

Encuentros en la Biología



Encuentros
en la Biología 20 años

[Inicio](#) [Equipo Editorial y Créditos](#)



Celebración del número 150

Equipo editorial
[Hace noviembre 22, 2014](#) en [Eventos](#).

Encuentros en la Biología publica esta semana su número 150. Coincide el número "redondo" con el hecho de que se trate de un excelente número monográfico en el que -con el esfuerzo de Luis Rodríguez Caso, quien ha oficiado como editor invitado de este número- hemos conseguido la colaboración de firmas tan relevantes...

[Sigue leyendo →](#)

Un prodigio en el libro de la vida – Presentación del número monográfico (Vol. 6, nº 150)

Luis Rodríguez Caso
[Hace noviembre 22, 2014](#) en [Editorial](#).

Desde la creación del Premio Nobel tan solo cuatro investigadores han conseguido por segunda vez hacerse con este preciado galardón. Ocho proezas que guardan algunos de los logros tecnológicos que más amplitud y desarrollo han tenido en la era moderna: dos para la radiactividad [M. Curie; Physics 1903, Chemistry 1911], y dos para los semiconductores [J. Bardeen; Physics 1956, Physics 1972], uno sobre la naturaleza del enlace químico y su configuración en la estructura de moléculas...



50 años, 50 moléculas

Equipo editorial
[Hace enero 15, 2014](#) en [Editorial](#).

Tenemos el placer de presentar en la revista "Encuentros en la Biología" la serie de «50 Años, 50 moléculas» publicada en la web de la SEBBM junto con unos breves comentarios y el resultado de las votaciones realizadas con motivo de la conmemoración del 50 Aniversario de SEBBM. [photos gallery="50-mol"]



El cincuentenario de la SEBBM en Encuentros en la Biología

Federico Mayor Menéndez
[Hace enero 14, 2014](#) en [Artículo](#).

La Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) comparte con Encuentros en la Biología la vocación y el compromiso de despertar el interés de los más jóvenes por la ciencia y de acercarla a los ciudadanos, para conseguir que la sociedad reivindique a la ciencia como una de sus prioridades. Por ello agradezco profundamente...



Los cincuenta años de la SEBBM

Jesús Ávila de Grado
[Hace enero 14, 2014](#) en [Artículo](#).

Francisca Sánchez Jiménez (Kika) me contactó invitándome a escribir sobre el aniversario de la SEBBM en la revista "Encuentros de la Biología". Hace ya cincuenta años que D. Severo Ochoa, D. Alberto Sols y otros grandes bioquímicos fundaron esta Sociedad y facilitaron que la Bioquímica en España, prácticamente inexistente, empezara a ser reconocida internacionalmente. Gracias...

Encuentros en la Biología 2.0

Biología Celular
Dinámica mitocondrial

Microbiología
Combates entre microorganismos

Biotechnología
UE versus OGM

Zoología
La rata topo sin cáncer

Equipo Editorial y Créditos

Co-Editores:

José María Pérez Pomares

jmperezp@uma.es

Biología del desarrollo y cardiovascular

Coordinación general- Editoriales- Entrevistas

Miguel Ángel Medina Torres

medina@uma.es

Biología Molecular y de Sistemas-Biofísica-

Bioquímica

Coordinación general- Editoriales- Monitor-

Maquetación

Comité editorial ejecutivo:

Ana Grande

agrande@uma.es

Genética-Virología, Patogénesis virales

Rincón del doctorando

Antonio Diéguez

dieguez@uma.es

Filosofía de la Ciencia

A Debate-Resenciones

Carmen González

carmen.glez@uma.es

Información y Documentación

Calidad y difusión

Enrique Viguera

eviguera@uma.es

Genética- Genómica

Monográficos-Eventos especiales

Héctor Valverde Pareja

hvalverde@uma.es

Biología evolutiva molecular

Coordinación de espacios Web

José Carlos Dávila

davila@uma.es

Biología Celular -Neurobiología

¿Cómo funciona?

Juan Carlos Aledo

caledo@uma.es

Bioquímica-Biología Molecular,

Energética de procesos biológicos

Vida y obra

Juan Carlos Codina

jccodina@uma.es

Microbiología, Educación Secundaria

Ciencias en el Bachillerato

Luis Rodríguez Caso

caso@eelm.csic.es

Técnicas de Laboratorio

Calidad y difusión

Ramón Muñoz-Chápuli

chapuli@uma.es

Biología del desarrollo y cardiovascular

Coordinación de edición electrónica- Foros

de la Ciencia

Encuentros en la Biología

Revista de divulgación científica

(Indexada en Dialnet)

Edición electrónica:

www.encuentros.uma.es

Correspondencia a:

Miguel Ángel Medina Torres

Departamento de Biología Molecular y Bioquímica

Facultad de Ciencias

Universidad de Málaga

29071 Málaga

medina@uma.es

encuentrosenlabiologia@uma.es

Entidad editora:

Universidad de Málaga

Editado SIN FINANCIACIÓN INSTITUCIONAL

Depósito Legal: MA-1.133/94

ISSN (versión electrónica): 2254-0296

ISSN (versión impresa): 1134-8496

Diseño:

Raúl Montañez Martínez raulemm@gmail.com

Comité editorial asociado:

Alberto Martínez

almarvi@wanadoo.es

Educación Ambiental, E. para el Empleo

Alejandro Pérez García

aperez@uma.es

Microbiología, Interacción planta-patógeno

Alicia Rivera

arivera@uma.es

Neurobiología

Enfermedades neurodegenerativas

Enrique Moreno Ostos

quique@uma.es

Ecología- Limnología

Félix López Figueroa

felix_lopez@uma.es

Ecología-Fotobiología, Cambio climático

Francisco Cánovas

canovas@uma.es

Fisiología Molecular Vegetal, Bioquímica y

Biología Molecular

Jesús Olivero

jesusolivero@uma.es

Zoogeografía, Biodiversidad animal

Juan Antonio Pérez Claros

johnny@uma.es

Paleontología

Margarita Pérez Martín

marper@uma.es

Fisiología Animal

Neurogénesis

María del Carmen Alonso

mdalonso@uma.es

Microbiología de aguas, Patología vírica de peces

María Jesús García Sánchez

mjgs@uma.es

Fisiología Vegetal, Nutrición mineral

María Jesús Perlés

Mjperles@uma.es

Geomorfología, Riesgos medioambientales

M. Gonzalo Claros

claros@uma.es

Bioquímica-Biología Molecular y Bioinformática

Raquel Carmona

rcarmona@uma.es

Ecofisiología, Biorremediación

Salvador Guirado

guirado@uma.es

Biología Celular-Neurobiología

Trinidad Carrión

trincar@uma.es

Ciencias de la Salud, E-Salud

Periodicidad:

Encuentros en la Biología publica 4 números ordinarios (uno por trimestre) y al menos 1 número extraordinario monográfico al año.

El equipo editorial de esta publicación no se hace responsable de las opiniones vertidas por los autores colaboradores.

EDITORIAL

El pasado 25 de Noviembre de 2014 tuvo lugar un acto institucional en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga celebrando la publicación del número 150 de *Encuentros en la Biología* con la asistencia y participación del Ilmo. Sr. Decano D. Francisco José Palma Molina. Intervinieron el Co-Editor Dr. José Marina Pérez Pomares en nombre del Equipo Editorial, desgranado brevemente el pasado y presente de la revista; el Dr. Enrique Viguera Mínguez en nombre de los colaboradores de dicho número monográfico, dando un repaso a los contenidos de ese excepcional número; y el Dr. Ramón Muñoz-Chápuli Oriol como responsable de la edición electrónica, presentando y discutiendo las estadísticas de acceso a nuestra revista. También, en representación del Editor Ejecutivo encargado de la coordinación de espacios web Dr. Héctor Valverde Pareja, leyó una carta por él remitida en la que, entre otras cosas,

anunciaba el lanzamiento (todavía en versión de prueba) del nuevo espacio *weblog* de la revista. Esta es la gran novedad que podemos anunciar con este número 151. Si visitan la URL www.encuentrosenlabiologia.es, ya pueden ver los contenidos de los números 149 y 150 en un formato más actual e interactivo. Esta novedad ha sido seleccionada como portada para el presente número y se une a las diversas actuaciones que estamos llevando a cabo para hacer más visible y asequible nuestra revista a los lectores.

El presente número 151 de *Encuentros en la Biología* ha visto retrasada su publicación varias semanas por causas ajenas a la voluntad de sus editores. Pedimos disculpas por el retraso y mantenemos el Otoño de 2014 como "fecha oficial" de publicación. El número incluye 4 nuevos artículos y no faltan las secciones *SEBBM Divulgación*, *La imagen comentada* y *Monitor*. Además, aparece una nueva

entrega de la sección *Los premios* dedicada a glosar los *Breakthrough of the Year* 2014 según la revista *Science*. Por último, una importante novedad es la publicación por primera vez de un artículo escrito originalmente en inglés acompañado de su traducción al español. Se trata de un breve texto en conmemoración del morfológico austriaco Alfred Greil (1876-1964) en el 50 aniversario de su fallecimiento. El autor del texto original es el prestigioso embriólogo Bjarke Jensen. Con esta contribución abrimos las puertas a futuras contribuciones en inglés.

Los co-editores

169

Índice

Editorial	169
<i>Los Premios: Breakthrough of the Year</i>	170
La imagen comentada	171
<i>Monitor</i>	172
SEBBM Divulgación	173
<i>Breve introducción a la dinámica mitocondrial</i>	179
"Combate entre microorganismos"	182
<i>Unión Europea vs OGM: una decisión para el futuro</i>	184
El sorprendente caso de la rata sin cáncer	186
<i>Vida y obra: Commemoration of Alfred Greil (1876-1964)</i>	189



Breakthrough of the Year 2014:

Como todos los fines de año, el último número de 2014 de la revista *Science* anunció el *Breakthrough of the Year*. En esta ocasión el tema de investigación seleccionado para este "galardón" honorífico ha sido la misión *Rosetta* con el hito de haber logrado posicionar la sonda *Philae* sobre la superficie del cometa *67P/Churyumov-Gerasimenko*. Aunque este año el nombramiento ha correspondido a un tema de Cosmología, la Biología sigue en la frontera del conocimiento, como avala el hecho de que 6 de los 9 *Runners-Up* (los temas posicionado en los puestos 2 a 10) son temas de

investigación biológica. Estos temas destacados han sido:

- La ampliación del código genético mediante biología sintética.
- La manipulación de la memoria mediante el uso de optogenética.
- Los estudios del arte rupestre de las cuevas Maros en la isla Sulawesi de Indonesia.
- La publicación por dos grupos de métodos para el cultivo y crecimiento de células que asemejan células beta pancreáticas humanas con capacidad de producir suficiente insulina como para curar ratones diabéticos dos semanas después de su trasplante.
- La demostración experimental de que la sangre de ratones jóvenes contiene componentes que ayudan a rejuvenecer los músculos y el cerebro de ratones viejos.

• Diversos nuevos estudios acerca del origen de las aves.

El "antipremio" *Breakdown of the year* se ha concedido a la terrible crisis del ébola.

Finalmente, los editores sugieren el seguimiento de varias áreas durante 2015, incluyendo los estudios del hielo ártico, de planetas enanos, los datos nuevos que pueda aportar la nueva puesta en funcionamiento del Gran Colisionador de Hadrones en el CERN y los resultados que se esperan obtener de la aplicación de inmunoterapia combinada en el tratamiento del cáncer.



