

# Encuentros en la **b**iología



Cremas solares: amenaza  
para el litoral

Virus: ¿un paso adelante en  
la evolución?

Fagoterapia como tratamiento  
alternativo en acuicultura

Vol XV | No 183  
VERANO | 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 aplicada  
*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)

Biología celular,  
molecular y genética

- 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 *Guanlong wucaii*, un terópodo proceratosáurido que habitó el Jurásico superior, hace aproximadamente 156 millones de años. Fue descubierto en la región Dzungaria, en China. Guanlong medía cerca de tres metros de longitud y un metro de altura. Estaba emparentado con los grandes tiranosáuridos que habitaron en el Cretácico. Se diferenciaba de éstos por poseer una cresta craneal y presentar tres dedos en las extremidades anteriores en vez de dos. Pudo haber presentado una cubierta de protoplumas.

Ignacio Martín (ignamaruiz@gmail.com)

## Índice

Editorial	4
La imagen comentada	5
Cremas solares: una nueva amenaza para las aguas litorales	6
Virus: ¿un paso hacia delante en la evolución?	10
Fagoterapia: ¿tratamiento alternativo a antibióticos en acuicultura?	19
Un tributo al primer número de Encuentros en la Biología	24

---

---

---

## Editorial

---

Cuando tomé la responsabilidad de la edición de Encuentros en la Biología en 2018 nunca se me habría pasado por la imaginación que nuestra revista, la cual vi nacer de la mano de Salvador Guirado en 1992... hace ya 30 años, iba a ser objeto de la consideración de malhechores por el simple hecho de defender desde sus páginas valores democráticos tales como la libertad de los pueblos y condenar el empleo brutal de la fuerza para la conquista de objetivos bastardos ideados por megalómanos trasnochados. No sé cuándo estas páginas verán la luz, pues ya hemos confirmado que el servidor donde teníamos alojada la revista ha sido objeto de un ataque informático orquestado desde China, sospechamos que por el simple hecho de defender la paz. Ya justifiqué en mi anterior editorial nuestra adhesión al manifiesto de condena de la invasión de Ucrania que numerosas instituciones científicas nacionales e internacionales habían realizado. Entre las españolas me gustaría destacar el comunicado conjunto realizado por la Confederación de Sociedades Científicas de España (COSCE), la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME) y la Conferencia de Rectores de las Universidades Españolas (CRUE), el cual reproduzco al final de estas breves palabras. Ningún demócrata necesita justificar los valores sobre los que nuestra condena se soporta. Sólo desde unos postulados ingenuos se puede mantener que ciencia, economía y política sean esferas completamente independientes. Es por ello, nuestra defensa del que defendemos el desarrollo de la ciencia en el marco de la libertad que la democracia ofrece. La falta de libertad es posiblemente el peor enemigo del desarrollo científico y, por lo tanto, su repulsa desde Encuentros en la Biología es un objetivo genuino al que no vamos a renunciar por muchos que sean los ataques que encajemos. Desde mi campo principal de docencia e investigación, la Biología Evolutiva, hay un paradigmático ejemplo de ello en la Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas, con las patrañas neolamarckistas de Lysenko en épocas de Stalin. A pesar que momentáneamente no se nos pueda leer, los números de Encuentros siguen saliendo... y nos solidarizaremos con todos aquellos valores que nos correspondan defender.

Comunicado de la COSCE, FACME y CRUE ante la invasión rusa de Ucrania.

Madrid, 2 de marzo de 2022. La COSCE, junto con Facme y la Crue Universidades Españolas, se suma al necesario apoyo a la población de Ucrania y a su comunidad científica en esta dramática e injustificada situación provocada por la invasión de Rusia de sus territorios.

Las tres instituciones consideran la agresión rusa como un ataque a los valores de la libertad y la democracia, fundamentos de la libertad en la investigación y de las oportunidades de cooperación académica internacional. Con este comunicado, proponemos al Gobierno de España afianzar y proteger la relación con la comunidad científica ucraniana, así como la promoción de proyectos de investigación bilaterales y aquellos que implican el desarrollo y la explotación de infraestructuras científicas. Además, sugerimos ofrecer programas de acogida a investigadoras e investigadores ucranianos que se vean forzados a abandonar su país. Recomendamos que si existiera cooperación científica española con instituciones estatales de Rusia se congelen con efecto inmediato hasta nuevo aviso. Somos conscientes de que muchos proyectos científicos se verán afectados por esta recomendación. No obstante, queremos mostrar nuestra solidaridad con los científicos rusos que expresan su consternación ante la invasión de Ucrania. Finalmente, desde las entidades científicas firmantes queremos resaltar que la ciencia tiene un papel relevante en la construcción de la paz.

- Confederación de Sociedades Científicas de España (COSCE)
- Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME)
- Conferencia de Rectores de las Universidades Españolas (CRUE)

Juan Antonio Pérez Claros

## La imagen comentada



Aspecto del embalse de La Viñuela (Málaga) a día 05 de agosto de 2022.

Crédito de la imagen: Sofía Rodríguez-Gómez, Jorge J. Montes-Pérez, Miriam Ruiz-Nieto y Enrique Moreno-Ostos. Grupo de Ecología Marina y Limnología (GEML). Dpto. Ecología y Geología (Área de Ecología), Universidad de Málaga.

### CAMBIO GLOBAL Y EMBALSES MEDITERRÁNEOS

El embalse de La Viñuela (Málaga) se localiza en el cauce del río Guaro. Este extenso ecosistema acuático (565 ha en condiciones de máxima inundación) es capaz de almacenar un volumen máximo de 170 hm<sup>3</sup>, y constituye el mayor depósito de agua superficial de la provincia. Sus aguas se destinan fundamentalmente al riego de los cultivos de la zona sur de la Axarquía, y pueden ser también utilizadas para abastecer de agua potable a la ciudad de Málaga, en caso de necesidad.

Esta imagen fue tomada el día 05 de agosto de 2022, cuando La Viñuela presentaba un nivel de la lámina de agua extremadamente bajo y un volumen embalsado de sólo 20.4 hm<sup>3</sup>, lo que supone un 12 % de su capacidad máxima y un 24 % de la media embalsada durante estas mismas fechas en los últimos 10 años.

Las causas de la dramática reducción del volumen de agua en La Viñuela hay que buscarlas en dos manifestaciones del cambio global: (i) la profunda transformación del territorio, en este caso por la plantación masiva de cultivos subtropicales muy demandantes de agua, y (ii) el cambio climático, que en la región mediterránea favorece el desarrollo de sequías cada vez más intensas y prolongadas.

El descenso de nivel de agua en los embalses mediterráneos no sólo resulta en una pérdida significativa de recursos hídricos, sino que también implica una serie

de transformaciones biogeoquímicas (como la intensificación de la anoxia y del metabolismo anaeróbico del ecosistema) que afectan negativamente a la calidad del agua embalsada e incrementan los costes de su tratamiento. Además, bajo estas circunstancias hidrológicas, las aguas anóxicas de los embalses pueden actuar como fuente de CH<sub>4</sub> a la atmósfera, al tiempo que los sedimentos ricos en materia orgánica, que estaban previamente sumergidos y que ahora entran en contacto directo con el aire, constituyen una nueva fuente de CO<sub>2</sub>. En consecuencia, el cambio global implica la pérdida de cantidad y calidad del agua de los embalses, a la vez que potencia su papel como fuentes de gases de efecto invernadero a la atmósfera.

Consciente de la emergencia climática y de su impacto sobre los ecosistemas y las sociedades humanas, el Grupo de Ecología Marina y Limnología de la Universidad de Málaga (GEML) estudia desde hace años los efectos del cambio hidrológico sobre la dinámica limnológica y biogeoquímica de embalses y humedales. En este contexto, el GEML lidera actualmente el proyecto *Alteration of carbon sinks and sources in shrinking inland waters: ecosystem metabolism* (Alter-C), financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España.

## CREMAS SOLARES: UNA NUEVA AMENAZA PARA LAS AGUAS LITORALES

por JAVIER RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ\* Y TEODORO RAMÍREZ

CENTRO OCEANOGRÁFICO DE MÁLAGA (COMA – IEO), CSIC. PUERTO PESQUERO, SN, 29640, FUENGIROLA (MÁLAGA)

JAVIER.RODRIGUEZ@IEO.CSIC.ES

El ocio y el turismo son actividades económicas en auge que han incrementado notablemente su volumen en los últimos años. Con diferencia, las zonas de costa acaparan la mayor parte de la actividad turística y de ocio, y atraen alrededor del 80 % del turismo mundial, cifra que sigue en aumento<sup>[1]</sup>. Por ejemplo, para el Mediterráneo, uno de los principales destinos turísticos mundiales, se estima que la cifra de turistas es cercana a los 350 millones al año<sup>[2]</sup>, siendo la mayor parte de este tipo de turismo clasificado como «turismo de sol y playa».

Estas actividades causan un impacto sobre el medio marino en las zonas litorales. El impacto es particularmente notable en verano cuando se produce una afluencia masiva de turistas hacia las zonas litorales y playas, siendo las prácticas más habituales tomar el sol, bañarse, realizar deportes acuáticos (buceo, surf, etc.) y otras actividades de ocio/deporte a orillas del mar. En paralelo al aumento de las actividades en las zonas de playa, la preocupación de la población por la salud en relación con las actividades al aire libre ha ido en aumento en las últimas décadas, y en particular la preocupación por los efectos de la exposición a la radiación solar (UV) sobre la piel (quemaduras, manchas solares, cáncer de piel, etc.). Es por esto que el consumo y uso de protectores solares ha experimentado en las últimas décadas un espectacular aumento<sup>[3]</sup>.

Independientemente de la dosis de protector solar recomendada y la frecuencia de aplicación, que depende del producto empleado, se estima que al menos un 25 % de dosis de protector solar aplicado se desprende de la piel durante las actividades acuáticas de ocio y baño en las playas<sup>[4]</sup>. Como consecuencia de la gran afluencia de turistas a las playas, particularmente en periodo estival, las cantidades de protector solar que se liberan al medio marino no son para nada despreciables. Estudios realizados en costas francesas mediterráneas<sup>[5]</sup> estiman que se transfiere de media 1,4 t/mes de productos de protección solar, tomando como referencia una playa a la que acuden 3 000 bañistas al día, aunque en otras zonas costeras del mundo, como el trópico, se ha estimado que la transferencia puede llegar a alcanzar 25 000 t/año<sup>[4]</sup>. Además de la transferencia a través

de bañistas, una parte importante de componentes de las cremas solares también llegan al medio marino a través de efluentes domésticos<sup>[6]</sup>.

Este tipo de contaminación puede considerarse emergente, dado que la contaminación por cremas solares y sus efectos sobre los ecosistemas costeros no ha comenzado a estudiarse de forma generalizada hasta la última década<sup>[7]</sup>, a pesar de que sus efectos sobre la flora, fauna y ecosistemas son perniciosos.

Existen dos tipos de filtros solares, de base química y de base física. Los filtros de base química, generalmente liposolubles, están constituidos por moléculas orgánicas que pertenecen a amplia variedad de familias de compuestos que absorben radiación en determinados rangos del espectro de luz UV, mientras que los de base física actúan formando una barrera en la piel que refleja y dispersa la radiación UV<sup>[8,9]</sup>. También existen cremas solares con filtros híbridos<sup>[9]</sup>. Los filtros orgánicos que absorben en el UVA (320-400 nm) son moléculas que pertenecen a la familia de los antranilatos, dibenzoilmetanos y benzofenonas, mientras que los que absorben en el UVB (290-320 nm) pertenecen a las familias de los salicilatos, cinamatos, p-aminobenzoatos, benzotriazoles, benzimidazoles derivados del camfor, triazinas, etc<sup>[9]</sup>.

Los filtros de base física están constituidos actualmente por nanopartículas de TiO<sub>2</sub>, ZnO y Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> aunque pueden incluir otras sustancias (o mezcla de sustancias)<sup>[9]</sup>, tales como SiO<sub>2</sub>. Para la formulación de las cremas solares se emplea más de un filtro UV con el fin de proteger la piel frente a un amplio espectro de este tipo de radiaciones y pueden además contener otras sustancias como carbonatos, fosfatos y calcogenuros<sup>[9]</sup>. Además de los filtros, que son los principales responsables frente a la radiación UV, las cremas solares contienen otras sustancias cosméticas (p.ej. agentes adherentes, hidratantes, antioxidantes, anti alérgenos, excipientes, etc), por lo que su composición es bastante compleja.

La liberación al medio marino de estas sustancias afecta a la composición de las aguas costeras pudiendo tener efectos negativos sobre la fauna y la flora residente, y en general sobre los ecosistemas costeros (a pesar de que se encuentren en bajas concentraciones (ng/l)<sup>[10]</sup>, por lo que en los últimos años se han

impuesto restricciones al uso de algunos componentes de estos protectores en diferentes países y regiones costeras del mundo<sup>[11]</sup>.

Así, se ha visto que la transferencia de cremas solares al agua de mar son una fuente significativa de metales traza y nutrientes disueltos al medio marino<sup>[10]</sup>. Experimentos realizados con marcas comerciales indican una liberación de PO<sub>4</sub> y SiO<sub>4</sub>, muy superior a los compuestos nitrogenados (en forma de nitrato, nitrito y amonio), a lo que también contribuye la propia degradación del recubrimiento de estas nanopartículas<sup>[12]</sup>. La liberación al medio de nutrientes procedentes del uso de cremas solares, particularmente en la época estival cuando estos están agotados en la capa fótica, puede ocasionar eventos de eutrofización y dar lugar a la proliferación masiva del fitoplancton con los consecuentes efectos adversos (aumento de la turbidez, disminución del oxígeno disuelto, etc)<sup>[13]</sup>. No obstante, los estudios realizados hasta la fecha también indican que las cremas solares comerciales y sus componentes pueden tener efectos tóxicos sobre el fitoplancton, inhibiendo su crecimiento, observándose efectos incluso a muy bajas concentraciones de estas sustancias<sup>[10]</sup>.

