

# Encuentros en la **b**iología



Vol XV | No 181  
INVIERNO | 2022

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](mailto:JOHNNY@UMA.ES)

EQUIPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Juan A. Pérez Claros  
[johnny@uma.es](mailto:johnny@uma.es)  
Paleontología  
*Edición Digital*

COMITÉ EDITORIAL

- A. Victoria de Andrés Fernández  
[deandres@uma.es](mailto:deandres@uma.es)  
Biología animal  
*Ciencia Sin Límites*
- Elena Bañares España  
[elbaes@uma.es](mailto:elbaes@uma.es) Biología vegetal
- Juan José Borrego García  
[jjborregouma.es](mailto:jjborregouma.es)  
Microbiología
- Rafael Antonio Cañas Pendón  
[rcanas@uma.es](mailto:rcanas@uma.es) Biología celular, molecular y genética M. Gonzalo
- Claros [claros@uma.es](mailto:claros@uma.es)

Biología celular, molecular y genética  
*Escribir bien no cuesta trabajo. Anecdotario científico*

- Juan Carlos Codina  
[jccodina@uma.es](mailto:jccodina@uma.es)  
Microbiología  
*Coordinación y difusión (Educación Secundaria)*
- José Córdoba Caballero  
[josecordoba@uma.es](mailto:josecordoba@uma.es)  
Biología celular, molecular y genética  
*Diseño y maquetación*
- Belén Delgado Martín  
[belendm@uma.es](mailto:belendm@uma.es)  
Biología celular, molecular y genética  
*Diseño y maquetación*
- Ana Grande Pérez  
[agrande@uma.es](mailto:agrande@uma.es)  
Biología celular, molecular y genética  
*Jóvenes científicos. Mujeres STEM UMA*
- Beatriz Martínez Poveda  
[bmpoveda@uma.es](mailto:bmpoveda@uma.es)

- Miguel Á. Medina Torres  
[medina@uma.es](mailto:medina@uma.es)  
Biología celular, molecular y genética
- Paul Palmqvist Gomes  
[paulpg21@gmail.com](mailto:paulpg21@gmail.com)  
Biología animal
- Luis Rodríguez Caso  
[caso@eelm.csic.es](mailto:caso@eelm.csic.es)  
Biología vegetal  
*Calidad y difusión*
- Elena Rojano Rivera  
[elenarojano@uma.es](mailto:elenarojano@uma.es)  
Biología celular, molecular y genética  
*Coordinación. Diseño y maquetación*
- Héctor Valverde Pareja  
[hvalverde@uma.es](mailto:hvalverde@uma.es)  
*Edición Digital*
- Enrique Viguera  
[eviguera@uma.es](mailto:eviguera@uma.es)  
Biología celular, molecular y genética
- Patricia Zarza Herrero  
[pzherrero03@uma.es](mailto:pzherrero03@uma.es)

Biología celular, molecular y genética  
*Coordinación y difusión (Alumnos)*

COMITÉ CIENTÍFICO

- Antonio Diéguez Lucena  
[dieguez@uma.es](mailto:dieguez@uma.es)  
*Filosofía de la ciencia. Epistemología*
- Juan Antonio Guadix Domínguez  
[jaguadix@uma.es](mailto:jaguadix@uma.es)  
Biología animal
- María Rosa López Ramírez  
[mrlopez@uma.es](mailto:mrlopez@uma.es)  
Astrobiología

COMITÉ EDITORIAL DE HONOR

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

## *La portada*

---



Se trata de un anfibio, con nombre científico *Alytes cisternasii*, comúnmente llamado sapo partero ibérico. Es una especie endémica de la Península Ibérica, de unos 5 cm y que se encuentra distribuida por el centro y sudoeste de la misma asociado a bosques esclerófilos y dehesas de encinas y alcornoques. Su alimentación está basada en diversos invertebrados como gasterópodos, arácnidos y larvas.

Luis Bartolomé Redondo (lbarred8@gmail.com)

## Índice

Editorial	4
La imagen comentada	5
Busca dinámicas caóticas en sistemas biológicos sencillos con ayuda de R	6
El metiloma de la ARN-N <sup>6</sup> -adenosina y su relación con el cáncer	15
Los alfeidos: gambas con superpoderes	21
Antibióticos vs fagos ¿virus amigos?	25
Anecdotario científico: ¿Debemos a los Cavendish la estructura del DNA?	29

---

---

---

## Editorial

---

Los científicos somos, antes que nada, personas. En este momento frente a la brutal e injustificada invasión rusa de Ucrania me avergüenza admitir la inconsciencia e ingenuidad desde la que he escrito los editoriales de *Encuentros* estos últimos años. Este tremendo acontecimiento me ha hecho caer en la cuenta de algo tan obvio como invaluable: que esta revista ha estado y está siendo publicada en una zona sin conflictos armados. La paz es una de las condiciones más básicas para que los seres humanos podamos llevar a cabo casi cualquier aspecto de nuestras vidas. Desgraciadamente con la paz ocurre como con la salud: no somos conscientes de su tremendo valor hasta que la perdemos. Hace pocas semanas intercambié con total normalidad algún que otro email con un colega paleontólogo que vive en Kiev. Ahora no puedo dejar de pensar cual será el destino de él y de miles y miles de personas en estas horas tan oscuras.

Desde niño me fascinó el hecho que la Ciencia (con mayúsculas) fuera una actividad colectiva de la humanidad, sin nacionalidad, sin fronteras, aglutinando personas con el objetivo común de hacer avanzar sus disciplinas y compartir dichos avances con todos sus semejantes. A nuestra escala, el espíritu de *Encuentros en la Biología* es exactamente el mismo: compartir las innumerables facetas de las Ciencias Biológicas con todas aquellas personas interesadas. No hay nada más horrible que una guerra para desbaratar este bello propósito en cualquier parte del mundo.

Desde aquí quiero compartir una anécdota personal que me ocurrió durante mi estancia postdoctoral en Alemania al respecto de la actitud de un científico y lo que yo interpreté como una especie de resistencia pasiva frente a la brutalidad de la guerra. Para mí fue como una brisa fresca que me trajo un mensaje de esperanza, cosa más que necesaria en estos tiempos aciagos para la paz en Europa.

Hoy en día hasta los artículos más oscuros pueden encontrarse en internet y aquellos que aún no están disponibles es cuestión de tiempo que lo estén. Es cierto que el acceso a muchos de ellos no es gratuito, pero aún así, muchos científicos de universidades pequeñas hemos podido acceder a bibliografía absolutamente inaccesible de otra forma. Esa no era la realidad en 2001, cuando internet estaba en sus comienzos para el gran público y muchas revistas estaban empezando a publicar online. Tuve que revisar cientos de artículos en papel para la recopilación del material que me era necesario para mis investigaciones y entre ellos destacaron unas magníficas

publicaciones realizadas por el Prof. Tatsuro Matsumoto sobre el Cretácico de Japón. Verdaderamente eran tan buenas que llamaron mi atención, pero en aquel momento no caí en la cuenta de un hecho fundamental. La sorpresa vino cuando introduje a mano las referencias en mi tabla Excel. Al llenar el campo del año, me di cuenta de que habían sido publicadas durante la Segunda Guerra Mundial, literalmente bajo los bombardeos que ferozmente batían todas las islas del archipiélago. Desde 1941 con el ataque a Pearl Harbor hasta 1947 cuando se disolvió legalmente el Imperio de Japón, el Prof. Matsumoto publicó 17 excelentes artículos. Sorprendido, mandé un email a mi mentor, el Prof. Richard Reymont de Uppsala en Suecia. Le indiqué que era una pena que ya no estuviese entre nosotros científicos de esa talla. Sin embargo el Prof. Reymont me respondió extrañado que no le constara que hubiese fallecido, pues había estado con él hacía pocas semanas cuando había viajado a Japón. Ni corto ni perezoso, justo antes de las fiestas navideñas, le escribí una carta agradeciéndole al Prof. Matsumoto la publicación de tan buenos trabajos que me estaban ayudando en mis investigaciones sobre la evolución de la complejidad fractal de los ammonites del Mesozoico. Cuando volví de España tras las fiestas, la secretaria del instituto me dijo que había correspondencia de Japón para mí. En efecto, el Prof. Matsumoto me mandó una carta manuscrita donde, agradecido por mis palabras, mostraba su satisfacción por que sus publicaciones me fueran de utilidad y me animaba a seguir con mis trabajos. Tatsuro Matsumoto se mantuvo activo hasta el final de sus días. En 2009, cuando nos dejó con 95 años, había publicado 246 artículos en inglés, 159 en japonés, 8 capítulos de libros en inglés y 14 en japonés. La lección inspiradora que obtuve es que, a pesar de tan tremendas circunstancias, lo que merece la pena hacerse ha de ser hecho, quizás incluso con mayor ímpetu a modo de contrarréplica frente al horror de un conflicto.

Ojalá estas palabras tuviesen algún efecto para detener la barbarie en Ucrania. En cualquier caso, hoy no deben dejar de ser expresadas. Desde aquí seguimos trabajando aportando nuestro humildísimo granito de arena con este editorial. Creo hablar en nombre de todos los editores de *Encuentros en la Biología* al condenar esta absurda atrocidad y esperar que la paz regrese lo más pronto posible.

Juan Antonio Pérez Claros

## La imagen comentada



Crédito de la imagen: M<sup>a</sup> del Mar Roca Alonso.

### BÚHOS CAMPESTRES EN LA DESEMBOCADURA DEL RÍO GUADALHORCE

El 4 de febrero de 2021 observamos dos ejemplares de búho o lechuza campestre en el Paraje Natural Desembocadura del Guadalhorce, Málaga.

El búho campestre, *Asio flammeus*, es una rapaz nocturna perteneciente a la familia *Strigidae*. Similar al búho chico, es de tamaño mediano, cabeza redonda, plumaje leonado y diminutas «orejas», apenas visibles y con un característico vuelo lento y silencioso. Especie invernante en la provincia y muy ligada a humedales, marismas o praderas salitrosas, cuya presencia y abundancia viene determinada por la existencia de roedores, especialmente el topillo, que es capaz de localizar por el oído mientras vuela. Es una de las rapaces nocturnas con más actividad durante el día, lo que nos permite

disfrutar de su observación diurna.

En esta ocasión pudimos ver desde el observatorio de la Laguna Escondida un ejemplar posado en una rama. El otro se nos posó cerca del carril donde nos encontrábamos. Somos afortunados de poder disfrutar de estos búhos, entre otras muchas especies, en este entorno, que es un pequeño oasis en la ciudad de Málaga.

**Nota:** Observación realizada con la grata compañía de Miguel Ángel Medina Torres. **Bibliografía:** Svensson, L. 2010. Guía de aves. España, Europa y región mediterránea. Ediciones Omega. Barcelona. **Cámara:** COOLPIX P900 NIKON.

M<sup>a</sup> del Mar Roca Alonso

Licenciada en Biología. Técnica de formación para el Empleo. Técnica de FPO

# BUSCA DINÁMICAS CAÓTICAS EN SISTEMAS BIOLÓGICOS SENCILLOS CON AYUDA DE R

por JOSÉ M<sup>a</sup> BLANCO MARTÍN

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

**Resumen:** La dinámica caótica no es exclusiva de sistemas grandes y complicados con muchas variables y leyes, también puede aparecer en sencillos matraces con microbios gobernados por una sencilla ecuación. La existencia de relaciones no lineales entre las variables, una propiedad muy común en los sistemas biológicos, puede conducirlos al caos a poco que aumente el caudal de energía a través de ellos. No te asustes, que hoy te enseñaremos a reconocer este tipo de comportamientos y a buscarlos con ayuda de R.

## Introducción

Si la conducta de algo puede calificarse de intrincado, embarullado, inescrutable o enrevesado, posiblemente estemos ante un *sistema complejo*. Por ejemplo, la bolsa de valores, el tiempo meteorológico, el tráfico rodado en una ciudad y una partida de billar son sistemas complejos: se puede intuir su comportamiento a corto plazo pero es prácticamente imposible predecirlo un poco más allá. Se podría pensar que cualquier sistema con muchas variables puede exhibir un comportamiento complejo, pero no siempre. Hay sistemas con muchas variables que, sin embargo, se comportan de modo sencillo, como los telares que fabrican paños con motivos periódicos. Por el contrario, hay sistemas con una sola variable (como que nos ocupa hoy) con un comportamiento complejo.

## Características de los sistemas complejos:

Todos los sistemas complejos tienen estas cuatro características:

- Alguna *relación no lineal* entre sus variables.
- Dependencia de las *condiciones iniciales*.
- Existencia de *umbrales* o *puntos críticos* que separan distintos estados.
- *Histéresis* o distintos caminos de ida y vuelta entre dos estados.

Veremos todo esto en los siguientes apartados, pero antes necesitamos un poco de jerga:

**Variable:** Es una entidad que describe alguna propiedad cambiante del sistema, como la temperatura, el número de moléculas, la presión, etcétera.

**Ley:** Establece una relación entre las variables y determina el comportamiento del sistema. Por ejemplo, la *Ley de los gases ideales* relaciona temperatura, número de moléculas, presión y volumen en una bella ecuación. Las leyes se pueden expresar en forma de ecuaciones (diferenciales, discretas, paramétricas, etc.) o de cualquier otra manera inequívoca (como algoritmos, por ejemplo).

## Un inocente ejemplo biológico

Consideremos la *ecuación logística*, que empieza a aparecer en los escritos científicos a mediados del s. XIX para explicar la tendencia natural de la población a estabilizarse por distintos motivos. El nombre y su estudio más concreto se deben al matemático belga Pierre François Verhulst<sup>[1]</sup> aunque parece que se inspiró en ideas de su compatriota y mentor el erudito Adolphe Quetelet, que le mencionó la analogía aerodinámica con una bala de cañón, cuya velocidad se frena con una fuerza proporcional al cuadrado de la misma. Cosas en las que cayó mucho antes el famosísimo francés Jean Baptiste Fourier que, ocupado en temas matemáticos más serios como veremos al final, no le prestó mucha atención al asunto, según la detallada y amena revisión que ha hecho Hutchinson<sup>[2]</sup>.

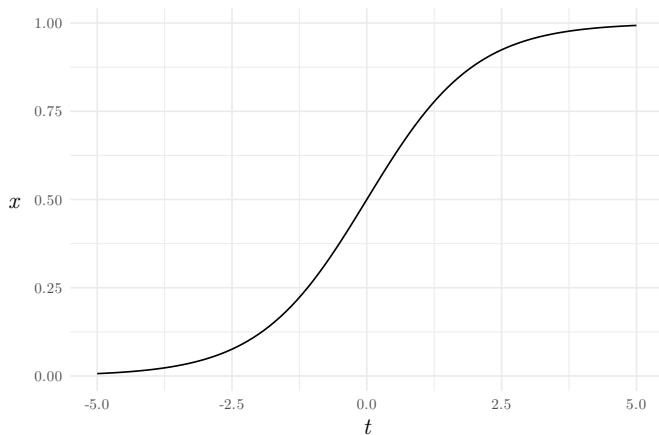
El caso es que la ecuación conocida por Fourier pero bautizada por Verhulst era esta:

$$\frac{dx}{dt} = rx(1 - x)$$

donde  $x$  es la población,  $t$  el tiempo y  $r$  la tasa de crecimiento de la población. Si multiplicamos el paréntesis aparece el freno cuadrático de Quetelet y, si lo quitamos, nos deja el crecimiento geométrico malthusiano. El 1 representa la abundancia máxima que puede alcanzar la población. En lo que nos concierne ( $0 < x < 1$ ) tiene esta versión integrada:

$$x = \frac{1}{1 + e^{-rt}}$$

cuyo aspecto se puede ver en la Figura 1.



**Figura 1.** Forma sigmoide característica de la ecuación logística, a partir de la forma integrada (aquí  $r = 1$ ).

En su forma continua no tiene mucho misterio, pero la cosa empieza a ponerse interesante cuando consideramos que la población cambia a intervalos discretos de tiempo, de forma que

$$x_{t+1} = x_t + rx_t(1 - x_t) \tag{1}$$

donde  $x_t$  es la población actual y  $x_{t+1}$  será la abundancia futura, transcurrido un intervalo de tiempo.

### Puntos de equilibrio:

El primer envite que se suele hacer para comprender un sistema es preguntarnos si tiene puntos de equilibrio. En biología estamos tan acostumbrados a tratar con objetos estables que los estados de equilibrio, en su más amplia acepción, son axiomas naturales de partida. No obstante, es conveniente asegurarse siempre.

