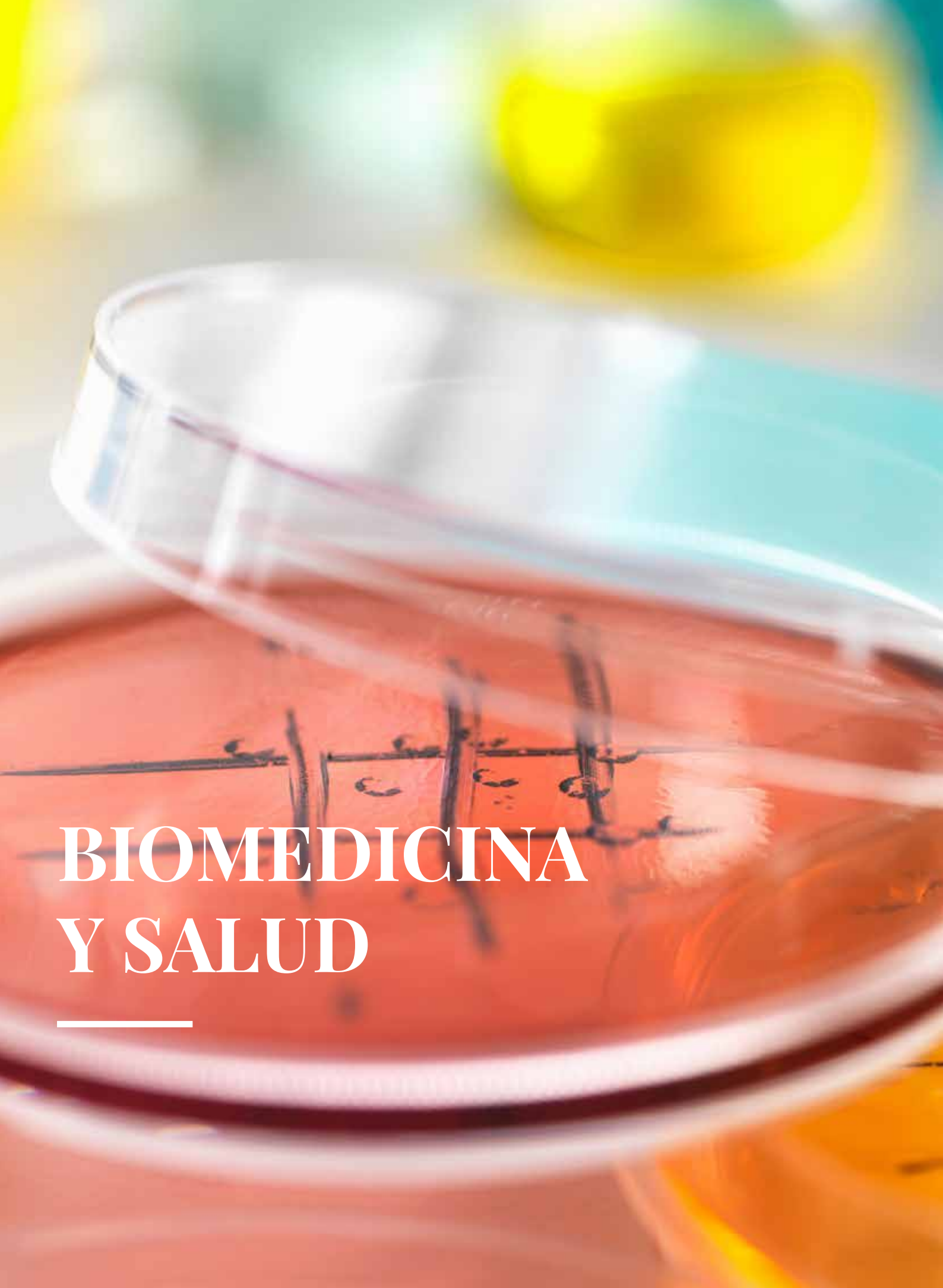


BIOMEDICINA Y SALUD

EL TACTO Y LA VISTA **ESTÁN UNIDOS**

antes de nacer

Instituto de Neurociencias (UMH-CSIC)

En ratones, los circuitos del tacto y de la vista no son independientes en el embrión, sino que están entremezclados. Un estudio del Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), demuestra, en roedores, que es al nacer cuando estos circuitos se separan y las respuestas a los estímulos sensoriales pasan a ser independientes. La investigadora responsable del estudio, Guillermina López-Bendito, explica que cualquier retraso en esta separación provoca una organización incorrecta de los circuitos visuales que se mantendrá en la vida adulta.

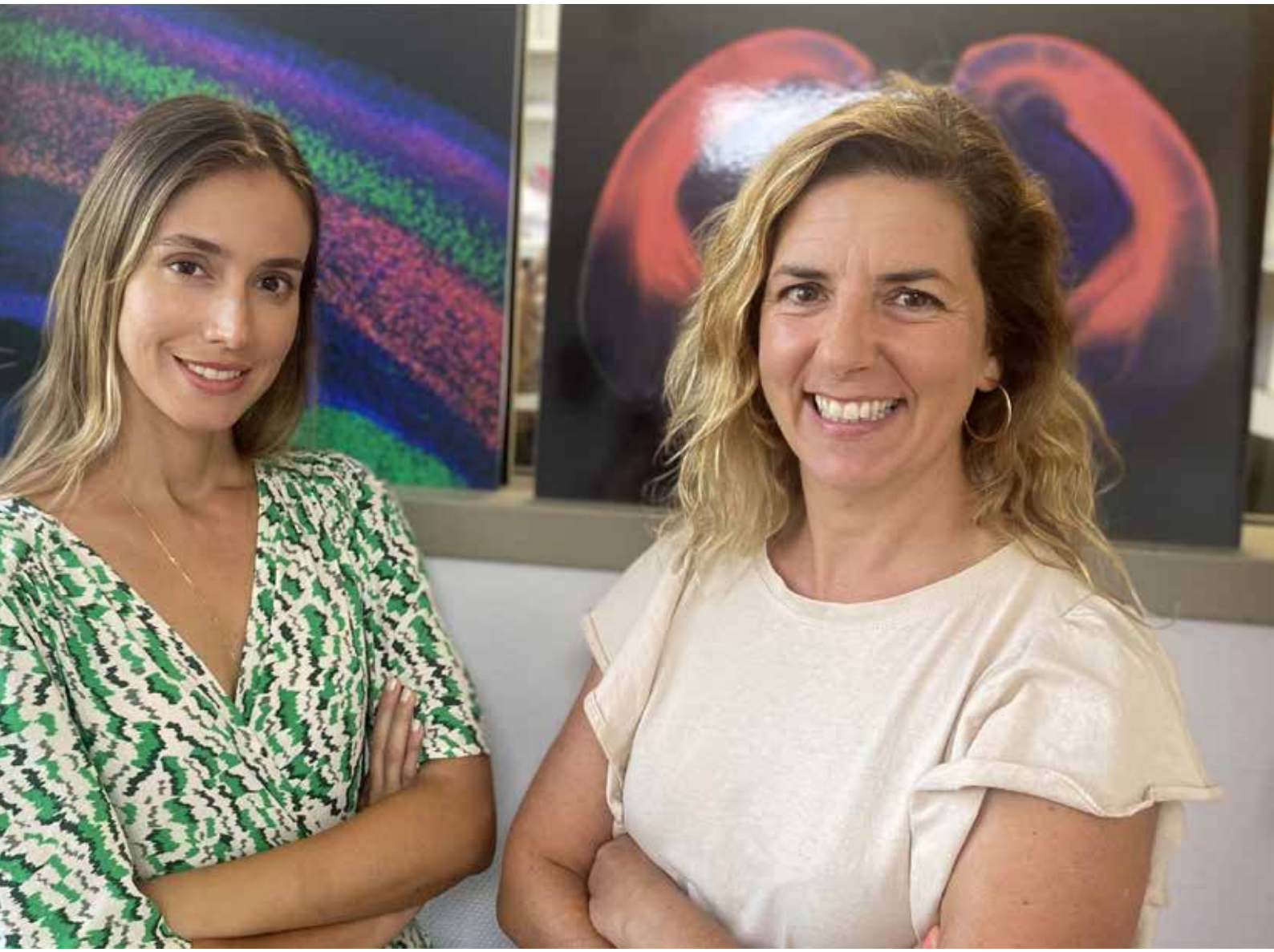
No es hasta que ondas de actividad emitidas por la retina alrededor del nacimiento que los sentidos del tacto y la vista se separan, según el estudio publicado en *Science*. En un trabajo previo, el laboratorio de López-Bendito demostró que los estímulos táctiles activan los circuitos cerebrales destinados a procesar este tipo de información antes del nacimiento. «Pero queríamos determinar si lo hacen de forma independiente o si se produce de forma temporal un solapamiento con otros sentidos. Este nuevo estudio arroja datos fascinantes de cómo los sentidos se segregan en los primeros días de vida», señala la investigadora.