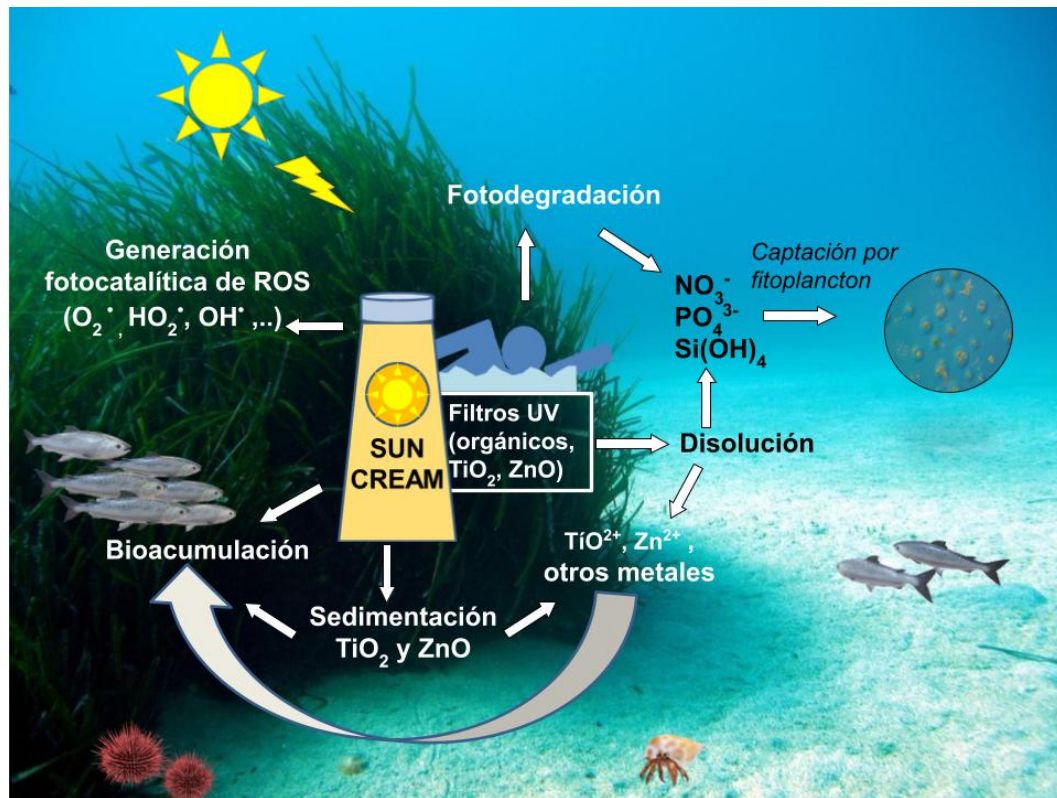
Las nanopartículas de TiO<sub>2</sub> y ZnO que constituyen los filtros de base física, pueden sedimentar<sup>[4,15]</sup>. Estos óxidos participan además en reacciones fotocatalíticas en las que se originan especies reactivas de oxígeno (ROS, de las siglas en inglés), pudiendo también catalizar reacciones de otros productos (figura 1). Para minimizar la fotorreactividad, estas partículas están habitualmente recubiertas por sílice o alúmina, que se disuelven rápidamente en agua de mar, tras lo cual las nanopartículas quedan expuestas al agua de mar pudiendo liberar los elementos mayoritarios (como Ti, y Zn) y otros metales traza.

Las sustancias orgánicas liberadas tienden a acumularse en la microcapa superficial<sup>[16]</sup>, donde sufren un proceso de envejecimiento y transformación favorecido por la fotodegradación, formando finalmente coloides y agregados<sup>[18]</sup>. También la liberación de nutrientes al medio se ve favorecida bajo la exposición a

radiaciones UV, lo que indica que la fotodegradación de los componentes de las cremas solares también afecta a la liberación de nutrientes al medio<sup>[18]</sup>.

Los componentes de las cremas y los productos de su interacción con el agua de mar (p. ej. metales traza, liberación de moléculas lipofílicas) tienen tendencia a absorberse sobre el material particulado (incluyendo el fitoplancton), y pueden ser rápidamente bioacumulados por organismos filtradores, tales como moluscos bivalvos, así como por otros numerosos organismos marinos, algas y plantas acuáticas. Las sustancias bioacumuladas y las especies químicas reactivas pueden tener efectos negativos sobre los organismos marinos. alteraciones endocrinas y daños en el ADN, además de causar estrés oxidativo en las células de los organismos<sup>[16,17]</sup>. Por ejemplo, en el caso debido a esta bioacumulación, se pueden llegar a detectar altas concentraciones de estas sustancias en productos pesqueros destinados al consumo humano, particularmente en organismos filtradores de zonas someras, como *Mytilus galloprovincialis* o *Ruditapes philippinarum*<sup>[11]</sup>, lo cual puede suponer un problema sobre la salud pública.

Existe una concienciación creciente por parte de los consumidores sobre la protección del medio ambiente, incluyendo nuestros mares, conscientes de ello los fabricantes de forma reciente han comenzado a comercializar nuevos productos más respetuosos con el medio ambiente<sup>[19]</sup>. Así, actualmente existen alternativas al uso de protectores solares de base química o física, como son las cremas solares ecológicas elaboradas a partir de aceites naturales y extractos de algas<sup>[11]</sup>. No obstante estas alternativas no han logrado sustituir por completo a las cremas solares tradicionales, de base química/física, que se siguen comercializando y son empleadas por un amplio sector de consumidores. De hecho, aún se prevé que siga aumentando el mercado global de los componentes de cremas solares a un ritmo de 2.6 % anual en los próximos años<sup>[20]</sup>, por lo que es previsible que su uso siga causando efectos no deseados sobre los ecosistemas costeros litorales<sup>[12]</sup>.



**Figura 1.** Esquema de los procesos físico-químicos que experimentan o en los que participan las cremas solares de base física y química, y sus principales filtros y componentes, en el agua de mar expuestas a radiación UV<sup>[14]</sup>.

## Referencias

- [1] Willenbrink, T., Barker, V., & Diven, D. (2017). The Effects of Sunscreen on Marine Environments. *Cutis*, 100(6), 369–340.
- [2] Borrell - Merlín, M. D. (2005). Turismo, medioambiente y desarrollo sostenible en el Mediterráneo Tourism, the environment and sustainable development in the Mediterranean. *Observatorio Medioambiental*, 8, 305–330.
- [3] Moína, M. M. (2005). Prevención del cáncer de piel y consejo de protección solar. *Pediatría Atención Primaria*, 7(26), 55-77.
- [4] Danovaro, R., Bongiorno, L., Corinaldesi, C., Giovannelli, D., Damiani, E., Astolfi, P., Greci, L., & Pusceddu, A. (2008). Sunscreens cause coral bleaching by promoting viral infections. *Environmental Health Perspectives*, 116(4), 441–447. <https://doi.org/10.1289/ehp.10966>
- [5] Labille, J., Slomberg, D., Catalano, R., Robert, S., Apers-Tremelo, M. L., Boudenne, J. L., ... & Radakovitch, O. (2020). Assessing UV filter inputs into beach waters during recreational activity: A field study of three French Mediterranean beaches from consumer survey to water analysis. *Science of the Total Environment*, 706, 136010.
- [6] Tovar-Sánchez, A., Sánchez-Quiles, D., Blasco J. (2020). Sunscreens in Coastal Ecosystems: Occurrence, Behavior, Effect and Risk. *The Handbook of Environmental Chemistry*. Vol 94: 1-15.
- [7] Cuccaro, A., Freitas, R., De Marchi, L., Oliva, M., Pretti, C. (2022). UV-filters in marine environments: a review of research trends, meta-analysis, and ecotoxicological impacts of 4-methylbenzylidene-camphor and benzophenone-3 on marine invertebrate communities. *Environmental Science and Pollution Research* 1 – 22. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-21913-4>
- [8] Fastelli, P., & Renzi, M. (2019). Exposure of key marine species to sunscreens: Changing ecotoxicity as a possible indirect effect of global warming. *Marine Pollution Bulletin*, 149. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2019.110517>
- [9] Ngoc, L.T.N., Van Tran V., Moon, J.-Y., Chae, M., Park, D., Lee, Y.-C. (2019). Recent Trends of Sunscreen Cosmetic: An Update Review. *Cosmetics* 2019, 6, 64; doi: 10.3390/cosmetics6040064
- [10] Tovar-Sánchez A, Sánchez-Quiles D, Basterretxea G, Benedé JL, Chisvert A, Salvador A, et al. (2013) Sunscreen Products as Emerging Pollutants to Coastal Waters. *PLoS ONE* 8(6): e65451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065451>
- [11] Saiz Fernández, A. (2021). Release and interaction models of sunscreen components to the marine environment. Universidad de Cantabria.
- [12] Ruiz-Gutiérrez, G.; Rodríguez-Romero, A.; Tovar-Sánchez, A.; Viguri Fuente, J.R (2022). Analysis and Modeling of Sunscreen Ingredients' behavior in an Aquatic Environment. *Oceans* 2022, 3, 340–363. <https://doi.org/10.3390/oceans3030024>
- [13] Crouzet P., Leonard J., Nixon S., Rees Y., Parr W., Bøgestrand J., Kristensen P., Lallana C., Izzo G., Bak J., Lack T.J., Thyssen N. (1999). Nutrients in European ecosystems. *Environmental assessment report no. 4*. Copenhagen: European Environmental Agency.
- [14] Sánchez-Quiles, D., & Tovar-Sánchez, A. (2014). Sunscreens as a source of hydrogen peroxide production in coastal waters. *Environmental Science and Technology*, 48(16), 9037–9042. <https://doi.org/10.1021/es5020696>
- [15] McCoshum, S. M., Schlarb, A. M., & Baum, K. A. (2016). Direct and indirect effects of sunscreen exposure for reef biota. *Hydrobiologia*, 776(1), 139–146. <https://doi.org/10.1007/s10750-016-2746-2>
- [16] Agawin, N., Sunyer-Caldú, A., Díaz-Cruz, MS., Frank-Comas, A., García-Márquez, MG., Tovar-Sánchez, A. (2022). Mediterranean seagrass *Posidonia oceanica* accumulates sunscreens UV filters. *Marine Pollution Bulletin*



- 
- 176 (2022) 113417. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2022.113417>
- [17] Rodil, R., Moeder, M., Altenburger, R., Schmitt-Jansen, M. (2009). Photostability and phytotoxicity of selected sunscreen agents and their degradation mixtures in water. *Anal Bioanal Chem* (2009) 395:1513–1524. DOI10.1007/s00216-009-3113-1
- [18] Rodríguez-Romero et al. (2019). Sunscreens as a New Source of Metals and Nutrients to Coastal Waters. *Environ. Sci. Technol.* 2019, 53, 10177-10187
- [19] Aranda Gutiérrez, C. (2018). Potencial de extractos de algas y líquenes frente a la radiación UV.
- [20] Sabanoglu, T. Cosmetics Industry—Statistics & Facts. Available online: <https://www.statista.com/topics/3137/cosmetics-industry/#dossierKeyfigures> (accessed on 2 September 2022).
- 
-

## LOS VIRUS ¿UN PASO HACIA DELANTE EN LA EVOLUCIÓN?

por ÁNGEL NAVARRO FERNÁNDEZ Y ANA GRANDE PÉREZ

ÁREA DE GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR, GENÉTICA Y FISIOLÓGIA, FACULTAD DE CIENCIAS, CAMPUS DE TEATINOS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

AGRANDE@UMA.ES

**Resumen:** Los virus son indudablemente conocidos por la amplia variedad de enfermedades y problemas que causan a nivel global. Sin embargo, multitud de investigaciones nos permiten entender en cierta medida la verdadera naturaleza de muchos de los virus con los que convivimos todas las especies del planeta. Así pues, se ha visto que muchos de ellos han llegado a establecer relaciones simbióticas con individuos de los distintos reinos. También encontramos dentro del genoma de algunos organismos celulares elementos denominados «transposones», que provienen de la incorporación del material genético de ciertos virus, y que con el paso del tiempo ha pasado a consolidarse como material genético propio de la especie. Existen virus que, por extraño que parezca, también han ayudado a algunos organismos. Nuestra propia especie, por ejemplo, tiene como aliado el pegivirus GBV-C, que puede interferir o incluso llegar a prevenir la infección por HIV-1. De forma similar, los llamados virus oncolíticos, a pesar de no darse en su mayoría de forma natural, son virus modificados genéticamente para su uso en el tratamiento de varios tipos de cáncer. Este artículo pretende mostrar ejemplos de virus que han podido influir positivamente en la evolución de las especies, así como los mecanismos que han empleado.

**Abstract:** Viruses are undoubtedly well known for the wide variety of diseases and problems they cause globally. However, a great deal of research has allowed us to understand to some extent the true nature of many of the viruses with which all species on the planet coexist. Thus, it has been shown that many of them have established symbiotic relationships with individuals from different kingdoms. It has also been found in the genome of many species elements known as «transposons» that come from the incorporation of genetic material from certain viruses and that over time have been consolidated as genetic material specific to the species. There are viruses that, oddly enough, have also helped some organisms. Our own species, for example, benefits from the infection of the GBV-C pegivirus, which can interfere with or even prevent HIV-1 infection. Similarly, the so-called oncolytic viruses, although mostly non-naturally occurring, are viruses that have been genetically modified for use in the treatment of various types of cancer. This article aims to show examples of viruses that have been able to positively influence the evolution of species, as well as the mechanisms they have employed.