La noción más simple de equilibrio, exenta de titubeo, es la matemática: podemos convenir que un sistema está en equilibrio cuando

$$X_{t+1} = X_t$$

donde  $X$  representa el conjunto de todas las variables que describen el estado del sistema.

En nuestro ejemplo solo tenemos una variable y es fácil deducir que hay dos puntos de equilibrio:  $x = 0$  y  $x = 1$ . El primero se denomina *equilibrio trivial* y, normalmente, tiene poco interés. El segundo es más interesante; obsérvese que, si alguna vez  $x$  tuviese el valor 1, ahí se plantaría el sistema. Este es el sentido de *equilibrio* que manejaremos en adelante.

### Equilibrio estable:

¿Y qué pasa si  $x$  no está *exactamente* en 1? Pueden pasar dos cosas: que se acerque a él, o bien, que se aleje conforme transcurra el tiempo. En el primer caso tendremos un *equilibrio estable* y en el segundo, por contraposición, uno *inestable*.

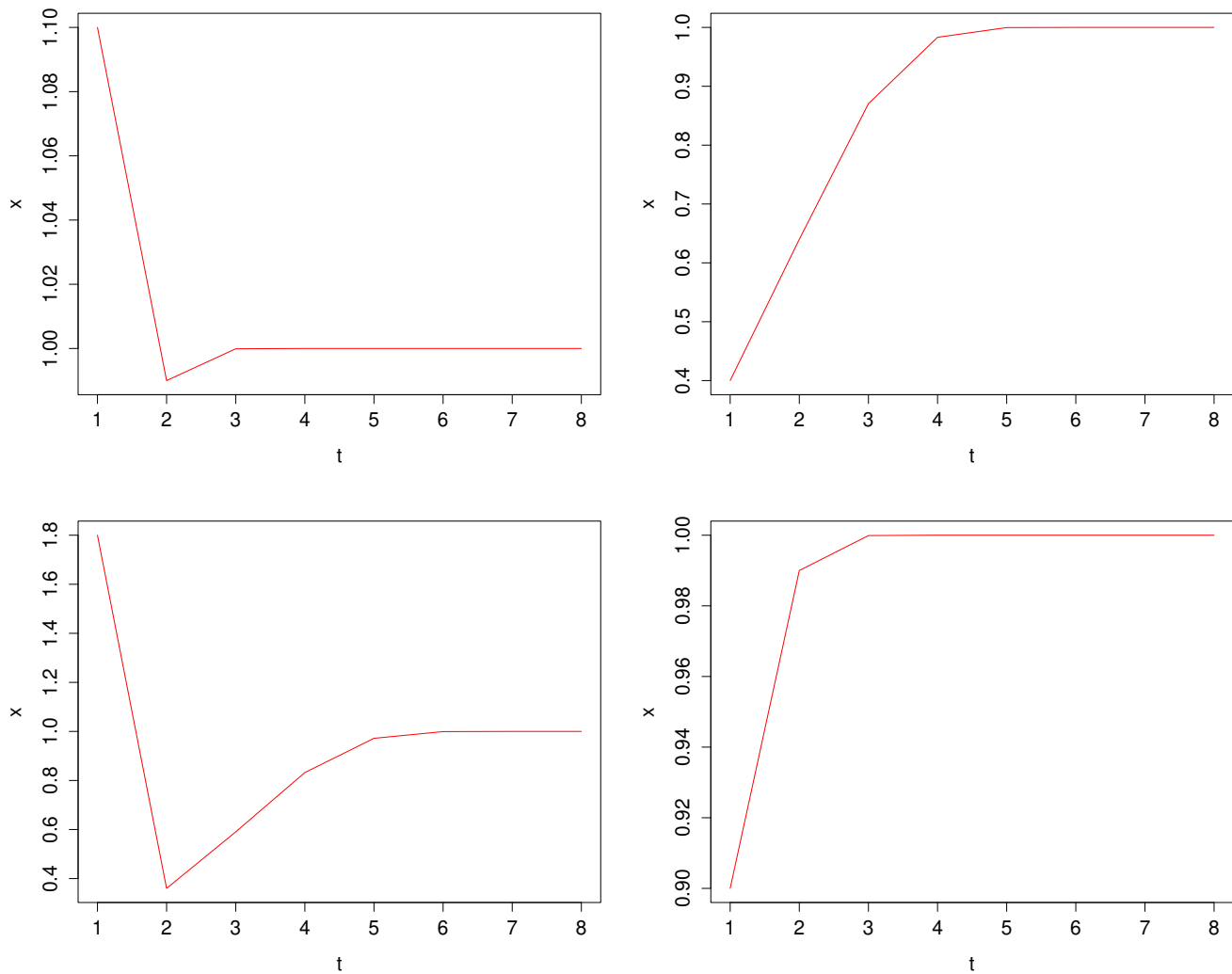
Existen muchas y elegantes técnicas matemáticas para comprobar la estabilidad de un punto de equilibrio, pero ninguna supera la sencillez del método favorito del biólogo: el «prueba-y-error». Si despegamos un poco a  $x$  de 1, podremos ver si vuelve o no aplicando recursivamente la Ecuación 1. Lo podríamos hacer a mano, pero como tenemos herramientas libres tan versátiles como R, veamos un sencillo código para ver el asunto (Figura 2).

```
> r <- 1
> x <- vector()
> x[1] <- 1.1
> for (t in 1:7){
+ x[t+1] <- x[t] + r*x[t]*(1 - x[t])
+ }
> x
[1] 1.1000 0.9900 0.9999 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000
> |
```

**Figura 2.** Código en R (<https://www.r-project.org>) para calcular la evolución de nuestro sencillo sistema. La primera línea fija un valor de  $r$ ; la segunda define un vector para guardar los valores de  $x$ ; la tercera fija un valor inicial de  $x$  un poco alejado de 1, para ver si vuelve. Las siguientes líneas crean un bucle para repetir 7 veces la ley de forma recurrente y calcular los futuros valores de  $x$ , cuya secuencia aparece en el fondo de la pantalla.

Parece que  $x$  vuelve al equilibrio. Para verlo en forma gráfica (Figura 3), añadimos esta línea al código:

```
plot(x, type = "l", col = "red", xlab = "t")
```



**Figura 3.** Distintas condiciones iniciales del sistema que siempre vuelven al equilibrio (observa que el eje de ordenadas puede cambiar para dar más plenitud a la gráfica, dependiendo del valor inicial). ¿Podemos decir entonces que es un *equilibrio estable*?

**Estabilidad local:**

Si tienes R a mano, seguro que ya has comprobado que fijando el valor inicial en  $x > 2$  el sistema viaja indefinidamente hacia  $-\infty$  (y abruptamente, aunque ya hablaremos de esto más adelante). Y no solo eso; si lo fijas en  $x = 2$ , ¡el sistema salta al equilibrio trivial! No es un sistema tan sencillo como pensábamos, ¿eh? Y eso que aún no hemos tocado  $r$ . Ya empezamos a comprender qué es un sistema complejo.

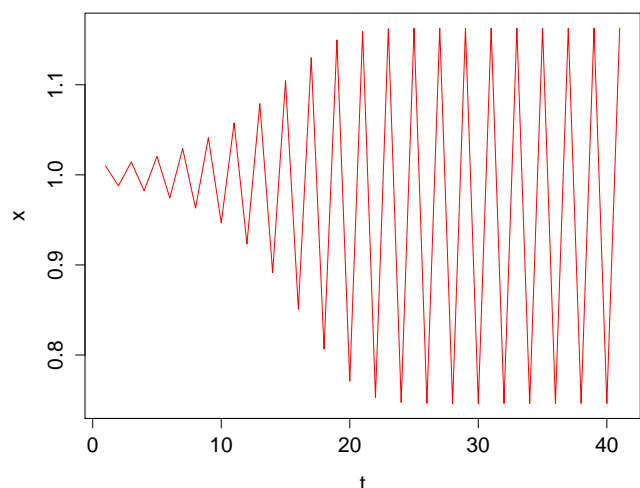
Acabamos de comprobar que el punto de equilibrio es estable *localmente*, es decir, en la inmediaciones del equilibrio, pero no nos podemos fiar a partir de cierta distancia. Los equilibrios locales son muy frecuentes en la naturaleza: la cantidad de hielo en los polos, la persistencia de una enfermedad deleté-

rea o el compás rítmico del corazón son ejemplos de sistemas en equilibrio local. Mientras sus variables de estado no sean forzadas muy lejos del punto de equilibrio, ahí permanecerá el sistema. En nuestro caso, si la población persiste, es que nadie la ha llevado más allá del rango de estabilidad local.

**Equilibrio multiestado:**

¿Podemos decir que un reloj de cuco tiene dos puntos de equilibrio? Uno sería el «tic» y otro el «tac». El sistema salta continuamente de uno a otro, y se mantiene así indefinidamente (mientras le den cuerda, claro). Este tipo de sistemas es más corriente de lo que piensas, de hecho, tienes uno delante: prueba el código anterior con  $r = 2,2$  y deja un poco más de tiempo. Obtendrás algo parecido a la Figura 4.



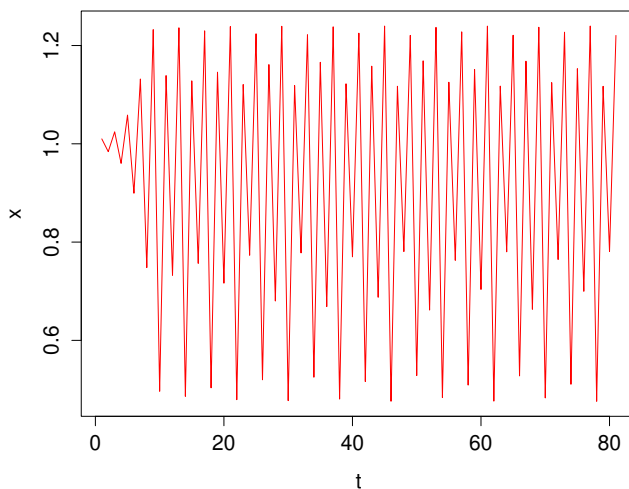
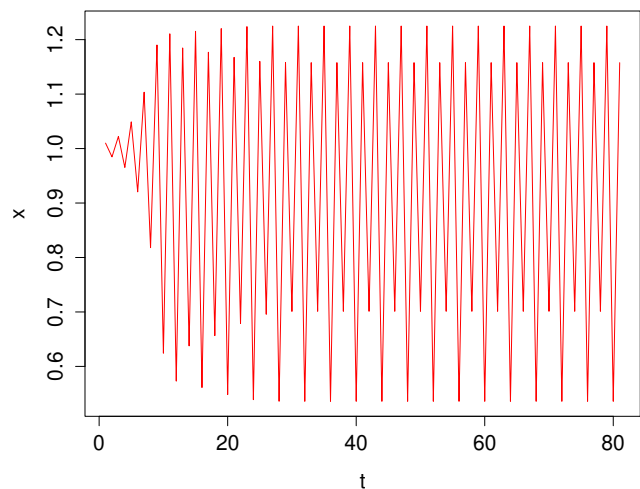


**Figura 4.** Con un valor  $r = 2,2$  ya no hay un punto de equilibrio fijo ¡sino dos! Como el reloj de cuco, el «tic» lo hace en  $x = 1,1628443$  y el «tac» en  $x = 0,7462466$ . Esto ocurre siempre que el punto de partida esté dentro de la región de estabilidad local, independientemente de su valor.

Para evitar la discusión semántica, no se habla ahora de dos equilibrios, sino de un equilibrio con dos estados. El sistema salta continuamente de uno a otro y, estrictamente, el valor de  $x$  se mantiene acotado, lo que debería ser suficiente como para declarar estable a este sistema bi-estado. Y la cosa no para aquí, como seguramente ya habrás comprobado. Si seguimos aumentando  $r$  aparecen nuevos estados, siempre en razón geométrica (Figura 5) hasta que dejan de apreciarse a simple vista y, aparentemente, la dinámica se vuelve caótica (Figura 6).

**Caos:**

Entonces llegó el caos. Así dicho, suena fatídico pero no es para tanto. No todos los sistemas complejos manifiestan comportamientos caóticos, aunque es una propiedad muy corriente en ellos.



**Figura 5.** Para valores un poco más altos de  $r$  aparecen 4 estados y, un poco más arriba, 8 estados. Si sigues probando, aparecen 16, 32... hasta que deja de reconocerse el patrón a simple vista.

Por cierto, no confundas «caos» con «azar». En el uso común son dos palabras prácticamente intercambiables, no obstante, son de origen distinto. Mientras que una variable aleatoria es impredecible por su propia naturaleza, una variable caótica es completamente determinista. Con un ejemplo se ve mejor: está claro que sacar un seis en un dado no te da ninguna pista sobre la siguiente tirada, sin embargo, la Ecuación 1 predice exactamente el siguiente valor de  $x$  a partir del previo. A pesar de ello, intrigante-

mente, si no nos dicen cuál es el origen de los datos, la similitud entre una serie caótica y otra aleatoria puede ser desconcertante. Aunque algún método hay por ahí...

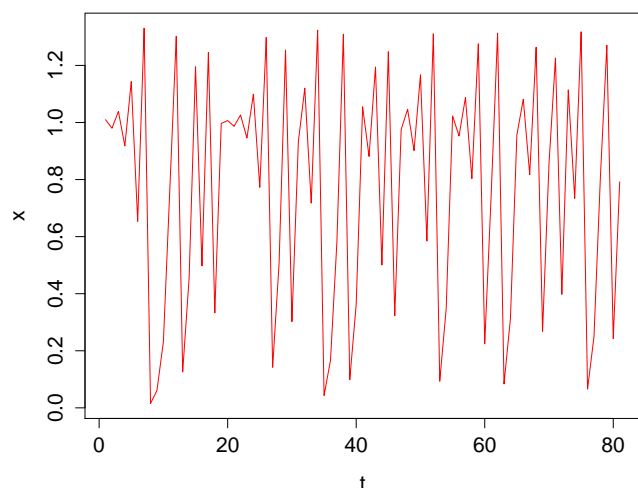


Figura 6. Dinámica caótica del inocente sistema inicial.

### Dependencia de las condiciones iniciales:

De hecho, ¿sabías que los números al azar que genera un ordenador, en realidad, son completamente deterministas? Piensa que, para generar una variable aleatoria hace falta otra. ¿De dónde puede sacar un ordenador una variable aleatoria? No puede, ¡qué hay más determinista que un ordenador! Sin embargo, recurren a una estratagema: crean una serie caótica con un parecido asombroso a una serie aleatoria.

«Entonces, siempre creará la misma serie», podrías pensar. Pues no. A pesar de utilizar una fórmula determinista, cambiando el valor inicial por otro la serie cambia radicalmente y no se parece en nada. Aunque la diferencia entre los dos valores iniciales sea despreciable. Si no te lo crees, prueba el siguiente código (cuyo sorprendente resultado está en la Figura 7):

```
r <- 2.7
x <- vector()
x[1] <- 1.001
for (t in 1:40){
x[t+1] <- x[t] + r*x[t]*(1 - x[t])
}
plot(x, type = "l", col = "darkred",
     lwd = 2, xlab = "t")
x[1] <- 1.002
for (t in 1:40){
x[t+1] <- x[t] + r*x[t]*(1 - x[t])
}
lines(x, col = "darkgreen", lwd = 2)
```

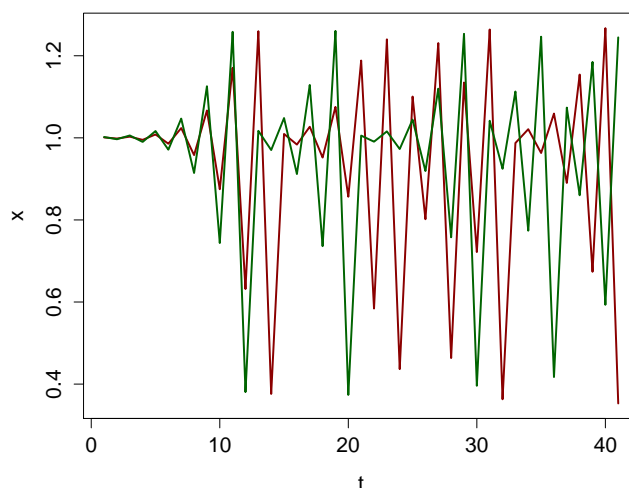


Figura 7. Dos series caóticas procedentes de la Ecuación 1, en las que solo cambia el valor inicial en una milésima. Observa como van separándose de forma que, a partir de la primera docena de valores, dejan de parecerse en absoluto.