En este trabajo, cuya primera autora es Teresa Guillamón, han podido comprobar por primera vez en ratones vivos que, durante el desarrollo embrionario, un estímulo táctil no sólo desencadena la respuesta esperada en la corteza somatosensorial primaria (una de las zonas del cerebro que se ocupa del sentido del tacto), sino que, sorprendentemente, también da lugar a una respuesta en la corteza visual primaria de ambos hemisferios.

«Esta respuesta multimodal (es decir, que abarca más de un sentido) se observó en embriones de ratón analizados en el último día de gestación, pero desapareció con el nacimiento. A continuación, comprobamos si la desaparición de esta respuesta multimodal podría estar relacionada con la llegada de señales de la retina a la corteza cerebral y otras estructuras del cerebro. Nuestros datos demuestran que los circuitos somatosensoriales y visuales no se segregan por defecto, sino que requieren la llegada de ondas de actividad desde la retina para hacerlo», explica Teresa Guillamón, que realiza sus investigaciones en el campus de Sant Joan d'Alacant de la UMH.

Este proceso fundamental de separación de los circuitos sensoriales ocurre durante una ventana de tiempo cercana al nacimiento y en una estructura del cerebro denominada colículo superior. Haciendo un símil ferroviario, al nacer, en esta estructura los sentidos se separan y siguen vías diferentes. El cambio de vía lo facili-

Las investigadoras Teresa Guillamón (izquierda) y Guillermina López-Bendito, autoras del estudio.



tan las ondas de actividad de la retina, que actúan como ferroviarios que dirigen los estímulos de cada modalidad sensorial a la corteza correspondiente, para que se puedan percibir por separado. De hecho, el bloqueo de estas ondas de la retina prolonga la configuración multimodal (entremezclada) de los sentidos en la vida posterior al nacimiento, con lo que el colículo superior conserva una identidad mixta táctil-visual y surgen defectos en la organización espacial del sistema visual.

Este trabajo amplía la comprensión de la función de las ondas de actividad de la retina al revelar su papel decisivo en la adquisición de la especificidad de la modalidad sensorial, que va más allá del papel clásico ya conocido en el refinamiento posnatal de los circuitos visuales.

Otra aportación es haber constatado la existencia de una ventana temporal limitada para la segregación de los sistemas visuales de los somatosensoriales, de forma que cualquier retraso en esta segregación provocará cambios duraderos en la organización de los circuitos visuales. «Nuestros resultados destacan la perspectiva ontogenética, donde el colículo superior ejerce un control maestro durante las primeras etapas del desarrollo del organismo sobre la especificación cortical y la configuración de los circuitos visuales. Por lo tanto, creemos que una comprensión más profunda del desarrollo funcional de las estructuras filogenéticamente antiguas es crucial para entender cómo se forma la corteza cerebral y se especifican sus áreas funcionales», destaca López-Bendito.

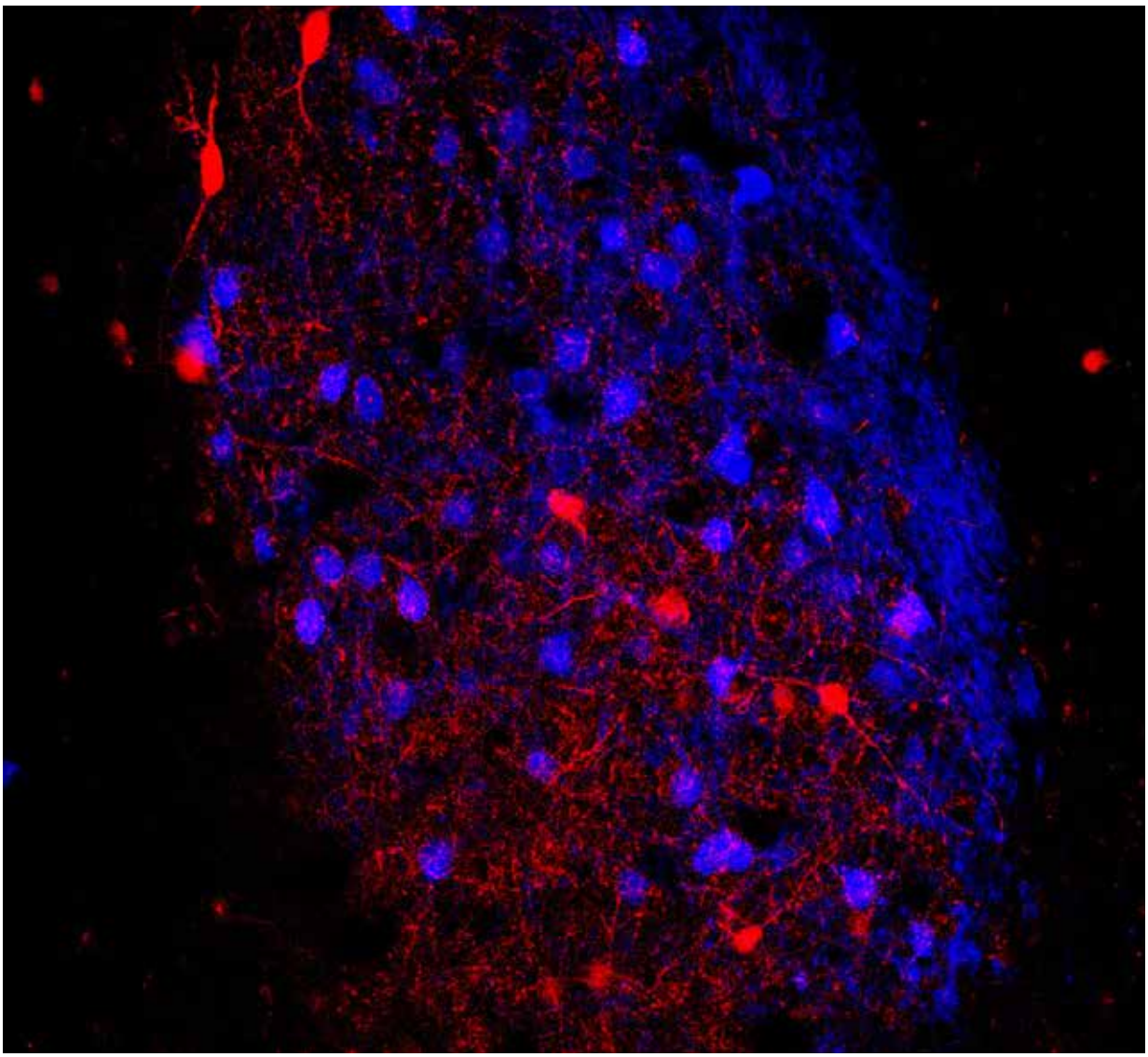


Imagen de la amígdala basolateral de un ratón Thy1 en que se pueden observar las neuronas excitadoras (de color azul) y las neuronas inhibidoras PV+ (de color rojo).