### Introducción

Si bien es cierto que a lo largo de la historia los virus han sido en su mayoría entendidos como patógenos, estudios actuales nos muestran que, en efecto, esta idea es hasta cierto punto errónea, puesto a que hay miles de genes derivados de la incorporación de material genético vírico en células de un gran rango de especies y que les han permitido poder evolucionar hasta nuestros días. Uno de los principales objetivos de la biología actual es tratar de determinar la forma a través de la cual nuevos caracteres se han desarrollado durante la evolución de la vida. en la Tierra, además de intentar identificar las funciones tanto esenciales para la vida, como complementarias pero beneficiosas que los virus han inducido en estos organismos. Es bien sabido que los virus han sido

los causantes de un número elevado de enfermedades a lo largo de la historia y, por ende, han producido mucho sufrimiento. Sin embargo, existen virus que no causan ninguno de estos daños a sus huéspedes; es más, pueden haber llegado a beneficiarles parcialmente bien dándoles la oportunidad de proliferar en su medio, bien tomando un papel activo en el proceso evolutivo de su especie. Este artículo resume parte de la información existente con respecto a los procesos beneficiosos en los que los virus están involucrados.

Comencemos por indagar en el concepto de virus. A pesar de su importancia, éste no cuenta con una definición aceptada de forma universal. La palabra virus proviene del latín virus, que significa «veneno». No obstante, dar una definición clara y concisa en términos científicos ha sido y sigue siendo, indudablemente, un reto. Una de las definiciones de «virus» más empleadas es la de «parásito intracelular con

ácidos nucleicos capaz de dirigir su propia replicación, el cual no realiza ninguna función esencial para su huésped, tiene una fase extracromosómica y no es una célula». Esta definición, a pesar de ser clara y concisa, no incluye a virus tales como los retrovirus endógenos, es decir, virus que han introducido su material genético en el del individuo huésped, y que abundan en el genoma de la mayoría de los eucariotas. Tampoco incluiría a los provirus como los bacteriófagos integrados en bacterias; y mucho menos a la multitud de virus beneficiosos existentes en la Tierra. Por consiguiente, una mejor definición de lo que se entiende como «virus» podría ser «parásito intracelular con ácidos nucleicos que es capaz de dirigir su propia replicación y que no es una célula» (Roossinck, 2011).

### Mutualismo simbólico

El mutualismo simbiótico, también conocido como simbiosis mutualística, es un tipo de relación simbiótica en la que dos o más individuos se benefician mutuamente. Sin embargo, la simbiosis mutualística suele estar condicionada por las circunstancias en las que viven los individuos involucrados. Por tanto, en algunos casos además de beneficios el mutualismo simbiótico puede traer consigo consecuencias perjudiciales a medio o largo plazo. Aun así, la relación virus-huésped ha evolucionado en ciertos casos de tal forma que puede llegar a ser esencial para la supervivencia del huésped (Roossinck, 2011). Veamos algunos ejemplos.

### Simbiosis mutualística entre virus e insectos

Muchas especies de insectos poseen diversos mecanismos que multitud de virus han aprovechado para diseminarse alrededor del mundo y proliferar. Para ello, estos virus generan una relación de mutualismo simbiótico con dichos insectos. Muchos de estos virus, como los virus emergentes de plantas *tobacco curly shoot virus* (TbCSV) (Xie et al., 2002), y *tomato yellow leaf curl China virus* (TYLCCNV), dos begomovirus de la familia *Geminiviridae* (Yin et al., 2001), emplean una amplia variedad de insectos vectores como medios de difusión a través de los cuales poder transmitirse a otros huéspedes susceptibles. Estos dos virus en particular son comúnmente propagados por la *Bemisia tabaci* biotipo B, una especie invasora de mosca blanca que ha aparecido alrededor del mundo y que ha desplazado al biotipo nativo de la mosca blanca china, la *B. tabaci* ZHJ1. En un principio parece ser que tanto el TbCSV como el

TYLCCNV generan con la *B. tabaci* biotipo B una relación aparentemente mutualística que, de hecho, se cree que ha contribuido a que los individuos de esta especie portadores del TbCSV tengan una mayor fertilidad que los individuos no infectados. Sin embargo, las investigaciones apuntan a que las *B. tabaci* biotipo B portadoras del TYLCCNV parecen haber reducido tanto su esperanza de vida como su fertilidad, haciendo que su supervivencia disminuya y, por tanto, es posible que no se trate de una relación de mutualismo.

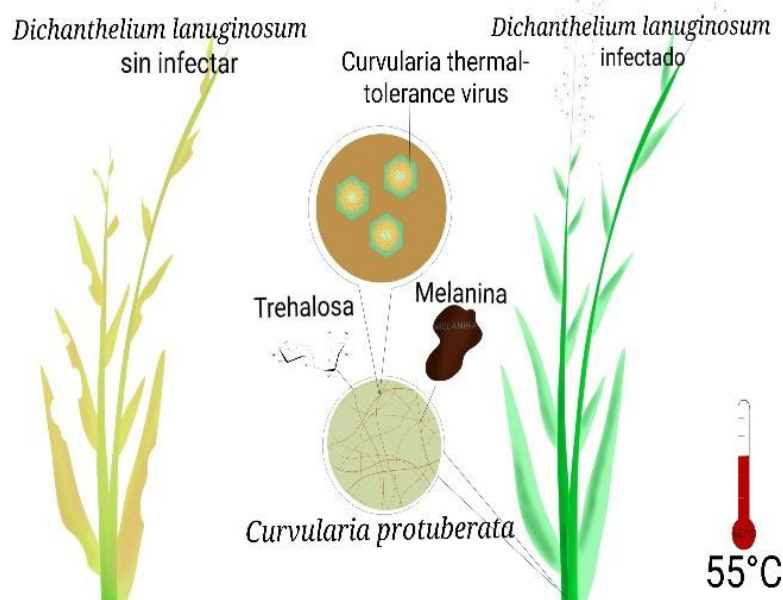
Otros insectos que establecen relación mutualística con los virus son los mosquitos. Cuando los mosquitos se alimentan de la sangre de animales, también ingieren los microorganismos que se encuentren en ésta. Algunos de estos microorganismos son virus. Estos virus pueden ser beneficiosos para el mosquito aumentando sus oportunidades de encontrar nuevas presas de las que alimentarse, y con esto, permitirle sobrevivir más tiempo. Tal es el caso de, por ejemplo, *Aedes aegypti*, una especie de mosquito vector de gran cantidad de parásitos. Este mosquito, tras alimentarse con la sangre de hámsteres infectados con el *Rift Valley fever virus*, es capaz de localizar vasos sanguíneos de donde succionar la sangre más rápidamente en comparación con aquellos mosquitos que no se alimentan de dicha sangre. Se piensa que el motivo por el cual los mosquitos que se alimentan de la sangre portadora del *Rift Valley fever virus* aumentan su capacidad para localizar vasos sanguíneos accesibles se basa en la capacidad del virus para alterar la homeostasia, que es la habilidad del organismo para mantener el flujo de sangre en el interior de los vasos sanguíneos. Por lo tanto, el Rift Valley fever virus parece jugar un rol importante en la vida del mosquito y, además, es capaz de aumentar sus propias posibilidades de propagación utilizando al insecto como vector, gracias a que éste es capaz de localizar vasos sanguíneos de los que alimentarse más rápidamente (Rossignol et al., 1985).

### Simbiosis mutualística en plantas y hongos

Los virus son comunes tanto en plantas como en hongos. Los virus fúngicos tienden a ser virus persistentes, a pesar de que no existen ejemplos claros de transmisión horizontal, es decir, entre individuos de una misma especie que no mantienen relación madre-hijo. La transmisión entre individuos se da en un proceso llamado anastomosis, el cual ocurre únicamente entre hongos de la misma especie (Roossinck, 2011). En la mayoría de los casos, el papel de los virus en la vida de los hongos es desconocido. Sin embargo,

existen algunos virus que tienen la capacidad de debilitar a ciertos hongos y permitir la supervivencia de otros organismos que se verían afectados por ellos, como las plantas. Un ejemplo de esto es la enfermedad conocida como «chancro del castaño», causada por el hongo *Chryphonectria parasitica*. Cuando este hongo se infecta con el *Cryphonectria hypovirus*, la patología del hongo en la planta se reduce drásticamente (Mahy

& Van Regenmortel, 2008). Por el contrario, el *Curvularia thermal tolerance virus* (CThTV), es un virus que permite al hongo *Curvularia protuberata* sobrevivir a altas temperaturas. Además, este hongo a su vez ayuda a una especie de panizo, la *Dichanthelium lanuginosum* a sobrevivir en terrenos que superan fácilmente los 50°C (Márquez et al., 2007).



**Figura 1.** El *Dichanthelium lanuginosum* es una especie de panizo que tiende a vivir en entornos que fácilmente superan los 50 °C. Así pues, para que esto sea posible es necesario que el panizo esté infectado con un hongo, la *Curvularia protuberata*; y esta a su vez ha de estar infectada por el *Curvularia thermal tolerance virus*. Este virus se cree que permite la supervivencia del hongo gracias tanto a la síntesis de trehalosa, otorgando resistencia a la sequía, como a la síntesis de melanina, un pigmento que permite a los hongos ser más resistente al estrés abiótico. Autor de la ilustración: Ángel Navarro Fernández.

El motivo por el cual este virus aporta tolerancia térmica tanto a *C. protuberata* como a *D. lanuginosum* parece ser complejo, y se cree que está relacionado con la síntesis de trehalosa, un disacárido que confiere tolerancia a la sequía y a las altas temperaturas (Hottiger et al., 1987), además de también estar relacionado con la síntesis de melanina, un pigmento asociado con una mayor tolerancia al estrés abiótico en hongos (Figura 1) (Dadachova & Casadevall, 2008; Roossinck, 2011). El primer ejemplo nos muestra una relación mutualística en la que no se beneficia el hongo, pero sí la planta y el propio virus, mientras que el segundo ejemplo es un raro caso de simbiosis triple, puesto que las tres especies involucradas se benefician de esta relación.

En plantas, los virus son mayoritariamente conocidos por ser la principal causa de enfermedades en los cultivos, pero muchos de estos virus causantes de enfermedades pueden conferir un amplio rango de beneficios al organismo hospedador, como tolerancia al frío o a las sequías. Si la planta *Nicotiana benthamiana* se infecta con el *tobacco mosaic virus* (TMV), el *cucumber mosaic virus* (CMV), el *Brome*

*mosaic virus* (BMV) o el *tobacco rattle virus* (TRV), es capaz de sobrevivir durante más tiempo con escasa presencia de agua en comparación con las plantas no infectadas (Xu et al., 2008).

Algunos de los virus beneficiosos mejor caracterizados en plantas han sido utilizados principalmente para realzar la belleza de éstas. El *tulip breaking virus* puede considerarse como un interesante ejemplo de virus con simbiosis. Su hospedador, el tulipán, se ve indirectamente afectado ya que, si bien no causa ningún beneficio directo a la planta, el atractivo de los síntomas en la flor ha hecho que los seres humanos propaguemos las variedades infectadas para cultivarlas y disfrutar de ellas. Históricamente, el cultivo de los tulipanes que presentaban estos rasgos fue muy importante en los Países Bajos, pues durante el siglo XVII esta planta actuó como moneda de cambio en esta zona, alcanzando precios más elevados cuanto mayor fuese su belleza y enriqueciendo a sus poseedores. Sin embargo, como este rasgo provenía de la infección por parte del *tulip breaking virus*, el mantenimiento de las deseadas características en la flor era muy complicado puesto que el carácter no se transmi-

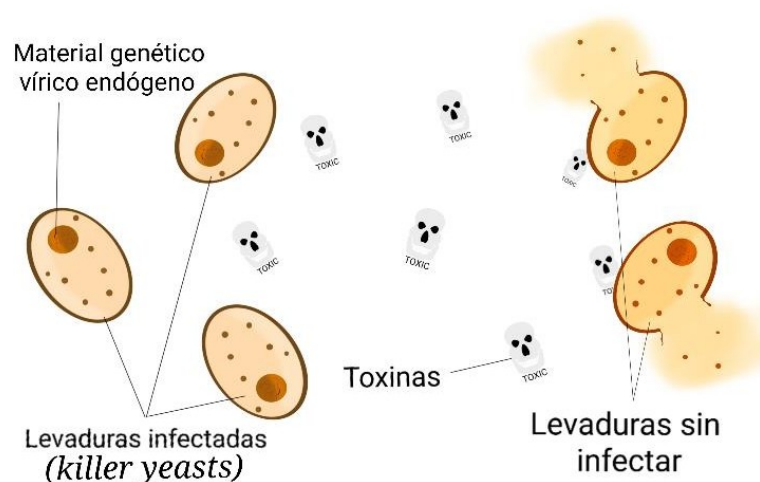
tía de generación en generación. En la actualidad, los tulipanes que se comercializan con estos patrones en sus pétalos no son obtenidos gracias a la infección de ningún virus, sino que es propio del DNA del tulipán. (Lesnaw & Ghabrial, 2000; Roossinck, 2015).

**Los virus en la colonización de nuevos territorios** Durante el transcurso de la evolución, algunos

organismos han utilizado directa o indirectamente un gran número de estrategias que han contribuido a darles una ventaja evolutiva, entre ellas la de ser infectados por virus. Algunas bacterias son capaces de proliferar gracias a que han integrado en su genoma el material genético de bacteriófagos (fagos), virus que infectan específicamente a bacterias. A pesar de que la infección por fagos prácticamente es una condena a muerte para estas bacterias, en ocasiones puede resultar beneficiosa, pues aquellas bacterias que cuentan con el genoma de fagos integrado en el suyo propio, en forma de profagos o provirus, son inmunes ante la infección por el mismo tipo de virus (Lehnerr et al., 1993). Sin embargo, ante determinados estímulos, el genoma de dichos fagos puede separarse del genoma bacteriano. Esto ocurre en un proceso llamado ciclo lítico, el cual causa la muerte de la célula hospedadora y produce la liberación de una nueva progenie de fagos, pero que, al mismo

tiempo, permite al resto de bacterias inmunes al fago convertirse en la especie predominante, pues los fagos libres infectan y matan a las bacterias no inmunizadas (Bossi et al., 2003; Roossinck, 2011). Además, en ocasiones se puede dar en las bacterias infectadas por fagos un proceso llamado transducción, que consiste en el intercambio horizontal de DNA bacteriano de una bacteria a otra a través de algún fago producido tras la lisis de la bacteria original. Estos fagos portan consigo genes de dicha bacteria que pueden resultarle útiles a las nuevas bacterias infectadas para adquirir resistencias ante ciertas sustancias, o poder realizar nuevos procesos metabólicos (Humphrey et al., 2021) y, por lo tanto, de esta forma los fagos promueven la evolución de las bacterias.