Esto que acabas de comprobar es una versión más correcta del famoso «efecto mariposa» que, en jerga más científica, se conoce como *dependencia de las condiciones iniciales* y está provocado por la naturaleza no lineal de las ecuaciones que rigen este tipo de sistemas.

### Manos a la obra

Ya es hora de aprender a reconocer y analizar sistemas complejos. En este apartado utilizaremos unas cuantas herramientas numéricas con ayuda de R y, siempre, de la forma más intuitiva que se pueda.

### Diagrama de Poincaré y atractor:

El genial Poincaré (Henri para los amigos) a finales del XIX resolvió un problema relacionado con la solución de sistemas de ecuaciones diferenciales (conocido como *el problema de los n cuerpos*) mediante un enfoque geométrico nuevo, que permitió observar por primera vez la impunidad con que se manifiesta el caos en sistemas sencillos. En realidad, Poincaré demostró que no se podía resolver el problema mediante ecuaciones diferenciales, así que aportó un método para distinguir este tipo de sistemas y así se convirtió en el primer paladín del caos. Aquí veremos la parte más sencilla.

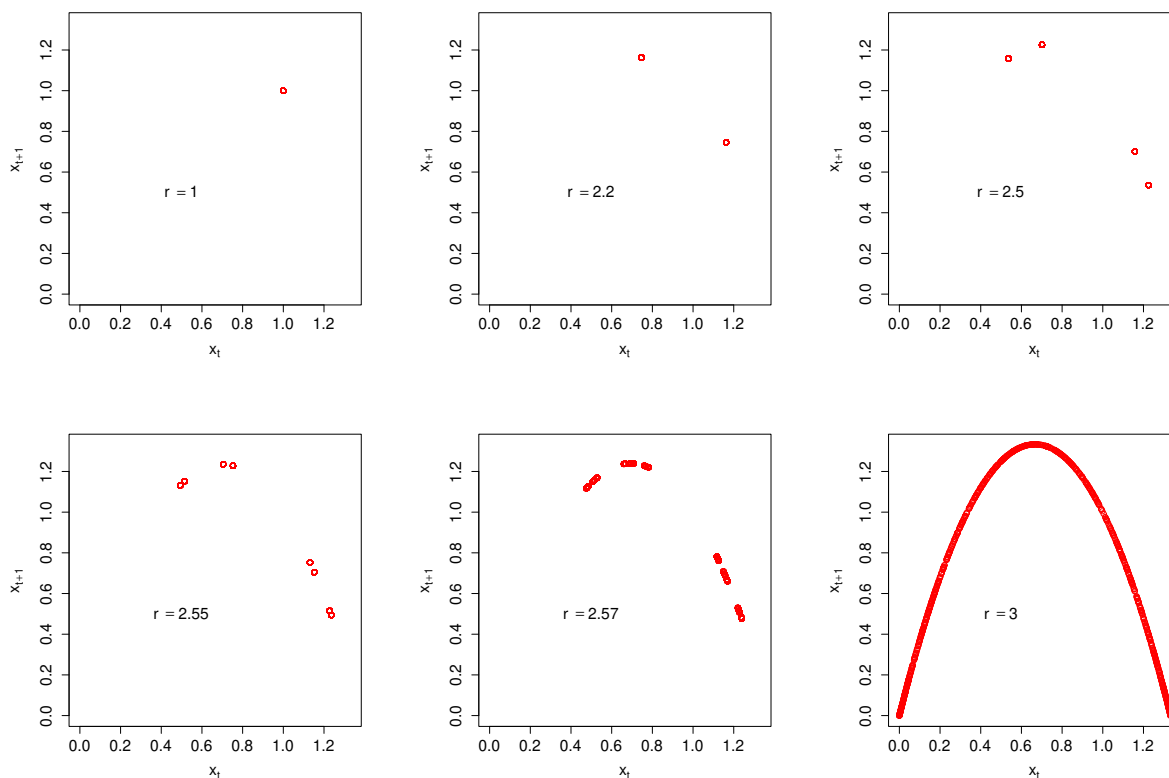
Esta representación gráfica es un diagrama de fases donde las coordenadas de cada punto son dos valores consecutivos de la variable  $x$ , es decir,  $(x_t, x_{t+1})$ .

Los puntos de equilibrio del sistema aparecerán, por tanto, como los sitios más visitados en este diagrama. Veamos el ejemplo anterior:

```
# D I A G R A M A      D E      P O I N C A R É
r <- 3
x <- vector()
x[1] <- 1.001
x_ <- vector()
for (t in 1:5000){
x[t+1] <- x[t] + r*x[t]*(1 - x[t])
x_[t+1] <- x[t]
}
plot(tail(x_,1000),tail(x,1000), col =
"red", ylim = c(0,1.33), pty = "s",
xlim = c(0,1.33), xlab = expression(x[t]),
ylab = expression(x[t+1]))
text(0.5, 0.5, bquote(r == .(r)))
```

Este código es un poco más sofisticado, pero solo en el aspecto estético. Utiliza la instrucción `?nombredelafuncionquedesconozco` por si quieres indagar el tema gráfico. Lo importante es que hemos creado un vector paralelo con los valores desfasados, para poder representar ambos. También es interesante representar solo el final (`tail`) de simulaciones suficientemente largas, que es donde se manifiestan los equilibrios. Puedes observar unos cuantos casos en la Figura 8.

Como solo se representa el final de la simulación, cada punto en el diagrama representa un estado que es visitado recurrentemente por el sistema. Si solo hay uno, estamos ante un equilibrio único; si hay dos, el sistema tiene una alternancia entre ambos estados; si hay cuatro, etc. (Por cierto, tal vez te preguntes por qué no hay equilibrios con tres estados alternativos...).



**Figura 8.** Diagrama de Poincaré para distintos valores de  $r$  en la Ecuación 1. Para valores bajos ( $r = 1$ ) solo hay un punto de equilibrio. Conforme aumenta  $r$ , aparecen sucesivas duplicaciones de los estados que visita el sistema: 2, 4, 8, 16 (ya difícil de ver) y, si aumenta mucho, aparecen tantos estados que se puede vislumbrar perfectamente la parábola que constituye el *atractor* del sistema.

En general, este diagrama es muy útil para comprobar la existencia de estados preferidos por un sistema complejo y es muy fácil de hacer. La figura definida por la agrupación de estados suele tener formas muy curiosas y, por constituirse a base de los sitios más visitados por el sistema, se denomi-

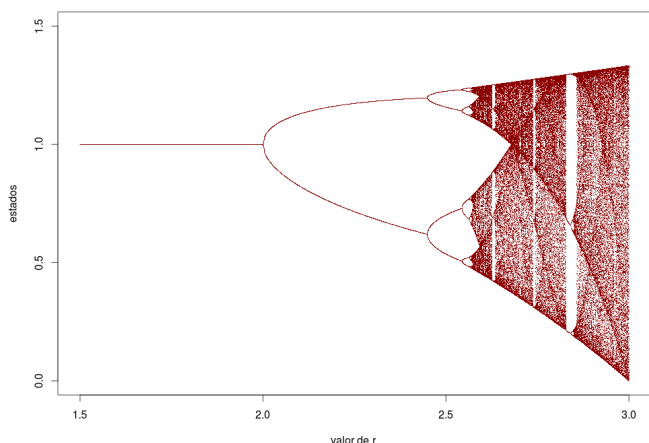
na *atractor*. Éste en particular surge de un modelo discreto, pero también pueden aparecer en sistemas continuos; de hecho el *atractor* por *autonomasia* (el de Lorenz) aparece en un sistema de tres ecuaciones diferenciales.

### Diagrama de bifurcación y fractal:

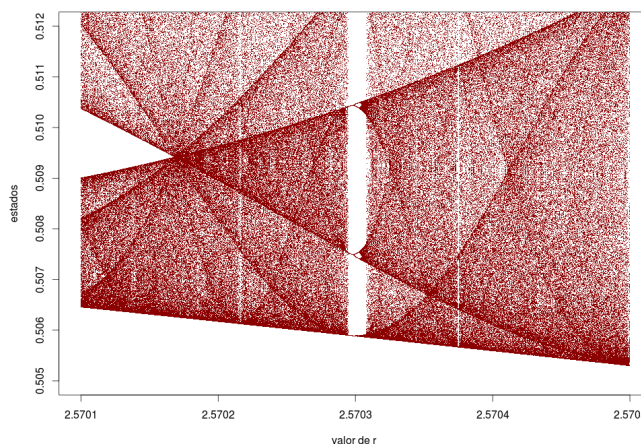
En los diagramas anteriores parece que, llegado el momento, un estado de equilibrio se escinde en dos. ¿Se podría representar esta bifurcación de alguna forma? Efectivamente, basta con hacer una serie de simulaciones con valores creciente del coeficiente que desencadena los saltos, y dibujar los estados correspondientes. Veamos el código que hace esto:

```
# DIAGRAMA DE BIFURCACIÓN
x <- vector()
plot(1, type = "n", xlim = c(1.5,3),
     ylim = c(0,1.5), xlab = "valor de r",
     ylab = "estados")
valores_r <- seq(from = 1.5, to = 3,
                 by = 0.0005)
for (r in valores_r){
x[1] <- 1.001
for (t in 1:1000){
x[t+1] <- x[t] + r*x[t]*(1 - x[t])
}
points(rep(r,100),tail(x,100),
       col = "darkred", pch = ".")
}
```

Aquí, preparamos un gráfico vacío que vamos llenando progresivamente con los últimos puntos visitados por cada simulación para cada valor de  $r$ . El resultado más amplio puedes verlo en la Figura 9.



**Figura 9.** Diagrama de de bifurcación de los estados de equilibrio de la Ecuación 1. Para valores bajos de  $r$  solo existe un estado de equilibrio en  $x = 1$ . En cuanto se supera el umbral de 2, surge la primera bifurcación en dos estados. La siguiente, a cuatro estados, ocurre un poco antes de  $r = 2,5$  y, las siguientes, cada vez son más cercanas, de modo que a partir de 2,7 se pierde el patrón visual. No obstante, el patrón persiste hasta una escala infinitamente pequeña: mira la ampliación en la Figura 10.



**Figura 10.** Ampliación de la Figura 9. La zona ampliada es tan diminuta que el rectángulo que la contiene apenas representa un píxel de la figura madre. Sin embargo, la riqueza de patrones es igual de extraordinaria: observa que las microbifurcaciones y las regiones anexas guardan una gran similitud con las que se dan a una escala mayor. Es una propiedad típica de los objetos *fractales*. Para crear esta ampliación, o aquella que prefieras, solo tienes que cambiar los límites de  $r$  en el código y disminuir el paso entre los valores ensayados.

En los diagramas de bifurcación se puede observar muy bien la transición al caos conforme aumenta  $r$ . No obstante, percibimos una cierta regularidad en las estructuras, sobre todo, si ampliamos progresivamente una zona (Figura 10). Esta regularidad o *autosimilitud* independiente de la escala es una propiedad que aparece en muchos sistemas complejos y la figura que describen es un tipo de *fractal* irregular, estadístico o caótico. Puedes llegar al límite de cálculo de R ampliando la figura, que nunca llegarás a una zona homogénea. Ese patrón autosimilar es intrínseco en la naturaleza del sistema complejo.

### Análisis espectral y ruido blanco:

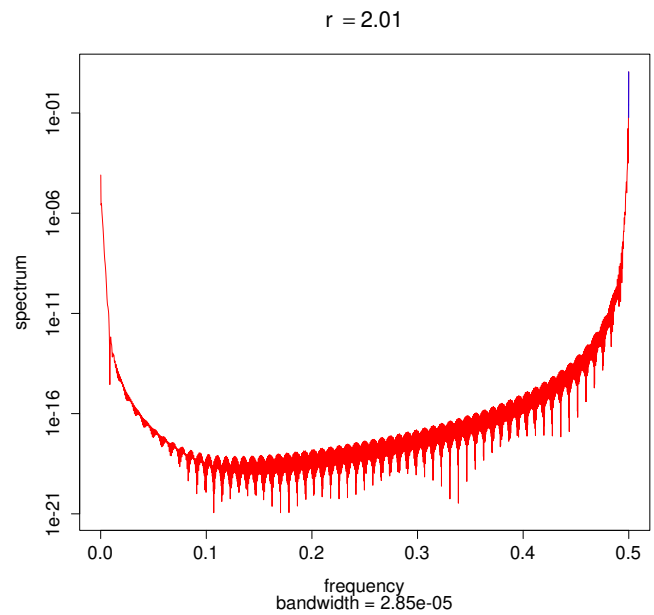
De las figuras anteriores podríamos interpretar que las bifurcaciones se van sucediendo cada vez más próximas y, sencillamente, no somos capaces de percibir las porque se acaban empastando. Pero no solo ocurre esto, sino que la magnitud de la bifurcación también va disminuyendo, de forma que al sumarse todas las fluctuaciones aparece una especie de *ruido blanco*, la forma más pura del caos, ausente de patrones, equivalente al azar.

Algunos sistemas complejos presentan una sucesión de estados aparentemente caótica aunque esconden algunos patrones periódicos. La búsqueda de patrones periódicos en, a priori, señales de ruido blanco era una labor difícil hasta que se desarrolló

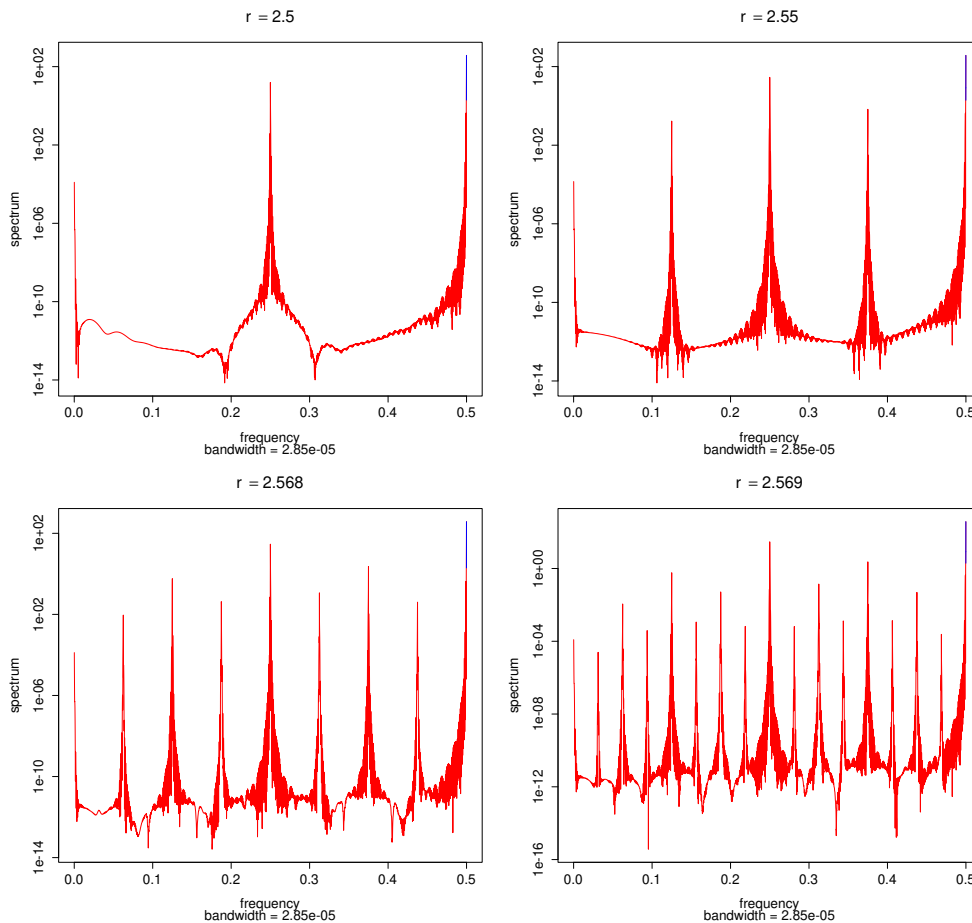
el *análisis espectral*. No se necesitan muchas señales periódicas superpuestas para dejar de vislumbrar el patrón y, entonces, podríamos malinterpretar una señal compleja como una señal caótica. Ejecuta el siguiente código, cuyo resultado puedes ver en la Figura 11:

```
# A N Á L I S I S   E S P E C T R A L
x <- vector()
r <- 2.01
x[1] <- 1.001
for (t in 1:10000){
x[t+1] <- x[t] + r*x[t]*(1 - x[t])
}
espectro <- spectrum(x, col = "red",
main = bquote(r == .(r)))
```

La función `spectrum` calcula una función transformada de Fourier (sí, el mismo Fourier de la introducción, demostró que cualquier serie se puede transformar en una composición de señales periódicas) para detectar las frecuencias dominantes en la serie. La Figura 12 muestra el análisis para valores bajos de  $r$ , donde puedes comprobar perfectamente la coherencia entre este análisis y los resultados que obtuvimos en figuras anteriores.