CONEXIONES NEURONALES
alteradas por un único evento estresante

Un estudio desarrollado por investigadores del Instituto Universitario de Biotecnología y Biomedicina (BIOTECMED) de la Universitat de València (UV), el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental de Salud Mental (CIBERSAM) y la Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunitat Valenciana (INCLIVA), revela que un único evento muy estresante puede alterar a largo plazo las neuronas inhibidoras (un tipo de célula nerviosa con un papel muy importante en la regulación del funcionamiento de los circuitos neuronales) de la amígdala cerebral.

Publicada en la revista *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, la investigación ha analizado por primera vez en ratones los efectos a largo plazo de un episodio de estrés intenso sobre la amígdala cerebral, una estructura situada en la parte interna del cerebro que se encarga de la formación y almacenamiento de memorias asociadas a sucesos emocionales.

Juan Nácher, catedrático de Biología Celular de la UV y coordinador del estudio, explica: «El estudio de estos efectos es muy interesante porque existe amplia evidencia sobre el papel destacado del complejo basolateral de la amígdala en la adquisición del condicionamiento del miedo y la respuesta al estrés». El también investigador del CIBERSAM añade que la amígdala basolateral «juega un papel crítico en los trastornos psiquiátricos y es extremadamente sensible al estrés».

DESCUBREN UN ARN
que regula el tamaño del cerebro en las especies

Una pequeña molécula de ácido ribonucleico (ARN), denominada MIR3607, activada durante el desarrollo embrionario de los mamíferos con un cerebro muy grande, como el humano, y que permanece apagado en aquellos cerebros pequeños como el ratón, es clave en la evolución del cerebro de las distintas especies animales. Esta es la principal conclusión de un estudio publicado en la revista *Science Advances*, elaborado por el grupo de Neurogénesis y Expansión Cortical del Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

La principal función de este ARN es aumentar el número de células madre neurales para potenciar la formación de neuronas, explica el investigador Víctor Borrell, líder del grupo de investigación. Según las conclusiones de su estudio, la expresión de MIR3607 durante el desarrollo embrionario fue seleccionada por la evolución para potenciar en la mayoría de los mamíferos la expansión de la corteza cerebral, la parte más evolucionada del cerebro. Por el contrario, en roedores como el ratón, la pérdida de este microARN condujo a un cerebro pequeño y liso, a diferencia de la mayoría de los mamíferos, que evolucionaron hacia cerebros grandes y plegados.

Los investigadores explican que el ser humano tiene pocos genes exclusivos. La mayoría de genes humanos vienen de ancestros comunes con otras especies animales. Una pregunta fundamental aún por resolver era cómo la expresión de estos genes conservados durante la evolución que guían el desarrollo de la corteza cerebral se ha regulado de forma tan diferente en distintas especies.

La investigación, centrada en un gen que da lugar a un microRNA -denominado MIR3607, ha demostrado que, en especies con cerebros pequeños, como el ratón, la pérdida de la expresión, o «silenciamiento», de MIR3607 durante la evolución condujo a una dramática disminución del tamaño de su corteza cerebral, algo que, en última instancia, determina el tamaño del cerebro. Además, su corteza cerebral se volvió lisa, frente a la de la mayoría de los mamíferos, que ha ido aumentado su superficie mediante circunvoluciones y surcos, a modo de un relieve de picos y valles.

Los mecanismos genéticos que subyacen a esta pérdida secundaria en la evolución del cerebro de los roedores eran completamente desconocidos hasta ahora.

DESCUBREN UNA PROTEÍNA
que protege al cerebro de la enfermedad de Alzheimer

La proteína LRP3, prácticamente desconocida hasta ahora, disminuye los niveles de la proteína precursora amiloide y de beta amiloide, ambas implicadas en la formación de placas en el cerebro de las personas con Alzheimer. Esta es la conclusión principal del trabajo liderado por la investigadora del Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Inmaculada Cuchillo. La investigación se ha hecho con muestras de corteza frontal, procedentes de un banco de cerebros de personas de mediana edad sanas y con enfermedad de Alzheimer.

«Toda la investigación realizada hasta ahora sobre la enfermedad de Alzheimer ha sido muy útil, pero no se ha traducido en nuevos tratamientos. Hay que arriesgar, hay que abrir nuevas líneas de investigación para intentar llegar a terapias más efectivas», señala Cuchillo, miembro del grupo Mecanismos Moleculares Alterados en la Enfermedad de Alzheimer y Otras Demencias, que dirige el profesor de la UMH, Javier Sáez. La última investigación de este grupo ha permitido averiguar que una proteína denominada LRP3, poco conocida, controla los niveles de beta amiloide, la proteína que se acumula en el cerebro de las personas con Alzheimer formando las placas que caracterizan a esta enfermedad. Los detalles de la investigación se han publicado en la revista *Alzheimer's Research & Therapy*.

Inmaculada Cuchillo precisa que «cuando estudiamos la función de LRP3, de la que apenas se conocía nada hasta ahora, descubrimos que influye mucho sobre los niveles de la proteína precursora de beta-amiloide (APP, por sus siglas en inglés). La APP recibe este nombre porque contiene una proteína muy pequeñita, la ß-amiloide, que es el principal componente de las placas que se encuentran en abundancia en el cerebro de las personas con Alzheimer. LRP3 sería un factor beneficioso y como es capaz de controlar los niveles de APP y de ß-amiloide, podría ser una nueva diana terapéutica y una vía hasta ahora inexplorada de investigación en Alzheimer».

La investigación, que se ha llevado a cabo con muestras humanas de corteza frontal procedentes del Banco de tejidos del Instituto de Neuropatología del Hospital Universitario de Bellvitge, analizó la expresión de LRP3 en personas de mediana edad sanas y con enfermedad de Alzheimer.

Con la identificación de la función presumiblemente neuroprotectora de LRP3, se abre una nueva vía de investigación hasta ahora desconocida que puede llevar al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas más efectivas para lograr modificar o frenar el curso de la enfermedad de Alzheimer, un importante objetivo hasta ahora no alcanzado.

FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS
que aumentan el riesgo de deterioro cognitivo

Investigadores de la Universidad CEU Cardenal Herrera (CEU UCH), del Instituto de Biomedicina del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y del Instituto de Investigación Sanitaria IIS-La Fe, pertenecientes a la Cátedra DeCo MICOF-CEU para el estudio del deterioro cognitivo, han elaborado una nueva escala de fármacos con actividad anticolinérgica que afecta al deterioro cognitivo.

La nueva escala actualiza y amplía hasta 217 los medicamentos anticolinérgicos (129 más que los incluidos en la escala más amplia de las siete analizadas por el equipo investigador). Analgésicos opioides, benzodiacepinas o antidepresivos, entre otros fármacos, se han clasificado según su carga alta, media o baja de acción anticolinérgica. De este modo, los facultativos pueden identificar de forma personalizada la carga anticolinérgica que acumula un paciente polimedicado en sus tratamientos para distintas patologías, reemplazando los fármacos con mayor carga por otros más seguros.

La nueva escala también permitiría evitar la prescripción de estos fármacos a personas con algún tipo de demencia ya diagnosticada. La investigación es destacada en la portada de *Journal of Personalized Medicine*.