Tanto plantas como hongos han desarrollado sistemas parecidos para garantizar su dominio sobre las otras especies. Las levaduras *killer* o levaduras asesinas, por ejemplo, están permanentemente infectadas por algunos virus, como pueden ser los *Saccharomyces cerevisiae killer virus M1* (ScV-M1) y M2 (ScV-M2). Estos virus son capaces de producir toxinas que afectan al resto de levaduras con las que compiten por subsistir en el medio, pero no afectan a las levaduras infectadas. Gracias a esto, tanto levaduras como virus se benefician al poder transmitirse mediante la reproducción tanto sexual como asexual de las levaduras (Figura 2) (McBride et al., 2008; Schmitt & Breinig, 2002).



**Figura 2.** Las levaduras asesinas presentan integrado en su material genético el genoma de ciertos virus que garantizan su supervivencia y prevalencia ante otras especies. Las levaduras infectadas con el *Saccharomyces cerevisiae killer virus* son capaces de producir y liberar toxinas ante las cuales ellas son resistentes, pero el resto de las levaduras presentes no. Autor de la ilustración: Ángel Navarro Fernández.

Algunos animales en su lucha por la supervivencia también han sacado provecho de llevar consigo ciertos virus. Cuando los animales o bien migran, o bien son trasladados a nuevos sitios por los seres humanos, portan consigo virus desconocidos para los animales autóctonos, y, por tanto, constituyen una

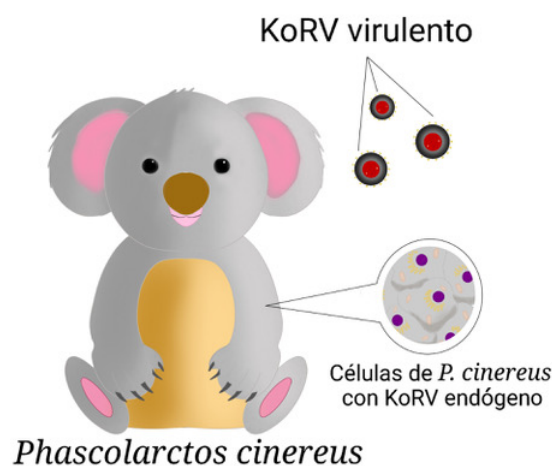
amenaza para éstos, e incluso pueden llegar a ocasionar una emergencia viral. Esto permitiría a las especies invasoras proliferar libremente, dominando el nuevo territorio (Villarreal, 2009). Los seres humanos no somos una excepción. Nuestra especie ha llevado consigo un amplio número de virus a aquellos

lugares que ha colonizado, y en consecuencia, ha propagado muchas enfermedades alrededor del mundo, como la viruela, la gripe, o el resfriado común, entre otras. Esto nos ha tanto beneficiado como perjudicado, puesto que, aunque las migraciones humanas han permitido la expansión de la cultura y las creencias de ciertas poblaciones alrededor del mundo, como por ejemplo la del cristianismo por América, también han ocasionado la muerte masiva de personas en aquellos lugares colonizados, debido a las guerras y también, al no estar sus organismos preparados para hacer frente a nuevos patógenos. Por tanto, las enfermedades sumadas a los conflictos han permitido despejar el terreno a los invasores, pero los efectos a largo plazo no han sido tan beneficiosos para la diversidad del patrimonio genético de nuestra especie (Bianchine & Russo, 1992).

### Transposones en la evolución

Los transposones, o elementos genéticos móviles, son fragmentos de DNA capaces de moverse de forma independiente a lo largo del material genético de una célula. Se cree que los transposones provienen de antiguos virus que una vez infectaron a nuestros ancestros, como los retrovirus o los pararetrovirus. Los retrovirus pueden ser encontrados en los genomas de casi todos los eucariotas. En algunos casos, los retrovirus y los pararetrovirus pueden transferir su material genético de forma horizontal, lo que puede

llegar a beneficiar al organismo huésped, sobre todo cuando este adquiere nuevo material genético. Para que un retrovirus se haga endógeno, es decir, se integre en el genoma de un huésped y sea transmitido a su descendencia es necesario que infecte a una célula germinal. En los seres humanos, casi el 8% del total del genoma está conformado por retrovirus endógenos. Todos estos retrovirus son conservados en el genoma tanto de los humanos como de otros primates, y además todos cuentan con miles de años de antigüedad. Hay muchas hipótesis que intentan clarificar el porqué de la integración de los retrovirus en los genomas de las diferentes especies de eucariotas. Una de las principales hipótesis postula que la presencia de retrovirus en el genoma se debe al surgimiento de una plaga en el pasado. La incorporación del material genético del virus patógeno pudo generar inmunidad ante este (Roossinck, 2011; Santos & Carrapiço, 2011). Un ejemplo de endogenización con estas características se está dando actualmente entre los koalas australianos, *Phascolarctos cinereus*, y el Koala retrovirus (KoRV). Los cambios genéticos en la versión endógena del virus han permitido atenuar la gravedad de la infección del virus exógeno, es decir, que se encuentra fuera del genoma de la célula. (Oliveira et al., 2007). Además, muchos otros animales que cuentan con el KoRV endogenizado no sufren de ningún tipo de enfermedad asociada con este virus, por lo que se teoriza que pueden ser inmunes a la infección por el KoRV exógeno (Figura 3) (Roossinck, 2011; Santos & Carrapiço, 2011).



**Figura 3.** Se ha observado que el koala *Phascolarctos cinereus* que presenta la versión endogenizada del KoRV tiende a ser resistente a la infección por KoRV virulento. Esto puede resultar evolutivamente beneficioso para la especie, pues los individuos resistentes tendrán una mayor tasa de supervivencia, y mayores oportunidades de reproducirse. Autor de la ilustración: Ángel Navarro Fernández.

Se ha visto que otros retrovirus endógenos codifican genes funcionales, como aquellos relacionados con la evolución del embarazo de los mamíferos, principalmente los placentarios y los marsupiales. Ciertos transposones antiguos de mamíferos median en el proceso de deciduización, que es la transformación tanto morfológica como funcional de la pared del endometrio con el objetivo de que se realice de forma correcta la implantación del embrión y la formación de la placenta. También están implicados en el proceso de identificación celular, puesto a que existen factores de transcripción de mamíferos (TF) cuyas zonas de unión al DNA cuentan con una notoria cantidad de antiguos transposones de mamíferos, que median las respuestas ante hormonas. Este es en el caso del NR4A1, un receptor de hormonas nucleares perteneciente a la superfamilia de los receptores de hormonas nucleares esteroideas. Existen también TF esenciales para el establecimiento exitoso del embarazo como el c-MYC, el AHR y el STAT1, así como TF más generales y numerosos factores de remodelación de la cromatina (Lynch et al., 2015).

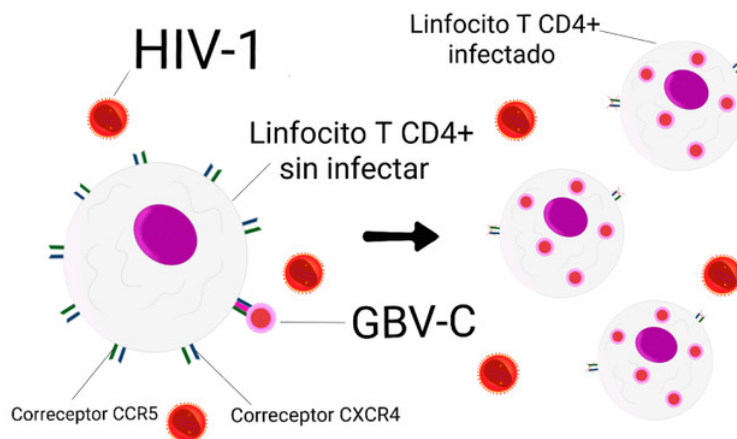
Las plantas también poseen pararetrovirus endógenos, y en ciertos casos, estos virus pueden liberarse del genoma y volverse infecciosos para otras plantas (Roossinck, 2011). En la petunia, un virus endógeno llamado *petunia vein-clearing virus* (GVCV) es silenciado por mecanismos como la metilación de determinadas bases, de manera que no se puede encontrar apenas pequeños RNA interferentes que impidan la traducción del RNA mensajero vírico, salvo en el caso de que el material genético vírico se libere del DNA de la célula. Estos pequeños RNA interferentes no contribuyen a la inmunidad de la planta, pero desempeñan un papel importante en la prevención de la entrada al meristemo de la petunia de virus infecciosos (Noreen et al., 2007; Roossinck, 2011). En el plátano, los pararetrovirus endógenos, como el *banana streak virus* (BSV) pueden liberar su material genético y generar infecciones agudas. Sin embargo, no se han encontrado que la forma endógena del virus reporte beneficios al plátano.

## Virus beneficiosos contra enfermedades humanas

### GBV-C: el aliado desconocido

El pegivirus humano, GBV-C o GB virus C, es un virus de RNA linfotrópico de humanos, es decir, con afinidad por los linfocitos T, muy relacionado con el virus de la hepatitis C, otro flavivirus. A pesar de la investigación realizada al respecto, el sitio principal

de replicación de este virus en el ser humano no está aún definido. Algunas investigaciones sugieren que el GBV-C se reproduce en las células hematopoyéticas, puesto que se ha encontrado material de transcripción vírica en las células de la médula ósea y en el bazo en pacientes infectados. La infección con este virus no muestra ningún tipo de enfermedad asociada, pero hay estudios que han encontrado una relación entre la infección persistente con GBV-C y un aumento en la tasa de supervivencia de los individuos infectados por el human immunodeficiency virus tipo 1 (HIV-1). Los estudios *in vivo* muestran que el GB virus C es capaz de alterar la homeostasis de los linfocitos T disminuyendo su activación, proliferación y apoptosis, mediante la modulación de quimiocinas y otros tipos de citosinas encargadas de regular las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Existen estudios *in vitro* que confirman estas observaciones, reforzando la idea de disminución de la replicación del HIV-1 por parte del GBV-C. Estudios clínicos han encontrado correlación entre la infección por el GBV-C y una mayor supervivencia en los individuos positivos para HIV-1. La infección por GBV-C también está asociada con un aumento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, menor carga vírica del HIV-1 y una progresión más lenta del SIDA, lo que se resume en una notable reducción de la mortalidad (Bhattarai & Stapleton, 2012; Heringlake et al., 1998; Tillmann et al., 2001). El papel que toma la infección por GBV-C en la disminución de la velocidad de infección por HIV-1 es esencial, puesto que se cree que es la principal responsable de la disminución en la tasa de mortalidad de los individuos infectados por HIV-1. La infección con GBV-C está asociada con una baja expresión superficial de los correceptores de entrada CCR5 y CXCR4, esenciales para que el HIV-1 pueda infectar a los linfocitos CD4<sup>+</sup> (Figura 4) (Moore et al., 2004). Algunas proteínas de GBV-C también impiden la replicación de HIV-1, como la glucoproteína E2 y la fosfoproteína NS5A. La presencia de la glucoproteína E2 de GBV-C en los linfocitos T CD4<sup>+</sup> inhibe directamente la entrada de HIV-1 en la célula, y los péptidos derivados de dicha proteína interfieren con los procesos de enlace y fusión celular de HIV-1. En contraste, la expresión de la proteína NS5A reduce la expresión de la CXCR4 e induce la producción y liberación del ligando para CXCR4, lo que fomenta la inhibición de HIV-1. El GBV-C también interfiere en la expansión de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> inducidos por la interleucina IL-2. Esta es una citocina clave involucrada en procesos de crecimiento, diferenciación y supervivencia de las células T (Paredes et al., 2002). Algunos estudios indican que el GBV-C interfiere con las vías de señalización de la IL-2, contribuyendo a la inhibición de HIV-1 (Bhattarai & Stapleton, 2012).



**Figura 4.** La infección de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> por el pegivirus humano GBV-C parece estar relacionada con una mayor dificultad para el HIV-1 de infectar dichos linfocitos, puesto a que se ha visto que se reduce el número considerablemente de correceptores CCR5 y CXCR4 en la membrana celular, esenciales para el anclaje del HIV-1, reduciendo las posibilidades de contraer la enfermedad del SIDA. Autor de la ilustración: Ángel Navarro Fernández.