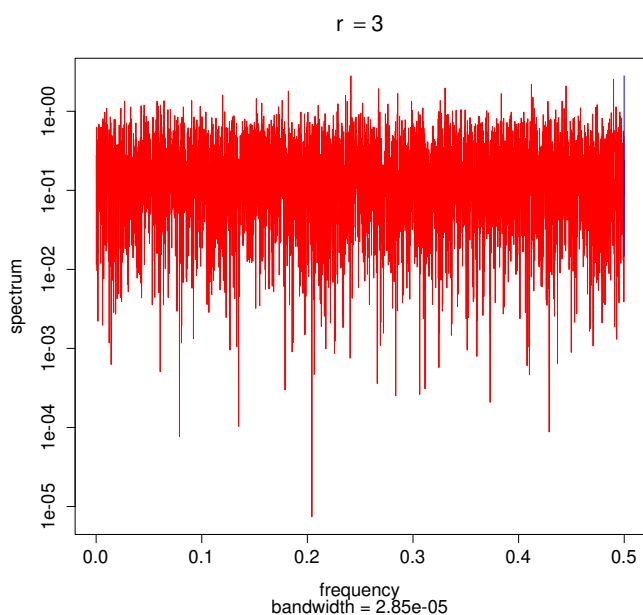


**Figura 11.** Análisis espectral de la serie de valores de  $x$  cuando  $r = 2,01$ . La frecuencia que tiene mayor potencia es 0,5: esto significa una periodicidad de  $\frac{1}{0,5} = 2$  en la variable.



**Figura 12.** Conforme aumenta el valor de  $r$ , a la vez que se duplican las frecuencias características (2, 4, 8 y 16 en la figura) se va repartiendo la potencia de la señal entre las nuevas frecuencias (observa la escala del eje de ordenadas).

El análisis espectral reconoce la aparición de nuevos estados en forma de nuevas frecuencias en la serie. Si la señal generada por este sistema complejo fuese exclusivamente una composición de frecuencias simples, podríamos detectarlo inmediatamente con este método, por muchas que fuesen. No obstante, observa como a partir de cierto valor de  $r$  va decayendo la potencia y repartiéndose entre todas las nuevas frecuencias (estados) que van apareciendo. De hecho, si seguimos aumentando  $r$  (en la Figura 13) acabamos en un auténtico ruido blanco (ausencia de patrones).



**Figura 13.** A partir de cierto valor de  $r$  se pierden las frecuencias características y aparece el ruido blanco, que es casi perfecto y completamente plano para  $r = 3$ .

Así, podemos estar seguros de una verdadera transición al caos en el comportamiento de nuestro sistema. Estas transiciones desde dinámicas periódicas a otras completamente caóticas son otra característica de los sistemas complejos. ¿Puedes ver ahora la arritmia cardíaca como un cambio en los estados de equilibrio del corazón? ¿Y avisa? Ojito pues...

### En resumen

Hemos visto como sistemas aparentemente muy sencillos, de hecho, gobernados por leyes extremadamente sencillas, pueden exhibir dinámicas muy complejas. Tienes más ejemplos en un clásico de los 80 escrito por James Gleick<sup>[3]</sup> (después se ha versionado mucho, como ocurre ahora con la música, pero ése es el original). También hemos aprendido unos cuantos conceptos imprescindibles para descubrir estos sistemas y unas herramientas matemáticas intuitivas (bueno, alguna menos) para reconocerlos y extraer sus propiedades. Ahora es tu turno aplicarlo a aquel objeto de estudio cuya dinámica sospeches que es extraña.

### Referencias

- [1] Verhulst, P. F. Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement. *Correspondance mathématique et physique* 10, 113-121 (1838).
- [2] Hutchinson, G. E. *Introducción a la ecología de poblaciones*. (Blume, 1981).
- [3] Gleick, J. *Caos*. (Seix Barral, 1988).

EL METILOMA DE LA ARN-N<sup>6</sup>-ADENOSINA Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCERpor FRANCISCO ORTIGOSA<sup>1</sup>, JOSÉ MIGUEL VALDERRAMA MARTÍN<sup>2</sup> Y RAFAEL A. CAÑAS<sup>2</sup>

1: MANUFACTURES SPECIALIST IN MODERNA VACCINE PRODUCTION. LONZA (VISP, SUIZA)

2: ESTUDIANTE DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, 29071.

1: PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, 29071.

FRANCISCO.ORTIGOSA@LONZA.COM , JMVALDERRAMA@UMA.ES Y RCANAS@UMA.ES

*Palabras clave:* N<sup>6</sup>-metiladenosina, m<sup>6</sup>A, epitranscriptómica, METTL3, METTL14, cáncer*Keywords:* N<sup>6</sup>-methyladenosine, m<sup>6</sup>A, epitranscriptomics, METTL3, METTL14, cancer.

**Resumen:** La N<sup>6</sup>-metiladenosina es una de las modificaciones más comunes en el ARN y participa de forma crucial en la expresión de determinados grupos de genes. La adición de esta modificación química es llevada a cabo a través de un complejo proteico denominado metiloma y más específicamente a través de las ARN-N<sup>6</sup>-metiltransferasas, presentando funciones claves en importantes procesos celulares encuadrados dentro del metabolismo del ARN como por ejemplo la estabilizando o degradación de ARN mensajeros (ARNm) o promoviendo la traducción de determinados ARNm. De este modo, la función o la falta de función de estas proteínas han sido relacionadas con diferentes tipos de cánceres y su agresividad.

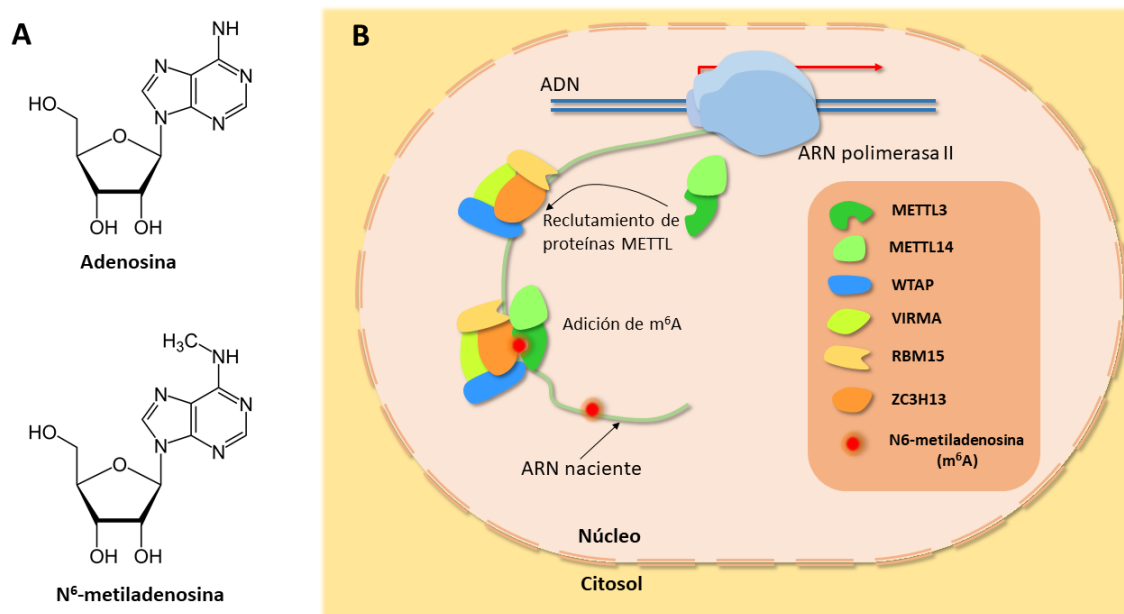
**Abstract:** N<sup>6</sup>-methyladenosine is one of the most common modifications in RNA and plays a crucial role in the expression of certain groups of genes. The addition of this chemical modification is carried out through a protein complex called methyloma and more specifically through the RNA-N<sup>6</sup>-methyltransferases, playing a key role in important cellular processes within the RNA metabolism such as stabilizing or degrading messenger RNA (mRNA) or promoting the translation of certain mRNAs. In this way, the function of these proteins have been related to different types of cancers and their aggressiveness.

En muchos casos la aparición del cáncer suele atribuirse a la existencia de mutaciones en genes supresores de tumores y protooncogenes, siendo considerado como una enfermedad genética. Sin embargo, si algo se sabe a «ciencia cierta» acerca de la aparición de esta enfermedad es que presenta la característica de la multifactorialidad, siendo ya reconocida también por su carácter epigenético y metabólico, siendo la inestabilidad genómica, característica en ciertos cánceres, una posible causa<sup>[1]</sup>. El marcador epigenético más estudiado y caracterizado hasta la fecha es la metilación del ADN genómico, cuya existencia ya se dio a conocer en la primera mitad de la década de los 50<sup>[2]</sup> y posteriormente en los 80 su relación con el cáncer<sup>[3]</sup>. En este sentido, existe otra capa de información epigenética en el transcriptoma conocida como epitranscriptoma. Actualmente su conocimiento resulta limitado, aunque en continua emergencia, lo que puede llegar a resultar paradójico debido a que la existencia de modificaciones químicas en el ARN se conoce desde los años 50 con el descubrimiento de la pseudouridina ( $\Psi$ )<sup>[2]</sup>. El ARN presenta un mayor número de modificaciones químicas comparado con las presentes en el ADN, existiendo alrededor de 160

modificaciones diferentes descritas hasta la fecha<sup>[4]</sup>. Estas modificaciones están presentes prácticamente en todos los tipos de ARN: ARN transferente (ARNt), ARN ribosomal (ARNr), ARN mensajero (ARNm) y en pequeños ARN (ARNs)<sup>[5]</sup> y están relacionadas con importantes funciones celulares, como la estabilización o degradación de ARNm, ajuste alternativo, cambios en la estructura secundaria del ARN, traducción de ARNm o en la maduración de los micro-ARN (miARN)<sup>[6,7]</sup>. De entre todas las modificaciones químicas, la N<sup>6</sup>-metiladenosida (m<sup>6</sup>A) es la modificación más frecuente y estudiada en las células eucariotas<sup>[8]</sup>. Esta modificación química del ARN es reversible y puede ser eliminada a través de enzimas borradoras (ARN-desmetilasas), agrupadas bajo el término inglés «erasers»<sup>[6]</sup>, mientras que la respuesta celular es mediada por proteínas que reconocen estas modificaciones, conocidas por su término inglés «readers»<sup>[6]</sup>. La metilación de las adenosinas que da lugar a la m<sup>6</sup>A en el ARN está operada por enzimas editoras o «writers» (ARN-metiltransferasas) que forman un complejo proteico denominado como metiloma y que utilizan a la S-adenosilmetionina (SAM) como donador de grupos metilo (-CH<sub>3</sub>)<sup>[9]</sup>. En 1994 se identificó

a METTL3, la primera enzima implicada en este proceso. METTL3 se encarga de catalizar la metilación en la posición N6 de un residuo de adenosina<sup>[6]</sup> (Figura 1A). Sin embargo, muchas más proteínas han sido identificadas posteriormente encontrándose representantes de múltiples familias. Entre los integrantes mejor estudiados y descritos se encuentran: METTL14 que constituye el armazón de unión al ARN y ayuda al reconocimiento del residuo de adenosina específico potenciando alostéricamente la actividad catalítica de METTL3<sup>[6]</sup>, WTAP y VIRMA que presentan una función reguladora responsable de la formación del complejo proteico y como guía del complejo proteico a la región diana<sup>[6]</sup>, RBM15 que es una proteína de unión al ARN responsable del reclutamiento del complejo<sup>[6]</sup>, y ZC3H13 que actúa como nexo entre WTAP y RBM15, siendo requerido también en la localización nuclear del complejo proteico<sup>[6]</sup> (Figura 1B). Múltiples y recientes trabajos han puesto de

manifiesto diferencias en el patrón de metilación de transcritos codificantes de importantes oncogenes lo que altera la expresión y/o traducción de los mismos, ya sea interviniendo en procesos de ajuste alternativo, estabilizando o degradando el ARNm, o interviniendo en el proceso de traducción del mismo<sup>[10]</sup>. Todo ello se encuentra relacionado con procesos de tumorigénesis, proliferación tumoral y metástasis<sup>[10]</sup>. Dentro del conjunto de proteínas que conforman el metiloma humano, METTL3 y METTL14 son las mejor caracterizadas y relacionadas con procesos oncogénicos. De este modo se observa que dependiendo del tipo de tumor que se estudia, METTL3 y METTL14 pueden actuar como oncogenes o como genes supresores de tumores<sup>[11]</sup>. Por ello, cada vez hay más estudios sobre las funciones moleculares de las enzimas encargadas de la formación de m<sup>6</sup>A en el ARN en relación a diferentes tipos de cáncer.



**Figura 1.** A. Estructura química de los nucleósidos adenosina y N<sup>6</sup>-metiladenosina. B. Representación esquemática de los componentes metiloma y su acción en humano.

### 1. El metiloma de la m<sup>6</sup>A y su relación con la estabilidad de los ARN mensajeros

En múltiples estudios se han descrito la función reguladora de la m<sup>6</sup>A en la estabilidad de importantes genes implicados en el proceso de metástasis y su relación con la actividad de las ARN-metiltransferasas<sup>[11]</sup>. Así mismo, los mecanismos principalmente afectados por esta marca epitranscriptómica son la estabilidad/degradación de ARNm y el proceso de traducción, bien de oncogenes o bien de genes supresores de tumores<sup>[11]</sup>. El cáncer de mama (*Breast Cancer*, BC)

es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres y se sabe que la actividad de la METTL3 previene su aparición mediante la regulación de la vida media de los transcritos de diferentes factores de transcripción. NANOG, KLF4 y SOX2 son factores de transcripción implicados en la regulación de la pluripotencia, de la proliferación, diferenciación, apoptosis y reprogramación celular, por lo que son importantes componentes en la iniciación del tumor y su metástasis. A su vez, el gen ZNF217 codifica para un factor de transcripción que regula la expresión de los genes NANOG, KLF4 y SOX2 y que se encuentra sobreexpresado