Según destacada la catedrática de Farmacología de la CEU UCH y directora de la Cátedra DeCo, Lucrecia Moreno, «el aumento de la esperanza de vida ha incrementado el uso de fármacos para tratar enfermedades crónicas, cuyos efectos en el deterioro cognitivo comienzan a ser evidenciados, como es el caso de los fármacos con efectos anticolinérgicos. En España, el 27 % de la población está polimedicada, es decir, toma cinco o más fármacos cada día, algo que es más frecuente a mayor edad. Por eso es importante determinar, de forma personalizada, la carga anticolinérgica que acumula la medicación que toma un paciente, para detectar aquellos tratamientos que puedan reemplazarse por otros sin estos efectos que agravan el deterioro cognitivo».

Los investigadores del estudio sobre el papel de la proteína Rnd3 en las enfermedades neurodegenerativas: Enric Poch, Begoña Ballester, Ignacio Pérez Roger, Amalia Solana y Joseph Escrivá.

LA PROTEÍNA RND3
en las enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por una pérdida gradual de la función neuronal. En algunas de estas enfermedades, como el Alzheimer, el Parkinson o la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), se produce la acumulación de componentes celulares defectuosos, así como una pérdida de la función mitocondrial que provoca la degeneración neuronal.

En relación con estos procesos, investigadores de la Universidad CEU Cardenal Herrera (CEU UCH) de Valencia, en colaboración con científicos de las universidades de Utrecht, Granada y València, han analizado la implicación de la proteína Rnd3 y su papel en ellos. Sus resultados se han publicado en la revista científica *Frontiers in Cell and Developmental Biology*.

Según destaca el investigador principal del estudio, Enric Poch, profesor de Bioquímica de la CEU UCH, «ya en otros trabajos habíamos detectado niveles altos de expresión de Rnd3 en las fases posnatales de desarrollo del sistema nervioso central. Pero estos niveles se van reduciendo en la edad adulta, lo que sugiere un papel relevante de esta proteína en el desarrollo del sistema nervioso central. Por otro lado, en un modelo de ratón modificado genéticamente que no expresa Rnd3, observamos graves alteraciones motoras y retrasos en el desarrollo neuronal, lo que confirma su papel clave en el neurodesarrollo. Ahora, nuestros estudios van dirigidos a entender los mecanismos celulares y moleculares que hay detrás de estas alteraciones».

Enric Poch y su equipo han analizado el papel de Rnd3 en la autofagia y en la función mitocondrial en células procedentes de ratones genéticamente modificados, así como en cerebros de estos mismos ratones. Los resultados muestran como Rnd3 está implicada en la regulación de la homeostasis mitocondrial y que su ausencia produce un deterioro en el metabolismo mitocondrial que podría estar relacionado con algunos de los síntomas neurológicos que presentan los ratones con deficiencia de esta proteína.

ALTERACIONES NEURONALES
y del comportamiento causadas por la falta de MECP2

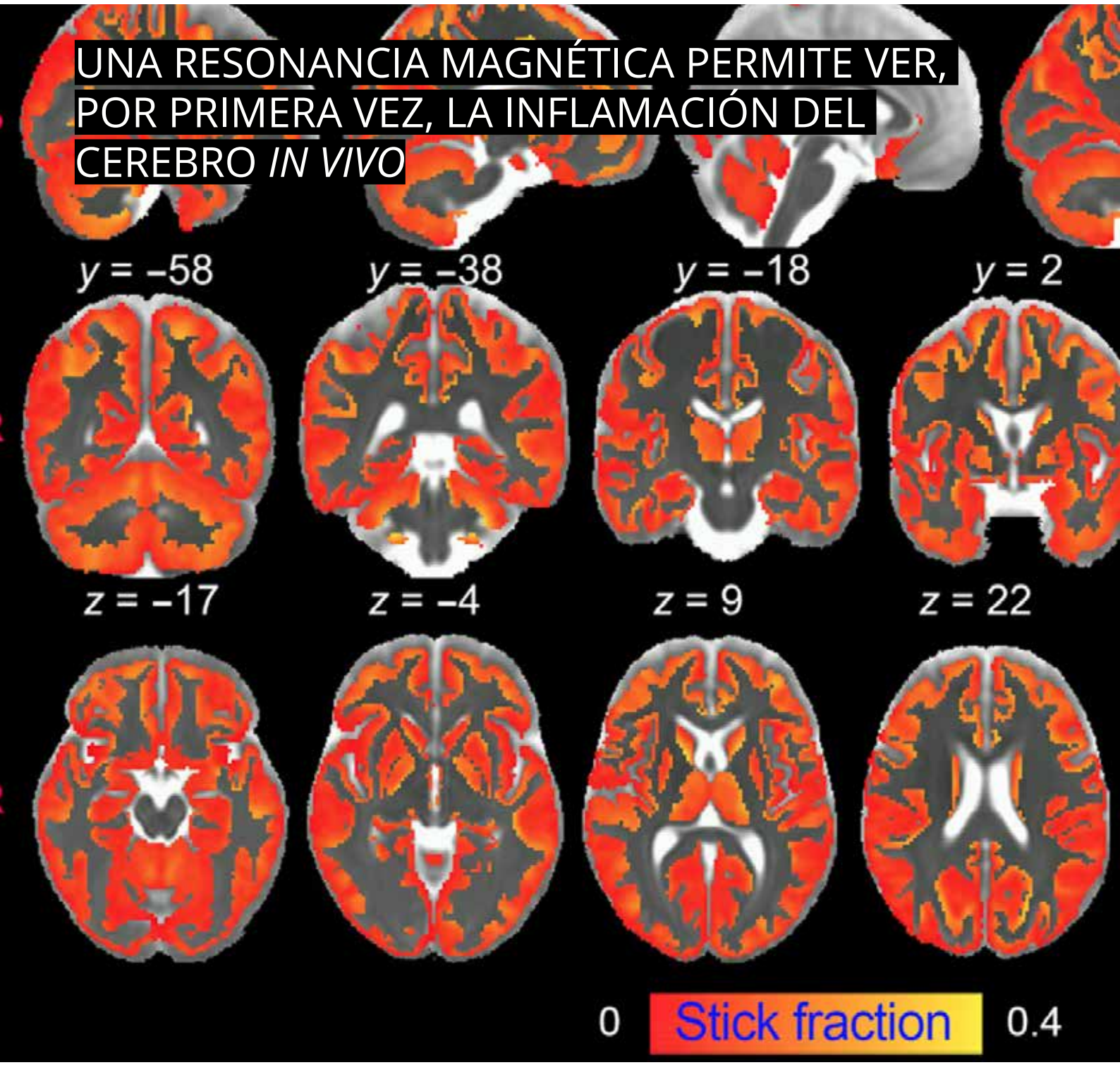
Un equipo de investigación de la Universitat de València (UV) ha analizado en ratones macho la interacción del estrés durante la primera infancia con la deficiencia del gen MECP2, para conocer las consecuencias de ambos factores sobre el comportamiento y la función neural durante la adolescencia. El trabajo –en el que también participan las universidades de Coímbra y Magdeburgo– se ha publicado en la revista *Frontiers in Behavioral Neuroscience* y observa algunos efectos en machos que no se habían estudiado en hembras, como el estrés temprano puede incrementar algunos síntomas motores y déficits de maduración neuronal.

Las mutaciones del gen MECP2 son la principal causa del síndrome de Rett, una enfermedad rara que afecta al desarrollo neurológico, principalmente en niñas, y que provoca discapacidad motora e intelectual, pérdida del habla y epilepsia, entre otros síntomas. Por otra parte, el síndrome de duplicación de MECP2, que causa autismo y discapacidad intelectual, es una enfermedad rara que afecta fundamentalmente al sexo masculino. Una enfermedad se cataloga como rara cuando afecta a menos de 5 de cada 10.000 habitantes.