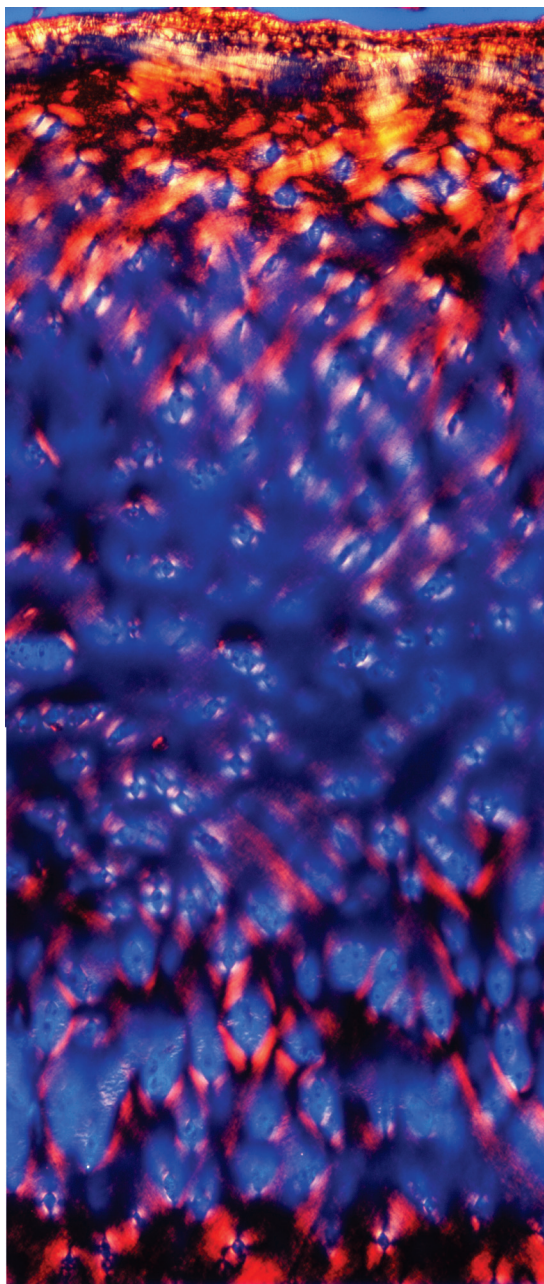
Instrucciones para los autores

La revista **Encuentros en la Biología** es una publicación que pretende difundir, de forma amena y accesible, las últimas novedades científicas que puedan interesar tanto a estudiantes como a profesores de todas las áreas de la biología. Además de la versión impresa, la revista también se puede consultar en línea en <http://www.encuentros.uma.es/>. **Cualquier persona puede publicar en ella** siempre que cumpla las siguientes normas a la hora de elaborar sus originales:

- 1 Todos los manuscritos deberán ser inéditos o contarán con la autorización expresa del organismo que posea los derechos de reproducción. Además, deben tener alguna relación con el objetivo de la revista —los que simplemente reflejen opiniones se rechazarán directamente—.
- 2 El formato del documento puede ser RTF, SXW/ODT (OpenOffice) o DOC (Microsoft Word). Debido a las restricciones de espacio, la extensión de los mismos no debe superar las 1600 palabras; en caso contrario, el editor se reserva el derecho de dividirlo en varias partes que aparecerán en números distintos.
- 3 Cada contribución constará de un título, autor o autores, y su filiación (situación académica; institución u organismo de afiliación; dirección postal completa; correo electrónico; teléfono). Para diferenciar la afiliación de diferentes autores utilice símbolos (*, #, ¶, †, ‡) después del nombre de cada autor.
- 4 Los nombres de las proteínas se escribirán en mayúsculas y redondilla (ABC o Abc). Los de los genes y las especies aparecerán en cursiva (*ABC*, *Homo sapiens*). También se pondrán en cursiva aquellos términos que se citen en un idioma que no sea el castellano.
- 5 En esta nueva etapa, contemplamos aceptar que aquellos autores que no tengan el castellano como lengua materna puedan remitir sus manuscritos en inglés. Una vez aceptado, un resumen del mismo en castellano sería elaborado por el propio equipo editorial.
- 6 Las tablas, figuras, dibujos y demás elementos gráficos, en blanco y negro puros, escalas de grises o color, deberán adjuntarse en ficheros independientes. Las figuras, las fórmulas y las tablas deberán enviarse en formatos TIFF, GIF o JPG, a una resolución de 300 dpi y al menos 8 bits de profundidad.
- 7 Cuando sean necesarias, las referencias bibliográficas (cuatro a lo sumo) se citarán numeradas por orden de aparición entre paréntesis dentro del propio texto. Al final del mismo, se incluirá la sección de Bibliografía de acuerdo con el estilo del siguiente ejemplo:
Einstein Z, Zwestein D, DReistein V, Vierstein F, St. Pierre E. Saptial integration in the temporal cortex. *Res Proc Neurophysiol Fanatic Soc* 1: 45-52, 1974.
En caso de citar un libro, tras el título deben indicarse la editorial, la ciudad de edición y el año.
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 Aquellos que quieran contribuir a la sección **La imagen comentada** deberán remitir una **imagen original** en formato electrónico con una resolución mínima de 300 dpi y, en documento aparte, un breve comentario (de no más de 300 palabras) de la misma. Dicho comentario describirá la imagen, destacará la información relevante que aporta y/o especificará los procedimientos técnicos por los que se consiguió.
- 9 Los co-editores considerarán cualesquiera otras contribuciones para las diferentes secciones de la revista.
- 10 Envío de contribuciones: el original se enviará por correo electrónico a los co-editores (medina@uma.es, jmperezp@uma.es) o a cualquier otro miembro del comité editorial que consideren más afín al contenido de su contribución. Aunque lo desaconsejamos, también se pueden enviar por correo ordinario (Miguel Ángel Medina, Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España) acompañados de un CD. No se devolverá ningún original a los autores.



LA IMAGEN COMENTADA



Cartílago articular de la rodilla humana.

Sección de cartílago articular humano teñida con Picrosirio y hematoxilina, observada con microscopía de polarización. Se observan, de arriba abajo, las tres zonas normales de un cartílago humano sano: superficial, media y profunda. Las secciones histológicas fueron tratadas, antes de la tinción, con la enzima proteolítica papaína que, en estas condiciones, elimina parte de los proteoglicanos, lo que resulta en un aumento de la birrefringencia. Cuando esto ocurre se pone de manifiesto la existencia de una interacción elevada del colágeno con los proteoglicanos. La microscopía de polarización permite descubrir la orientación de las fibrillas de colágeno en una sección histológica habitual. En este caso, en la zona superficial las fibrillas de colágeno se orientan paralelas a la superficie, mostrando una birrefringencia intensa. En la zona de transición hacia la capa intermedia se pueden observar gruesos haces de fibrillas (birrefringencia intensa) orientadas entre ellos perpendicularmente. La zona media ocupa la mayor parte del cartílago articular. Aquí se observa menos birrefringencia porque en este plano se ha orientado el filtro polarizador para observar una disposición especial de las fibrillas entorno a las células, en la matriz territorial, con débil birrefringencia que da una imagen típica de cruz de Malta. Los haces más gruesos surcan la matriz interterritorial siguiendo trayectorias perpendiculares que, en este plano aparecen oscuros en su mayor parte. La zona adyacente al hueso subcondral es la zona profunda. Aquí los condrocitos están ligeramente aplanados, dispuestos en filas que se orientan perpendicularmente a la superficie de interacción con el hueso. En esta zona profunda los haces de colágeno presentan birrefringencia intensa y discurren en trayectorias que se entrecruzan con diferentes ángulos según la posición más o menos profunda. En la capa más profunda, donde el cartílago se une al hueso, la birrefringencia es mayor y la matriz amorfa más escasa, que se corresponde con menos color azul y más rojo.

171

Pedro Jiménez Palomo

Técnico de Laboratorio

Dpto. Biología Celular, Genética y Fisiología Facultad de Ciencias, Campus de Teatinos Universidad de Málaga.

Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

29071 MÁLAGA

El año 2014 en el mundo de la Ciencia:

El último número del año 2014 de la revista *Nature* ha vuelto a publicar su particular resumen de un año de ciencia en su sección especial *365 days of Science. The year in science* en lo que en los últimos años viene siendo la particular réplica de esta revista científica fundamental a los *Breakthrough of the Year* de la revista *Science*. La sección consta de tres apartados:

- *2014 in Review.* Aquí se pasa revista a las principales causas de celebración y las mayores decepciones acaecidas en el campo de la ciencia durante el año. Destaca la dramática historia del ascenso y caída de un estudio en el campo de las células iPS. En enero de 2014 investigadores del Centro RIKEN para Biología del Desarrollo (Kobe, Japón) anunciaron un descubrimiento sorprendente: una forma inesperadamente rápida y fácil de generar células iPS mediante la inmersión de células maduras en medio ligeramente ácido o aplicando una presión. Pero pronto se constató que estos estudios, que se publicaron en *Nature*, contenían imágenes manipuladas y los intentos realizados para replicarlos fracasaron. Los artículos fueron retirados en Julio y uno de los coautores -Yoshiki Sasai- se suicidó el 5 de Agosto.
- *Images of the year.* Once espectaculares imágenes con breves comentarios.
- *Nature's 10.* Breves comentarios sobre 10 nombres de gente que hicieron contribuciones relevantes en el campo de la ciencia durante 2014. Los diez nombres son: Andrea Accomazzo, Radhika Nagpal, David Spergel, Maryam Mirzakhani, Koppilil Radhakrishnan, Suzanne Toparian, Sheik Humarr Khan, Pete Frates, Masato Takahashi y

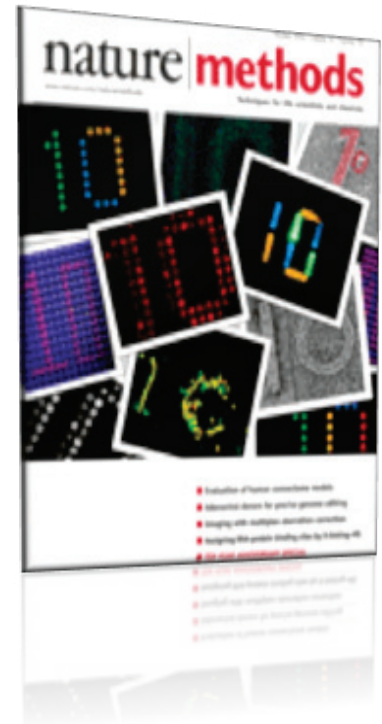
Sjors Scheres. Los cinco últimos, implicados en trabajos en el campo de la Biología.

Enlace: <http://www.nature.com/nature/journal/v516/n7531/index.html>



comentarios especiales dedicados a grandes avances meteorológicos de la década: los notables progresos en secuenciación, la revolución de la reprogramación celular, la ingeniería de genoma como próxima revolución genómica, el potencial de la optogenética y los progresos en los métodos de detección y análisis de moléculas individuales.

Enlace: <http://www.nature.com/nmeth/journal/v11/n10/index.html>



Diez años de Nature Methods:

En su número de Octubre de 2014 la revista *Nature Methods* celebró 10 Años de Métodos con un Editorial y una sección especial dedicada a su décimo aniversario y constituida por un comentario introductor y cinco



La Ciencia al alcance de la mano 173

Tenemos el placer de presentar en la revista "Encuentros en la Biología" dos contribuciones seleccionadas entre las publicadas *on-line* en la sección «La Ciencia al alcance de la mano» de la web de la SEBBM, sección auspiciada por el Programa de Divulgación de la SEBBM, una de las sociedades científicas más influyentes en España. Los originales de estos artículos aparecieron publicados en octubre y diciembre de 2014, respectivamente. Estos y más artículos podréis encontrarlos en:

(http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10).

Coordinadores: José Manuel Bautista, Amalia Díez, Teresa Giráldez, Almudena Porras, Isabel Varela Nieto y Enrique Viguera Mínguez.

Resistir el déficit de oxígeno



Autora: Edurne Berra
Cell Biology & Stem Cells Unit,
CIC bioGUNE

Resumen: Ya lo dijo Darwin “no son las especies más fuertes las que sobreviven, ni las más inteligentes, sino aquellas que se adaptan mejor al cambio”. El oxígeno es vital y su déficit puede resultar dramático. Los organismos han ingeniado complejos dispositivos para resistir los peligros de la hipoxia. Adaptarse o morir: no queda otra.

Summary: Darwin wrote, "it is not the strongest of the species that survive, nor the most intelligent, but the one most responsive to change". Oxygen is vital and its deficit can be dramatic. The organisms have evolved complex strategies to deal with the dangers of hypoxia. Adapt or die: it's your choice.