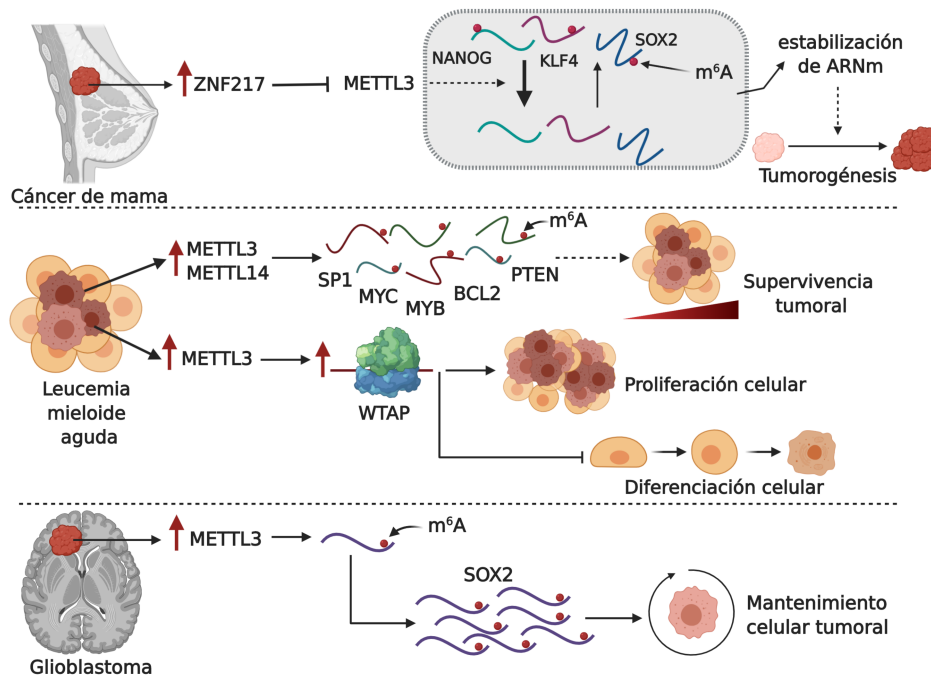


en el cáncer de mama. Se ha visto que ZNF217 es capaz de secuestrar a la proteína METTL3, lo que provoca un patrón de metilación disminuido en estos transcritos lo que se traduce en un incremento en la estabilidad de estos ARN mensajeros de KLF4, SOX2 y NANOG. A su vez, la proteína eliminadora de m<sup>6</sup>A ALKBH5 también presenta una mayor expresión en este tipo de tumor lo que refuerza la estabilización de KLF4, SOX2 y NANOG mediante la eliminación de esta marca epitranscriptómica. Todo ello en conjunto, promueve el proceso de tumorigénesis<sup>[12]</sup> (Figura 2A). Otros ejemplos aparecen en la leucemia mieloide aguda y el glioblastoma. La leucemia mieloide aguda (*Acute Myeloid Leukemia*, AML) es el tipo más común de leucemia aguda en adultos y se origina en la médula ósea. El linaje celular generado durante la AML es incapaz de realizar sus funciones correctamente y es uno de los cánceres en los que METTL3 y METTL14 exhiben una mayor expresión en comparación con el perfil que presentan las células progenitoras hematopoyéticas sanas<sup>[13]</sup>. Esto ha sido relacionado con la capacidad de METTL3 y METTL14 de metilar las adenosinas de transcritos como SP1, MYC, MYB, BCL2 y PTEN promoviendo su estabilidad y con ello la supervivencia de las células tumorales, a pesar de que durante el curso de la AML se originan múltiples mutaciones y reordenamientos cromosómicos<sup>[13]</sup>. La expresión de otra proteína implicada en la formación del metiloma es WTAP, cuya expresión se encuentra sobredimensionada en la AML, observándose que el aumento de WTAP se encuentra relacionado con la proliferación celular e inhibiendo la diferenciación celular en la AML<sup>[14]</sup>. Gracias al trabajo de Sorci y colaboradores<sup>[15]</sup> ha sido posible demostrar que los niveles endógenos de METTL3 resultan cruciales para la homeostasis de la WTAP puesto que el incremento de METTL3 citoplasmático genera un aumento en los niveles de proteína de WTAP al modular la traducción del transcrito de manera independiente a la actividad catalítica de la ARN-metiltransferasa<sup>[15]</sup>, lo que podría constituir un mecanismo por el cual WTAP es regulado en función de la expresión y presencia de las subunidades METTL3 y METTL14 del metiloma<sup>[15]</sup> sirviendo como sustento para las células tumorales (Figura 2B). Otro nexo entre la m<sup>6</sup>A y algunas formas del subtipo de AML megacarioblástica (AMLK) es

RBM15, puesto que la supresión de RBM15, bloquea la diferenciación de células B y células mieloides, así como del proceso de expansión megacariocítica que termina generando plaquetas<sup>[13]</sup>, indicando que la desregulación de m<sup>6</sup>A puede afectar a la diferenciación hematopoyética<sup>[16]</sup> aunque por ahora hacen falta más evidencias experimentales que avalen el papel de RBM15 y m<sup>6</sup>A. Por otro lado, el glioblastoma (GBM) es un tumor que afecta al sistema nervioso central muy agresivo y con un mal pronóstico. Las células madre del glioblastoma (*Glioblastoma stem cells*, GSCs) se caracterizan por ser capaces de autorrenovarse, modificar la heterogeneidad de las células tumorales, por tener la capacidad de generar tumores tras un trasplante y ser resistentes a la mayoría de las terapias<sup>[17,18]</sup>. SOX2 es un factor de transcripción esencial para el mantenimiento de la autorrenovación de células madre embrionarias no diferenciadas. Se ha observado que METTL3 se encuentra sobreexpresado en las GSCs<sup>[18]</sup>. En las GSCs, METTL3 metila determinadas adenosinas del extremo 3'-UTR del ARN mensajero de SOX2 resultando en la estabilización y acumulación de este, lo que resulta ser crucial para la expresión de genes específicos que permiten el mantenimiento de las GSCs pudiendo en parte constituir la explicación de la alta resistencia de estos tumores a la radioterapia<sup>[18]</sup>(Figura 2C).

## 2. El metiloma de la m<sup>6</sup>A, su relación con los micro-ARN y su función reguladora

Los micro-ARN (miARN) son pequeñas secuencias de ARN (~21 nucleótidos) que se generan a partir de un precursor de mayor tamaño (pre-miARN) a través de la acción de la ARN polimerasa II, pudiéndose encontrar codificados en los intrones de genes precursores de ARN tanto codificantes como no codificantes<sup>[19]</sup>. La función reguladora de estos pequeños ARNs tiene lugar cuando un miARN encuentra su ARNm diana pudiendo actuar, dependiendo del caso, promoviendo la degradación o parando la traducción del mensajero diana (Figura 3). Diferentes estudios han puesto de manifiesto que la modificación post-transcripcional m<sup>6</sup>A influye en la maduración de los micro-ARN (miARN)<sup>[20]</sup> y su relación con el cáncer al alterar su maduración y/o sus funciones reguladoras.

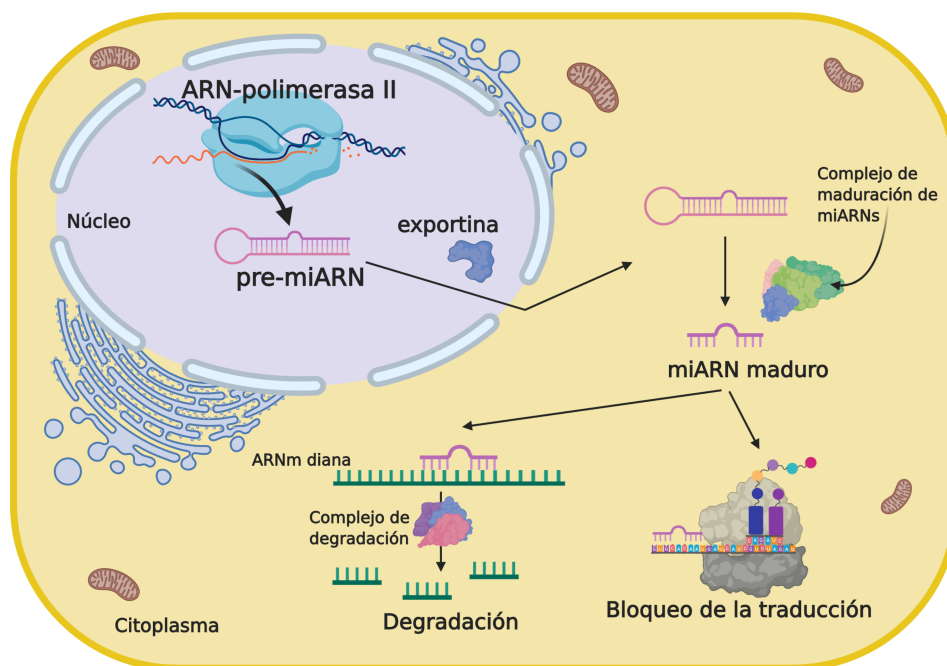


**Figura 2.** Ilustración del papel regulador de las ARN-metiltransferasas en diferentes tipos de cánceres. A. Durante el cáncer de mama se observa un aumento de la expresión del factor de transcripción ZNF217, el cual es capaz de secuestrar a METTL3 evitando su actividad catalítica en la m<sup>6</sup>A. Esto da lugar a una hipometilación de transcritos codificantes relacionados con la iniciación tumoral y el proceso metastásico, de modo que se promueve la tumorogénesis. B. En la leucemia mieloide aguda, METTL3 y METTL14 se encuentran sobrerrepresentadas. Esto da lugar a la estabilización de transcritos relacionados con el aumento de la supervivencia tumoral. METTL3 citoplasmático es capaz de promover el aumento de los niveles de la proteína WTAP dando lugar a un aumento de la proliferación y la inhibición del proceso de diferenciación celular. C. En el glioblastoma, la sobreexpresión de METTL3 da lugar mediante la adición de m<sup>6</sup>A a la estabilización y acumulación de un transcrito implicado en la expresión de genes específicos para el mantenimiento de GSCs. Imagen diseñada con Biorender.

El cáncer colorrectal engloba a cánceres que se originan en el colon o en el recto, siendo el tumor maligno con mayor incidencia en España según apunta la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Estudios epitranscriptómicos han puesto de manifiesto una alteración de los niveles de m<sup>6</sup>A en estos tejidos tumorales siendo posible relacionar el progreso de la metástasis en el cáncer colorrectal con la alteración de la expresión de METTL3. De este modo se ha comprobado que la sobreexpresión de METTL3 promueve el progreso metastásico mientras que cuando se bloquea la expresión de esta enzima mediante ARN pequeños interferentes se origina el

efecto contrario<sup>[21]</sup>.

La comparación entre los miARN relacionados y no relacionados con la metástasis identificó a miR1246 como un posible candidato a estar regulado por METTL3. De este modo se ha podido describir que las metilaciones originadas por METTL3 promueven la maduración pre-miR1246 cuyo producto maduro miR1246 inhibe la expresión de SPRED2, un anti-oncogen que regula la vía Raf/MEK/ERK potenciando la metástasis en estos tumores<sup>[21]</sup>. De similar manera se han relacionado los miARN con la m<sup>6</sup>A en el carcinoma hepatocelular y el cáncer de mama.



**Figura 3.** Síntesis de micro-ARN (miARN) a través de su precursor (pre-miARN) transcrito por la ARN-polimerasa II. El miARN una vez procesado por el complejo de maduración de los miARN puede actuar regulando la expresión de sus ARNm dianas promoviendo su degradación o bloqueando su traducción. Imagen diseñada con Biorender.

El carcinoma hepatocelular (*hepatocellular carcinoma*, HCC) es el principal tipo de cáncer primario de hígado presentando la tercera tasa de mortalidad más alta de tumores malignos a nivel mundial y su progresión ha sido relacionada con alteraciones de los niveles de m<sup>6</sup>A donde frecuentemente la proteína METTL3 se encuentra sobreexpresada<sup>[22]</sup>. Ello conduce a que un aumento en los niveles de metilación del transcrito del supresor tumoral SOCS2 provoque su degradación favoreciendo la progresión del carcinoma<sup>[21]</sup>. Sin embargo, se ha observado que en este tipo de tumores la subexpresión de la proteína METTL14 está relacionada con el proceso de metástasis. Una de las dianas de METTL14 es el precursor de miR126 que es un miARN con actividad precursora de tumores. La metilación de pre-miR126 modula positivamente su maduración, con lo cual una baja expresión de METTL14 provoca una subexpresión de miR126 favoreciendo el desarrollo del proceso metastásico<sup>[22]</sup>. De un modo similar, ha sido posible describir que en el cáncer de mama se observa una expresión aberrante de METTL14 en comparación con líneas celulares control, observándose que la sobreexpresión de esta enzima modifica el perfil de expresión de los miARN<sup>[23]</sup>. A través del análisis de redes de interacción y del enriquecimiento funcional se observa que las dianas de estos miARN diferencialmente expresados bajo esta condición presentan importantes dianas relacionadas con genes implicados en el proceso del desarrollo tumoral del cáncer

de mama<sup>[23]</sup>. Uno de los miARN que se acumulan a casusa de la sobreexpresión de METTL14 en el BC es hsa-miR-146a-5p. Mediante ensayos funcionales se ha relacionado su sobreexpresión con un aumento de la migración celular e invasión en BC<sup>[23]</sup>. Esto sugiere que METTL14 puede estar implicado en la modulación del potencial metastásico del BC mediante el papel regulador de los miARN<sup>[23]</sup>.

### 3. El metiloma de la m<sup>6</sup>A y su función reguladora independiente a su actividad metiltransferasa

Adicionalmente a la función que presentan las ARN metiltransferasas de manera dependiente a su actividad catalítica en la estabilización del ARN mensajero y la maduración de los miARN también es capaz de actuar de manera independiente a esta. En 2016, Lin y colaboradores<sup>[24]</sup> publicaron un artículo en el que se relacionaba la actividad de METTL3 con el cáncer de pulmón, controlando su crecimiento, invasividad y supervivencia, aunque de un modo diferente a la función anteriormente descrita para esta enzima. En el cáncer de pulmón METTL3, al igual que en casos anteriores, presenta altos niveles de expresión y es capaz de asociarse con ribosomas. La supresión de la expresión de METTL3 da lugar a una reducción general de la expresión de proteínas sin cambios significativos en la abundancia de los ARN mensajeros, pero sí altera la formación de

polisomas lo que se ha relacionado con la reducción de la traducción de sus genes diana. Por otro lado, la alta abundancia de esta enzima promueve su capacidad para promover la traducción de determinados oncogenes de manera independiente a su actividad metiltransferasa reclutando e interaccionando con el factor de inicio de la traducción eIF3 del complejo de inicio de la traducción<sup>[24]</sup>. De este modo METTL3 no solamente parece intervenir en la regulación del ARN mediante eventos de metilación, sino que también es capaz de realizar una regulación de manera independiente a su actividad catalítica<sup>[24]</sup>.

#### 4. Conclusiones

El metiloma de la m<sup>6</sup>A en el ARN interviene en procesos de regulación claves entre el proceso de transcripción y de traducción, lo que condiciona el comportamiento celular. La multifactorialidad del cáncer resulta ser mucho mayor de lo que se pensaba puesto que la actividad reguladora de la m<sup>6</sup>A como el efecto de las diferentes enzimas que componen el complejo proteico del metiloma exhiben diferentes efectos celulares dependiendo del tipo celular y tisular que se estudia. Así mismo, esto hace que los esfuerzos en investigación sean cruciales para ahondar en la comprensión de la función reguladora de las proteínas que modifican el ARN y de su compleja regulación, así como los factores que puedan intervenir en el proceso de modificación de manera selectiva y localizada. De este modo, la comprensión de estos factores puede establecer nuevos biomarcadores para el diagnóstico y prognosis e incluso es posible suponer que ello conlleve el descubrimiento de nuevos y prometedores fármacos terapéuticos contra el cáncer tal y como ya ha sido posible gracias a los estudios epigenómicos del cáncer aprobándose el uso terapéutico de inhibidores de ADN-metiltransferasas como la azacitidina o la decitabina<sup>[25]</sup>.