«Hemos visto que la exposición a condiciones estresantes durante la infancia tiene efectos observables a largo plazo, durante la adolescencia, de los ratones deficientes para este gen. Hemos encontrado algunos efectos diferentes a los previamente detectados en hembras, y otros que no habíamos estudiado, como que el estrés temprano empeora los déficits de maduración neural que presentan estos ratones. Esta investigación evidencia que MECP2 tiene un papel clave durante el desarrollo neural y que es necesario estudiar con más detalle las interacciones que tiene con el ambiente, tanto a corto como a largo plazo», ha destacado Jose Vicente Torres, primer firmante del artículo e integrante de la Unidad Mixta de Investigación en Neuroanatomía Funcional de la UV. En la investigación, participan también Elena Martínez, Carlos Blanco, Enrique Lanuza y Carmen Agustín, de la misma unidad, y Anabel Forte (Departamento de Estadística e Investigación Operativa).

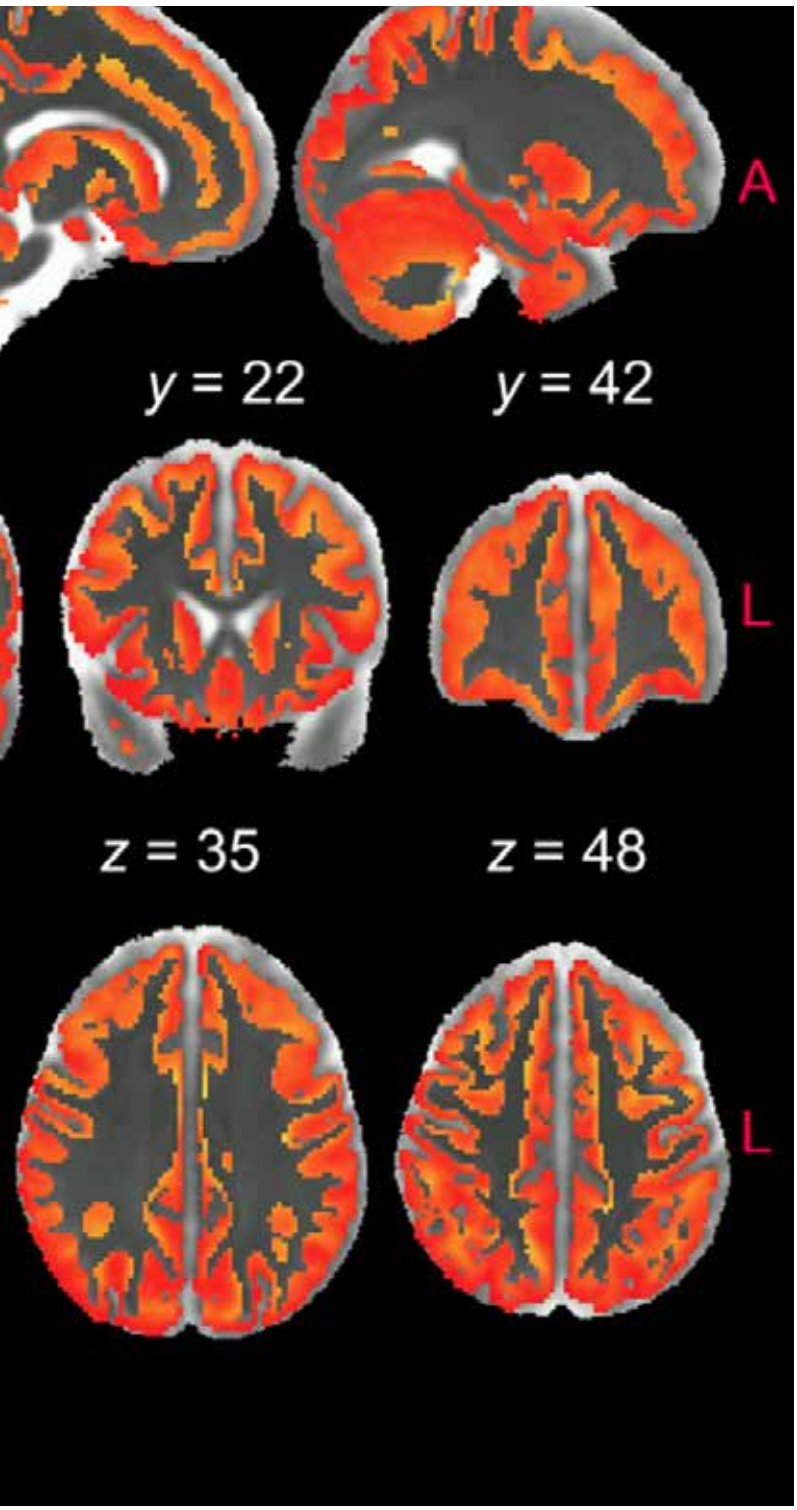
Carmen Agustín, profesora que ha liderado el estudio, explica que este trabajo es continuación de otra investigación que trató las consecuencias de manipulaciones tempranas en ratones hembra deficientes en MECP2, y que tenía el objetivo de profundizar en los factores que contribuyen a las alteraciones en la ansiedad que sufren las niñas y las mujeres con síndrome de Rett para encontrar nuevas dianas terapéuticas que mejoraran los síntomas.

La intensidad del color (del amarillo al naranja) indica el nivel de inflamación.



UNA RESONANCIA MAGNÉTICA PERMITE VER, POR PRIMERA VEZ, LA INFLAMACIÓN DEL CEREBRO *IN VIVO*

Una investigación conjunta de Silvia de Santis y Santiago Canals, científicos del Instituto de Neurociencias de Alicante, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha permitido visualizar. por primera vez y con gran detalle. la inflamación cerebral utilizando resonancia magnética ponderada por difusión. Esta destallada radiografía de la inflamación no puede obtenerse con una resonancia magnética convencional, sino que requiere secuencias de adquisición de datos y modelos matemáticos especiales. Una vez desarrollado el método, los investigadores han podido cuantificar las alteraciones en la morfología de las diferentes poblaciones de células implicadas en el proceso inflamatorio cerebral. Este avance, que aparece publicado en *Science Advances*, podría llegar a ser clave para cambiar el rumbo del estudio y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis múltiple.



La investigación, cuya primera autora es Raquel García-Hernández, demuestra que la resonancia magnética ponderada por difusión puede detectar de forma no invasiva y diferenciada la activación de la microglía y los astrocitos, dos tipos de células del cerebro que están en la base de la neuroinflamación y su progresión. Enfermedades cerebrales degenerativas como el Alzheimer y otras demencias, como el Parkinson o la esclerosis múltiple, son un problema acuciante y difícil de abordar. La activación sostenida de dos tipos de células del cerebro, la microglía y los astrocitos, conduce a una inflamación crónica en el cerebro que es una de las causas de la neurodegeneración y contribuye a su progresión.

Sin embargo, hay una carencia de enfoques no invasivos capaces de caracterizar específicamente la inflamación cerebral *in vivo*. El estándar de oro actual es la tomografía por emisión de positrones (PET), pero es difícil de generalizar y está asociada a exposición a la radiación ionizante, por lo que su uso está limitado en poblaciones vulnerables y en estudios longitudinales, que requieren el uso de PET de manera repetida durante un período de años, como es el caso de las enfermedades neurodegenerativas.

Otro inconveniente del PET es su baja resolución espacial, que la hace inadecuada para obtener imágenes de estructuras pequeñas, con el inconveniente añadido de que los radiotrazadores específicos de la inflamación se expresan en múltiples tipos de células (microglía, astrocitos y endotelio), lo que impide diferenciarlas.