Muy probablemente nada ha dado más forma a nuestro planeta que la molécula de oxígeno: O_2 . Su primera aparición en la atmósfera se remonta a la era Paleoproterozoica, hace alrededor de 2.500 millones de años, como un producto de la fotosíntesis de cianobacterias. Su acumulación supuso una extraordinaria revolución y aparecieron nuevas funciones biológicas. En particular, la respiración celular, capaz de utilizar el oxígeno y generar antioxidantes para neutralizar sus efectos nocivos, condujo al desarrollo de formas de vida cada vez más complejas. Éstas, a su vez, diseñaron sofisticadas estrategias para captar y transportar el oxígeno a los cientos de miles de millones de células que alberga, por ejemplo, un *Homo sapiens*.

Y es que el oxígeno es, para la mayoría de las especies vivas de la Tierra, el aceptor final de electrones en la cadena transportadora de la mitocondria que es la encargada de producir energía (ATP). El déficit de oxígeno (hipoxia), incluso transitorio, limita la producción de energía y puede tener, por consiguiente, consecuencias dramáticas si no se ponen en marcha los ajustes necesarios. Ya en el año 403 a. C. Hui Jiao, que recorría la Ruta de la Seda, anotaba así la enfermedad de su compañero de viaje: "*El viento helaba hasta los huesos en la sombría vertiente norte de las Montañas Nevadas. Hui Jing estaba grave, su boca espumeaba, perdía fuerzas muy aprisa y desfallecía aquí y allá. Finalmente cayó muerto sobre la nieve*". Sin saberlo y sin conocer la existencia del oxígeno ni las razones por las que es indispensable(1), este cronista chino describía, por primera vez, las consecuencias de la hipoxia ocasionada por la bajada de la presión parcial de oxígeno en alta montaña, el hoy denominado mal de altura.

Para resistir los peligros de la hipoxia, los organismos han diseñado tejidos especializados, como el cuerpo carotídeo, y sensores moleculares que la detectan y ante la que responden poniendo en marcha múltiples medidas correctoras. Dichas medidas tienen como misión garantizar la homeostasis del oxígeno y la supervivencia del organismo. En cuestión de segundos o minutos, se ponen en marcha medidas que protagonizan la primera línea de defensa (aumento de la respiración y del ritmo cardíaco) y aseguran el aporte de oxígeno a órganos vitales como el corazón y el cerebro. A más largo plazo, y en caso necesario, entran en juego medidas adicionales que provocan cambios en la expresión de genes con un objetivo muy concreto: exprimir al máximo el oxígeno disponible. Para ello, disminuye la expresión de genes que aumentan el consumo de oxígeno y crece la de aquellos que facilitan su distribución. Así, se incrementa, entre otros, la producción de eritropoyetina (EPO) que estimula las células madre de la médula ósea para que aumenten la fabricación de glóbulos rojos que son los encargados de transportar el oxígeno.

Las PHD (*Prolyl Hydroxylase Domain containing proteins*), también conocidas como EGL o HPHs son una familia de enzimas ingeniería a lo largo de la evolución como los sensores moleculares del oxígeno(2). Estas enzimas usan el oxígeno para modificar sus sustratos en una reacción denominada hidroxilación y que consiste en la adición de un grupo -OH. El factor de transcripción HIF (*Hypoxia Inducible Factor*) es el primer sustrato descrito de estas enzimas. HIF es realmente el director de orquesta que dirige la expresión de un número considerable de los genes necesarios para resistir la hipoxia(3). Este director es, en realidad, un dúo formado por las proteínas HIF alfa e HIF beta, aunque sólo HIF alfa es sustrato de las PHD. Si, como sucede normalmente, hay suficiente oxígeno (normoxia), las PHD hacen su trabajo, HIF alfa hidroxilado se alía con VHL(4) y se destruye en una fábrica de reciclaje que es el proteasoma. Su esperanza de vida es inferior a los 5 minutos. Por el contrario, la hipoxia provoca el paro forzoso de las PHDs ya que no disponen de oxígeno y así, HIF alfa que se libra de su destrucción toma la batuta, escoltada por HIF beta, para dirigir su orquesta de genes.

La sintonía entre los ajustes puestos en marcha para afrontar la hipoxia es vital para el desarrollo del feto y necesaria durante el ejercicio físico o la adaptación a la altura. Por ello, asistimos a un creciente desarrollo y uso de equipaciones más o menos sofisticadas que simulan estancias en altitud para mejorar el rendimiento de deportistas o con fines terapéuticos (5). Pero existe otra cara de la moneda, y es que fallos en la sintonía, y por consiguiente un aporte de oxígeno inadecuado (por exceso o por defecto), se relacionan con enfermedades muy diversas como cáncer, diabetes, obesidad y patologías neurodegenerativas o cardiovasculares (6). Las investigaciones de los últimos años han revelado que las PHD e HIF, aunque esenciales, son solo una parte del dispositivo para resistir la hipoxia. Existe, por consiguiente, un gran interés entre los científicos por descifrar al más mínimo detalle quién, cómo y cuándo participa en este complejo engranaje. El reto está ahí y las expectativas son muy ambiciosas: los frutos de estas investigaciones podrían representar nuevas oportunidades para comprender y mejorar el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades que son males endémicos de nuestra sociedad.

175

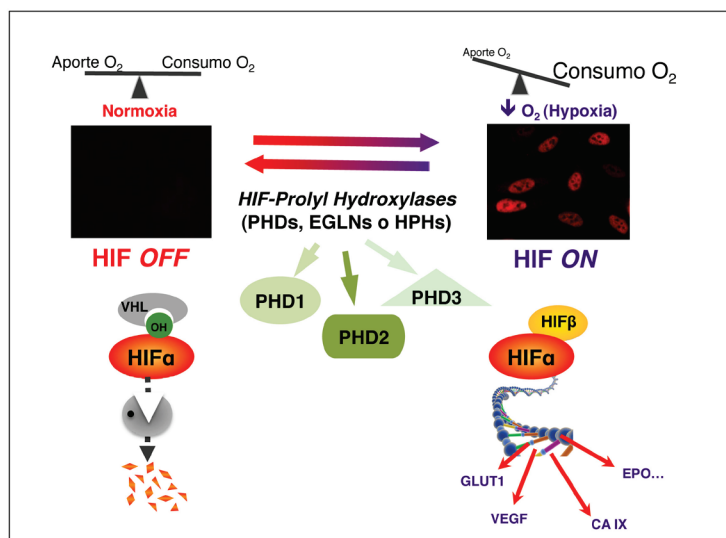


Figura: PHD e HIF: un dispositivo *off/on* para afrontar la hipoxia a nivel molecular.

SEMBLANZA BIOGRÁFICA DE LA AUTORA

Licenciada en Farmacia por la Universidad de Navarra (1989), Master por la ULB (Bélgica, 1990) y Doctora en Ciencias por la UAM (1996). Comenzó su carrera investigadora, bajo la supervisión del Prof. Jorge Moscat en el CBM "Severo Ochoa", centrándose en el estudio de PKCz y I. Tras una primera estancia postdoctoral de 2 años, en 1998 se inició en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en la adaptación a la hipoxia dirigida por el Prof. Jacques Pouyssegur (CNRS-UMR6543, Francia) y obtuvo una plaza de Chargé de Recherche (CNRS-CR1) en 2001. Desde 2007, es jefa de grupo en CIC bioGUNE y su investigación gira alrededor de la relevancia fisiopatológica de dos familias de proteínas claves en la respuesta a hipoxia: HIF y PHD. Edurne es autora de 48 publicaciones científicas en revistas de reconocido prestigio internacional y miembro de la Red Europea de Hipoxia (*HypoxiaNet*), la SEBBM y la ASEICA.

REFERENCIAS

- [1] El oxígeno como elemento químico se descubrió en la década de 1770. La autoría de este descubrimiento se atribuye al farmacéutico sueco Carl Scheele y al clérigo británico Joseph Priestly, si bien el químico francés Antoine Lavoisier acuñó su nombre y explicó el papel su papel en la respiración humana en 1788.
- [2] Epstein et al. Cell 2001: 107(1), 43-54. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00507-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00507-4)
- [3] Semenza. Cell 2012: 148 (3), 399-408. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
- [4] VHL es parte de un complejo (Ub E3 ligasa) que marca las proteínas que han de ser destruidas en el proteasoma. Mutaciones de la proteína VHL son responsables del denominado síndrome de von Hippel Lindau. <http://www.enfermedades-raras.org/index.php/component/content/article?id=1009>
- [5] <http://www.efdeportes.com/efd174/estimulos-de-hipoxia-intermitente-en-el-deporte.htm>
- [6] <http://hypoxianet.com>

Enfermedad por el virus del Ébola



Resumen: Desde su descripción en 1976 el Virus del Ébola ha sido estudiado en el laboratorio por su alta virulencia. Parte de esa información obtenida en modelos experimentales puede ser ahora utilizada para el diagnóstico, el tratamiento y el control del brote sin precedentes que está actualmente activo en África Occidental.

Summary: Since its first description in 1976, Ebola virus has been the subject of intense research due to its high virulence. This information obtained in experimental models can now be applied for diagnostics, treatment and control of the unprecedented outbreak now active in West Africa.

Autor: Rafael Delgado
Servicio de Microbiología. Hospital
Universitario 12 de Octubre. Madrid

El Virus del Ébola (VE) es el agente causante de formas graves de fiebre hemorrágica con mortalidades del 80-90% en algunos brotes. El VE pertenece a la familia Filoviridae del orden de Mononegavirales, virus envueltos con ARN de cadena simple y polaridad negativa: ARN complementario que traduce sus 7 genes en proteínas. Dentro de los Filovirus se encuentra también el género Marburgvirus, con su única especie, el Virus de Marburg (VM) que comparte muchos aspectos epidemiológicos y patogénicos con VE. El VM fue el primer Filovirus descubierto en 1967 al infectarse varios técnicos de laboratorio en Alemania que estaban usando tejidos de monos africanos para producir líneas celulares. Por microscopía electrónica se detectaron estructuras filiformes en órganos de los individuos infectados por lo que se denominaron Filovirus. Posteriormente en 1976 científicos belgas y norteamericanos detectaron un nuevo Filovirus en un brote de fiebre hemorrágica con altísima mortalidad en Yambuku, una remota localidad en la República Democrática del Congo (entonces Zaire). La denominación de Ébola corresponde a un río cercano. Este brote de 1976 se produjo simultáneamente a un brote en Sudán por otro Filovirus que posteriormente se comprobó que correspondía a otra especie diferente.

Actualmente se reconocen 5 especies en el género Ebolavirus: Zaire, Sudán, Tai Forest, Bundi-bugyo y Reston. Todas se han descrito en África excepto la Reston que proviene de Asia (Filipinas) y que, por razones que se desconocen, es única por no producir enfermedad en humanos. Desde 1976 se habían descrito poco más de una docena de brotes por VE y siempre en áreas remotas de África Central (Congo, Gabón, Sudán, Uganda) que habían afectado a un número relativamente limitado de individuos (decenas-pocos centenares) y había sido posible su control debido a que ocurrían en zonas mal comunicadas y por tanto con movilidad de personas reducida. El brote actual de VE Zaire afecta principalmente a Guinea Conakry, Sierra Leona y Liberia, en una zona diferente en África Occidental, y ha adquirido una magnitud sin precedentes que a finales de noviembre de 2014 según la OMS ha infectado a unas 16.000 personas con 6.000 fallecimientos. El VE por primera vez ha irrumpido en un área densamente poblada con una elevada movilidad geográfica incluso interfronteriza. Esto ha hecho que desde que se iniciase el brote en una pequeña localidad de Guinea en diciembre de 2013, la infección se ha extendido rápidamente a los países limítrofes y haya llegado a grandes núcleos urbanos hasta que se detectó en marzo de 2014 y se comunicó a la OMS. ¿Cuál es el origen del VE? No conocemos completamente la ecología del VE pero se han identificado variedades de murciélagos en África que podrían ser reservorio del virus en la naturaleza. Desde el murciélago el virus podría infectar a otros mamíferos como antílopes y monos que podrían infectar a humanos debido al consumo de animales salvajes. ¿Qué enfermedad produce el VE? La sintomatología es sobre todo al principio bastante inespecífica y puede confundirse con otras infecciones comunes en la zona como Malaria, Dengue o Fiebre Tifoidea. Después de pocos días de incubación, 5-10, comienza un cuadro de fiebre con gran afectación general. A continuación aparecen molestias digestivas con dolor abdominal, vómitos y diarrea que pueden ser muy intensos y producir deshidratación grave y muerte. En casos avanzados aparecen hemorragias en forma de diarrea sanguinolenta y epistaxis. Sin tratamiento de soporte, rehidratación y mantenimiento del estado general, la mortalidad alcanza el 70%. El VE no establece latencia por lo que los pacientes que superan la infección no la transmiten. Únicamente se ha descrito la persistencia durante semanas de VE viable en semen después de la recuperación clínica, por lo que a los pacientes varones supervivientes se les recomienda medidas de control durante 3 meses para evitar la transmisión sexual. ¿Cómo se transmite? No se transmite por vía respiratoria. El VE está presente en grandes cantidades en sangre y fluidos, la infección se produce por contacto directo estrecho con individuos infectados. Durante el periodo de incubación no se produce la transmisión con lo que sólo los individuos sintomáticos son transmisores. ¿Cómo se diagnostica? Cuando existe sospecha epidemiológica y la sintomatología es compatible el diagnóstico de certeza se establece mediante la detección del ARN del VE en sangre por medio de una prueba muy sensible de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), que no obstante puede ser negativa durante los primeros 3 días de la enfermedad. ¿Por qué es tan grave esta infección? El VE combina dos elementos que le hacen particularmente letal para humanos: se replica rápidamente y afecta desde el principio al sistema inmune que es incapaz de responder a la infección. El virus infecta en primer lugar células dendríticas y macrófagos que son responsables de detectar patógenos, destruirlos e iniciar la presentación antigénica para desarrollar una respuesta inmune completa. Adicionalmente algunas proteínas del VE como VP35 antagonizan la producción de Interferón que es uno de los recursos antivirales más importantes, y como la glicoproteína de la envoltura del VE conocida como GP, que tiene una toxicidad importante para algunos tejidos y muy especialmente para el endotelio vascular, lo que podría ser causa de alteraciones de la coagulación y hemorragias.