#### Referencias

- [1] Nowak M.A. y otros. The role of chromosomal instability in tumor initiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Dec 10;99(25):16226-31, 2002.
- [2] Grosjean, H. Fine-tuning of RNA functions by modification and editing. Ed. Henri Grosjean. Vol. 12. Berlin, Heidelberg: Springer, 2005.
- [3] Feinberg, A. P. y Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature* 301.5895: 89-92, 1983.
- [4] Boccaletto, P., y otros. Existence of Diverse Modifications in Small-RNA Species Composed of 16–28 Nucleotides. *Chemistry—A European Journal*, 24(39), 9949-9956, 2018.
- [5] Lan, M. D y otros. Existence of Diverse Modifications in Small-RNA Species Composed of 16–28 Nucleotides. *Chemistry—A European Journal*, 24(39), 9949-9956, 2018.
- [6] Yang, Y. y otros. Dynamic transcriptomic m<sup>6</sup>A decoration: writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism. *Cell research*, 28(6), 616-624, 2018
- [7] Cañas R. Una nueva capa de información: epitranscriptómica. *Encuentros en la Biología*, Vol IX | No 166 INVIERNO, 2018.
- [8] Dominissini, D. y otros. Topology of the human and mouse m<sup>6</sup>A RNA methylomes revealed by m<sup>6</sup>A-seq. *Nature*, 485(7397), 201-206, 2012.
- [9] Atdjian, C. y otros. Synthesis of SAM-Adenosine Conjugates for the Study of m<sup>6</sup>A-RNA Methyltransferases. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018(32), 4411-4425, 2018.
- [10] Chen, X. Y. y otros. The role of m<sup>6</sup>A RNA methylation in human cancer. *Molecular cancer*, 18(1), 103, 2019.
- [11] Sun, T. y otros. The role of m<sup>6</sup>A RNA methylation in cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 112, 108613, 2019.
- [12] Zhang, C. y otros. Hypoxia-inducible factors regulate pluripotency factor expression by ZNF217-and ALKBH5-mediated modulation of RNA methylation in breast cancer cells. *Oncotarget*, 7(40), 64527, 2016.
- [13] Fatica, A. y otros. N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A): a promising new molecular target in acute myeloid leukemia. *Frontiers in oncology*, 9, 251, 2019.
- [14] Liu, Z. X. y otros. Link between m<sup>6</sup>A modification and cancers. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 6, 89, 2018.
- [15] Sorci, M y otros. METTL3 regulates WTAP protein homeostasis. *Cell death & disease*, 9(8), 1-12, 2018.
- [16] Ianniello, Z., & Fatica, A. (2018). N<sup>6</sup>-Methyladenosine Role in Cancer: Learning from AML. Preprint.
- [17] Gimple, R. C. y otros. Glioblastoma stem cells: lessons from the tumor hierarchy in a lethal cancer. *Genes & development*, 33(11-12), 591-609, 2019.
- [18] Visvanathan, A. y otros. Essential role of METTL3-mediated m<sup>6</sup>A modification in glioma stem-like cells maintenance and radioresistance. *Oncogene*, 37(4), 522-533, 2018.
- [19] Bartel, D. P. Metazoan microRNAs. *Cell*, 173(1), 20-51, 2018.
- [20] Alarcón, C. R., y otros. N<sup>6</sup>-methyladenosine marks primary microRNAs for processing. *Nature*, 519(7544), 482-485, 2015.
- [21] Peng, W. y otros. Upregulated METTL3 promotes metastasis of colorectal Cancer via miR-1246/SPRED2/MAPK signaling pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 393, 2019.
- [22] Ma, J. Z. y otros. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N<sup>6</sup>-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing. *Hepatology*, 65(2), 529-543, 2017.
- [23] Yi, D. y otros. METTL14 promotes the migration and invasion of breast cancer cells by modulating N<sup>6</sup> methyladenosine and hsa miR 146a 5p expression. *Oncology Reports*, 43(5), 1375-1386, 2020.
- [24] Lin, S. y otros. The m<sup>6</sup>A methyltransferase METTL3 promotes translation in human cancer cells. *Molecular cell*, 62(3), 335-345, 2016.
- [25] Ahuja, N. y otro. Epigenetic therapeutics: a new weapon in the war against cancer. *Annual review of medicine*, 67, 73-89, 2016. .

## LOS ALFEIDOS: GAMBAS CON SUPERPODERES

por RAMÓN MUÑOZ-CHÁPULI

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

**Resumen:** Los alfeidos, gambas pistola o gambas chasqueadoras son un grupo de crustáceos decápodos de pequeña talla caracterizados por presentar pinzas asimétricas. Las pinzas de mayor tamaño constituyen un mecanismo de proyección de chorros de agua a gran velocidad. La intensidad de la presión generada por el chorro proporciona a las gambas pistola una herramienta para capturar sus presas. La velocidad del chorro es tan grande que induce por cavitación una burbuja que colapsa en menos de un milisegundo, generando una bola de plasma que alcanza temperaturas de más de 4500°C y produciendo un intenso sonido. Estas y otras características (especies eusociales, simbiosis con peces, capacidad de regeneración) convierten a estos pequeños camarones en seres fascinantes.

**Abstract:** *The alpheids, pistol shrimps or snapping shrimps are a group of small decapod crustaceans characterized by their asymmetric claws. The larger claws are capable of projecting high-speed water jets. The pressure generated by the jet provides pistol shrimps with a tool to capture their prey. The speed of the jet is so great that it induces a cavitation bubble that collapses in less than a millisecond, generating a tiny plasma ball with temperatures of more than 4500°C and producing a very loud sound. These and other characteristics (eusociality in some species, symbiosis with fish, regeneration ability) make these small shrimps fascinating beings.*

El autor confiesa que no es nada aficionado a las películas de superhéroes, probablemente porque encuentra tantos motivos de fascinación entre los seres vivos reales, que no resulta impresionado por personajes que luchan contra el mal vestidos con mallas ajustadas. Lo que es inusual es que sean esas fascinantes propiedades de los seres vivos los que inspiren los superpoderes de los héroes cinematográficos. Y

esto es lo que ha sucedido recientemente con los alfeidos, unos pequeños crustáceos también conocidos como gambas pistola o gambas chasqueadoras, como veremos al final de este artículo. Y me reafirmo, las características únicas de estos animales me siguen resultando infinitamente más atractivas que las de cualquier héroe de ficción.



**Figura 1.** *Alpheus macrocheles*, gamba pistola de los arrecifes de Papúa-Nueva Guinea. Imagen tomada de Anker A, Grave S - Colour patterns of some species of the *Alpheus macrocheles* (Hailstone, 1835) complex - ZooKeys-183-001-g004.jpg, bajo licencia CC BY 3.0.

Los alfeidos son un amplio grupo de crustáceos decápodos distribuidos por mares templados y tropicales, habitualmente en arrecifes de coral o praderas de fanerógamas. Se han descrito más de un millar

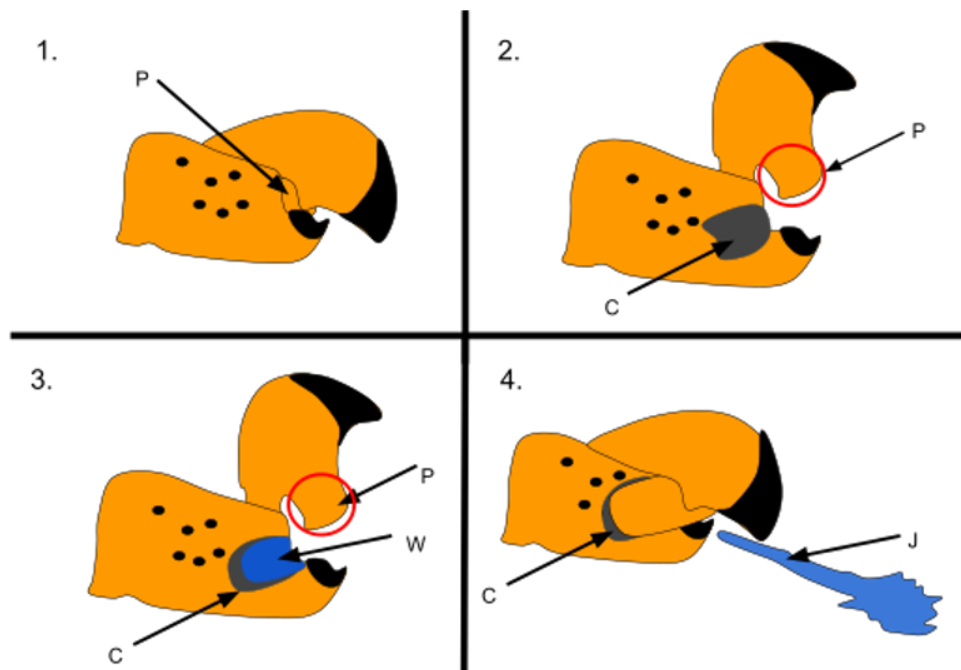
de especies, buena parte de ellas encuadradas dentro de los géneros *Alpheus* y *Synalpheus*. Son pequeños camarones, generalmente de tres a cinco centímetros, y se caracterizan por tener pinzas asimétricas (Figura

1). Una de estas pinzas, indistintamente la derecha o la izquierda, es mucho mayor que la otra, y puede llegar a ser tan larga como el resto del cuerpo. La pinza termina en dos piezas articuladas, y su funcionamiento confiere a este animal propiedades que rozan lo inimaginable. Como se muestra en la figura 2, la pieza superior puede ‘armarse’ acumulando energía mecánica. La pieza inferior presenta una cavidad o surco en el que encaja una protuberancia de la pieza superior. Cuando esta última se libera y choca contra la pieza inferior, el agua contenida en el surco sale disparada. Literalmente se trata de un disparo. La velocidad del chorro alcanza los 25 m/s. Esto genera una enorme presión en un área muy pequeña (80 kilopascasles a 4 cm de distancia, o lo que es lo mismo, más de 800 g/cm<sup>2</sup>). ¿Con qué objeto? El más inmediato es conseguir una presa. Cualquier animal que se encuentre en la trayectoria del chorro quedará aturdido o muerto por el impacto. Además, la gamba pistola puede utilizar este mecanismo para excavar galerías en las que refugiarse o ahuyentar a un depredador.

Pero la cosa no queda en un chorro de agua a presión. El rapidísimo movimiento del fluido va a producir, como efecto colateral, una burbuja de cavitación. Esto es bien conocido por los ingenieros navales. Las palas de la hélice de los barcos pueden ver reducida su eficacia y resultar dañadas por la

cavitación que produce un cuerpo al moverse rápidamente en el agua. En el caso de la gamba pistola, la minúscula burbuja de cavitación implosiona en menos de un milisegundo alcanzando temperaturas (por el aumento súbito de presión) de 4500 grados centígrados. Estamos hablando de una temperatura cercana a la de la superficie del sol, y mucho mayor que la de la lava volcánica. A esta temperatura se forma una pequeña bola de plasma que emite un brevísimo destello de luz<sup>[1]</sup>. Este fenómeno se conoce como sonoluminiscencia, y pueden contemplarlo en este enlace: <https://www.youtube.com/watch?v=gMhjqpESIEY>. Los lectores que quieran conocer más sobre los aspectos físicos detallados del proceso encontrarán dos referencias de interés al final de este artículo<sup>[2,3]</sup>.

Durante algún tiempo se pensó que este era el único caso de producción de luz por sonoluminiscencia entre los seres vivos, pero recientemente se ha comprobado que la galera o cangrejo mantis también proyecta sus pinzas contra su presa a tal velocidad que genera cavitación y sonoluminiscencia. Aunque esto es probablemente un efecto colateral del mecanismo de ataque de la galera, y un efecto indeseado, ya que termina dañando sus pinzas. Algo que no supone demasiado problema en un animal que muda periódicamente su caparazón.



**Figura 2.** Mecanismo de acción de la pinza en las gambas pistola. La protuberancia P encaja en la cavidad C, con lo que expulsa el chorro de agua (J) al cerrarse. Tomado de [https://en.wikipedia.org/wiki/File:Pistol\\_shrimp\\_claw\\_mechanism.svg#filelinks](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Pistol_shrimp_claw_mechanism.svg#filelinks), bajo licencia Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International.

Pero volvamos a los alfeidos. La implosión de la burbuja también produce ruido. Un enorme ruido.

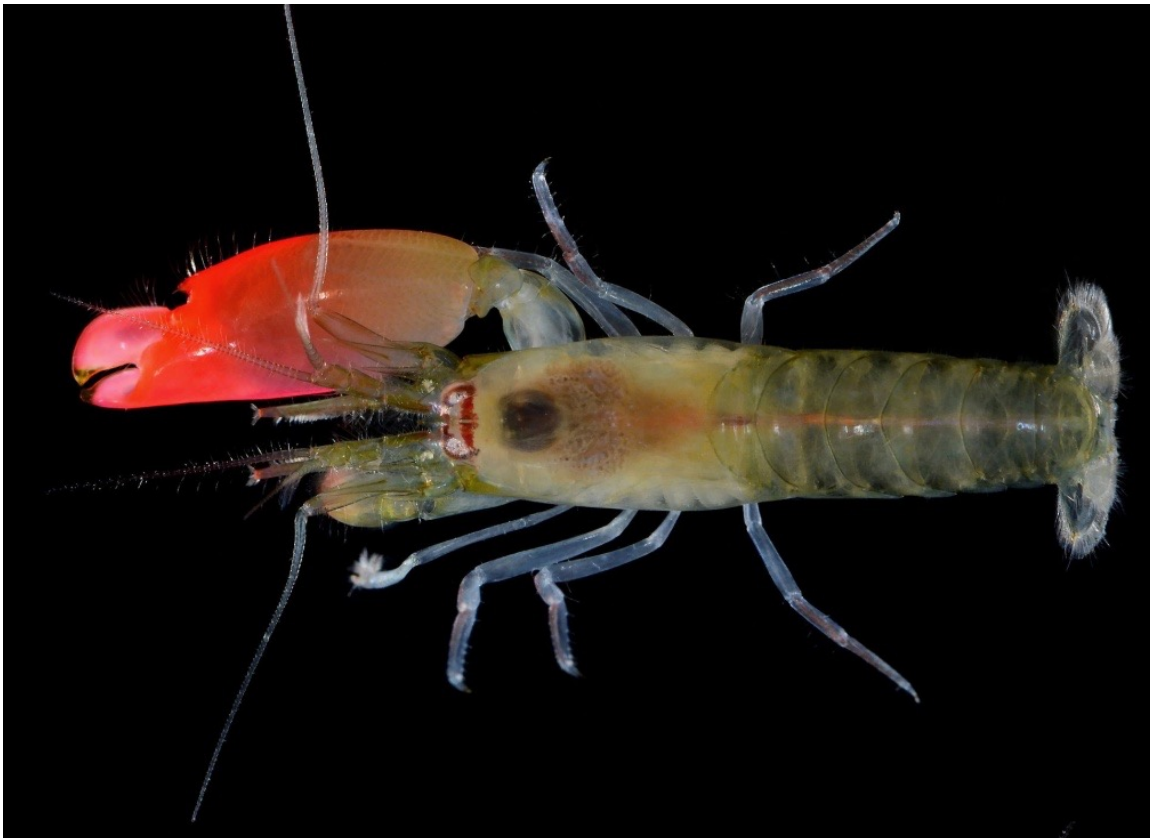
Se han calculado intensidades de 190 decibelios, es decir, el sonido más intenso producido por un ser vivo.

Mayor incluso que el ruido de un avión al despegar, captado a 25 metros de distancia ('sólo' unos 150 decibelios). Pero esto no significa que si nadamos en un arrecife de coral nos exponemos a quedar abrasados por el calor, cegados por el destello o ensordecidos por el estruendo. El fenómeno se produce en un volumen casi microscópico y tiene una brevísima duración, menos de un milisegundo. Por eso todo lo que podremos percibir a cierta distancia es un chasquido. Si quieren escucharlo, sigan [este](#) enlace.

Estos chasquidos se convirtieron en un auténtico misterio durante la segunda guerra mundial. Los operadores de sonar que trataban de detectar submarinos enemigos desde las naves de la *US Navy* quedaban desconcertados al escuchar series de chasquidos de origen desconocido. La marina encargó a la Universidad de California que estudiara estos sonidos, lo

que llevó al descubrimiento de la actividad sonora de colonias enteras de gambas pistola.

En efecto, algunas especies de alfeidos viven en colonias con características eusociales. Por ejemplo, *Synalpheus regalis* forma colonias de unos trescientos individuos dentro de esponjas<sup>[4]</sup>. Todos estos individuos derivan de una misma hembra (la "reina"). Para más similitud con los insectos sociales, los individuos de la colonia se dividen en "obreros" a cargo de los jóvenes y "soldados" que defienden la colonia con sus pinzas. Y ya que estamos con este género, no puedo dejar de mencionar al extraordinario *Synalpheus pinkfloydi*, con su vistosa pinza rosa, recientemente descubierto en la costa pacífica de Panamá (Figura 3) y dedicado a uno de los mejores grupos de rock de la historia, en opinión de quien escribe esto.



**Figura 3.** *Synalpheus pinkfloydi*, la colorida gamba pistola recientemente descubierta en la costa pacífica de Panamá. Imagen obtenida por Arthur Anker, bajo licencia CC BY 3.0.

¿Quieren más curiosidades sobre la gamba pistola? Algunas especies establecen relaciones simbióticas con peces góbidos. El beneficio es mutuo, la gamba excava una galería donde el góbido puede refugiarse. Al mismo tiempo, cuando la gamba está fuera de su guarida, mantiene el contacto con el pez a través de sus antenas, con lo que se beneficia de la buena visión de su compañero, más desarrollada que la suya. En caso de peligro, el pez primero avisa a su compañera para que se refugie y luego le sigue rápidamente. Aquí

pueden ver este asombroso comportamiento: <https://www.youtube.com/watch?v=8YFKdjtLozc>.