### Un paso hacia adelante. Virus oncolíticos

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Aunque los tratamientos contra la enfermedad han mejorado, la quimioterapia y la radioterapia siguen teniendo efectos limitados contra algunos tipos de cáncer. Esta situación justifica la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas como, por ejemplo, el uso de virus (Wong et al., 2010). Los virus oncolíticos son virus capaces de replicarse específicamente en células tumorales destruyéndolas, pudiendo ser esta propiedad tanto propia del virus como adquirida mediante ingeniería genética. Los virus que poseen selección tumoral natural son capaces de detectar aquellas células que portan las modificaciones que el cáncer produce, como cambios en receptores concretos de membrana que permiten la penetración hacia el interior de la célula por parte del virus. Sin embargo, algunos virus oncolíticos han sido modificados genéticamente, eliminando una serie de genes específicos. Eliminar el gen, por ejemplo, que codifica la timidina quinasa, una enzima necesaria para el metabolismo nuclear, hace que virus como el herpes simplex virus (HSV) y el vaccinia virus (VV) dependan de la timidina quinasa producida por la propia célula, la cual se encuentra en mucha mayor medida en las células tumorales que en las normales (Thorne et al., 2007). Otros virus han sido diseñados para que tengan una afinidad específica basada en los receptores de superficie de la membrana celular, distintivos de las células cancerígenas. El silenciamiento génico a través de la tecnología basada en el RNA de interferencia ha sido utilizado también para aumentar la selección tumoral de determinados virus (Conner et al., 2008). Los virus oncolíticos que han sido ma-

nipulados genéticamente, como el virus del HSV o el VV, son empleados como nuevos tipos de agentes antitumorales. No obstante, mientras que estos virus han mostrado una buena selección tumoral y una alta seguridad, la búsqueda de respuestas a largo plazo usando únicamente un tipo de virus ha sido limitada debido a la pérdida de ciertas funciones oncolíticas esenciales de éstos a lo largo del tiempo. En consecuencia, es necesario aumentar el potencial de estos virus identificando aquellas mutaciones que mejoren su selección tumoral pero que no atenúen la replicación vírica (Wong et al., 2010). El descubrimiento de las bases genéticas de los procesos cancerosos ha promovido el desarrollo de terapias contra el cáncer que involucran la introducción de material genético viral exógeno, con la intención de expresar o inhibir genes concretos. Los virus son los sistemas de transporte de genes más eficientes. Un ejemplo es el *Gendicine*, el cual fue aprobado en el año 2004 por la Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos de China (o sus siglas en inglés SFDA), para ayudar a tratar el cáncer en cuello y cabeza y que incluye el uso de un vector Ad5 portando el gen humano TP53 (Peng, 2005). Dotar a los virus oncolíticos de genes anticáncer es uno de los principales enfoques en la viroterapia contra el cáncer, puesto que los nuevos genes pueden inducir respuestas celulares supresoras de tumores, proapoptóticas o inmunomodulatorias, entre otras (Wong et al., 2010).

### Conclusiones

El hecho de entender los virus solo como microorganismos patógenos es algo que ha arraigado en nuestra sociedad a lo largo de los años. Sin embargo,



los virus han desempeñado y continúan desempeñando un papel muy importante no solo en la vida del ser humano, sino también en la de todos los organismos del planeta. Los virus no solo han permitido la proliferación de la vida en la Tierra, incorporando su material genético al de otros organismos y, en algunos casos, facilitando su expansión a través del planeta, sino que, además, son un elemento clave para el avance de técnicas modernas que nos están ayudando a luchar contra enfermedades que hasta hace escaso tiempo se consideraban intratables o incluso incurables como el cáncer. Así pues, es fundamental continuar investigando estos entes microscópicos con el objetivo de poder entender mejor su naturaleza, la forma que tienen de comportarse y actuar, y toda la nueva maquinaria biológica que han promovido en otros organismos. Con esto, además de poder entender en mayor medida lo que realmente son los virus, también podremos comprender los mecanismos naturales que han generado la biodiversidad hoy existente, y tendremos la oportunidad de elaborar nuevas metodologías más eficaces y económicas para investigar en campos como la salud o la evolución en un futuro no muy lejano.

## Referencias

- Bhattacharai, N., & Stapleton, J. T. (2012). GB virus C: The good boy virus? *Trends in Microbiology*, 20(3), 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.01.004>
- Bianchine, P. J., & Russo, T. A. (1992). The Role of Epidemic Infectious Diseases in the Discovery of America. *Allergy and Asthma Proceedings*, 13(5), 225-232. <https://doi.org/10.2500/108854192778817040>
- Bossi, L., Fuentes, J. A., Mora, G., & Figueroa-Bossi, N. (2003). Prophage Contribution to Bacterial Population Dynamics. *Journal of Bacteriology*, 185(21), 6467-6471. <https://doi.org/10.1128/JB.185.21.6467-6471.2003>
- Conner, J., Braidwood, L., & Brown, S. M. (2008). A strategy for systemic delivery of the oncolytic herpes virus HSV1716: Redirected tropism by antibody-binding sites incorporated on the virion surface as a glycoprotein D fusion protein. *Gene Therapy*, 15(24), 1579-1592. <https://doi.org/10.1038/gt.2008.121>
- Dadachova, E., & Casadevall, A. (2008). Ionizing radiation: How fungi cope, adapt, and exploit with the help of melanin. *Current Opinion in Microbiology*, 11(6), 525-531. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2008.09.013>
- Heringlake, S., Ockenga, J., Tillmann, H. L., Trautwein, C., Meissner, D., Stoll, M., Hunt, J., Jou, C., Solomon, N., Schmidt, R. E., & Manns, M. P. (1998). GB Virus C/Hepatitis G Virus Infection: A Favorable Prognostic Factor in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients? *The Journal of Infectious Diseases*, 177(6), 1723-1726. <https://doi.org/10.1086/517431>
- Hottiger, T., Boller, T., & Wiemken, A. (1987). Rapid changes of heat and desiccation tolerance correlated with changes of trehalose content in *Saccharomyces cerevisiae* cells subjected to temperature shifts. *FEBS Letters*, 220(1), 113-115. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(87\)80886-4](https://doi.org/10.1016/0014-5793(87)80886-4)
- Humphrey, S., Fillol-Salom, A., Quiles-Puchalt, N. et al. Bacterial chromosomal mobility via lateral transduction exceeds that of classical mobile genetic elements. *Nat Commun* 12, 6509 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26004-5>
- Lehnherr, H., Maguin, E., Jafri, S., & Yarmolinsky, M. B. (1993). Plasmid Addiction Genes of Bacteriophage P1: Doc, which Causes Cell Death on Curing of Prophage, and phd, which Prevents Host Death when Prophage is Retained. *Journal of Molecular Biology*, 233(3), 414-428. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1993.1521>
- Lesnaw, J. A., & Ghabrial, S. A. (2000). Tulip Breaking: Past, Present, and Future. *Plant Disease*, 84(10), 1052-1060. <https://doi.org/10.1094/PDIS.2000.84.10.1052>
- Mahy, B. W. J., & Van Regenmortel, M. H. V. (Eds.). (2008). *Encyclopedia of Virology* (3rd ed). Academic Press.
- Márquez, L. M., Redman, R. S., Rodriguez, R. J., & Roossinck, M. J. (2007). A Virus in a Fungus in a Plant: Three-Way Symbiosis Required for Thermal Tolerance. *Science*, 315(5811), 513-515. <https://doi.org/10.1126/science.1136237>
- McBride, R., Greig, D., & Travisano, M. (2008). Fungal viral mutualism moderated by ploidy. *Evolution*, 62(9), 2372-2380. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2008.00443.x>
- Moore, J. P., Kitchen, S. G., Pugach, P., & Zack, J. A. (2004). The CCR5 and CXCR4 Coreceptors-Central to Understanding the Transmission and Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 20(1), 111-126. <https://doi.org/10.1089/088922204322749567>
- Noreen, F., Akbergenov, R., Hohn, T., & Richert-Pöggeler, K. R. (2007). Distinct expression of endogenous *Petunia* vein clearing virus and the DNA transposon dTph1 in two *Petunia hybrida* lines is correlated with differences in histone modification and siRNA production: Epigenomes of endogenous PVCV. *The Plant Journal*, 50(2), 219-229.

- <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2007.03040.x>
- Oliveira, N. M., Satija, H., Kouwenhoven, I. A., & Eiden, M. V. (2007). Changes in viral protein function that accompany retroviral endogenization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(44), 17506-17511. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704313104>
- Paredes, R., López Benaldo de Quirós, J. C., Fernández-Cruz, E., Clotet, B., & Lane, H. C. (2002). The potential role of interleukin-2 in patients with HIV infection. *AIDS reviews*, 4(1), 36-40.
- Peng, Z. (2005). Current Status of Gendicine in China: Recombinant Human Ad-p53 Agent for Treatment of Cancers. *Human Gene Therapy*, 16(9), 1016-1027. <https://doi.org/10.1089/hum.2005.16.1016>
- Roossinck, M. J. (2011). The good viruses: Viral mutualistic symbioses. *Nature Reviews Microbiology*, 9(2), 99-108. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2491>
- Roossinck, M. J. (2015). A new look at plant viruses and their potential beneficial roles in crops. *Molecular Plant Pathology*, 16(4), 331-333. <https://doi.org/10.1111/mpp.12241>
- Rossignol, P. A., Ribeiro, J. M., Jungery, M., Turell, M. J., Spielman, A., & Bailey, C. L. (1985). Enhanced mosquito blood-finding success on parasitemic hosts: Evidence for vector-parasite mutualism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(22), 7725-7727. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.22.7725>
- Santos, R., Carrapiço, F. (2011) Frank Ryan, *Virology*. *Symbiosis* 53, 97-100. <https://doi.org/10.1007/s13199-011-0111-9>
- Schmitt, M. J., & Breinig, F. (2002). The viral killer system in yeast: from molecular biology to application. *FEMS microbiology reviews*, 26(3), 257-276. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2002.tb00614.x>
- Thorne, S., Hwang, T.-H., O’Gorman, W., Bartlett, D., Sei, S., Kanji, F., Brown, C., Werier, J., Cho, J.-H., Lee, D.-E., Wang, Y., Bell, J., & Kirn, D. (2007). Thorne SH, Hwang TH, O’Gorman WE, Bartlett DL, Sei S, Kanji F, Brown C, Werier J, Cho JH, Lee DE, Wang Y, Bell J, Kirn DH. Ratio-  
nal strain selection and engineering creates a broad-spectrum, systemically effective oncolytic poxvirus, JX-963. *The Journal of Clinical Investigation*, 117, 3350-3358. <https://doi.org/10.1172/JCI32727>
- Tillmann, H. L., Heiken, H., Knapik-Botor, A., Heringlake, S., Ockenga, J., Wilber, J. C., Goergen, B., Detmer, J., McMorrow, M., Stoll, M., Schmidt, R. E., & Manns, M. P. (2001). Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *The New England journal of medicine*, 345(10), 715-724. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010398>
- V. J. Lynch, M. C. Nnamani, A. Kapusta, K. Bayer, S. L. Plaza, E. C. Mazur, D. Emera, S. Z. Sheikh, F. Grützner, S. Bauersachs, A. Graf, S. L. Young, J. D. Lieb, F. J. DeMayo, C. Feschotte, & G. P. Wagner. (2015). Ancient Transposable Elements Transformed the Uterine Regulatory Landscape and Transcriptome during the Evolution of Mammalian Pregnancy. *Cell Reports*, 551-561.
- Villarreal, L. P. (2009). Persistence pays: How viruses promote host group survival. *Current Opinion in Microbiology*, 12(4), 467-472. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2009.06.014>
- Wong, H. H., Lemoine, N. R., & Wang, Y. (2010). Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Overcoming the Obstacles. *Viruses*, 2(1), 78-106. <https://doi.org/10.3390/v2010078>
- Xie, Y., Zhou, X., Zhang, Z. et al. Tobacco curly shoot virus isolated in Yunnan is a distinct species of Begomovirus. *Chin.Sci.Bull.* 47, 199-201 (2002). <https://doi.org/10.1360/02tb9047>
- Xu, P., Chen, F., Mannas, J. P., Feldman, T., Sumner, L. W., & Roossinck, M. J. (2008). Virus infection improves drought tolerance. *New Phytologist*, 180(4), 911-921. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2008.02627.x>
- Yin, Q., Yang, H., Gong, Q., Wang, H., Liu, Y., Hong, Y., & Tien, P. (2001). Tomato yellow leaf curl China virus: monopartite genome organization and agroinfection of plants. *Virus research*, 81(1-2), 69-76. [https://doi.org/10.1016/s0168-1702\(01\)00363-x](https://doi.org/10.1016/s0168-1702(01)00363-x)

## FAGOTERAPIA ¿UN TRATAMIENTO ALTERNATIVO A LOS ANTIBIÓTICOS USADOS EN ACUICULTURA?

por JUAN JOSÉ BORREGO Y JAIME IGNACIO LANZAS

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA, FACULTAD DE CIENCIAS, CAMPUS DE TEATINOS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

JJBORREGO@UMA.ES Y JAIME.IG.LD@GMAIL.COM

**Resumen:** Como dice un antiguo proverbio árabe: «El enemigo de mi enemigo es mi amigo». Lo virus bacterianos líticos que afectan a las bacterias patógenas pueden ser potentes agentes antibacterianos y, por tanto, nuestros aliados en el ámbito terapéutico. Estos virus fueron descubiertos en 1915 por el británico Frederick Twort, y dos años después, en 1917, de forma independiente por Felix d'Hérelle. Este último observó zonas claras perfectamente redondas en cultivos bacterianos procedentes de heces de pacientes convalecientes de disentería bacteriana. Así pues, supuso que estas zonas claras (halos de lisis) eran causadas por un «microbio invisible» capaz de matar bacterias, al que denominó «bacteriófago» (comedor de bacterias). En este artículo se hace una breve revisión histórica del uso de los bacteriófagos en el control de infecciones bacterianas, así como sus recientes aplicaciones como agentes terapéuticos, en particular en el campo de la acuicultura, para disminuir el problema de la elevada presencia de cepas bacterianas multirresistentes a antibióticos causantes de altas mortalidades en este sector.