Frente a estos inconvenientes, la resonancia magnética ponderada por difusión tiene la capacidad única de obtener imágenes de la microestructura cerebral *in vivo* de forma no invasiva y con alta resolución, ya que captura el movimiento aleatorio de las moléculas de agua en el parénquima cerebral para generar contraste en las imágenes de resonancia magnética. En este estudio, los investigadores han desarrollado una estrategia innovadora que permite obtener imágenes de la activación de la microglía y de los astrocitos en la materia gris del cerebro mediante resonancia magnética ponderada por difusión (dw-MRI).

«Es la primera vez que se demuestra que la señal de este tipo de resonancia magnética (dw-MRI) puede detectar la activación microglial y astrocitaria, con huellas específicas para cada población de células. Esta estrategia que hemos utilizado refleja los cambios morfológicos validados *post mortem* por inmunohistoquímica cuantitativa», señalan los investigadores.

También han demostrado que esta técnica es sensible y específica para detectar la inflamación con y sin neurodegeneración, por lo que ambas condiciones pueden ser diferenciadas.

Además, permite discriminar entre la inflamación y la desmielinización característica de la esclerosis múltiple. Este trabajo ha logrado demostrar el valor traslacional del enfoque utilizado en una cohorte de humanos sanos a alta resolución, en la que han realizado un análisis de reproducibilidad.

INACTIVAR UNA REGIÓN CEREBRAL **DISMINUYE LA AGRESIVIDAD**

de las hembras lactantes de ratón

Universitat de València (UV) y Universitat Jaume I de Castelló (UJI)

Un equipo de investigación de la UV y la UJI ha logrado demostrar que si se inactiva en ratones la amígdala medial –una parte del cerebro que detecta las feromonas y participa en el comportamiento social–, las hembras lactantes no son más agresivas la segunda vez que deben enfrentarse a un macho, como sí ocurre en hembras no manipuladas. La técnica utilizada, llamada quimiogenética, permite inactivar de forma reversible regiones cerebrales específicas.

Esta investigación es un paso más para comprender los circuitos cerebrales que controlan las respuestas agresivas, especialmente aquellas incrementadas y que pueden darse en otros comportamientos violentos. El trabajo se ha publicado en la revista *Communications Biology*, del grupo *Nature*.

El comportamiento de agresión maternal es un comportamiento que presentan muchas madres mamíferas para defender a sus crías en los primeros días de vida, no sólo de predadores sino de machos de la propia especie, que pueden ser infanticidas.

En este estudio, como explica Carmen Agustín, investigadora del Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física de la UV, «se demuestra que las madres ratonas se vuelven más y más agresivas contra machos extraños cuando se ponen en las jaulas en días consecutivos, y los atacan durante más tiempo a medida que tienen más experiencia, lo que en inglés se llama *escalated aggression*».

En un trabajo previo, el equipo ya demostró que la agresión maternal contra machos depende de que las hembras detecten una feromona masculina que se encuentra en la orina de los machos adultos, llamada darcina.

Las feromonas son sustancias químicas que los animales generan y esparcen en el ambiente, lo que induce determinados comportamientos o reacciones fisiológicas en otros individuos de la misma especie. Entre otros, pueden provocar comportamientos como la atracción, el asco o la agresión.

El equipo investigador explica que, en previos trabajos, ya habían demostrado que hembras vírgenes que acompañan a las madres y sus crías ayudan a las madres a cuidarlas. Es decir, presentan comportamiento maternal, pero no desarrollan agresión, ni siquiera, como muestran en el trabajo publicado, con la repetida experiencia con machos. Por tanto, mientras que el cuidado maternal se puede desarrollar sólo por contacto con las crías, la agresión maternal necesitaría los cambios hormonales del embarazo y la lactancia,175.

En la investigación, han participado también la investigadora María Abellán como primera firmante del trabajo y el catedrático Enrique Lanuza, del Departamento de Biología Celular; y Fernando Martínez, investigador de la Unidad Mixta de Investigación de Neuroanatomía Funcional de la Unidad Predepartamental de Medicina de la UJI.

De izquierda a derecha: Enrique Lanuza, Carmen Agustín y Maria Abellán.

Fernando Martínez.

José Manuel prueba el exoesqueleto movido por la mente en el Hospital de Parapléjicos de Toledo.

UNA INTERFAZ CEREBRAL
ayuda a caminar a personas con lesión medular

Investigadores de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche y del Hospital Nacional de Parapléjicos (HNP), centro perteneciente al Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM), han llevado a cabo desde 2019 un proyecto en el que se han desarrollado interfaces cerebrales para controlar un exoesqueleto robótico que ayude a caminar a personas con problemas en su marcha como consecuencia de una lesión medular incompleta.

En este proyecto, cuyo director es el catedrático de la UMH, José María Azorín, se ha desarrollado una interfaz que registra la actividad cerebral mediante electrodos no invasivos y procesa esta información para determinar si la persona está imaginando que camina.

En el estudio, han participado, también, investigadores de la Universidad Politécnica de Cartagena y del Hospital Universitario Central de Asturias.

Según el equipo investigador, cuando se detecta que la persona está pensando en caminar, se envía una orden al exoesqueleto para que se mueva y, de esta forma, le permite caminar. Frente a otras alternativas para controlar este tipo de dispositivos robóticos como, por ejemplo, utilizar mandos que deben ser accionados por la propia persona, el control del exoesqueleto, únicamente a partir de la actividad cerebral, imita lo que ocurre de forma natural en el proceso de caminar, al mismo tiempo que implica una mayor atención de la persona en la marcha, lo que puede favorecer el proceso de rehabilitación.

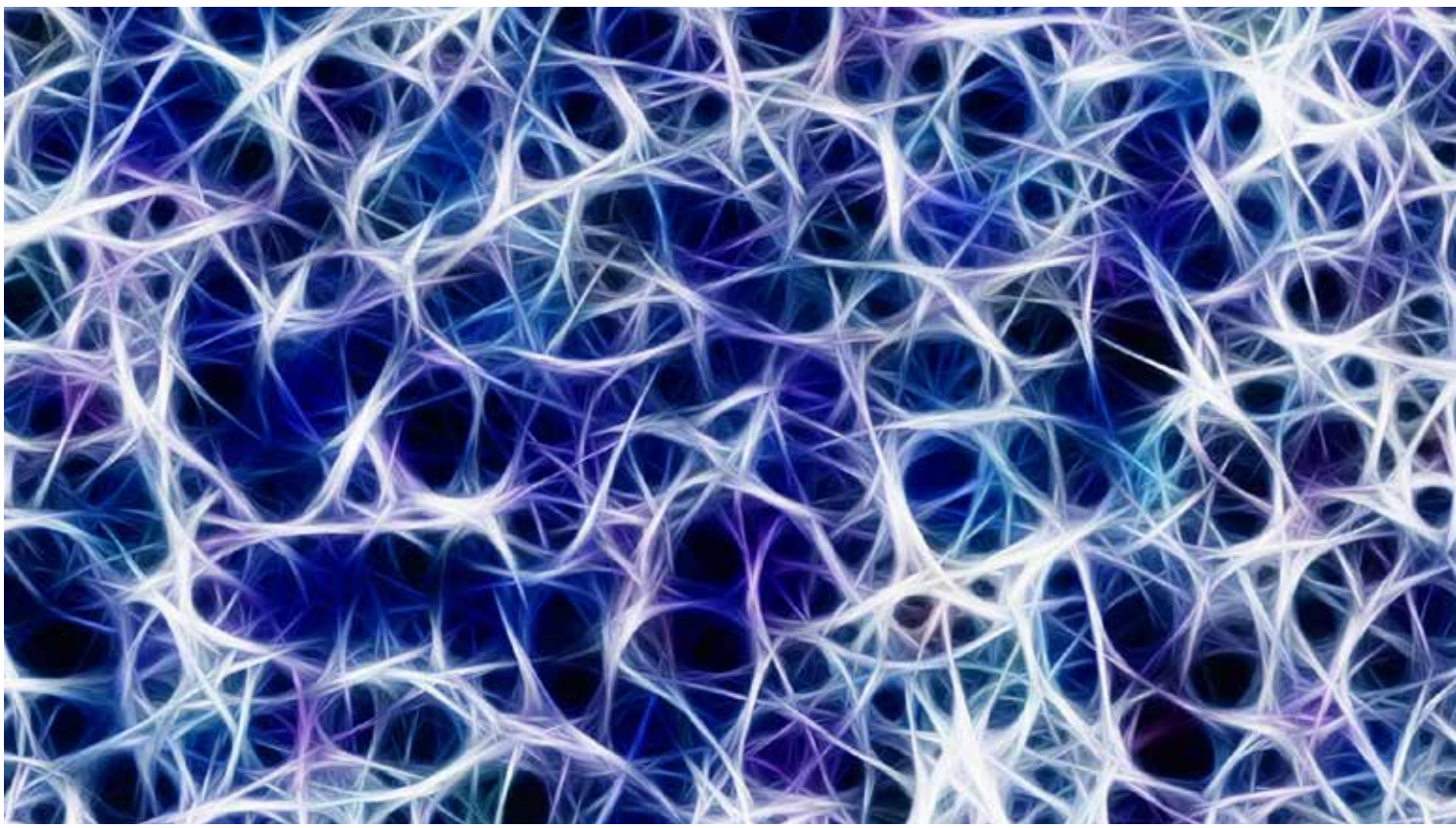
PROTEÍNAS REGULADORAS
fundamentales en la formación de los circuitos neuronales