Por si todo esto fuera poco, la gamba pistola nos proporciona un extraordinario caso de regeneración. Si pierde su 'arma', es decir la pinza mayor, no la regenera directamente, sino que la pinza más pequeña crece y se remodela para sustituir a la otra. Al mismo tiempo el muñón de la pinza perdida regenera una pinza de tamaño normal.

Como dije al principio, estas características, y en

particular la proyección de fluido a altísima velocidad, ha sido aprovechada para conferir superpoderes a un héroe cinematográfico. En la película *Project Power*, producida por Netflix, ciertas pastillas misteriosas provocan en sus consumidores la adquisición de capacidades extraordinarias que mimetizan la de ciertos animales. El personaje interpretado por Jamie Foxx hereda de la gamba pistola la capacidad de proyectar a velocidad hipersónica gotas de lluvia para destruir a los malos. Si quieren saber algo más sobre esto pueden ver la película... Aunque encuentro más recomendable, verosímil y enriquecedor ver los vídeos que cito en este artículo, o cualquier otro sobre el

mundo maravilloso de los seres vivos.

## Referencias

- [1] D. Lohse; B. Schmitz; M. Versluis (2001). "Snapping shrimp make flashing bubbles". *Nature*. 413 (6855): 477–478.
- [2] P. Koukouviniis, C. Bruecker, M. Gavaises (2017) Unveiling the physical mechanism behind pistol shrimp cavitation. *Sci Rep* 7, 13994.
- [3] R. Nag (2017), The Energy Physics of the Pistol Shrimp. <http://large.stanford.edu/courses/2017/ph240/nag2/>
- [4] J. E. Duffy (1996). Eusociality in a coral-reef shrimp. *Nature*. 381 (6582): 512–514.



## ANTIBIÓTICOS VS FAGOS ¿VIRUS AMIGOS?

por JUAN CARLOS CODINA ESCOBAR

COLABORADOR HONORARIO DEL DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA DE LA UMA. PROFESOR DE EESS EN EL IES SIERRA BERMEJA, AVENIDA RAMÓN Y CAJAL, 113. 29014, MÁLAGA

*Palabras clave:* bacteriófago, terapia con fagos, enzibióticos, exposición de fagos..

*Keywords:* bacteriophage, phage therapy, enzybiotics, phage display.

**Resumen:** La aparición de cepas bacterianas multirresistentes ha conllevado la pérdida de eficacia de los antibióticos. En la búsqueda de nuevas formas de lucha contra las enfermedades infecciosas de origen bacteriano una posible vía es el empleo de bacteriófagos, virus que parasitan y destruyen células bacterianas. La terapia con fagos, el empleo de enzibióticos o enzimas empleadas por los fagos en su relación con las bacterias y la exposición de fagos son tres posibles alternativas en esta lucha. Sin embargo, lo más lógico y eficaz es el uso combinado de antibióticos y fagos en la lucha contra las infecciones y enfermedades de origen bacteriano.

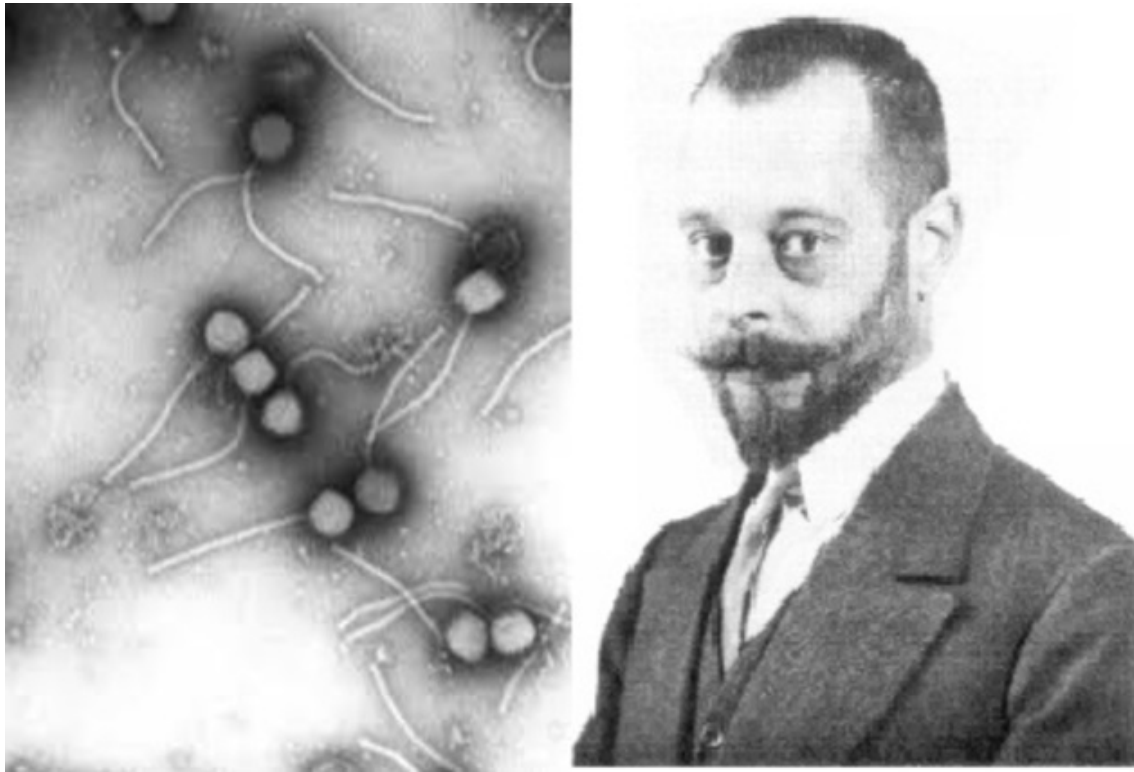
**Abstract:** *The emergence of multidrug-resistant bacterial strains has led to the loss of efficacy of antibiotics. In the search of new strategies to fight infectious diseases of bacterial origin, a possible way is the use of bacteriophages, viruses that parasitize and destroy bacterial cells. Phage therapy, the use on enzybiotics or enzymes used by phages in their relationship with bacteria, and phage display are three possible alternatives in this fight. However, the most logical and effective is the combined use of antibiotics and phages in the fight against infections and diseases of bacterial origin.*

Es escuchar la palabra virus y, sobre todo después de este período de pandemia por coronavirus, ver a la gente echarse a temblar. Pero no todos los virus son enemigos de la especie humana. Es más, algunos de ellos pueden convertirse en importantes aliados al complementar a los antibióticos en la lucha contra las enfermedades infecciosas de origen bacteriano. Nadie debería dudar que durante más de medio siglo desde su descubrimiento y aplicación los antibióticos han sido armas eficientes en la lucha contra las infecciones bacterianas. Pero en los últimos años, la aparición de bacterias multirresistentes a los antibióticos ha puesto en peligro esa lucha continua contra las enfermedades infecciosas, favoreciendo a nuestros enemigos, las bacterias patógenas multirresistentes.

Se ha hecho pues necesaria la búsqueda de nuevas armas para enfrentarse a las enfermedades infecciosas de origen bacteriano. A la producción de nuevos antibióticos específicos se han unido otras vías, entre las cuales destaca el empleo de bacteriófagos. Los virus no sólo infectan células eucariotas animales; también lo hacen con otras células, que incluyen a las bacterias e incluso a las arqueas. Los virus que infectan bacterias ocasionando su muerte se denominan bacteriófagos o fagos de forma más sencilla y fueron descubiertos en el siglo XX por Twort y

d'Hérelle de forma independiente<sup>[1]</sup>. Utilizar estos fagos como terapia contra las enfermedades infecciosas bacterianas suena bastante bien, dado que en principio no afectarían a las células eucariotas y sí a las procariotas.

En realidad, no sería algo novedoso. El propio d'Hérelle fundó en el año 1923 junto con su asistente George Eliava el *Instituto de bacteriófagos, Microbiología y Virología*, instituto que terminó adquiriendo la denominación de *Instituto Eliava* en la ciudad de Tbilisi, en la actual Georgia<sup>[2]</sup>. Durante la Segunda Guerra Mundial, de hecho, marcó la diferencia en cuanto a estrategia de aliados occidentales y miembros del Eje y Rusia en cuanto al tratamiento de las infecciones bacterianas subsiguientes a heridas de guerra. Mientras que los aliados occidentales se decantaron por el uso de antimicrobianos como los novedosos antibióticos penicilina y amoxicilina, los científicos alemanes abogaron por el estudio de los fagos, sin dejar de lado naturalmente los recién disponibles antibióticos. La falta de antimicrobianos indujo a que en Rusia, el anteriormente citado Instituto Eliava proporcionara a soldados rusos con heridas infectadas diversas combinaciones de fagos para tratar esas infecciones, gangrena e incluso enfermedades como el cólera<sup>[3]</sup>.



Los virus son los entes biológicos más abundantes en la biosfera, dado que puede considerárseles ubicuos al poder ser encontrados en todos los tipos de medio ambiente, incluidos los ambientes extremos como aguas termales e incluso volcanes, lagos de zonas polares y agua marina congelada<sup>[4]</sup>. También los organismos superiores somos hospedadores de diversos fagos, especialmente localizados en el tracto digestivo y respiratorio, vagina, boca y piel, formando lo que se ha denominado el fageoma<sup>[5]</sup>. Debido a su elevada presencia en nuestro cuerpo en cuanto a diversidad y cantidad, es posible que participen en el proceso de mantenimiento de nuestras características corporales, es decir, en la homeostasis. A ello podría unirse, pues, su uso en terapia frente a enfermedades infecciosas producidas por bacterias y de hecho ya se realiza con el nombre de terapia con fagos.

Los bacteriófagos presentan dos ciclos de vida relacionados, el ciclo lítico y el ciclo lisogénico. El ciclo lítico culmina con la muerte bacteriana tras la liberación de los viriones producidos. Por contra, el ciclo lisogénico se basa en la integración del material genético del fago en el material genético del hospedador, quedando en forma atemperada hasta que algún factor desencadene la vía lítica<sup>[6]</sup>. Así pues resulta lógico emplear en esta terapia con fagos a los que presentan un ciclo de vida lítico ya que producirán la muerte de la bacteria patógena a la que infecten. Si a ello le unimos que estos fagos presentan tiempos de replicación cortos, que producen una gran cantidad de viriones sólo en hospedadores específicos, lo que protegería a la microbiota autóctona y no patogénica;

y que su producción es rápida y de bajo coste económico, resultarían pues muy apropiados en la ‘guerra’ que mantenemos contra las bacterias patógenas. A ello habría que añadir su capacidad de coevolución con sus hospedadores, por lo que la aparición de posibles cepas bacterianas resistentes se vería eficazmente contrarrestada<sup>[7]</sup>.

En la investigación del uso de fagos como terapia frente a las enfermedades infecciosas, el mundo occidental anda algo retrasado con respecto a los países del este, principalmente Rusia. No obstante, en el año 2013 se estableció por parte de la Comisión Europea un proyecto con ensayos clínicos en humanos denominado *Phagoburn*, cuyo objetivo principal es el estudio del empleo de mezclas de fagos en el tratamiento de heridas por quemaduras, infectadas con *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa*<sup>[8]</sup>. La terapia con fagos no solamente iría enfocada a la eliminación de bacterias patógenas, sino también contra aquellas bacterias que forman biopelículas, un factor de virulencia importante en las bacterias que producen infecciones. Otro uso interesante es el uso de los fagos como desinfectantes en áreas médicas o en instrumental clínico<sup>[9]</sup>.

Todo ello nos puede llevar a pensar que la terapia con fagos podría ser una panacea en la lucha contra las enfermedades infecciosas de origen bacteriano frente al empleo de antibióticos; pero lógicamente también presenta sus inconvenientes. Si analizamos los efectos positivos y negativos de su uso, uno de los primeros efectos beneficiosos tiene que ver con los efectos secundarios sobre el microbioma autóctono. Los

antibióticos tienen claros efectos negativos sobre el microbioma autóctono que puede ocasionar desequilibrios o incluso enfermedades. La elevada especificidad de los fagos vendría a solventar este problema dado que sólo actuarían sobre su hospedador bacteriano específico, en este caso la bacteria patógena. Otro aspecto beneficioso del uso de fagos es que pueden emplearse en zonas del cuerpo de difícil acceso para los antibióticos, como sería el caso del tratamiento de infecciones del sistema nervioso central. Por otro lado el coste del aislamiento y producción de fagos es mucho menor que el de los antibióticos que han de ser sintetizados en los laboratorios de las casas farmacéuticas<sup>[7]</sup>.

El aspecto beneficioso de la especificidad de los fagos supone también una limitación en su empleo en terapia contra enfermedades infecciosas, ya que antes de su utilización debería determinarse cuál es la bacteria que está causando la infección. Lo cual llevaría a una identificación previa que supondría un retraso en el empleo del tratamiento que habría que aplicar al paciente. La aplicación de una mezcla de diferentes fagos que aumentase su rango de acción podría ser una solución al problema. Quizás el aspecto más interesante es la capacidad de evolución de los fagos, una característica que los antibióticos, como sustancias estáticas, no pueden llevar a cabo<sup>[10]</sup>.

Un aspecto negativo en el uso de los fagos como terapia en la lucha contra enfermedades infecciosas bacterianas deriva del hecho de la falta de estudios *in vivo*, por lo que los buenos resultados obtenidos en estudios *in vitro* necesitarían de una corroboración ulterior. Además queda la posibilidad de que los propios fagos o sus productos puedan ser reconocidos por el sistema inmune, induciendo la respuesta correspondiente. Aunque la lisis producida por fagos es más rápida que la acción neutralizante de los anticuerpos, existe la posibilidad de que se desencadene una respuesta inmune frente a los productos y enzimas liberados después de la lisis bacteriana ocasionada por los fagos. Todo ello implica nuevos estudios sobre la eficacia y la inocuidad del empleo de los fagos<sup>[5]</sup>.

Quizás lo más necesario y urgente debe ser la realización de estudios que permitan establecer de forma clara y correcta las dosis y formas de aplicación de esta terapia para cada fago en concreto. A todo ello habría que unir el hándicap principal con el que se enfrenta la terapia con fagos, el de la no aceptación de esta metodología por parte de las compañías farmacéuticas, dada la dificultad de patentar fagos al tratarse de entidades naturales.

Otra dificultad es que el empleo de fagos no está exento de la aparición de bacterias resistentes frente a los mismos. La mayoría de los mecanismos que per-

miten dicha resistencia están relacionados con evitar el proceso de adsorción y fijación del fago, ya sea mediante cambios en los receptores implicados, su pérdida o la producción de polímeros extracelulares que impidan dicho proceso. Pero incluso si consiguieran penetrar, las bacterias disponen de otros mecanismos para eliminar el DNA vírico, entre ellos el sistema CRISPR, considerado el sistema inmunitario de las bacterias que protege a su material genético de posibles ataques víricos<sup>[11]</sup>. Pero como ya se había indicado, una de las ventajas del uso de fagos frente a los antibióticos es su capacidad de coevolución. Una forma interesante de incrementar la eficacia de los fagos contra las bacterias y reducir la aparición de resistencias en las mismas es la evolución experimental, que consiste en preadaptar al fago a su hospedador bacteriano *in vitro* durante varias generaciones.

Caso de que no quieran emplearse directamente los fagos en esta terapia, una alternativa es el uso de las enzimas que producen. Entre ellas las lisinas, que ayudan a la penetración de los fagos, degradando la capa de peptidoglicano de la pared bacteriana y produciendo la lisis de la bacteria por el shock osmótico producido. Serviría y de hecho lo ha hecho contra las bacterias Gram-positivas, pero la presencia de la membrana externa en bacterias Gram-negativas podría parecer hacerlas ineficaces. Sin embargo, se han descubierto algunas enzimas producidas por fagos que pueden atravesar esta capa<sup>[12]</sup>.

Otras proteínas que participan al final del ciclo lítico desencadenando y controlando la degradación de las paredes celulares bacterianas son las holinas. Su participación en la formación de canales de membrana o poros favorece la posterior actuación de las lisinas. Las polisacárido despolimerasas, entre ellas las hidrolasas y liasas, también resultan de utilidad, dado que centran su ataque en los glúcidos de las membranas bacterianas. Al conjunto de todas estas enzimas y algunas más derivadas de los fagos y que pueden emplearse contra las bacterias se las denomina de forma general enzibióticos<sup>[13]</sup>. Además la biología sintética permite la modificación de estas proteínas o la creación de otras nuevas intentando mejorar el espectro bacteriano sobre el que pueden actuar, o disminuir la resistencia bacteriana o la posible inmunogenicidad.