¿Existe tratamiento específico? Debido a lo imprevisible de los brotes de VE no ha sido posible estudiar de forma controlada ningún medicamento en humanos. Existen ensayos que han demostrado eficacia en modelos de roedores y monos infectados experimentales. Algunos tratamientos se han utilizado en unos pocos casos de pacientes infectados en este brote pero de momento no existen datos que permitan establecer su eficacia. Se trata de (1) Transfusión de sangre o plasma de pacientes que han superado la infección, (2) Combinación de 3 anticuerpos monoclonales (ZMapp) dirigidos frente a la proteína GP, (3) ARN de interferencia específico anti-VE en partículas de liposomas (TKM-Ebola) y dos antivirales inhibidores de la polimerasa del VE: Favipiravir y Brincidofovir. A pesar de la falta de tratamiento específico, los pacientes se benefician del tratamiento intensivo de rehidratación y del tratamiento de soporte general básico. El resto de las medidas son procedimientos de salud pública: aislamiento de infectados, identificación y seguimiento de contactos y tratamiento correcto de cadáveres, que son muy infecciosos y un elemento importante de la cadena de transmisión asociada a ritos funerarios en zonas endémicas ¿Existen vacunas frente al VE? Existen dos alternativas de vacunación que han resultado eficaces en la protección de animales de experimentación. Ambas utilizan un virus animal modificado genéticamente para expresar la proteína GP del VE. Por razones similares al tratamiento nunca se habían probado en humanos. En este momento se está acelerando su desarrollo y se realizan los primeros estudios de seguridad (fase I) en voluntarios sanos. Si la administración se demuestra segura se procederá a la inmunización de personas en riesgo en las zonas afectadas para hacer el estudio de eficacia de forma controlada.

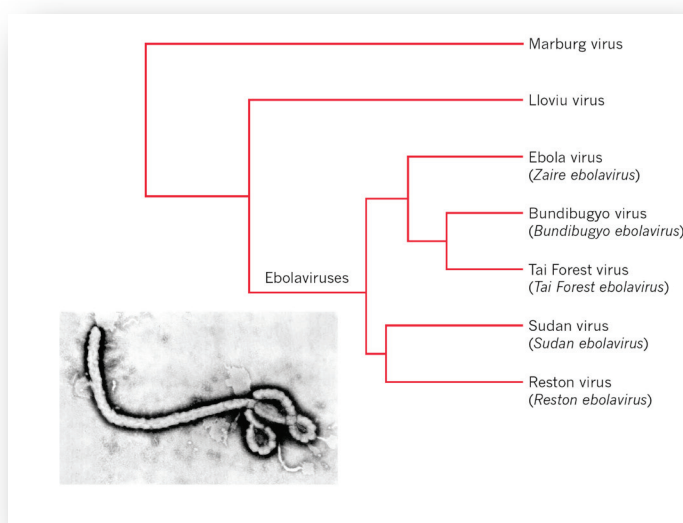


Figura: Morfología y clasificación de la familia Filoviridae

SEMBLANZA BIOGRÁFICA DEL AUTOR

Rafael Delgado es Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid y especialista en Microbiología Clínica. Se formó en Medicina Molecular y Genética en la Universidad de Michigan, Ann Arbor, M,I donde comenzó a trabajar en vectores virales para una vacuna frente al Virus del Ébola. Su interés actual en investigación se centra en el mecanismo de entrada celular de los Retrovirus (VIH) y Filovirus (Ébola y Marburg). En la actualidad es Jefe de Servicio de Microbiología e Investigador del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre en Madrid.

REFERENCIAS

1. Feldmann, H., and Geisbert, T.W. (2011). Ebola haemorrhagic fever. *The Lancet* 377, 849-862.
2. Yang, Z., Delgado, R., et al. (1998). Distinct cellular interactions of secreted and trans-membrane Ebola virus glycoproteins. *Science* 279, 1034-1037.
3. Yang, Z.Y., Duckers, et al. (2000). Identification of the Ebola virus glycoprotein as the main viral determinant of vascular cell cytotoxicity and injury. *Nat Med* 6, 886-889
4. Lamontagne, F., Clément, C., et al. (2014). Doing Today's Work Superbly Well -Treating Ebola with Current Tools. *New England Journal of Medicine* 371, 1565-1566.

Breve introducción a la dinámica mitocondrial

Alejandro Martorell Riera

Estudiante de Doctorado del Grupo Celltec-UB
Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología
Universidad de Barcelona
Diagonal 643, 08028 Barcelona
alejandro.martorell@ub.edu

Historia y relevancia de las mitocondrias

En los últimos 150 años, la investigación sobre las mitocondrias ha influido en numerosas disciplinas científicas. Las primeras observaciones se enfocaron desde una perspectiva fisiológica para comprender qué papel destacado ocupaban las mitocondrias dentro de la célula. Se describieron funciones bioenergéticas como la fosforilación oxidativa, el ciclo de Krebs y la β -oxidación de los ácidos grasos. Sobre los años cincuenta, el uso del microscopio electrónico impulsó la observación de las mitocondrias permitiendo, de este modo, obtener nuevos conocimientos sobre su estructura. Hasta 1960, no se descubrió el ADN mitocondrial, lo que impulsó un interesante debate sobre la evolución de las mitocondrias por endosimbiosis. Más adelante, la importación de proteínas a la mitocondria y su papel en el control de la apoptosis, han ampliado considerablemente el interés hacia su investigación (Ernster and Schatz 1981).

La primera idea que se tuvo sobre la estructura de las mitocondrias fue que eran cuerpos individuales, distribuidos al azar por el citoplasma. Sin embargo, las técnicas recientes respaldadas por el live cell imaging, han demostrado todo lo contrario: las mitocondrias son orgánulos muy estructurales y forman una compleja red de túbulos interconectados. Su organización constituye un sistema dinámico en continua adaptación a las necesidades celulares mediante el cambio de su forma y posición a través de los procesos de fusión y fisión. Su buena disposición es tan importante que el estado bioenergético de la célula está estrechamente relacionado con la estructura de la red mitocondrial.

A la luz de las funciones fundamentales de las mitocondrias, queda claro el papel de estos orgánulos en la vida y la muerte de las células eucariotas. Defectos a nivel de su regulación pueden conducir a consecuencias desastrosas. Patológicamente, podemos hablar de muchos tipos y variedades distintas de enfermedades

que comportan la disfunción de las mitocondrias. Ejemplos de ello serían enfermedades neurodegenerativas crónicas como Alzheimer, Parkinson, Huntington y Esclerosis Lateral Amiotrófica y agudas como ictus, ataques epilépticos y traumatismos craneales. Pero también cabe resaltar su implicación en otras patologías como trastornos multifactoriales comunes (diabetes), cáncer, sida, etc (Zorzano et al. 2009).

179

Procesos de fusión y fisión mitocondrial

En 1950, los trabajos de Palade y Sjöstrand establecieron que las mitocondrias están formadas por una membrana externa, una membrana interna y las crestas mitocondriales que encierran la matriz mitocondrial (Ernster and Schatz 1981). Curiosamente, las primeras palabras registradas que describían con elegancia la fusión y fisión mitocondrial se remontan a 1914:

“Granules can be seen to fuse together into rods or chains, and these elongate into threads, which in turn anastomose with each other and may unite into a complicated network, which in turn may again break down into threads, rods, loops and rings” (Lewis MR and Lewis WH 1914)

A diferencia de otros orgánulos de la célula, las mitocondrias no pueden ser generadas de nuevo, sino que proliferan por el crecimiento y la división de los orgánulos pre-existentes. Debido a ello, los procesos de fusión y fisión de las mitocondrias deben estar estrechamente controlados para procurar un equilibrio correcto y éste es requerido para el mantenimiento de la morfología mitocondrial o para desplazarlo y adaptarlo a las condiciones fisiológicas cambiantes. En la Figura 1 se pueden apreciar las mitocondrias marcadas en rojo de dos neuronas distintas. Las fotografías de la izquierda muestran unas mitocondrias con aspecto tubular y alargadas mientras que, en la derecha, obser-

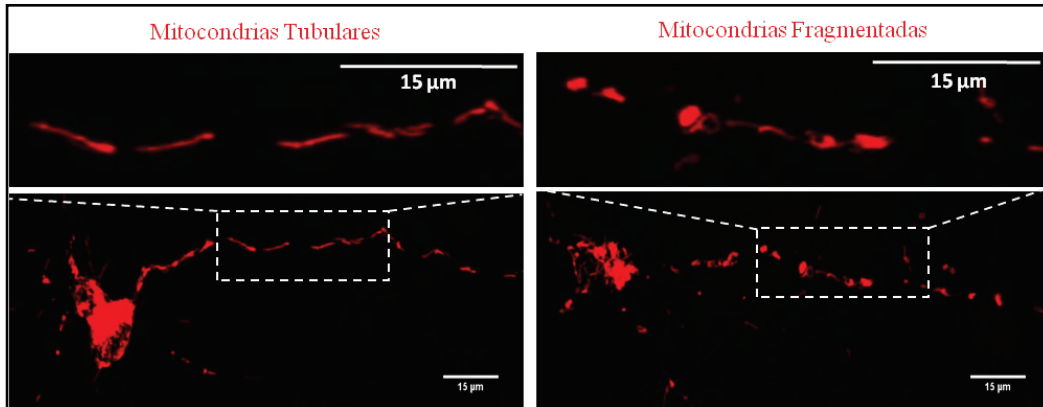


Figura 1: Comparación de morfologías mitocondriales en neuronas.
(Fotografía tomada por Alejandro Martorell Riera y Francesc X. Soriano).

180

vamos (con la misma escala) mitocondrias con una morfología esférica y de menor tamaño.

Durante el proceso de fusión entre mitocondrias se permite el intercambio de contenidos entre una y otra. De este modo, si una mitocondria ha sufrido mutaciones en su material genético o ha acumulado demasiados radicales libres de oxígeno (uno de los principales causantes del envejecimiento celular), al fusionarse con otra se pueden intentar paliar los problemas. Otro ejemplo del porqué de la fusión es el incremento del potencial de membrana mitocondrial, lo que requiere la fusión con otra para poder disipar esta energía (Suen, Norris, and Youle 2008). La transferencia de electrones a lo largo de la cadena transportadora o respiratoria genera energía y es utilizada para bombear protones desde la matriz hacia el espacio intermembranal. Este proceso genera un gradiente electroquímico de protones (potencial de membrana) que permite generar ATP a la mitocondria, la principal molécula de transferencia de energía.