Cómo se guían los axones hasta su destino final es una de las líneas de investigación más relevantes de la neurociencia moderna. Un estudio liderado por los investigadores del Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Eloísa Herrera y Ángel Barco, ha identificado varias docenas de nuevos reguladores implicados en la guía de los axones neuronales para alcanzar las neuronas con las que deben conectarse. Este proceso es clave en el desarrollo del sistema nervioso para la formación de los circuitos o redes neuronales. El hallazgo podría contribuir al diseño de nuevas investigaciones que aborden cómo «recablear» los circuitos neuronales dañados.

El trabajo, cuya primera autora es la investigadora Marta Fernández, se ha publicado en *Advanced Science*, y ha recibido financiación de la Convocatoria CaixaResearch de Investigación en Salud, de Fundación 'la Caixa', entre otras entidades.

Para el perfecto desarrollo y funcionamiento del cerebro adulto es esencial que los axones de los distintos tipos de neuronas que integran el sistema nervioso crezcan y se dirijan hacia los lugares en los que establecerán sinapsis con otras neuronas. Hasta ahora, la mayoría de las moléculas que se sabía que participaban en este proceso eran proteínas de señalización que indican a los axones por dónde pueden navegar en el cerebro en desarrollo y por dónde no, o cuándo deben girar en su camino para conectarse con otras neuronas. Sin embargo, apenas se habían identificado factores de transcripción directamente implicados en la regulación de estas moléculas de señalización que marcan la trayectoria de los axones hasta su destino final.

Ahora, los investigadores del Instituto de Neurociencias han ampliado el número de moléculas reguladoras implicadas en este proceso, analizando dos subpoblaciones de células de la retina, denominadas ganglionares, que, aunque tienen funciones equivalentes en el procesamiento de la información visual difieren en la trayectoria de sus axones en su viaje hacia estructuras del cerebro como el tálamo o el colículo superior. Gracias a esas distintas trayectorias, el cerebro puede procesar las imágenes recibidas de cada ojo y generar la visión en 3 dimensiones, también denominada estereoscópica.



LOS BUENOS LÍDERES ESTÁN MÁS DISPUESTOS A AYUDAR

Una investigación dirigida por Cristina Márquez, científica del Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha concluido que los buenos líderes están más dispuestos a ayudar. El trabajo, llevado a cabo en ratas y publicado en *Current Biology*, indica que la jerarquía social es un modulador clave de las conductas prosociales, comportamientos que benefician a los demás, mientras que el género o el grado de familiaridad son factores que no afectan.

Los comportamientos prosociales no son exclusivos de los humanos, sino que se conservan en diferentes especies, incluidas las ratas, dada su importancia para la supervivencia. Estos comportamientos altruistas favorecen el desarrollo de interacciones sociales positivas, como la cooperación, que sustentan el bienestar individual y grupal.

Hay varios factores que modulan los comportamientos prosociales, entre ellos, la familiaridad y el estatus social. En relación con este último, la adaptación flexible de la toma de decisiones en función de la jerarquía social puede ser una estrategia de supervivencia crucial. Sin embargo, se sabe poco sobre los correlatos conductuales que promueven las elecciones en beneficio de otros miembros de la comunidad. «Es especialmente llama-

tivo que las conductas altruistas por parte de los individuos que ocupan los puestos más altos en la jerarquía social o dominantes están impulsadas por sus subordinados, con su acercamiento a los líderes y el aumento de vocalizaciones positivas o afiliativas cuando preveían que estos iban a comportarse de forma egoísta», destaca la coordinadora del estudio, Cristina Márquez.

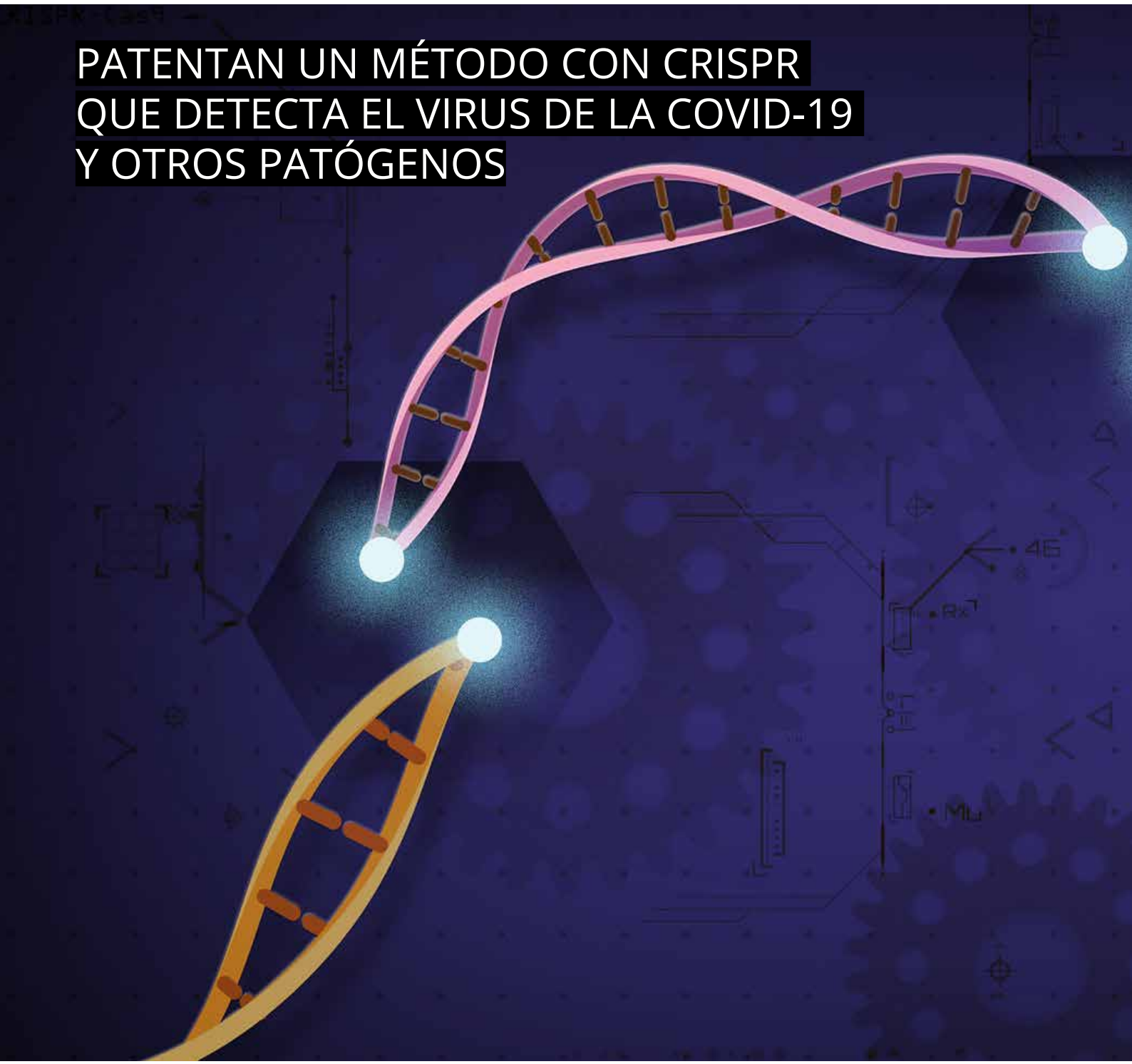
Este comportamiento de comunicación multimodal por parte de los animales sumisos indica sus necesidades, atrae la atención de los líderes y fomenta las conductas prosociales por parte de las ratas dominantes de forma más rápida. Además, los científicos han observado que el lenguaje corporal es un *feedback* fundamental que permite a los líderes conocer el efecto de sus acciones sobre sus subordinados.