Una tercera aproximación al empleo de fagos como método antibacteriano alternativo es la denominada exposición de fagos (*phage display*)<sup>[14]</sup>, que se basa en la expresión en la cubierta del fago de péptidos que pueden unirse específicamente a una bacteria en concreto y comprobar el posible efecto bactericida de estos péptidos. Esta técnica de ingeniería genética puede ser una excelente herramienta para la

producción de vacunas, el desarrollo de nuevos productos antimicrobianos o el desarrollo de anticuerpos monoclonales con una determinada especificidad deseada para uso terapéutico. En el caso concreto de su uso frente a la aparición de resistencias bacterianas, esta técnica puede tener resultados muy prometedores. Por ejemplo, la resistencia frente a antibióticos  $\beta$ -lactámicos se produce generalmente por la producción de enzimas  $\beta$ -lactamasas. Usando la técnica de exposición de fagos se pueden buscar péptidos que tengan un efecto negativo sobre estas enzimas.

La terapia con fagos incrementa de forma ostensible la capacidad para combatir la resistencia frente a los antibióticos en bacterias tales como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*, todas ellas relacionadas con infecciones de diverso tipo, con una eficacia del 90%. En cualquier caso el uso de la terapia con fagos se enfrenta a muchos obstáculos principalmente relacionados con aspectos de la seguridad de su uso, que hacen prevalecer el escepticismo sobre su verdadera eficiencia terapéutica<sup>[15]</sup>.

Quizás por ello la vía más plausible es la del uso combinado de antibióticos y fagos como estrategia en el control de patógenos bacterianos. El beneficio más esperado es el de la reducción de la capacidad de las bacterias de desarrollar resistencia frente a antibióticos y/o fagos. El efecto denominado sinergia fago-antibiótico ha sido observado en algunas combinaciones de ambos componentes, aunque no en todas ellas<sup>[7]</sup>. Queda, pues, mucho camino y estudios que llevar a cabo y, desde luego, quedan lejos todavía las inyecciones o las pastillas de fagos. Aunque su uso en hospitales como profiláctico en pacientes inmunocomprometidos no debería quedar a tanta distancia en el tiempo. La combinación antibióticos-fagos parece la vía más prometedora. Así pues, no todos los virus son enemigos de la raza humana. Algunos de hecho pueden convertirse en aliados indispensables en nuestra lucha continua contra las enfermedades infecciosas de origen bacteriano. Igual que hubo que cambiar el chip con respecto a las bacterias, distinguiendo bacterias ‘buenas y malas’, también tendremos que diferenciar entre virus ‘buenos y malos’.

## Referencias

- [1] Cisek A y otros. Phage therapy in bacterial infections treatment: One hundred years after the discovery of bacteriophages. *Curr. Microbiol.* 74: 277–283, 2016.
- [2] Kutateladze M y Adamia R. Phage therapy experience at the Eliava Institute. *Médecine et Maladies Infectieuses* 38(8): 426–430, 2008.
- [3] Summers W. C. The strange history of phage therapy. *Bacteriophage* 2(2): 130–133, 2012.
- [4] Viertel T y otros. Viruses versus bacteria—Novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. *J. Antimicrob. Chemother.* 69: 2326–2336, 2014.
- [5] Forde A y Hill C. Phages of life—the path to pharma. *Br. J. Pharmacol.* 175: 412–418, 2018.
- [6] Ofir G y Sorek R. Contemporary phage biology: From classic models to new insights. *Cell* 172: 1260–1270, 2018.
- [7] Domingo-Calap P y Delgado-Martínez J. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era. *Antibiotics* 7: 66–8, 2018.
- [8] Reardon S. Phage therapy gets revitalized. *Nature* 510: 15–16, 2014.
- [9] Casto A y otros. Bacteriophages: the answer to antibiotic resistance? *James Madison Undergraduate Res J* 3(1): 36–41, 2016.
- [10] Torres-Barceló C y Hochberg M. Evolutionary rationale for phages as complements of antibiotics. *Trends Microbiol* 24: 249–256, 2016.
- [11] Drulis-Kawa Z y otros. Learning from bacteriophages—advantages and limitations of phage and phage-encoded protein applications. *Curr. Protein Pept. Sci* 13: 699–722, 2012.
- [12] Maciejewska, B y otros. Applications of bacteriophages versus phage enzymes to combat and cure bacterial infections: An ambitious and also a realistic application? *Appl. Microbiol. Biotechnol* 102: 2563–2581, 2018.
- [13] Drulis-Kawa, Z y otros. Bacteriophages and phage-derived proteins—Application approaches. *Curr. Med. Chem* 22: 1757–1773, 2015.
- [14] Smith, G.P. Filamentous fusion phage: Novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science* 228: 1315–1317, 1985.
- [15] Tagliaferri, T L y otros. Fighting Pathogenic Bacteria on Two Fronts: Phages and Antibiotics as Combined Strategy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 9: 1–13, 2019.

Para saber más:

[https://www.youtube.com/watch?v=dH3\\_nOHUWbU](https://www.youtube.com/watch?v=dH3_nOHUWbU)

## Anecdotalario científico

### ¿DEBEMOS A LOS CAVENDISH LA ESTRUCTURA DEL DNA?

Los científicos somos personas normales y corrientes, pero hay algunos que fueron tan relevantes y tan excéntricos que consiguieron que la mayoría de la gente nos relacione con los sabios despistados que se mueven en los laboratorios entre matraces, mecheros y retortas. Algunas fotografías recientes como la de Einstein sacando la lengua tampoco ayudan a mejorar la opinión del gran público, y mucho menos cuando algunos desconsiderados lucen dicha imagen en forma de camiseta.



Científico atolondrado con una camiseta einsteiniana en pandemia

Uno de los más excéntricos fue el británico **Henry Cavendish** (1731-1810), que estudió en la Universidad de Cambridge sin lograr acabar ningún estudio. Aprendió matemáticas y física por su cuenta, y hoy es famoso por haber aislado en 1766 el *aire inflamable* al que sus coetáneos denominaban *flogisto*. Con

este descubrimiento también demostró que el agua, al surgir como producto de la combustión del aire inflamable, no era un elemento, como se venía creyendo desde hace siglos, sino un compuesto químico. Por eso, Lavoisier lo rebautizó como *hidrógeno* (generador de agua). Otros quizás recuerden a Cavendish por su experimento con una balanza de torsión que lleva su nombre, que le sirvió para medir con bastante precisión (¡solo erró en un 1% hace dos siglos!) la densidad de la Tierra. Se le considera también uno de los fundadores de la moderna ciencia de la electricidad, pero menos mal que no trascendió su metodología: aplicarse la corriente eléctrica en el cuerpo para calcular la fuerza de la misma en función del dolor que sentía. Describió que a veces perdía el conocimiento.

Para nuestra desgracia, este excelente científico llevaba por dentro un ser humano mezcla de excéntrica, timidez y misoginia, con una vida social prácticamente inexistente (odiaba que lo tocaran, que le dirigieran la palabra, y mucho menos que lo miraran a los ojos). Sentía tal terror patológico al contacto humano que instaló una escalera privada en su mansión para no encontrarse cara a cara con ningún sirviente (sobre todo las mujeres) y al ama de llaves le daba las instrucciones por escrito. Vamos, que padecía lo que algunos psiquiatras actuales como Oliver Sacks consideran un síndrome de Asperger de libro. Por si esto no fuera suficiente, su metal de voz resultaba irritante y tartamudeaba.

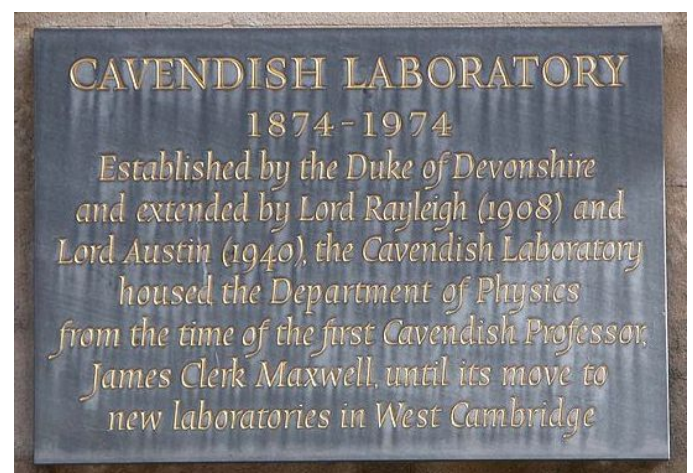
Henry no fue el primer Cavendish extravagante. En el siglo XVII (sí, un siglo antes) vivió un Cavendish singular: la escritora, filósofa y científica **Margaret Cavendish** (1623-1673), una de las primeras en abogar por que la teología se encontraba fuera de los parámetros de la investigación científica, y que peleó toda su vida por defender la educación de las mujeres y su implicación en la ciencia. Esta brillante mujer fue la verdadera creadora de la ciencia ficción, mucho antes del Frankenstein de Mary Shelly y los libros de Jules Verne: en 1666 publicó su novela *The Blazing World* traducida al español por Siruela como *El mundo resplandeciente* —la escritora Siri Hustvedt (premio Princesa de Asturias en 2019) publicó en 2014 otra novela con el mismo título como homenaje a ella—. La ridiculizaban como *Mad Madge* (Marga la Loca) por desafiar el machismo imperante y criticar la nueva ciencia y las costumbres de la sociedad de su época, no porque estuviese loca ni fuese realmente

excéntrica. Si no, no se explicaría que conociera y se carteara con filósofos como Thomas Hobbes y René Descartes, y que fuera la primera mujer recibida en la Royal Society en 1667 (la siguiente lo haría siglos después, en 1945). Falleció repentinamente el 15 de diciembre de 1673, con tan sólo 50 años y con 14 obras publicadas. Era tal su prestigio por entonces que el rey Carlos II dispuso que fuera enterrada con honores en la Abadía de Westminster. Cuando la visitéis para ver a los reyes de Inglaterra y Escocia, a Newton, Dickens, Kipling, Rutherford, Kelvin, Darwin, Hawking y demás, no os olvidéis de saludar también a Margaret.

Pero volvamos a nuestro Cavendish, Henry. Aunque nació en una familia acomodada de origen noble (su padre era hermano de George Cavendish, 3.<sup>er</sup> duque de Devonshire), tuvo la suerte de heredar en 1773, con 40 años, gran parte de la fortuna de su tío (pero no el título) y convertirse en una de las personas más ricas del país. O, como decían algunos, *el más rico de todos los sabios, y muy posiblemente, el más sabio de todos los ricos*. Así que pudo dedicar su tiempo a la ciencia y ahorrarse interaccionar con nadie para ganar dinero (ni para vivir ni para investigar, no como otros). Esta fortuna le permitió montar una importante biblioteca, de la que prestaba muchos volúmenes a otros científicos: lo anotaba todo minuciosamente... tanto, que anotaba hasta cuando él mismo cogía un libro. En las raras ocasiones que salía de casa, a pesar de su bienestar económico, vestía ropas heredadas que hacía más de 50 años que ya estaban pasadas de moda. En cambio, asistía con regularidad a las sesiones de la Royal Society, en las que no abría la boca. Los colegas, para hablar con él, simulaban pasar a su lado por casualidad y hablaban al vacío con la esperanza de obtener alguna respuesta: susurrada si Cavendish lo consideraba interesante, o como un grito destemplado si le parecía una sandez. Es una pena que tampoco le gustara compartir sus hallazgos, por lo que no se descubrió su verdadera dimensión científica hasta mucho después de su muerte, cuando otros investigadores ya habían llegado a las mismas conclusiones que él. Mientras vivió, solo publicó sus experiencias sobre los gases, y todo lo demás se lo guardó. James Maxwell, el padre del electromagnetismo y el primer titular de la cátedra Cavendish que veremos más adelante, se dedicó a recopilar los experimentos sobre la electricidad y reconoció que Henry Cavendish se había anticipado a los hallazgos de Coulomb, Ohm, Faraday y Franklin. Gracias a ello, tiene un cráter dedicado en la Luna.

En cambio, la variedad de **plátanos Cavendish** a la que pertenece el célebre plátano de Canarias no se la dedicaron a Henry, sino a un familiar suyo

posterior, **William George Spencer Cavendish**, 6.<sup>o</sup> duque de Devonshire, soltero y sin hijos (de casta le viene al galgo). Hacia 1834, su jardinero y amigo Joseph Paxton cuidaba unos plátanos que le llegaron al duque desde la República de Mauricio, con tal éxito que ganó premios de horticultura. También los bautizó taxonómicamente como *Musa cavendishii* por su amigo, el 6.<sup>o</sup> duque. A la muerte de este Cavendish en 1858, el ducado y la fortuna pasaron a su primo homónimo **William Cavendish**, segundo conde de Burlington, que ahora también sería 7.<sup>o</sup> duque de Devonshire. Este Cavendish era, además de rico, un reconocido y premiado matemático. Cuando fue rector de la Universidad de Cambridge (un centro con una larga trayectoria científica de relevancia, que comienza con Isaac Newton en el siglo XVII), financió con la fortuna familiar en 1873 las 6 300 £ necesarias para que el titular de la **Cátedra Cavendish** dirigiera el **Cavendish Laboratory** dedicado a la física experimental, cuyo primer ocupante fue el antes mencionado James Maxwell. En todas partes aparece que cátedra y laboratorio recibieron el nombre en honor a Henry (salvo en la web de la propia Universidad de Cambridge). ¿Por que no lo llamó entonces Henry Cavendish Laboratory? ¿Por qué en la placa conmemorativa del antiguo edificio (colocada cuando a comienzos de los años 70 del siglo pasado se construyó uno nuevo más moderno acorde a las necesidades actuales de investigación) no se menciona a Henry por ningún lado, pero sí al duque fundador?



Placa conmemorativa en el Laboratorio Cavendish histórico.  
Del repositorio libre de Wikimedia Commons con licencia CC-BY.

A mí se me ocurre que a lo mejor quería distraer la atención para que no se notara mucho que su intención real era dejar huella de sí mismo, o de su familia en general, al amplio público que seguramente no recordaba la grandeza científica de su excéntrico antepasado.

Pero a lo que vamos: el edificio original del Laboratorio Cavendish ha tenido una importante influencia en el desarrollo de la física y de la biología modernas. En ellos han investigado nada menos que 28 premios Nobel (empezando por James Maxwell) relacionados con el descubrimiento del electrón, el del neutrón y la estructura de DNA (de Watson y Crick). Esto último cierra el círculo de información del título de

esta anécdota: si Henry Cavendish no hubiera sido un científico huido, quizá hubiera malgastado la fortuna que permitió que un heredero construyera el laboratorio donde se descubrieron tantas cosas relevantes para la ciencia, incluido el DNA.

**Colofón:** comed plátanos Cavendish, que los palmeros os lo agradecerán tras la reciente erupción en Cumbre Vieja.

### Para saber más:

Biografía de Henry Cavendish. En *Centro Estudios Cervantinos*. [consulta 27-I-2022]

Kirke (2019) Henry Cavendish: la soledad del excéntrico. En *Leer, el remedio del alma*. [consulta 27-I-2022]

Lara, R. (2020) Rescatando a las pioneras: Margaret Cavendish, protoecofeminista en el siglo XVII. En *Mujer, feminismo, ciencia ficción*. [consulta 27-I-2022]

Navarro, A. (2019) *Eso no estaba en mi libro de Historia de la Química*. Ed. Guadalquivir, Córdoba.

Ruiza, M., Fernández, T. y Tamaro, E. (2004). Biografía de Lord Henry Cavendish. En *Biografías y Vidas. La enciclopedia biográfica en línea*. Barcelona (España). [consulta 27-I-2022]

Wikipedia: Cavendish Laboratory [consulta 27-I-2022]

M. GONZALO CLAROS

Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga

---

---

## *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<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X). 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<sup>[1]</sup>. Al final del mismo, se incluirá la sección de *Bibliografía* o *Referencias* de acuerdo con el estilo del siguiente ejemplo:  
<sup>1</sup>Einstein 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.