De forma antagónica, encontramos que la fisión es un proceso igual de importante que la fusión. En él se observa que dos mitocondrias se dividen y el proceso no necesariamente ocurre por el eje central del orgánulo. La separación permite a la célula distribuir y reorganizar su compleja red de mitocondrias para adaptarla a las necesidades que van variando (Knott et al. 2008). Cuando la célula se divide y da lugar a dos células hijas, es importante que ambas terminen con, más o menos, el mismo número de mitocondrias. Para agilizar el proceso, los orgánulos se fisian dando lugar a mitocondrias más pequeñas que son más fácilmente repartidas. Por otro lado, cuando una fusión que pretendía corregir algún problema no ha funcionado bien, es necesario eliminar a esa mitocondria

dañada. Para llevarlo a cabo, la mitocondria es fisionada en fragmentos más pequeños y eliminados seguidamente por un proceso llamado mitofagocitosis. También es destacado el papel de la fisión en distribuir estos orgánulos por todo el interior de la célula evitando su aglomeración y dirigiéndolas a zonas donde se requiera más energía. Una mitocondria tubular larga es más difícil de transportar por el esqueleto de la célula. Por este motivo se procede con su fragmentación momentánea para mejorar su traslado.

Todos estos fenómenos de fusión y fisión demuestran que la dinámica mitocondrial juega un papel central en el control de la viabilidad celular y cualquier error derivado de su mal funcionamiento, puede acarrear serios problemas que se traducen en graves patologías.

Principales proteínas implicadas en la dinámica mitocondrial

Las proteínas más destacadas que orquestan la dinámica mitocondrial son principalmente cuatro GTPasas: Mitofusina 1 y 2, Opa1 y Drp1. Todas ellas llevan a cabo su función determinada mediante la hidrólisis del GTP.

Como se ha comentado, la fusión mitocondrial proporciona un mecanismo por el cual la población de orgánulos se mantiene homogénea y facilita la seguridad del ADN mitocondrial. Las mitocondrias también se fusionan ante una respuesta al estrés celular. El proceso en sí, requiere la coordinación de las membranas externas e internas, asegurando el mantenimiento de la compartimentación. Las principales proteínas

implicadas en la fusión de la membrana externa de la mitocondria son las GTPasas mitofusinas 1 y 2 (Mfn1 y Mfn2, respectivamente), que se ubican en la propia membrana externa. En humanos, ambas mitofusinas se expresan de forma parecida en todos los tejidos pero los niveles proteicos de Mfn2 aumentan en corazón, músculo esquelético, lengua y cerebro. Ambas proteínas presentan una gran homología (81%) y una topología muy similar: Sus extremos amino y carboxilo están expuestos al citoplasma, contienen un dominio GTPasa formado por cinco motivos G, dos dominios transmembrana y dos dominios coiled-coil. La sobre-expresión de cualquiera de las dos mitofusinas es suficiente para promover la agregación de las mitocondrias y la disminución de sus niveles (*Knockout* o *Knockdown*) dan lugar a mitocondrias fragmentadas (Zorzano et al. 2009).

La culminación del proceso de fusión viene dirigida por Opa1, una GTPasa ubicada en la propia membrana interna de la mitocondria. La sobre-expresión de esta proteína conlleva un incremento de la fusión y su deficiencia conduce a la fisión de las mitocondrias mediante la reducción y desorganización de la membrana de las crestas mitocondriales. Este proceso puede afectar severamente la capacidad respiratoria de la mitocondria y sensibilizar la célula a la apoptosis (Knott et al. 2008).

Drp1 también es una proteína GTPasa pero, a diferencia de las mitofusinas y de Opa1, se ubica en el citoplasma de la célula en casi su totalidad. Durante la fisión, Drp1 es reclutada por dos posibles receptores a la membrana externa de la mitocondria. Como se ha descrito con anterioridad, la fisión mitocondrial es importante para muchos procesos habituales de la propia célula. En consecuencia, se está viendo que el recluta-

miento de Drp1 es un proceso verdaderamente complejo ya que incluye toda una serie de modificaciones post-traduccionales distintas según el contexto celular. Drp1 es una proteína que puede ser fosforilada, nitrosilada, ubiquitinizada y SUMOilada (Otera, Ishihara, and Mihara 2013). Durante la fisión, Drp1 se agrupa en la mitocondria y, mediante la oligomerización de muchos dímeros de Drp1, procede al estreñimiento de la membrana de una forma dependiente de GTP. Una mala regulación de Drp1 puede dar lugar a patologías como obesidad, enfermedades neurodegenerativas, diabetes y cáncer.

Curiosamente, en 2011 se describió por primera vez la interacción directa entre Mfn2 y Drp1 a través de uno de sus dominios proteicos. La teoría y los resultados parecen describir que la unión entre ambas conlleva un cambio conformacional en Mfn2 permitiendo que otro dominio de la proteína pueda interactuar con otras mitofusinas de mitocondrias colindantes y promover la fusión de éstas (Dorn II 2013).

Conclusión

Los conocimientos actuales que se tienen sobre cómo se regula la dinámica mitocondrial, no aportan los detalles suficientes para comprender los mecanismos subyacentes. Se ha avanzado mucho en su comprensión y en la descripción de las proteínas implicadas pero todavía quedan preguntas pendientes de respuesta. Entender la dinámica mitocondrial nos ayudará en un futuro próximo a poder diseñar y desarrollar tratamientos específicos para abordar enfermedades muy diversas.

Bibliografía citada:

- * Dorn II, Gerald W. 2013. Mitochondrial Dynamism and Cardiac Fate. *Circulation Journal* 77(6): 1370–79..
- * Ernster, L, and G Schatz. 1981. Mitochondria: a Historical Review. *The Journal of cell biology* 91(3 Pt 2): 227s–255s.
- * Knott, Andrew B, Guy Perkins, Robert Schwarzenbacher, and Ella Bossy-Wetzel. 2008. Mitochondrial Fragmentation in Neurodegeneration. *Nature reviews. Neuroscience* 9(7): 505–18.
- * Lewis MR and Lewis WH. 1914. Mitochondria in tissue culture. *Science* 39:330–33.
- * Otera, Hidenori, Naotada Ishihara, and Katsuyoshi Mihara. 2013. New Insights into the Function and Regulation of Mitochondrial Fission. *Biochimica et biophysica acta* 1833(5): 1256–68.
- * Suen, Der-Fen, Kristi L Norris, and Richard J Youle. 2008. Mitochondrial Dynamics and Apoptosis. *Genes & development* 22(12): 1577–90.
- * Zorzano, Antonio, Marc Liesa, Manuel Palaci, and M Liesa. 2009. Mitochondrial Dynamics in Mammalian Health and Disease. *Physiological Review* 89:799–845.

“Combate entre microorganismos”: la nueva estrategia para controlar el dengue y la malaria

Juan José Borrego García

Catedrático de Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga

jjborrego@uma.es

La lucha biológica es una práctica común y extendida que se emplea para el control de plagas, y se basa en la convolución de especies, entendida como un proceso de interacciones recíprocas que involucran a dos o más especies. Hay una multitud de ejemplos y aplicaciones de esta estrategia, como pueden ser los fitoinsecticidas, el uso de insectos depredadores, parasitismos entre insectos y arácnidos, etc. Estos métodos se han aplicado para solucionar problemas importantes, y su uso se ha extendido desde la publicación de una serie de normas (UNE 155400:2008) que permiten certificar y diferenciar el producto vegetal en función de su tratamiento con insectos para el control de diversas plagas.

182

El uso de microorganismos para luchar contra plagas y enfermedades infecciosas no está tan extendido ni aceptado, en base fundamentalmente al miedo a “lo desconocido” y a sus potenciales “efectos colaterales”. Como microbiólogo no concibo estos temores y en este artículo de divulgación voy a tratar de exponer algún ejemplo de cómo se usan los microorganismos para la lucha biológica que se están realizando y aplicando en países con menos restricciones sociales y políticas. El ejemplo que voy a comentar, de los muchos entre los que he podido elegir, es la lucha microbiana contra el virus dengue y el parásito *Plasmodium*, productores de la fiebre dengue y la malaria, respectivamente.

El virus dengue infecta a más de 100 millones de personas al año, de las cuales desarrollan la enfermedad varios miles muriendo por su causa varios cientos al año. Con estas cifras, se puede considerar al virus dengue como el arbovirus (virus transmitido por artrópodos) que genera mayor morbilidad y mortalidad en el hombre, y puede ser comparado con otros arbovirus que producen enfermedades tan importantes como la fiebre amarilla o fiebre del Nilo Oeste.

El dengue es una enfermedad vírica encuadrada dentro de las fiebres hemorrágicas, cuyo cuadro sindrómico más característico incluye episodios febriles fuertes con dolores musculares y articulares intensos y erupciones cutáneas, por lo que en países caribeños se le denomina “fiebre quebrantahuesos”. Aunque no es mortal en la primera infección, la enfermedad producida por este arbovirus se torna más grave en las recidivas, que induce un *shock* en los afectados ocasionando una importante mortalidad. El virus dengue es una zoonosis que se transmite al hombre a través de mosquitos vectores, *Aedes aegypti* y *A. albopictus*, sirviendo el vector como hospedador primario donde se replica el virus y se transmite a la progenie verticalmente via transovárica.

Debido a la globalización acaecida en el planeta, el virus dengue, que era endémico de los trópicos, se ha desplazado a áreas más templadas, siendo una de las causas de esta diseminación la expansión y adaptación de sus mosquitos vectores, y alcanza en la actualidad a más de 28 países del Hemisferio Norte, con brotes que se han incrementado 30 veces la incidencia de la enfermedad en estas zonas. Las medidas de control de esta pandemia que ha puesto en marcha la OMS, y que incluyen campañas de vacunación masiva, el empleo de fármacos antivirales y diversas estrategias para reducir la población de mosquitos, han fracasado estrepitosamente: no solo no se ha reducido la incidencia del dengue, sino que se estima que actualmente el 40% de la población mundial corre el riesgo de sufrir esta patología vírica.

En 2006 se creó un programa denominado EDP (*Eliminate Dengue Program*) en que participan decenas de científicos con el soporte económico de seis países: Australia, EEUU, Brasil, Colombia, Vietnam e Indonesia. Estos científicos han enfocado el problema del control del dengue desde otro punto de vista, la “lucha entre microorganismos”. Explicado de forma breve, el programa se basa en el uso de una bacteria, *Wolbachia pipientis*, para infectar a los mosquitos vectores que son portadores del virus dengue. De esta forma, los mosquitos infectados por la bacteria reducen su capacidad para soportar la replicación vírica, con lo que disminuye la transmisión del dengue a humanos por su picadura (1). La elección de esta bacteria se basó en su ubicuidad en las especies de insectos, en su propiedad de ser una bacteria intracelular que establece una relación simbiótica con sus hospedadores, y en que se transmite verticalmente a la progenie de los mosquitos. Es más, se ha comprobado que además del dengue, *Wolbachia* protege a sus hospedadores de otros microorganismos patógenos y parásitos, incluyendo al *Plasmodium*, agente causal de la malaria (2).

Aunque el/los mecanismo/s de interferencia entre la bacteria y los microorganismos patógenos permanecen aún sin dilucidar completamente, se sabe que *Wolbachia* inhibe la replicación del dengue tanto en líneas celulares de mosquitos como en insectos adultos. Rances et al. (3) han propuesto que la bacteria estimula al sistema inmune del insecto, induciendo una protección a la infección del virus del dengue. Parece ser que los genes que se inmunoestimulan son los que regulan la respuesta ROS (*reactive oxygen species*) dependiente de un receptor Toll y la expresión de genes del péptido antimicrobiano defensina (DEFD). Otra posibilidad sugerida es que *Wolbachia* pueda competir con el virus dengue por los nutrientes y sistemas intracelulares, ya que la replicación del virus dengue está inversamente correlacionada con la densidad poblacional de la bacteria, excluyéndose al virus de células y tejidos cuando las densidades bacterianas son elevadas. Este hecho ha conllevado extensos estudios para conseguir cepas bacterianas mutadas que se “sobremultipliquen” en las células de los mosquitos (cepa wMelPop). Estas cepas mutantes matan a las larvas de mosquitos a los 7-14 días tras su inoculación, período que imposibilita que el virus dengue se replique y se transmita al hombre (entre 20-30 días).