**Abstract:** *As an old Arabic proverb says: «The enemy of my enemy is my friend». Lytic bacterial viruses that affect pathogenic bacteria can be powerful antibacterial agents and, therefore, our allies in the therapeutic field. These viruses were discovered in 1915 by the British Frederick Twort, and two years later, in 1917, independently by Felix d'Hérelle. The latter observed round clear areas in the bacterial culture from stool samples collected from convalescent patients with bacterial dysentery. Thus, he assumed that these clear areas (lysis halos) were caused by an «invisible microbe» able to lyse bacterial cells, which he named as «bacteriophage» (bacterial killer or eater). In this article, a brief historical review of the use of bacteriophages in the control of bacterial infections is carried out, as well as their recent applications as therapeutic agents, specifically in the aquaculture field, to avoid the important trouble of the antibiotic multiresistant bacteria that provoke high mortalities in this sector.*

**Palabras clave:** Bacteriófagos, Fagoterapia, Resistencia a antibióticos, Acuicultura **Key Words:** *Bacteriophages, Phage therapy, Antibiotic resistance, Aquaculture*

En 2017 se cumplió el centenario de la publicación del microbiólogo francés naturalizado canadiense Hubert Haerens, más conocido como Felix d'Herellé en la que se acuñó el término «bacteriófago» para describir a virus que lisaban las bacterias productoras de la disentería bacteriana<sup>[1]</sup>. Aunque estos virus fueron descritos previamente por Ernest Hankin (1896), Nikolay Gamaleya (1898), y Frederik Twort (1915), su aplicación como agentes terapéuticos, es decir agentes biológicos utilizados para combatir infecciones bacterianas, se debe a d'Herellé. Estas aplicaciones terapéuticas fueron continuadas por los ensayos de Richard Brybogne y Joseph Maisinen en 1922, quienes usaron bacteriófagos para el control de infecciones de *Staphylococcus*.

En las décadas siguientes, aunque se profundizó en la biología de los bacteriófagos, los estudios sobre la terapia fágica ni tuvieron continuidad ni interés por la comunidad científica. Hay que recordar que en 1928 se descubrió la penicilina por Sir Alexander

Fleming, y este hecho marcó el inicio de las terapias de las infecciones bacterianas por medio de los antimicrobianos (quimioterapia) en el mundo occidental, llegando hasta nuestros días como el método de elección en la clínica humana. Sin embargo, la fagoterapia no se abandonó, sino que se continuó en la Unión Soviética estalinista, donde gracias a centros de producción repartidos por todo el país, creados por Georges Eliava, se suministraban a los soldados del Ejército Rojo en la II Guerra Mundial, frascos de fagos que llevaban en sus cinturones, y que se utilizaban para la terapia de la disentería o como agentes profilácticos de las infecciones de heridas producidas en los combates. El por qué la fagoterapia se abandonó en los países occidentales, pero continuó en los del Este se debe a diferentes razones, unas económicas debida al auge de empresas farmacéuticas, y otras debida a que los trabajos sobre fagoterapia de la URSS se publicaban en ruso, sin difusión a Occidente, y en el caso de EE UU, los microbiólogos promotores

de la fagoterapia podían levantar sospechas sobre su simpatía al régimen estalinista.

Sin embargo, los bacteriófagos (o fagos) no cayeron en el olvido de los investigadores, ya que fueron claves para el desarrollo de la genética microbiana y la biología molecular entre los años 1940 y 1980, iniciando con los experimentos de George Guthrie y Robert Sinsheimer (transfección), Norton Zinder y Joshua Lederberg (transducción) y los de Max Delbrück y Salvador Luria, quienes demostraron, gracias a los fagos, que las mutaciones bacterianas se producían al azar (pre-adaptativas), así como para el desarrollo de la biotecnología del ADN recombinante, basadas en la clonación y secuenciación del ADN que surgieron gradualmente a partir de los años 70. En la actualidad, el estudio de los bacteriófagos sigue siendo fuente de descubrimientos, como ilustra el descubrimiento de los genes *CRISPR-cas* en los genomas bacterianos que promueven mecanismos de resistencia a infecciones por bacteriófagos<sup>[2]</sup>. Los bacteriófagos también han aportado una serie de herramientas moleculares como enzimas fágicas, incluyendo ligasas, nucleasas, endolisinas y polimerasas<sup>[3]</sup>.

En los últimos años, el problema del aumento de la resistencia bacteriana a los antibióticos, ha provocado la aparición de bacterias multirresistentes denominadas *superbugs*, lo que constituye una de las mayores amenazas sanitarias del siglo XXI. Estas *superbugs* muestran resistencias a prácticamente todos los antimicrobianos conocidos en la actualidad, poniendo en jaque a la industria farmacéutica que es incapaz de renovar y generar nuevos antibióticos y antimicrobianos capaces de combatir las infecciones nosocomiales producidas por estas bacterias patógenas. Desde los años 80 del siglo XX, el mundo occidental ha vuelto a pensar en la fagoterapia, primero en Estados Unidos con los trabajos de William Smith y Michael Huggins, y luego en la Unión Europea a través del proyecto *Phagoburn*, en el que participaban centros de investigación y PYMES de Francia, Bélgica y Suiza. En este

proyecto se evaluaba el uso de la fagoterapia para combatir infecciones bacterianas cutáneas debidas a quemaduras. Como continuación de este estudio, la empresa francesa PherecydesPharma ha liderado un nuevo proyecto denominado *PhagoProd* para la producción industrial de esta terapia. En España se ha creado la red FAGOMA formada por investigadores y empresas encaminada a poner en común los resultados del uso de los bacteriófagos en infecciones causadas por bacterias multirresistentes. De hecho, la fagoterapia es una de las siete estrategias que ha establecido el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* de Estados Unidos para solucionar el problema de la resistencia a antimicrobianos.

En 2017, para celebrar el 1º centenario de la publicación de d'Herellé, se organizaron dos conferencias en el Instituto Pasteur de París y en el Instituto Eliava de Tbilisi (Georgia), en los que se establecieron las siguientes líneas de investigación de los virus microbianos en el siglo XXI: 1) el estudio de la abundancia de los bacteriófagos en el medioambiente y su impacto en la ecología global, desde el océano al intestino humano; y 2) el reconocimiento de los bacteriófagos como potenciales agentes terapéuticos para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias patógenas resistentes a los antibióticos. Asimismo, se planteó el papel de los bacteriófagos en el desarrollo de las tecnologías de edición del genoma basadas en CRISPR-cas, así como el descubrimiento de nuevas familias de virus microbianos, incluyendo los *crAssphages* y la familia *Autolykiviridae*.

Un aspecto muy interesante del uso de la fagoterapia es su aplicación en el control de enfermedades bacterianas en la acuicultura<sup>[4]</sup>. Los fagos se usan tanto de forma aislada como en cócteles inyectando a los animales o suplementando los piensos<sup>[5]</sup>, mejorando así la sanidad de los animales cultivados, como la salubridad alimentaria de éstos hacia el consumidor (Fig. 1).



Figura 1. Vías de administración de fagos en Acuicultura [5].

Estas aplicaciones se han centrado en un número limitado de especies acuícolas y en la determinación de protocolos útiles para la prevención y el tratamiento de las enfermedades causadas por los siguientes patógenos bacterianos: *Streptococcus agalactiae*, *Edwardsiella tarda* y *E. ictaluri*, *Aeromonas hydrophila* y *A. salmonicida*, *Tenacibaculum maritimum*, *Pseudomonas plecoglossicida*, *Flavobacterium columnare* y *F. psychrophilum*, *Lactococcus garviae*, y *Vibrio anguillarum* y *V. splendidus*, todos ellos provocan grandes mortalidades en los cultivos de salmónidos, tilapia, ayu, seriola, pez zebra, lengua-

dos, pez gato, anguila, por citar los más representativos [6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18]. Pero el uso de la fagoterapia también se ha extendido a otras prácticas de la acuicultura, como el cultivo de crustáceos [19,20,21,22,23,24]; control de patógenos de moluscos [14,25?]; o como agentes depuradores de las aguas de cultivo [28,29], lo que conllevaría una mayor salubridad del producto y seguridad alimentaria de los consumidores.

En la Fig. 2 se expone un cronograma de los principales hitos de la fagoterapia aplicada a la Acuicultura.

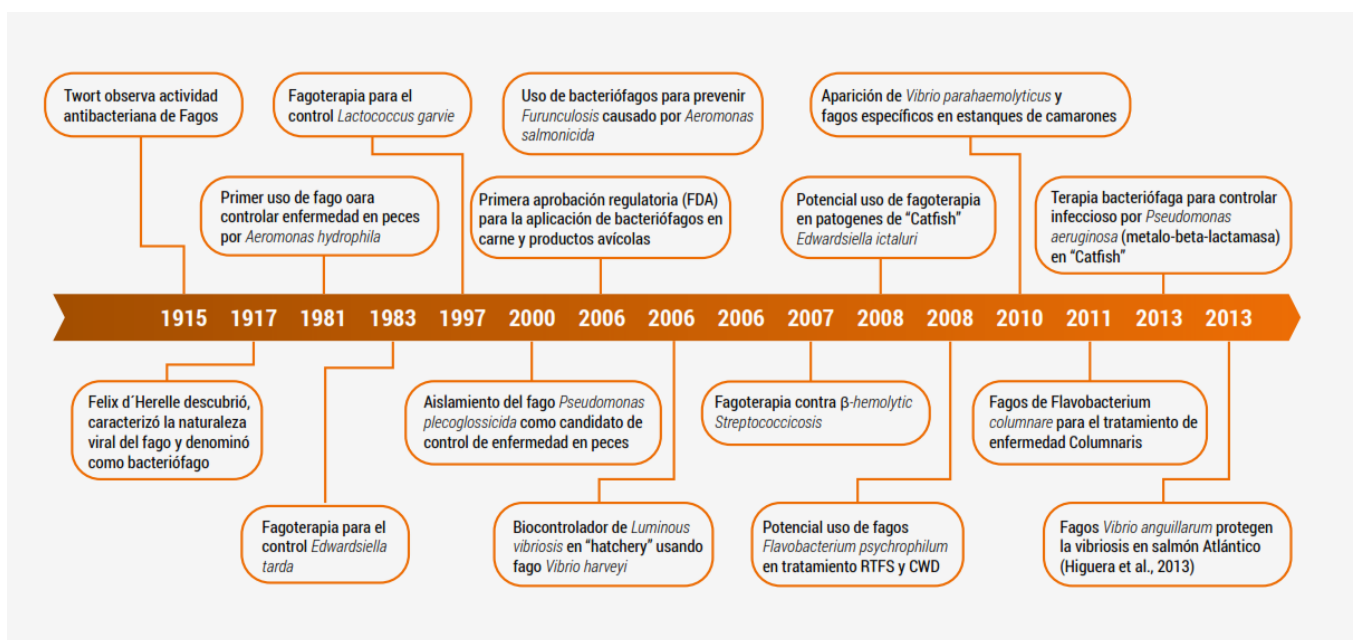


Figura 2. Principales hitos de fagoterapia en Acuicultura [4].

El uso de los fagos como terapia plantea una serie de interrogantes, relacionados con la bioseguridad, biotecnología y percepción de estos agentes, que con el tiempo deben ser resueltos. Hasta ahora, la investigación con fagos se ha llevado a cabo principalmente con virus aislados del entorno natural del que proceden las especies acuícolas objeto del estudio. No obstante, en un futuro, se podría plantear el uso de biotecnología para ampliar el potencial de éstos tanto en medicina como el sector agroalimentario. Sin embargo, las terapias con virus modificados a través de ingeniería genética, aún necesitan un largo recorrido y, en el caso de la acuicultura, de la aceptación de los consumidores hacia un alimento que ha sido tratado con estas terapias durante la fase de cultivo. La utilización de enzimas fágicas (enzimbióticos) sobre los patógenos podrían paliar este rechazo<sup>[30,31]</sup>.

De acuerdo con Sierio y otros<sup>[32]</sup>, la fagoterapia tiene una serie de ventajas sobre otros métodos de control de los patógenos bacterianos como por ejemplo:

1. Su especificidad por el hospedador: los bacteriófagos pueden infectar solo a una especie o cepa particular bacteriana.
2. No afectan a células eucarióticas: por lo que no tienen efectos nocivos ni tóxicos para el hombre.
3. Se replican autónomamente: por lo que se necesita menos dosis y mejora tanto el tratamiento como su producción con agentes terapéuticos.
4. Son muy efectivas sobre bacterias multirresistentes.
5. Son efectivos incluso en bacterias patógenas productoras de biopelículas, que impiden el acceso de los quimioterapéuticos a las bacterias dianas.
6. Los bacteriófagos tienen los mismos receptores de las células eucarióticas que utilizan los patógenos en el proceso infectivo, lo que conlleva un proceso de competencia por el receptor.
7. Los bacteriófagos son respetuosos con el medio ambiente.

Como conclusión se puede decir que, en un futuro no muy lejano, los fagos, o sus enzimas, podrían utilizarse en tratamiento complementarios o sustitutivos de los antibióticos, permitiendo de esta manera reducir el uso de éstos, lo que contribuiría a ralentizar la aparición de nuevas resistencias en las bacterias patógenas. No obstante, para garantizar su eficacia, su seguridad y su uso legal en diferentes aplicaciones se debe:

- Desarrollar una legislación específica e implementar regulaciones para su uso.
- Promover un coste competitivo para su producción a gran escala.
- Mejorar sus formulaciones para cada aplicación concreta para obtener preparaciones o cocteles de bacteriófagos estables y de alta pureza.
- Aumentar el aislamiento de bacteriófagos contra patógenos bacterianos emergentes.
- Optimizar y estandarizar los métodos de administración de bacteriófagos (dosis, tiempo, ruta de administración, etc.) para garantizar la efectividad de la fagoterapia.
- Determinar la eficacia de cócteles de diferentes bacteriófagos líticos que reconozcan distintos receptores bacterianos.
- Aplicar combinaciones de diferentes aproximaciones terapéuticas: fagos, endolisinas y antimicrobianos.

