → **sulfato de heparano**, y no [⊗]heparán-sulfato;
- *dermatan sulfate* → **sulfato de dermatano**;
- *keratan sulfate* → **sulfato de queratano**;
- *xanthan gum* → **xantano**, pero también **goma xantana** por adjetivación del sustantivo del polisacárido;
- *gellan gum* → **gelano**, **goma gelana**, pero no [⊗]goma-gellan.

Pero cuidado, que no todos los compuestos acabados en *-an* son glúcidos más o menos polimerizados. Valga de ejemplo *lignan* → **lignano**¹: un derivado del bencilbutano que aparece tanto en las plantas como los animales, incluidos los humanos, y que en nada se parece a un polisacárido.

La proteína de los proteoglucanos

Entre los heterósidos nos encontramos polisacáridos unidos a lípidos (glucolípidos) y otros unidos a proteínas (glucoproteínas). Hay un subconjunto de glucoproteínas en las que el polisacárido que llevan unido covalentemente contiene grupos amino (glucosaminoglucanos) y

derivan del heparano, del queratano y de la condroitina. Este subconjunto recibe el nombre de **proteoglucanos**² (*proteoglycans*) y cada uno se denomina en función de la proteína a la que se une. Tanto es así que en la Wikipedia dice que los proteoglucanos son una gran familia de proteínas caracterizadas por estar muy muy glucosiladas (sic)³.

No hay problema cuando la proteína a la que se unen se bautizó acabada en *-in*, porque se traducirán en femenino acabado en *-ina*, al igual que la *ubiquitin* → **ubiquitina** o **ubicuina** (porque [⊗]ubiquitina nos haría pensar en una quitina ubicua, lo que es incorrecto⁴), la *keratin* → **queratina**, las *pilins* → **pilinas**, o la *flagellin* → **flagelina**:

- *bikunin* → **bikunina**⁵,
- *decorin* → **decorina**,
- *fibromodulin* → **fibromodulina**,
- *hyaladherins* → **hialadherinas**, y
- *mucin* → **mucina**.

El problema reaparece cuando la proteína termina en *-an*: puesto que se hace referencia a la proteína, habría que nombrarlo en femenino acabado en *-ana*. Por desgracia, se ha preferido traducirla como si nos refiriéramos al proteoglucano (masculino), por lo que siempre las encontraremos terminadas en *-ano* (¡nunca en [⊗]-án!). Veamos cómo quedan algunos de los nombres, a los que he añadido la denominación del gen que las codifica en los humanos por si alguno quiere buscarlas en **UniProtKB**:

- *aggrecan* → **agrecano**, **ACAN**,
- *betaglycan* → **β-glucano**, **TGFBR3**,
- *biglycan* → **biglucano**, **BGN**,
- *brevican* → **brevicano**, **BCAN**,
- *keratocan* → **queratocano**, **KERA**,
- *lectican* → **lecticano** (es una familia),
- *lumican* → **lumicano**, **LUM**,
- *mimican* → **mimecano**, **OGN**,
- *neurocan* → **neurocano**, **NCAN**,
- *perlecan* → **perlecano**, **HSPG2** y
- *versican* → **versicano**, **VCAN**.

Si se hubiese optado por el femenino, todo sería mucho más claro, sobre todo la que aparece como **β-glucano** (*betaglycan*). Estoy convencido de que más de uno está pensando que el **β-glucano** no es una proteína

¹<https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D017705>

²<https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D011509>

³<https://en.wikipedia.org/wiki/Proteoglycan>

⁴<https://mgclaros.blogspot.com/2013/02/ubiquitina-mejor-que-ubiquitina.html>

⁵La palabra *bikunin* se acuñó en 1990 en relación a que tiene dos dominios Kunitz, nombre que deriva del apellido de quien lo describió por primera vez en 1936; por eso conviene mantener la k en la traducción, a diferencia de lo que ocurre con *keratin*.

ni un proteoglucano, sino un homopolisacárido de D-glucosas unidas por enlaces β -glucosídicos. Esta duda tiene todo el sentido por culpa, una vez más, de las malas traducciones que hacemos los científicos. Hemos de saber que en inglés el sufijo *-glucan* se emplea para polímeros de glucosa, mientras que usan *-glycan* cuando intervienen otros monosacáridos. En español deberíamos haber optado por *-glucosano* (*-glucan*) y *-glucano* (*-glycan*), respectivamente. Pero la formación lingüística no es donde más destaca un científico, así que, como se ha ignorado la etimología en aras de escribir en español como si fuera en inglés (no nos olvidemos del despropósito de la ubiquitina mencionada más arriba, de la quinasa cuando debía ser *cinasa*, ni de la absurda

manera que tenemos de nombrar las enzimas¹), lo que encontraremos con más frecuencia es β -glucano para *betaglucan* y β -glicano para *betaglycan*. Y peor aún: muchas veces no se escribe la letra griega sino su nombre (\otimes betaglucano y \otimes betaglicano) como si nosotros escribiéramos protinasa ka, RNAasa hache o Eco erre uno².

Si después de esto hay quien sigue empeñado en utilizar \otimes ubiquitina, \otimes betaglicano, \otimes dextransulfato y \otimes goma-xantán, estará demostrando que tampoco se preocupa de distinguir ocho de ochenta, inglés de inglés, cocreta de croqueta, o haiga de haga, porque, total, mesentiende ¿nobé?

Para saber más:

- M.G. Claros. *Cómo traducir y redactar textos científicos en español. Reglas, ideas y consejos. Cuadernos 39.* Fundación Dr. Antonio Esteve. 2017
- M.G. Claros. *El nanoblog del Gonz.* 2021 [consulta: 22-III-21]
- I.C.M. Dea. *Industrial polysaccharides. Pure & Appl. Chem.* 61(7), 1315-1322. 1989
- F.A. Navarro. *Diccionario de dudas y dificultades de traducción del inglés médico* v 3.17. Ed Cosnautas. 2021
- K.V. Sajna et al. *White Biotechnology in Cosmetics* en *Industrial Biorefineries & White Biotechnology* (eds. A. Pandey, R. Höfer, M. Taherzadeh, K.M. Nampoothiri y C. Larroche). Elsevier B.V., Amsterdam, 2015, pp. 607-652

M. GONZALO CLAROS

eb

¹<https://mgclaros.blogspot.com/2016/04/traduccion-de-las-enzimas.html>
<http://mgclaros.blogspot.com/2016/05/traduccion-de-las-enzimas.html>
<http://mgclaros.blogspot.com/2016/07/traduccion-de-las-enzimas.html>
<http://mgclaros.blogspot.com/2016/09/traduccion-de-las-enzimas.html>

²<https://mgclaros.blogspot.com/2013/02/te-suena-chino-el-griego.html>

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.