No obstante, todavía hay problemas y cuestiones por resolver para poder aplicar de forma masiva esta cepa mutante. La cepa wMelPop no es una cepa natural del mosquito y requiere ser adaptada para que infecte a poblaciones naturales de mosquitos y que se transmita entre ellos. Desde finales de 2013 se ha conseguido otra cepa de *Wolbachia* (cepa wMel) que se transmite de mosquito a mosquito y además produce inhibición del *Plasmodium*, agente productor de la malaria transmitido por la especie de mosquito *Anopheles*. Aunque wMel se ha mantenido en líneas celulares de *Anopheles*, su aplicación a ambientes naturales requiere una transfección estable a *Anopheles* que todavía no se ha conseguido.

Los retos que quedan pendientes en el desarrollo de esta “sorprendente” estrategia de control de las dos principales enfermedades tropicales son la integración de *Wolbachia* en los reservorios naturales de los mosquitos y su transmisión entre los insectos.

Bibliografía citada:

1. Frentiu FD, Zakir T, Walker T, Popovici J, Pyke AT, van den Hurk A, McGraw EA, O'Neill SL. Limited dengue virus replication in field-collected *Aedes aegypti* mosquitoes infected with *Wolbachia*. *PLoS Negl Trop Dis* 2014, 8: e2688.
2. McGraw EA, O'Neill SL. Beyond insecticides: new thinking on an ancient problem. *Nature Rev Microbiol* 2013, 11: 181-193.
3. Rances E, Ye YH, Woolfit M, McGraw EA, O'Neill SL. The relative importance of innate immunopriming in *Wolbachia*-mediated dengue interference. *PLoS Pathog* 2012, 8: e1002548.

Fernando de la Torre y Rafael A. Cañas

Investigadores contratados. Departamento de Biología Molecular y Bioquímica. Facultad de Ciencias. Universidad de Málaga
fdelatorre@uma.es rcanas@uma.es

184

Los europeos hemos sido históricamente muy propicios a enorgullecernos de una historia milenaria que se ha ido articulando como un crisol de culturas diferentes que de una u otra forma se han combinado para resultar en lo que hoy somos. Desde un punto de vista puramente biológico podemos ver como toda esta mezcla de culturas viene acompañada desde el principio por una mezcla de poblaciones humanas procedentes de puntos tan diversos como la cuenca mediterránea, los Urales, Escandinavia y más recientemente África, América o el extremo oriente. Esta mezcla, que lo es de genes, da lugar a nuestra Europa, un continente modificado genéticamente (CMG). Resulta por tanto en cierta manera paradójico que sea la actual Europa, representada administrativamente por la Unión Europea (UE), una de las más activas opositoras al cultivo de organismos genéticamente modificados (OGM) de naturaleza vegetal.

En el año 2000, el Consejo Europeo aprobó la conocida como Estrategia de Lisboa que pretendía conseguir para Europa «la economía del conocimiento más competitiva y dinámica del mundo, antes del 2010, capaz de un crecimiento económico duradero acompañado por una mejora cuantitativa y cualitativa del empleo y una mayor cohesión social». Esta estrategia identificó la biotecnología así como el desarrollo de cultivos modificados genéticamente entre los pilares para conseguir los objetivos de desarrollo marcados. Sin embargo, la realidad hoy en día es que las políticas así como las legislaciones vigentes han convertido a la UE en el espacio más restrictivo a nivel mundial para el cultivo de variedades vegetales genéticamente modificadas. Se estima en este sentido que la tramitación necesaria para obtener la autorización para cultivar una nueva variedad modificada genéticamente en la UE supone al menos un coste de diez años y diez millones de euros. De hecho, cada nueva autorización debe ser aprobada por la Autoridad de Seguridad Alimentaria Europea cuyos informes se basan en informes elaborados por científicos expertos que analizan objetivamente toda la información disponible. Sin embargo, la aprobación por este panel de expertos es rutinariamente ignorada por diferentes estados sin necesidad de una justificación científico-técnica o de la existencia de algún tipo de riesgo (1).

Además, la enorme cantidad de trabas existentes para el cultivo de variedades modificadas genéticamente es todavía menos comprensible cuando se analizan la lista de variedades cuya importación sí

permite la UE. Resulta llamativo que actualmente la UE sólo tiene aprobadas dos variedades modificadas genéticamente para cultivo (el maíz MON810 y la patata Amflora) cuando por otro lado permite la importación de hasta 39 variedades modificadas. Este aspecto contrasta con otros países del mundo desarrollado en los que la autorización para un cultivo genéticamente modificado implica su inmediata autorización para la importación (Tabla 1). Por ejemplo, es especialmente destacable el hecho de que la alimentación del ganado en la UE esté en un 80% basada en la importación de productos de países como Estados Unidos, Argentina o Brasil, que en su mayoría son de origen transgénico (2).

Las consecuencias de estas restricciones basadas en criterios no científicos o técnicos dan lugar a perjuicios directos como la pérdida evidente de competitividad y riqueza que supone la importación de un producto que podría ser cultivado dentro de la UE pero también es un riesgo para terceros países que buscan su progreso. En este sentido, es importante destacar que los procedimientos de aprobación de las importaciones en la UE son generalmente confusos y difieren de unos países a otros dando lugar a que Europa sea percibida como un mercado poco seguro de exportación. Como consecuencia muchos de estos países, fundamentalmente en África, renuncian a la utilización de una tecnología que podría ayudar en su necesario progreso (3). Estos países que ya perdieron el tren de la Revolución Verde están en peligro de perder también esta segunda Revolución Verde Génica.

Diferentes organizaciones internacionales independientes como la FAO (Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación) o la OMS (Organización Mundial de la Salud) han concluido reiteradamente que no existen evidencias científicas que indiquen que la utilización de cultivos modificados genéticamente tenga efecto adverso sobre la salud humana o sobre el medio ambiente. Estas conclusiones son más evidentes cuando se observa que en un país como Estados Unidos, en el que la presencia de cultivos modificados genéticamente en la dieta humana tiene gran peso desde los años 90s, no se ha detectado ningún caso de enfermedad o riesgos de ninguna naturaleza sobre seres humanos. Es más, en un país altamente propicio a emprender litigios judiciales por los motivos más insospechados, no se ha producido ninguna demanda o proceso judicial en el que se cuestionara la seguridad de estos cultivos o de alimentos elabora-

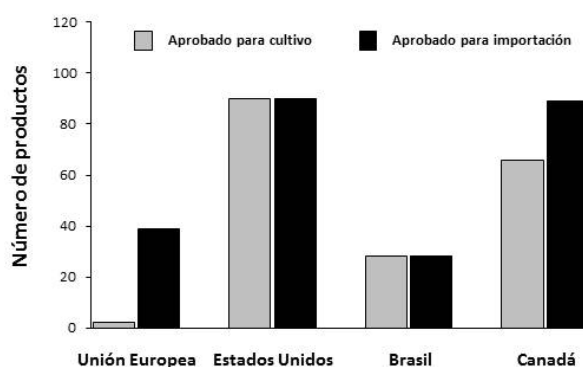


Tabla 1: Adaptada de Masip *et al.*, 2013 (3).

En la UE, donde el consumo de estos cultivos modificados está menos generalizado, tampoco se ha detectado efecto adverso alguno sobre humanos, ganado o medioambiente a pesar de que se estima que en este continente se han gastado cerca de 425 millones de dólares en los últimos 25 años en estudios sobre la seguridad de los mismos. Las decisiones sobre estos cultivos en la UE han estado hasta el momento guiadas por una radical interpretación del denominado “Principio de Cautela” según el cual se pueden tomar acciones contra cualquier producto si no existe una certeza científica absoluta de la ausencia de riesgos (3). A este respecto ni siquiera existe un consenso sobre cuáles son esos teóricos potenciales riesgos cuya ausencia ha de ser demostrada. Resulta llamativo que la rigidez administrativa aplicada sobre estos cultivos, en los que normalmente sólo se ha introducido o suprimido un único gen, no sea aplicada en otros casos como la mejora vegetal clásica en la que con frecuencia se generan artificialmente alteraciones genéticas que pueden afectar a grandes regiones genómicas incluyendo cientos de genes. De hecho, esta mejora clásica ha sido guiada por los humanos desde hace miles de años generando especies que virtualmente no existen en la naturaleza como es el caso del maíz y nadie cuestiona su cultivo y el beneficio que genera. Por otro lado tampoco parece muy coherente que mientras la UE destaca en la imposición de las mencionadas restricciones la Agencia Europea del Medicamento tenga en su listado de medicamentos y drogas cerca

de un centenar de productos obtenidos mediante ingeniería genética. En cualquier caso, y a pesar de informaciones recurrentemente publicadas por medios o grupos de diferente índole (notablemente la rama europea de Greenpeace), no existen a fecha de hoy estudios con rigor científico publicados en libros o revistas aceptables para la comunidad científica en los que se demuestre de alguna forma un efecto negativo sobre la salud humana o medio ambiente de los cultivos modificados genéticamente (2).

Mientras la UE y los estados miembros se mueven en este campo con poca claridad y más guiadas por un cierto modo de “populismo verde” que por un rigor técnico/científico la investigación fundamental y biotecnológica de plantas prosigue su avance con pasos firmes. Estos avances incluyen nuevos modos de obtención de variedades vegetales que no son en sentido estricto modificaciones genéticas y que incluyen entre otras: la selección de mutantes naturales, mutagénesis química, mediante radiación o mediante transposones naturales, reemplazamiento de alelos mediante recombinación homóloga o modificaciones epigenéticas heredables (1).

El modo en que la legislación y la administración europea afronten estos nuevos retos y el conjunto de cuestiones no resueltas en relación con la utilización de variedades vegetales modificadas genéticamente será clave para el futuro de la agricultura en nuestro continente. Y el tiempo corre en contra.

Bibliografía citada:

1. Morris SH, Spillane C. GM directive deficiencies in the European Union. The current framework for regulating GM crops in the EU weakens the precautionary principle as a policy tool. *EMBO Rep* 9: 500–504, 2008.
2. Masip G, Sabalza M, Pérez-Massot E, Banakar R, Cebrian D, Twyman RM, Capell T, Albajes R, Christou P. Paradoxical EU agricultural policies on genetically engineered crops. *Trends Plant Sci* 18: 312-324, 2013.
3. Adenle AA. Response to issues on GM agriculture in Africa: Are transgenic crops safe? *BMC Res Notes* 4:388, 2011.
4. Park J, McFarlane I, Phipps R, Ceddia G. The impact of the EU regulatory constraint of transgenic crops on farm income. *Nat Biotech* 28:396-406, 2011.

Más información: Panel de expertos en organismos modificados genéticamente de la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria <http://www.efsa.europa.eu/en/panels/gmo.htm>

El sorprendente caso de la rata sin cáncer

Ramón Muñoz-Chipuli Oriol

Catedrático de Zoología, Departamento de Biología Animal. Universidad de Málaga
chapuli@uma.es

Los modelos animales se han convertido en algo indispensable para la investigación biológica y médica. La posibilidad de generar ratones transgénicos, de los que ya hay disponibles varios miles de cepas, nos ha permitido avanzar a ritmos insospechados hace sólo veinte años. Sin embargo, no deberíamos olvidar que en la naturaleza pueden existir especies que nos proporcionen modelos animales salvajes extraordinariamente interesantes. Un ejemplo de esto es la rata topo desnuda o lampiña (*Heterocephalus glaber*), un roedor de aspecto bastante poco atractivo (Figura 1) que vive en el "cuerno de África", Kenia, Somalia y Etiopía. Esta rata ya era conocida por muchos aspectos sorprendentes de su fisiología y su organización social, pero no se esperaba que pudiera también encerrar secretos sobre la resistencia de las células al cáncer. La rata topo desnuda ya había sido protagonista en las páginas de "Encuentros en la Biología", en el artículo titulado "[Algunas curiosidades sobre la vida y la muerte](#)" de Juan Carlos Aledo (número 131, octubre-noviembre 2010)

186

En primer lugar, la rata topo desnuda era célebre por ser una de las dos únicas especies de mamíferos eusociales que existen (la otra es la rata de Damara, *Cryptomys damarensis*). Esto quiere decir que existe una casta reproductiva formada por una sola hembra fértil y un número de machos, mientras que las restantes hembras de la colonia son estériles, como ocurre en muchos himenópteros (abejas y hormigas). Las colonias de rata topo llegan a contar con varias decenas de individuos (hasta 300 en algún caso), entre los que hay excavadores que hacen galerías y buscan alimentos, sirvientes que atienden a las crías y soldados que defienden a la colonia de agresiones. Al parecer, la "rata reina", única hembra fértil, inhibe la ovulación en las demás hembras mediante feromonas contenidas en su orina. Esta rata es más grande que las demás, ya que tras su primera gestación, su columna vertebral se alarga, aumentando el espacio visceral y la capacidad de contener fetos. Cuando la reina muere, las hembras luchan a muerte por sustituirla y la vencedora se convierte en la nueva reina.