## Referencias

- [1] d'Hérelle, F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *Compt. Rend. Acad. Sci.* 165: 373-375, 1917.
- [2] Barrangou, R. y otros. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*, 315: 1709-1712, 2007.
- [3] Drulis-Kawa, Z. y otros. Bacteriophages and phage-derived proteins -Application approaches. *Curr. Med. Chem.* 22: 1757-1773, 2015.
- [4] Choudhury, T. y otros. Advances in bacteriophage research for bacterial disease control in Aquaculture. *Rev. Fish. Sci. Aquac.* 25: 113-125, 2018.
- [5] Romero, J. y otros. Fagos y fagoterapia: una herramienta alternativa a los antibióticos contra SRS. *Salmon Expert* 62: 60-65, 2018.
- [6] Nakai, T. y otros. Protective effects of bacteriophage on experimental *Lactococcus garvieae* infection in yellowtail. *Dis. Aquat. Org.* 37: 33-41, 1999.
- [7] Park, S.C. y otros. Isolation of bacteriophages specific to a fish pathogen, *Pseudomonas plecoglossicida*, as a candidate for disease control. *Appl. Environ. Microbiol.* 66: 1416-1422, 2000.
- [8] Stenholm, A.R. y otros. Isolation and characterization of bacteriophages infecting the fish pathogen *Flavobacterium psychrophilum*. *Appl. Environ. Microbiol.* 74:4070-4078, 2008.
- [9] Kim, J.H. y otros. Isolation and identification of bacteriophages infecting Ayu *Plecoglossus altivelis altivelis* specific *Flavobacterium psychrophilum*. *Vet. Microbiol.* 140: 109-115, 2010.
- [10] Carrias, A. y otros. Comparative genomic analysis of bacteriophages specific to the channel catfish pathogen *Edwardsiella ictaluri*. *Virology* 538: 1-12, 2011.

- [11] Prasad, Y. y otros. Lytic bacteriophages specific to *Flavobacterium columnare* rescue catfish, *Clarias batrachus* (Linn.) from columnaris disease. *J. Environ. Biol.* 32: 161-168, 2011.
- [12] Kim, J. y otros. Isolation and characterization of a lytic *Myoviridae* bacteriophage PAS-1 with broad infectivity in *Aeromonas salmonicida*. *Curr. Microbiol.* 64: 418-426, 2012.
- [13] Higuera, G. y otros. Recently discovered *Vibrio anguillarum* phages can protect against experimentally induced vibriosis in Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Aquaculture* 395: 128-133, 2013.
- [14] Katharios, P. y otros. Isolation and characterization of a N4-like lytic bacteriophage infecting *Vibrio splendidus*, a pathogen of fish and bivalves. *PLoS ONE* 12: e0190083, 2017.
- [15] Luo, X. y otros. Characterization of bacteriophage HN 48 and its protective effects in Nile tilapia *Oreochromis niloticus* against *Streptococcus agalactiae* infections. *J. Fish Dis.* 41: 1477-1484, 2018.
- [16] Nikapitiya, C. y otros. Isolation and characterization of phage (ETP-1) specific to multidrug resistant pathogenic *Edwardsiella tarda* and its in vivo biocontrol efficacy in zebrafish (*Danio rerio*). *Biologicals* 63: 14-23, 2020.
- [17] Akmal, M. y otros. Isolation, characterization, and application of a bacteriophage infecting the fish pathogen *Aeromonas hydrophila*. *Pathogens* 9: 215, 2020.
- [18] Kawato, Y. y otros. A novel Jumbo *Tenacibaculum maritimum* lytic phage with head-fiber-like appendages. *Arch. Virol.* 165: 303-311, 2020.
- [19] Karunasagar, I. y otros. Biocontrol of pathogens in shrimp hatcheries using bacteriophages. *Aquaculture* 268: 288-292, 2007.
- [20] Shivu, M.M. y otros. Molecular characterization of *Vibrio harveyi* bacteriophages isolated from aquaculture environments along the coast of India. *Environ. Microbiol.* 9: 322-331, 2007.
- [21] Crothers-Stomps, C. y otros. Isolation of lytic bacteriophage against *Vibrio harveyi*. *J. Appl. Microbiol.* 108: 1744-1750, 2010.
- [22] Quiroz-Guzmán, E. y otros. Bacteriophage cocktails as an environmentally-friendly approach to prevent *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio harveyi* infections in brine shrimp (*Artemia franciscana*). *Aquaculture* 492: 273-279, 2018.
- [23] Chen, L. y otros. Isolation and characterization of specific phages to prepare a cocktail preventing *Vibrio* sp. Va-F3 infections in shrimp (*Litopenaeus vannamei*). *Front. Microbiol.* 10: 2337, 2019.
- [24] Matamp, N. y Bhat, S.G. Genome characterization of novel lytic *Myoviridae* bacteriophage  $\phi$ VP-1 enhances its applicability against MDR-biofilm-forming *Vibrio parahaemolyticus*. *Arch. Virol.* 165: 387-396, 2020.
- [25] Jun, J.W. y otros. Eating oysters without risk of vibriosis: Application of a bacteriophage against *Vibrio parahaemolyticus* in oysters. *Int. J. Food Microbiol.* 188: 31-35, 2014.
- [26] Wang, Y. y otros. Bacteriophage therapy for the control of *Vibrio harveyi* in greenlip abalone (*Haliotis laevis*). *Aquaculture* 473: 251-258, 2017.
- [27] Kim, H.J. y otros. Application of the bacteriophage pVco-14 to prevent *Vibrio coralliilyticus* infection in Pacific oyster (*Crassostrea gigas*) larvae. *J. Invert. Pathol.* 167: 107244, 2019.
- [28] Le, T.S. y otros. Protective effects of bacteriophages against *Aeromonas hydrophila* causing Motile *Aeromonas* Septicemia (MAS) in striped catfish. *Antibiotics* 7: 16, 2018.
- [29] Maganha de Almeida Kumlien, A.C. y otros. Antimicrobial resistance and bacteriophages: An overlooked intersection in water disinfection. *Trends Microbiol.* 29: 517-527, 2021.
- [30] Carvalho, C. y otros. Bacteriophages and their derivatives for the treatment and control of food-producing animal infections. *Crit. Rev. Microbiol.* 43: 583-601, 2017.
- [31] Dy, R.L. y otros. Phage-based biocontrol strategies and their application in agriculture and aquaculture. *Biochem. Soc. Trans.* 46: 1605-1613, 2018.
- [32] Sieiro, C. y otros. A hundred years of bacteriophages: Can phages replace antibiotics in Agriculture and Aquaculture? *Antibiotics* 9: 493, 2020.

# UN TRIBUTO AL PRIMER NÚMERO DE ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA

por JUAN ANTONIO PÉREZ CLAROS

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

JHONNY@UMA.ES

Querido lector, quiero compartir contigo el primer número de Encuentros en la Biología, el cual vio la luz en octubre de 1992. Mi motivación para ello radica no sólo por el merecido homenaje a las tres décadas de historia recorrida, aunque reconozco que por sí mismo esto no tiene más que un valor meramente emocional. Sin embargo, hay una razón objetiva añadida que consiste que en él se albergaron una serie de artículos sobre distintos avances en nuestra disciplina que al día de hoy no sólo son de plena actualidad, si no que algunos de ellos se refieren a trabajos que se han convertido en clásicos en su materia. La profundidad con la que se aborda el control biológico de los mosquitos, el origen de las hormonas polipeptídicas en mamíferos o la reflexión sobre la existencia de un hongo gigantesco con más de 1500 años de vida son ejemplos del papel motivador perseguido por esta publicación. En el primer número también se hizo eco de las filogenias moleculares o las transformaciones homeóticas que, aunque son temáticas comunes hoy en día, eran campos que estaban empezando a desarrollarse a inicios de la década de los noventa del siglo pasado. Otra aportación fue la relación entre hipocampo y memoria, abordada de una manera tan rigurosa que sigue siendo hoy en día una cuestión de plena actualidad. Por último también hay un lugar para la Paleontología, disciplina a la que pertenezco, pues se presenta el hallazgo un representante de los monotremas nada menos que en Sudamérica! Estoy convencido de que no te defraudará una nueva lectura del número de 1992.



Portada del primer ejemplar de la revista Encuentros en la Biología, publicado en octubre de 1992.



ENCUENTROS EN LA  
BIOLOGÍA es editado por:

**Editor ejecutivo**  
Salvador Guirado

**Comité editorial**  
Ramón Muñoz-Chápuli  
Antonio de Vicente  
José Carlos Dávila  
Francisco Cánovas  
Francisca Sánchez Jiménez  
Luis Javier Palomo

2

Leer la historia de los  
organismos en el DNA  
de las mitocondrias

Noticias breves

3

Las hormonas de mamí-  
feros, un patrimonio  
cuestionado

Noticias breves

4

Hipocampo y memoria

Noticias breves

Calendario

## Editorial

Hoy se presenta ante vosotros esta publicación editada por profesores de la Facultad de Ciencias, con el ánimo de ver la luz mensualmente. Creemos que la actividad docente no tiene por qué circunscribirse a un aula con un profesor y un horario fijo, y de esta idea nacieron los "Encuentros en la Biología", reuniones en las que profesores procedentes de distintas áreas y alumnos de todos los cursos discuten sobre un tema monográfico con total libertad y naturalidad. Los "Encuentros" seguirán existiendo y ya tendréis noticias de su celebración; de ellos esta publicación hereda el nombre y el espíritu: información, formación, estímulo, participación, alternativa. Queremos que los contenidos de la misma interesen al mayor número posible de los estudiantes de Biología; por tanto haremos un esfuerzo en presentar y comentar temas de la actualidad investigadora usando como

referencias bibliográficas revistas y publicaciones que todos podéis encontrar y utilizar en esta Facultad. Nuestro ánimo no es tratar los temas en profundidad ni con un lenguaje sólo para especialistas. Tampoco es una publicación donde vayáis a ver artículos de opinión, así que este editorial que sirve de 'declaración de intenciones' bien pudiera ser el primero y el último.

Esta publicación no es obra de un grupo cerrado ni tiene vocación de ello; estamos abiertos a colaboraciones de otros compañeros que vendrán en números sucesivos, pero había que dar ejemplo y este primer número cuenta sólo con artículos escritos por miembros del comité editorial. Por supuesto que estamos también abiertos a vuestras sugerencias y, claro, expuestos a vuestras críticas que siempre serán de gran ayuda y nos servirán de estímulo.

## CONTROL BIOLÓGICO DE MOSQUITOS

El empleo de microorganismos como insecticidas comerciales para el control de plagas en la agricultura es una realidad desde hace algún tiempo. Se han empleado fundamentalmente dos tipos de bioinsecticidas microbiológicos: (i) bacterias y hongos que producen esporas infectivas, y en muchos casos toxinas específicas; (ii) virus que forman cuerpos de inclusión muy resistentes a las condiciones ambientales. De cualquier manera aunque sus ventajas desde el punto de vista medioambiental son evidentes, su implantación se ha visto muy restringida por el éxito de los insecticidas químicos [Deacon, *Microbial Control of Plant Pests and Diseases* (1983)]. El mayor interés entre las bacterias lo presentan algunas cepas de *Bacillus* que producen durante la esporulación unos cristales proteicos, en muchos casos codificados por plásmidos, y con actividad tóxica específica para distintos grupos de insectos (Lepidópteros, Dípteros, Coleópteros,...) [Burges, *J. Appl. Bacteriol.*, **61**, 127S (1986)].

El interés por estos plaguicidas biológicos se ha extendido a su empleo en el

control de insectos hematófagos. Durante la esporulación, algunas cepas de *Bacillus sphaericus* sintetizan una inclusión o cristal parasporal que contiene proteínas tóxicas para larvas de distintas especies de mosquitos (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles*...). Estos cristales se forman dentro del exosporio de la endospora y presentan dos proteínas (51 y 42 KDa) que no son inicialmente tóxicas para la larva (protoxinas). Tras la ingestión del complejo espora-cristal por las larvas susceptibles, éste se solubiliza en el tracto gastrointestinal por las condiciones de pH alcalino, y la acción de las proteasas origina las proteínas con actividad tóxica (43 y 39 KDa) [Baumann et al., *Microbiol. Rev.*, **55**, 425 (1991)]. La unión de las toxinas a las células epiteliales del final del intestino de la larva desencadena el efecto letal a través de un mecanismo aún desconocido, aunque inicialmente se observan problemas de permeabilidad en estas células. Se trata de una toxina binaria, y una combinación de cantidades iguales de ambas toxinas es la que provoca la máxima toxicidad para la larva del mosquito. *B.*

## Noticias breves

### Un hongo grande y viejo.

A pesar de la popularidad de las setas, su estructura vegetativa, el talo fungal o micelio, goza de mucho menos reconocimiento. La complejidad de sus redes de filamentos y su extensión espacial hace difícil en ocasiones distinguir entre individuos. Dos científicos canadienses y un estadounidense han conseguido demostrar la individualidad genética de un gigantesco talo del hongo *Armillaria bulbosa*, parásito de raíces de árboles, que ocupa un mínimo de 15 hectáreas en el norte de Michigan (USA), pesa más de diez toneladas y ha permanecido genéticamente estable durante más de 1.500 años [Smith et al., *Nature*, **356**, 429, (1992)]. La cuestión es ¿hasta qué punto la identidad genética puede interpretarse, en el caso de los hongos, como prueba de la existencia de una individualidad funcional y una continuidad espacial?

### Monotremas en Sudamérica.

Los Monotremas, ornitorrincos y equidnas, son mamíferos con características muy primitivas, cuya distribución actual está restringida exclusivamente a Australia y Tasmania. Su escaso registro fósil también estaba localizado hasta ahora en esta región, y esto planteaba algunos problemas biogeográficos. Australia, Sudamérica y la Antártida, integrantes del

*sphaericus* y *B. thuringiensis* subsp. *israelensis* se han empleado satisfactoriamente para el control biológico de especies de mosquito que son vectores de enfermedades humanas y animales, como la malaria o la fiebre amarilla [Priest, *J. Appl. Bacteriol.*, **72**, 357 (1992)]. Las dos proteínas de 51 y 42 KDa son antigénicamente distintas, aunque presentan una homología del 25% en sus secuencias de aminoácidos. Sus genes han sido clonados, secuenciados y expresados en *Escherichia coli*; su organización sugiere que ambos genes constituyen una sola unidad transcripcional y que las regiones conservadas en estos genes son esenciales para la toxicidad. No hay aún evidencias definitivas sobre la localización de dichos genes en el cromosoma bacteriano o en

plásmidos [Baumann et al., *Microbiol. Rev.*, **55**, 425 (1991)].