Figura 1: Rata topo desnuda. (Fotografía de Wikipedia, bajo licencia Creative Commons. Autor de la foto: Roman Klementsitz, Viena).

Además de esta excepcional cualidad, la rata topo desnuda tiene otras peculiaridades fisiológicas. Carece de neuropéptidos mediadores de la nocicepción o sensación dolorosa (en concreto del péptido conocido como sustancia P) en las fibras sensoriales cutáneas, con lo que su piel es insensible al dolor. No mantiene una temperatura constante, y su tasa metabólica es muy baja. Esto es una adaptación al medio subterráneo en el que vive, galerías estrechas y pro-

fundas, pobres en oxígeno y con alta concentración de CO₂. Por otro lado su longevidad es excepcional, la más alta entre los roedores. La rata topo puede alcanzar los 30 años, algo sorprendente en un animal que mide unos 8-10 centímetros de longitud y pesa unos 35 gramos. La longevidad guarda en los mamíferos una cierta relación con el tamaño, y entre los roedores la rata topo se sale claramente de la nube de puntos (Figura 2).

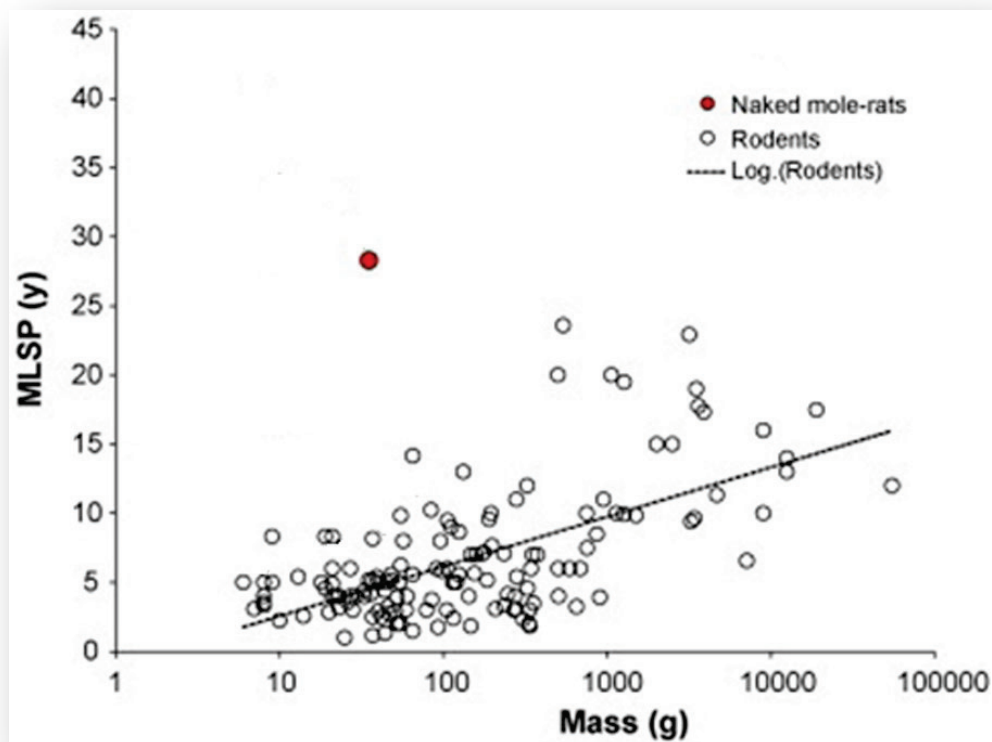


Figura 2: Relación entre masa corporal (en gramos, escala logarítmica) y longevidad (en años) en pequeños mamíferos. Existe una clara relación entre estas variables, que se rompe en el caso de rata topo (círculo rojo). Modificado de R. Buffenstein y M. Pinto, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 299:101-111 (2009).

Por si fueran pocas estas características únicas en un mamífero, desde hace tiempo se sospechaba que la rata topo muestra una resistencia excepcional al cáncer. Años de observaciones no permitieron detectar un solo caso de cáncer entre los miembros de las colonias de esta especie. La causa de esto era un misterio que está empezando a ser desvelado. Un reciente artículo [(Tian et al., *Nature*, 499:346-9 (2013))] ha mostrado que los fibroblastos de la

rata topo desnuda segregan una variante de ácido hialurónico de muy alto peso molecular (6-12 MDa), alrededor de cinco veces más pesado que el ácido hialurónico de ratón o humano. Recordemos que esta molécula es un polímero formado por cadenas del disacárido ácido glucurónico/N-acetil-glucosamina, caracterizado por su capacidad de absorber agua y proporcionar volumen y consistencia a la matriz extracelular.

¿Cómo se produce este exceso de ácido hialurónico? En vertebrados existen tres hialuronato sintetasas, HAS1, HAS2 y HAS3. En la rata topo desnuda, HAS2 está fuertemente sobreexpresada y además su secuencia, que está muy conservada en todos los mamíferos, muestra en esta especie dos sustituciones (dos asparaginas por dos serinas) próximas al sitio activo y que no aparecen en ningún otro animal conocido. Es probable que estas sustituciones hayan producido un enzima con una mayor tasa de actividad en la síntesis de ácido hialurónico. A esto se le une que la actividad hialuronidasa, de degradación del ácido hialurónico, es mucho menor en los tejidos de la rata topo desnuda que en ratón. Esto explica la acumulación masiva de ácido hialurónico en los tejidos e incluso in vitro. De hecho, los cultivos de fibroblastos de rata topo se caracterizan porque en poco tiempo el medio se vuelve muy viscoso. También se caracterizan porque la inhibición de la proliferación por contacto, típica de muchas células en cultivo, se produce a unas densidades mucho más bajas que en el caso de otros fibroblastos.

Esto último es lo que puede estar relacionado con la asombrosa resistencia al cáncer de la rata topo desnuda. La transformación in vitro de fibroblastos de rata topo en células tumorales (se consigue transfectando por ejemplo con los oncogenes H-Ras y el antígeno T grande de SV40) es muy difícil en condiciones normales de cultivo, pero se facilita cuando se elimina el exceso de ácido hialurónico, bien silenciando HAS2 en las células, bien sobreexpresando HYAL2, el gen que codifica para una hialuronidasa. Por supuesto, las células transformadas de rata topo en las que se ha eliminado la producción de hialurónico (pero no los fibroblastos normales transfectados con oncogenes) producen tumores en ratones inmunodeficientes.

¿Qué mecanismo relaciona el ácido hialurónico con la protección frente a la transforma-

ción? En la superficie de muchas células existe un receptor para el ácido hialurónico conocido como CD44. Este receptor parece estar implicado en el mecanismo, ya que el cultivo con anticuerpos bloqueantes del receptor CD44 provoca que las células de la rata topo proliferen más y alcancen mayores densidades en cultivo. CD44 posee un dominio intracitoplasmático que interacciona con NF2/Merlin, una proteína citosquelética conocida por ser un supresor tumoral y estar implicada en una enfermedad conocida como neurofibromatosis de tipo II. La forma fosforilada de Merlin, que induce proliferación, está presente en las células de la rata topo tratadas con hialuronidasa, mientras que las células no tratadas tienen la forma no fosforilada, inhibidora de la proliferación. Este podría ser un mecanismo, pero no el único, que explique por qué las células de la rata topo son tan insensibles a la transformación tumoral.

¿Qué sentido fisiológico tiene el exceso de ácido hialurónico en los tejidos de la rata topo? Los autores piensan que probablemente se trata de una adaptación a la vida en galerías estrechas, que requiere una especial elasticidad en la piel. Pensemos en las dificultades que supone cambiar de dirección y darse la vuelta dentro de una galería que tiene un diámetro poco mayor que el del cuerpo. Esto le sucede también a los topos comunes y a otras especies de rata topo, que tienen la piel "suelta" respecto a la musculatura subyacente. Es posible, sugieren los autores, que la resistencia al cáncer y tal vez la longevidad de estos animales sea un efecto colateral de esta adaptación fisiológica. Por cierto, ¡qué oportunidad se les presenta a los fabricantes de cosméticos, que ya habían descubierto el reclamo del ácido hialurónico! No tardaremos en ver anuncios de la "molécula anticáncer y antienvjecimiento todo-en-uno"...

VIDA Y OBRA

Commemoration of Alfred Greil (1876-1964)



189

This year it is 50 years since the Austrian morphologist Alfred Greil (Fig. 1A) died at the age of 88 on the 25th of May, 1964 (Haslhofer, 1965). He was born in Innsbruck in the Austro-Hungarian Empire on 30th of November 1876 and despite a long life, his extraordinary scientific output was seemingly cut short by the First World War. He was enlisted in 1914 as an army surgeon, but spent almost the entire war as prisoner in Russia. Russian prison camps had little food, were ripe with typhoid fever and dysentery and possibly had the highest rate of prisoner's death of any country (Volgyes, 1973) (a prelude to the Gulag that followed). His most dire time was 10 1/2 months of solitary confinement, a penalty he received on the suspicion of having poisoned water wells (Haslhofer, 1965). It may therefore be no surprise that his greatest works appear to be from before the First World War and he retired early from his (außerordentliche) professorship, in 1923.

In 1903 the discipline of morphology was far from the heydays of Gegenbaur and Haeckel (Nyhart, 1987) and Alfred Greil was only 26. Yet, in this year he published a marvelous detailed description of cardiac development in reptiles that, among other findings, found that the embryonic myocardial outflow tract becomes incorporated to the ventricle (Fig. 1B; Greil, 1903). We now know that the incorporation happens in all amniotic vertebrates and recent studies with Dil labelling and lineage tracing show that the pro-

cess is key to formation of the right ventricle in mammals and birds (e.g. Jensen et al., 2013). Five years later, and another five years later, he published the two volumes of his grandest work (Greil, 1908, 1913): more than 800 pages rich in exquisite illustrations on the development of the recently discovered Australian lungfish based on innumerable histological sections and wax plate models (Haslhofer, 1965). The volumes of 1908 and 1913 are tomes of insight on comparative anatomy. But, to be honest, I cannot say this with confidence, because Greil is not an easy read, even to the native speaker of German I suspect (Greil always published in German). And who, among scientists today, would take the effort and find it sufficiently rewarding to read and understand 800 pages of century old specialized and complex German? Not many, but maybe more should: Ericsson et al. studied the migratory neural crest cells during cranial development in the Australian lungfish and finding that much had already been described by Greil they republished some of his figures (Olsson et al., 2004; Ericsson et al., 2008).

Before Greil died in 1964, comparative physiologists focusing on hemodynamics such as Fred White (1956) started a renewed interest in the reptile heart that lasts to this day and in Fred White's (exaggerated?) words Greil's work of 1903 "forms the basis for much of our subsequent knowledge of the anatomy of the vertebrate heart". White (1976) further attributes to

Greil (1903) the first attempts to measure mixing of systemic and pulmonary venous blood streams within the reptile heart, so-called shunting, a topic of continual debate (Jensen et al., 2014). Much emphasis was placed by Greil (1903) on the ventricle of the varanid lizards, Komodo dragons and lesser kin, because of a partial structural division into left and right sides (Fig. 1C). Indeed, in the 1970'ies and 80'ies blood pressure measurements revealed a low pressure right ventricle and a high pressure left ventricle unlike any other squamate reptile, but analogous to the mammalian heart (Burggren et al., 1997). Therefore, the varanid heart is now used in textbooks on vertebrate anatomy and physiology as the conceptual missing link between the single ventricle of the most reptiles and the four chambered hearts of mammals and birds that evolved independently from reptile-like ancestors (e.g. Kardong, 1997; Randall et al., 2002). Due to his physical appearance, force of his voice and complicated phrasings, Haslhofer (1965) suggests that Alfred Greil had the likeness of a prophet or wizard and while he spend many years with little recognition, his work is still used a century later.