La preparación de insecticidas de *Bacillus* exige disponer de una cantidad adecuada de cristales de proteína que puedan ser ingeridos por las larvas, además de ser manejables y estables. A pesar de las ventajas evidentes que supondría la estrategia del control biológico frente al uso de insecticidas de síntesis química, se necesita aún avanzar en algunos aspectos como el espectro de actividad, la persistencia de la toxicidad durante tiempo suficiente en el medio ambiente, encontrar formulaciones más efectivas para estos insecticidas bacterianos y, como no, abaratar los costos [Charnley, *Letters in Appl. Microbiol.*, **12**, 149 (1991)].

## LEER LA HISTORIA DE LOS ORGANISMOS EN EL DNA DE LAS MITOCONDRIAS

Desde hace una década, el estudio del DNA de las mitocondrias (mtDNA) se ha revelado como una valiosa herramienta para establecer relaciones de parentesco entre taxones y poblaciones animales. Esto se debe a varias razones. En primer lugar, el mtDNA varía con mayor rapidez que el DNA nuclear. Se ha calculado que en mamíferos la tasa de sustituciones de nucleótidos es unas cinco a diez veces mayor, lo que implica aproximadamente un 2% de sustituciones cada millón de años [Brown, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 1967, (1979)]. Además, el mtDNA se hereda sólo por vía materna. Esto tiene importantes consecuencias; por ejemplo, todos los descendientes del cruce entre dos organismos diploides compartirán un único tipo de mtDNA, heredado de la madre y no sujeto a recombinación. En poblaciones aisladas reproductivamente y no demasiado grandes, fenómenos estocásticos pueden causar pérdidas de determinados tipos de mtDNA. Pensemos por ejemplo en una pareja de la cual sólo llegan a edad reproductora descendientes masculinos. El tipo particular de mtDNA de esta familia se pierde irremisiblemente en las sucesivas generaciones. Esto, unido a la alta tasa de sustituciones, se traduce en una buena probabilidad de diferenciar poblaciones aisladas y de reconstruir episodios históricos de un determinado grupo de poblaciones. Este es el caso de los patrones biogeográficos de los salmó-

nidos en Canadá [para revisión, Billington y Hebert, *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, **48**, 80, (1991)].

Otra ventaja que proporciona el mtDNA es metodológica. En una sola célula del hígado de mamífero pueden existir varios miles de copias de mtDNA. El mtDNA extraído y purificado puede someterse al ataque de endonucleasas de restricción, que cortan la cadena en lugares donde existen secuencias de bases específicas. El estudio de los fragmentos mediante electroforesis, permite estimar el número de secuencias comunes existentes entre distintos individuos, y el grado de su divergencia genética.

Con esta técnica, el equipo de Allan C. Wilson en Berkeley ha reforzado la hipótesis acerca de un origen de la especie humana en Africa [Cann et al., *Nature* **325**, 31, (1987)]. La muestra "africana" (negros estadounidenses en su mayor parte) mostró el mayor grado de divergencia, lo cual sugiere una mayor antigüedad de su origen. Este estudio dio lugar a un concepto desafortunado, pero que conoció una gran resonancia periodística. La divergencia encontrada en la muestra africana (alrededor del 0,55% de sustituciones) parece indicar que hace 140.000-290.000 años, un individuo hembra legó a toda la especie humana un tipo determinado de mtDNA. Hubo quien afirmó que este estudio demostraba la existencia de un núcleo poblacional muy pequeño, qui-

## Noticias breves

paleocontinente de Gondwana, completaron su separación entre el Eoceno y el Oligoceno (hace 35-45 millones de años), mientras que el origen de los Monotremas se presume muy anterior, hacia el Cretácico inferior (hace más de 130 millones de años). ¿Cómo explicar que su distribución no se hubiera extendido a toda la Gondwana, como sucedió con los marsupiales? Un grupo australiano-argentino ha localizado en Patagonia un molar de omitorrinco datado en el Paleoceno inferior [Pascual et al., *Nature*, **356**, 704, (1992)]. Los monotremas, por tanto, debieron extenderse por toda la región templada de la Gondwana, desapareciendo de Sudamérica y la Antártida por razones climáticas y de competencia con otros grupos.

### Primera transformación homeótica en mamíferos.

Los genes homeóticos están implicados en procesos de desarrollo especificando la identidad de cada segmento en los organismos metaméricos. Sus mutaciones, en *Drosophila*, causan a veces efectos sorprendentes, como la presencia de patas en lugar de antenas, o el desarrollo de un segundo par de alas. Las inactivaciones de homeogenes en mamíferos hasta ahora provocaban diversas malformaciones, pero no cambios de identidad en segmentos corpora-

zá una sola pareja de fundadores (Adán y Eva, la "Eva mitocondrial"). Sin embargo, ya hemos señalado antes que el mtDNA es muy sensible a fuertes reducciones estocásticas en su variabilidad que no implican necesariamente reducciones drásticas del efectivo de una población. De hecho, el grupo de Jan Klein del Instituto Max Planck de Biología ha encontrado que muchas de las variantes humanas del complejo principal de histocompatibilidad están presentes también en especies de monos antropomorfos, lo que hace improbable la idea del cuello de botella genético [Klein et al., *Trends Genetics*, **6**:7, (1990)].

Una técnica más informativa es la secuenciación directa de segmentos de mtDNA después de su amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las secuencias de nucleó-

tidos obtenidas pueden compararse directamente entre especímenes pertenecientes a diferentes taxones. Esta técnica se está aplicando en la actualidad en muchos laboratorios del mundo, con lo que el volumen de datos disponibles en un próximo futuro contribuirá a esclarecer no pocos problemas filogenéticos. Con esta técnica, Wilson y sus colaboradores han comparado recientemente la secuencia del gen mitocondrial del citocromo b en 19 especies de mamíferos [Irwin et al., *J. Mol. Evol.* **32**, 28, (1991)]. Por otra parte, se ha descubierto que la calibración del reloj molecular del mtDNA debe ser revisada en vertebrados inferiores. La tasa de sustitución de nucleótidos podría ser más lenta en tiburones [Martin et al., *Nature*, **357**:153, (1992)] y tortugas [Avise, *Mol. Biol. Evol.*, **9**, 3, (1992)].

## LAS HORMONAS DE MAMÍFEROS, UN PATRIMONIO CUESTIONADO

La moderna Endocrinología se ha desarrollado a través de la búsqueda de soluciones a problemas biomédicos (diabetes, enanismo, etc.); en consecuencia, las hormonas se han considerado productos exclusivos de órganos endocrinos de vertebrados, suponiéndose para muchas de ellas un origen evolutivo reciente.

Sin embargo, resultados obtenidos durante la última década cuestionan algunos de estos paradigmas. En los medios de cultivo de microorganismos se han detectado factores polipeptídicos que presentan reacción cruzada con anticuerpos desarrollados frente a hormonas de mamíferos así como características físico-químicas muy similares. Además, frecuentemente el factor microbiano presenta algunas de las actividades biológicas de su homólogo en mamíferos. Este es el caso de polipéptidos producidos por *Tetrahymena pyriformis*, *Neurospora crassa* y *Escherichia coli*, los cuales añadidos a cultivos de células de mamífero mimetizan el papel de la insulina [LeRoith et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 6184 (1980)]. Igualmente el factor  $\alpha$  de *Saccharomyces cerevisiae* presenta una homología del 80% con el factor de liberación de gonadotropina y desplaza a éste de los sitios de unión en la membrana de células de hipófisis [Loumaye et al., *Science*, **218**, 1323 (1983)].

También existen ejemplos recíprocos, es decir, la hormona de mamíferos es capaz de inducir respuestas en el microorganismo. Estos resultados sugieren que igualmente deben existir proteínas receptoras de los factores hormonales muy parecidas tanto en microorganismos como en mamíferos.

Actualmente se barajan dos hipótesis para explicar la expresión de una hormona polipeptídica o sus receptores en microorganismos [Lenard et al., *Trends Biochem. Sci.*, **17**, 147 (1992)]: que se trate de un gen que codifique para una proteína muy conservada con un origen evolutivo remoto; o bien, puede haberse insertado más recientemente en el genoma del microorganismo a través de algún evento de recombinación. Para ambas hipótesis existen pruebas experimentales.

¿Qué papel biológico tiene la expresión de estas "hormonas polipeptídicas" en un organismo unicelular? Algunos autores defienden que forman parte de los sistemas de comunicación inter-organismos de los cuales actualmente conocemos tan sólo una pequeña parte. Curiosamente, esto significa que de alguna manera su función en microorganismos es también la misma que en animales pluricelulares: la comunicación intercelular. Lo que no corresponde en el caso de los seres unicelulares es el término "endocrino", que no es más que una definición creada por los científicos.

## Noticias breves

les determinados. El grupo de Philippe Brûlet, del Institut Pasteur de París, ha conseguido reemplazar la secuencia del homeógeno Hox-3.1 por el gen lacZ de *E. coli* [Le Mouellie et al., *Cell*, **69**, 251, (1992)]. En el tronco de los ratones homocigóticos obtenidos, entre otros cambios, se detectó la unión del octavo par de costillas al esternón (normalmente libre) y un par de costillas extra en la primera vértebra lumbar (normalmente desprovista). Cada segmento esquelético, por tanto, se asemeja al inmediatamente anterior.

## Calendario

En esta sección fija se dará noticia de aquellos acontecimientos de interés en el ámbito de la Facultad (lectura de tesis, tesinas, conferencias, etc.) que se le hagan saber al comité editorial.

## HIPOCAMPO Y MEMORIA

El hipocampo es una estructura cortical presente en el cerebro de todos los mamíferos y que en primates y humanos se localiza en la profundidad del lóbulo temporal. Su nombre deriva de la semejanza que posee esta estructura en el cerebro humano con el caballito de mar (*Hippocampus*). Junto con el cerebelo es una de las regiones del sistema nervioso central donde mejor se conocen la organización sináptica y las características funcionales de sus neuronas. A pesar de ello, se desconoce casi completamente cómo interviene el hipocampo en una serie de funciones en las cuales juega un papel clave, como pueden ser los fenómenos de aprendizaje y memoria. El interés en el hipocampo deriva también del hecho de que la patofisiología de esta estructura puede tener consecuencias clínicas serias. Por ejemplo, el hipocampo es el blanco de enfermedades degenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer. Además, es relativamente propenso a los ataques epilépticos. Por todas estas razones, una gran parte de las investigaciones que se realizan actualmente sobre el sistema nervioso están dirigidas a obtener nuevos datos sobre la biología neuronal y sobre los mecanismos celulares subyacentes a la actividad neuronal hipocámpal.

Los estudios neuropsicológicos sugieren que el hipocampo juega un papel clave en ciertos aspectos del aprendizaje y la memoria. Aunque la naturaleza exacta de las funciones realizadas por el hipocampo no está todavía clara, esta región parece ser esencial en humanos para lo que se denomina "sistema de memoria declarativa" (memoria que se puede contar o narrar). La evidencia citada más comúnmente para esta afirmación es el caso trágico del paciente H.M. En 1953, H.M. fue sometido a una lobotomía temporal medial de los dos hemisferios cerebrales para el tratamiento de una epilepsia. Tras la operación su coeficiente intelectual quedaba por encima de la media, pero sufría una amnesia anterógrada grave: no podía recordar los sucesos que habían ocurrido tan sólo 5 minutos atrás, ni podía reconocer al personal médico que le atendía año tras año, pero podía recordar sucesos de varios años antes de la operación. Las habilidades motoras (memoria motora) tampoco quedaron afectadas, y H.M. era capaz todavía de aprender algunas tareas relativamente complicadas,

como jugar al tenis. La eliminación del hipocampo de H.M. no suprimió la memoria de su vida antes de la operación, pero estaba impedido para almacenar nuevas informaciones en la memoria. Parece por tanto que en el hipocampo no es donde se almacena la memoria de las experiencias, sino que interviene más bien en la fijación de dicha memoria, siendo necesario para que se puedan almacenar nuevas experiencias. Probablemente, el almacén de la memoria esté distribuido por varias regiones corticales.

Los experimentos neurofisiológicos están comenzando a proporcionarnos una visión de la naturaleza del procesado de la información que ocurre en el hipocampo y de algunos de los mecanismos celulares adaptativos que podrían operar en esta región del cerebro. Algunas de las sinapsis del hipocampo muestran una forma notable de plasticidad, denominada potenciación a largo plazo (LTP, *long-term potentiation*), que podría ser relevante para las funciones mnemónicas de esta región [Madison et al., *Ann. Rev. Neurosci.*, **14**, 379 (1991)]. La potenciación sináptica a largo plazo es un incremento persistente en la eficacia sináptica que puede ser inducido rápidamente. Una actividad apropiada, con una duración del orden de segundos o menos, causa un fortalecimiento sináptico que puede durar horas, días o más. Por muchas razones, la LTP es un firme candidato para un mecanismo sináptico de aprendizaje rápido en mamíferos. La inducción de LTP parece estar controlada, al menos en parte, por un subtipo de receptor para el neurotransmisor glutamato. Este receptor denominado NMDA (*N-metil-D-aspartato*) se localiza en la membrana neuronal postsináptica de las sinapsis excitadoras que utilizan glutamato y forma un complejo con un canal para el calcio.

Además de su papel en los procesos de memoria en el hipocampo, la LTP y el receptor NMDA han sido asociados con fenómenos de plasticidad durante el desarrollo y maduración en áreas sensoriales como la corteza visual [*Neurosci. Facts*, **3** (1992)] y también en fenómenos de muerte celular asociada a ciertas enfermedades degenerativas del sistema nervioso [Choi y Rothman, *Ann. Rev. Neurosci.*, **13**, 171 (1990); *Neurosci. Facts*, **3** (1992)].

## *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.