Acknowledgements: Bjarke Jensen was supported by The Danish Council for Independent Research | Natural Sciences.

Bjarke Jensen^{1,2}

¹Department of Bioscience-Zoophysiology, Aarhus University, 8000 Aarhus C, Denmark. ²Department of Anatomy, Embryology & Physiology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, 1105AZ Amsterdam, The Netherlands. bjarke.jensen@biology.au.dk



Referencias citadas:

- * Burggren, W.W., Farrell, A.P., Lillywhite, H. 1997. Vertebrate cardiovascular systems. Handbook of Physiology 1: 215-308.
- * Ericsson, R., Joss, J., Olsson, L. 2008. The fate of cranial neural crest cells in the Australian lungfish, *Neoceratodus forsteri*. Journal of Experimental Zoology B 310: 345-354.
- * Greil, A. 1903. Beiträge zur vergleichenden Anatomie und Entwicklungsgeschichte des Herzens und des Truncus Arteriosus der Wirbelthiere. Morphologisches Jahrbuch 31: 123-210.
- * Greil, A. 1908. Entwicklungsgeschichte des Kopfes und des Blutgefäßsystems von *Ceratodus forsteri*. I. Gesamtentwicklung bis zum Beginn der Blutzirkulation. Denkschriften der Medicinisch-Naturwissenschaftlichen Gesellschaft zu Jena 4: 661-934.
- * Greil, A. 1913. Entwicklungsgeschichte des Kopfes und des Blutgefäßsystems von *Ceratodus forsteri*. II. Die epigenetischen Erwerbungen während der Stadien 39-48. Denkschriften der Medicinisch-Naturwissenschaftlichen Gesellschaft zu Jena 9: 935-1492.
- * Haslhofer, L. 1965. Alfred Greil. Wiener Klinische Wochenschrift 12: 175-176.
- * Jensen, B., van den Berg, G., van den Doel, R., Oostra, R.J., Wang, T., Moorman, A.F. 2013. Development of the hearts of lizards and snakes and perspectives to cardiac evolution. PloS One 8: e63651.
- * Jensen, B., Moorman, A.F.M., Wang, T. 2014. Structure and function of the hearts of lizards and snakes. Biological Reviews 89: 302-336.
- * Kardong, K.V. 1997. Vertebrates: comparative anatomy, function, evolution, second ed. McGraw-Hill, Boston, MA, USA.
- * Nyhart, L. 1987. The Disciplinary Breakdown of German Morphology, 1870-1900. Isis 78: 365-389.
- * Olsson, L., Hoßfeld, U., Bindl, R., Joss, J.M.P. 2004. The development of the Australian lungfish *Neoceratodus forsteri* (Osteichthyes, Dipnoi, Neoceratodontidae): from Richard Semon's pioneering work to contemporary approaches. Rudolstädter Naturhistorische Schriften 12: 51-128.
- * Randall, D., Burggren, W., French, K. 2002. Eckert animal physiology, fifth ed. Macmillan.
- * Volgyes, I. 1973. Hungarian prisoners of war in Russia, 1916-1919. Cahiers du monde russe et soviétique 14: 54-85. doi : 10.3406/cmr.1973.1171.
- * White, F.N. 1956. Circulation in the reptilian heart (*Caiman sclerops*). Anatomical Record 125: 417-431.
- * White, F.N. 1976. Circulation, in: Gans, C. (Ed.), Biology of the Reptilia vol 5 (Physiology A). Academic Press, New York, pp. 275-334.

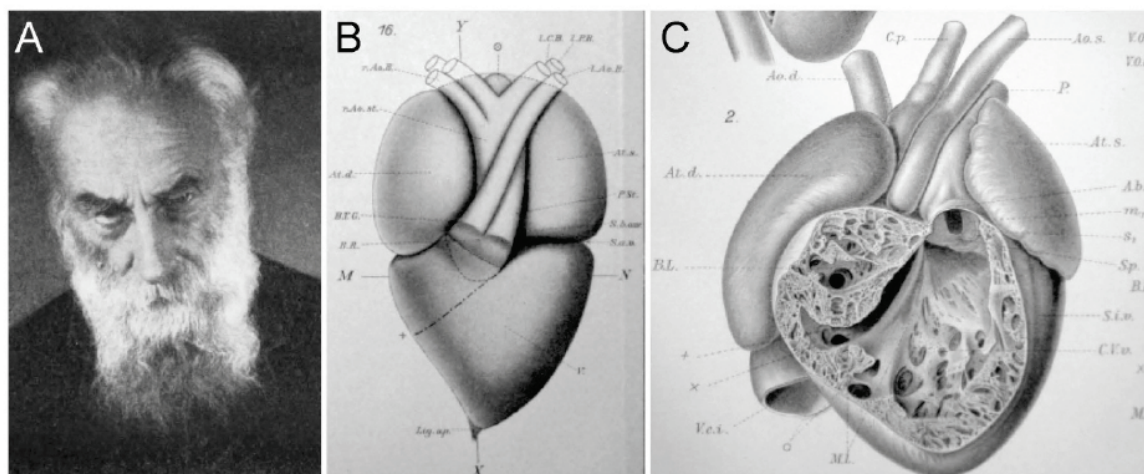


Figure 1: Portrait of and illustrations by Alfred Greil. A. Undated portrait photo of Alfred Greil (from Haslhofer, 1965). B. Schematic drawing of the fetal heart of the sand lizard (*Lacerta agilis*). The bordered area of the ventricle below the outflow tracts is the ventricularized embryonic conus (from Greil, 1903). C. A view into the right ventricle, or cavum pulmonale, of the lace monitor (*Varanus varius*); an example of the exquisite artwork (and preparations) of Greil (1903).

Figura 1: Retrato de e ilustraciones realizadas por Alfred Greil. A. Retrato fotográfico sin fecha de Alfred Greil (a partir de Haslhofer, 1965). B. dibujo esquemático del corazón fetal del lagarto de arena (*Lacerta agilis*). El area punteada en el ventrículo bajo el tracto de salida es el conus embrionario ventricularizado. (Greil, 1903). C. vista del ventrículo derecho, o cavum pulmonale, del varano arborícola (*Varanus varius*), un ejemplo del exquisito trabajo gráfico (y calidad de la preparación de las muestras) de Greil (1903).



Conmemoración de Alfred Greil (1876-1964)

Este año se cumplen 50 de la muerte, a los 88 años, un 25 de mayo de 1964 (Halshofer, 1965), del morfológo austríaco Alfred Greil (Fig.1A). Greil nació en Innsbruck, en pleno Imperio Austrohúngaro, el 30 de noviembre de 1876 y a pesar de su larga vida, su extraordinaria producción científica se vio gravemente limitada por la Primera Guerra Mundial. Fue reclutado en el ejército como cirujano militar, pero pasó prácticamente toda la guerra como prisionero en Rusia. Los campos de prisioneros rusos apenas tenían alimentos, estaban asolados por las fiebres tifoideas y la disentería y posiblemente tenían la tasa más alta de muerte de reclusos de cualquier país (Volgyes, 1973), preludiviendo a los tristemente célebres gulags que los seguirían en el tiempo. El peor período de Greil en estos campos fueron los diez meses y medio que pasó aislado, un castigo recibido como sospechoso de haber envenenado los pozos de agua del campo (Halshofer, 1965). Con estos antecedentes no es sorprendente que la mayor parte de los mejores trabajos de Greil precedan a la primera guerra mundial y que nuestro hombre se retirara de forma temprana de su cátedra en 1923.

En 1903 la morfología, como disciplina, estaba lejos de conservar el prestigio que había tenido en el pasado con los trabajos de Gegenbaur y Haeckel (Nyhart, 1987) y por aquel entonces Greil sólo tenía 26 años. Sin embargo, ese mismo año publicó una maravillosa y detallada descripción del desarrollo cardíaco en reptiles que, entre otros descubrimientos, puso de manifiesto que el tracto de salida miocárdico del corazón embrionario (la región por la que la sangre sale del corazón) se incorpora al ventrículo (Fig.1B, Greil, 1903). Ahora sabemos que esta incorporación ocurre en todos los vertebrados amniotas y estudios recientes basados en el trazado de linajes celulares con la carbo-cianina Dil indican que este proceso es clave en la formación del ventrículo derecho en aves y mamíferos (Jensen et al., 2013). Cinco y diez años después, publicó en dos volúmenes su obra más importante (Greil, 1908, 1913): más de 800 páginas ricamente ilustradas sobre el desarrollo del recientemente descubierto pez pulmonado australiano, estudio basado en una innumerable cantidad de secciones histológicas y modelos en placas de cera (Halshofer, 1965). Estos dos volúmenes muestran una singular capacidad de penetración en el ámbito de la anatomía comparativa. Sin embargo, para ser honesto, debo decir que esto no puedo decirlo con completa confianza, ya que en muchos casos Greil no es fácil de leer incluso en su lengua alemana nativa (Greil siempre publicó sus obras en alemán). ¿Y quién, de entre los científicos de hoy en día, haría el esfuerzo y encontraría lo suficientemente gratificante leer y entender 800 páginas de unos textos especializados y con más de un siglo de antigüedad? No demasiados, pero quizá muchos más deberían: Ericsson y colegas estudiaron la migración de las células de la cresta neural durante el desarrollo del pez pulmonado australiano para descubrir que una buena parte de sus observaciones ya habían sido publicadas por Greil, con lo que optaron por republicar parte de su trabajo original (Olsson et al., 2004; Ericsson et al., 2008).

Antes de la muerte de Greil en 1964, distintos expertos en fisiología comparada interesados en hemodinámica como Fred White (1956) reactivaron un interés por el estudio del corazón reptiliano que ha perdurado hasta nuestros días. En las propias (¿exageradas?) palabras de F. White, el trabajo de Greil publicado en 1903 “constituye la base de mucho del subsiguiente conocimiento de la anatomía del corazón vertebrado”. Después White (1976) atribuirá a Greil (1903) el primer intento de medir la mezcla de las corrientes sanguíneas pulmonar y sistémica, el llamado *shunting*, en el corazón reptiliano, un tema sujeto a continuo debate (Jensen et al., 2014). El trabajo de Greil (1913) incidió especialmente en el estudio del corazón de los varánidos, incluyendo el dragón de Komodo y otros varanos menores, dada la división parcial del ventrículo en regiones derecha e izquierda (Fig. 1C). De hecho, durante las décadas de los setenta y ochenta del siglo pasado las medidas de la presión sanguínea en este tipo de animales reveló la existencia de baja presión sanguínea en el ventrículo derecho y alta en el izquierdo, tal y como sucede en los mamíferos y al contrario de lo que pasa en otros reptiles escamosos (Burggren et al., 1997). Por lo tanto el corazón de los varánidos es hoy en día considerado en los libros de texto de anatomía y fisiología como el eslabón perdido conceptual entre el ventrículo único de muchos reptiles y el corazón tetracameral de aves y mamíferos, que evolucionaron independientemente a partir de ancestros reptilianos comunes (Kardong, 1997; Randall et al., 2002). Debido a su apariencia física, la fuerza de su voz y su compleja escritura, Halshofer (1965) ha sugerido que la figura de Alfred Greil guarda similitudes con la de un profeta o mago, de forma tal que mientras que su trabajo ha sido poco reconocido durante muchos años, su trabajo es aún considerado un siglo después de haber sido realizado.

Bjarke Jensen^{1,2}

¹Department of Bioscience-Zoophysiology, Aarhus University, 8000 Aarhus C, Denmark. ²Department of Anatomy, Embryology & Physiology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, 1105AZ Amsterdam, The Netherlands. bjarke.jensen@biology.au.dk

Traducción al español: José María Pérez Pomares