Toma de decisiones sociales

El trabajo proporciona una mejor comprensión de la dinámica de comportamiento que influye en la selección de acciones por parte de los líderes tras la percepción de señales socialmente relevantes y para la toma de decisiones sociales. «Con este trabajo hemos evaluado cómo las ratas de laboratorio adaptan su decisión de ayudar o no ayudar en función del contexto social para identificar cómo los animales incorporan las acciones de los demás en la toma de decisiones sociales», explica Márquez.

Ilustración simbólica de la técnica de edición genética CRISPR. Foto: Ernesto del Águila.

PATENTAN UN MÉTODO CON CRISPR QUE DETECTA EL VIRUS DE LA COVID-19 Y OTROS PATÓGENOS



Un grupo de investigación del Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I²SysBio), centro mixto de la Universitat de València (UV) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha desarrollado un método para detectar virus como el SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, mediante la técnica de edición genética CRISPR. El sistema desarrollado aúna la rapidez de los tests de antígenos y la precisión de las PCR.

Su versatilidad permite detectar otro tipo de infecciones e incluso mutaciones y biomarcadores en humanos.

En concreto, este novedoso sistema permite la detección tanto de varias regiones del mismo virus como de diferentes tipos de coronavirus y reúne la rapidez en el diagnóstico de los tests de antígenos con la precisión de las técnicas PCR. La versatilidad de este método, que

permite detectar otros virus e incluso biomarcadores genéticos humanos, ha llevado a presentar una patente europea.

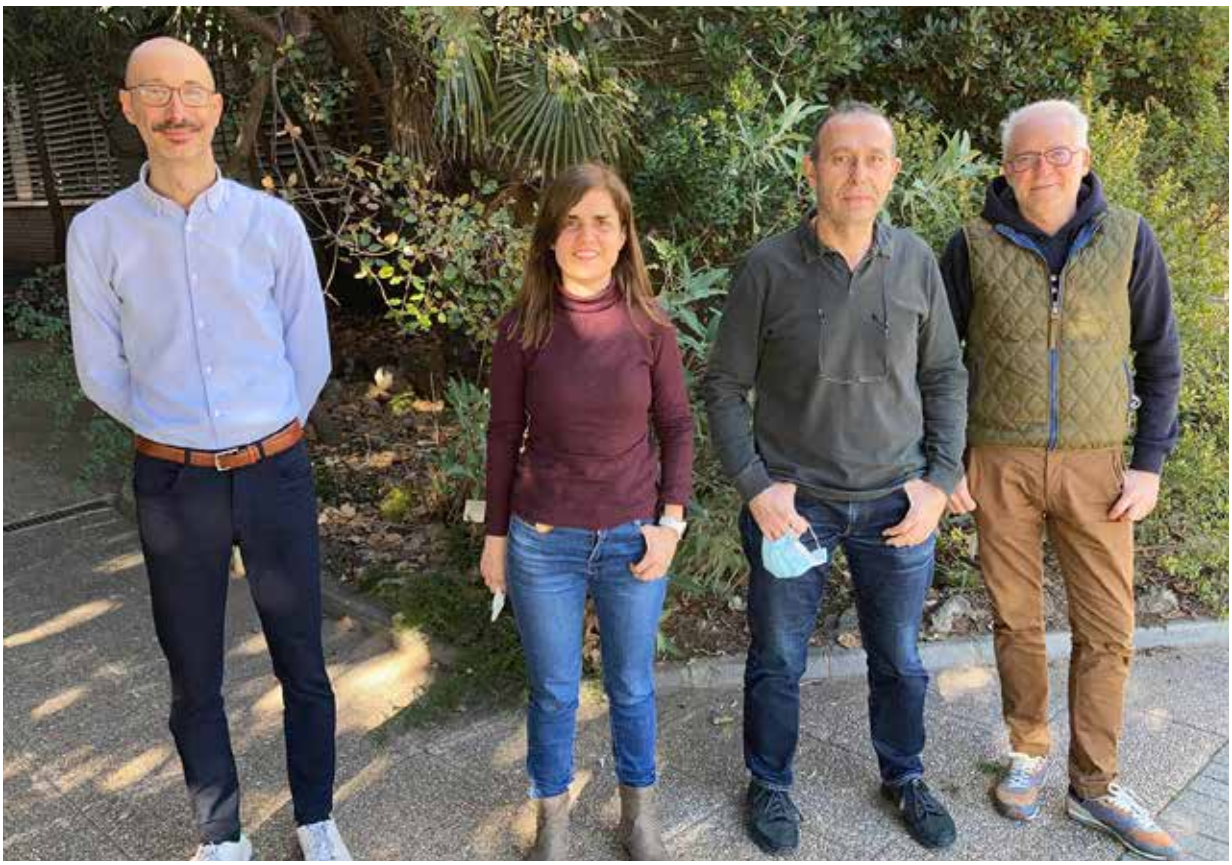
El sistema desarrollado en el I²SysBio por el grupo BioSystems Design, dirigido por el investigador Guillermo Rodrigo, es un nuevo método de detección de ácidos nucleicos basado en la Cas9, proteína que está revolucionando la biotecnología gracias a su asociación con la técnica CRISPR y a su papel de tijeras moleculares. CRISPR/Cas9 utiliza guías de ARN y la proteína Cas9 para dirigirse a zonas elegidas del ADN y cortarlas.

El equipo del I²SysBio ha comprobado el potencial de este método, reconocido con el Nobel de Química en 2020, para la detección de SARS-CoV-2 en muestras clínicas. CRISPR/Cas9 permite la detección multiplexada de diferentes secuencias: para cada una de ellas, puede diseñarse una secuencia guía y una molécula reportera específicas. Además, los sistemas CRISPR permiten discriminar con gran resolución secuencias genéticas (con la precisión de una PCR) y se pueden acoplar a métodos rápidos de amplificación isotérmica (con la rapidez de un test de antígenos).

Según Rosa Márquez-Costa, la investigadora predoctoral en el proyecto, «existen otras técnicas de detección con sistemas CRISPR, pero hacen uso de una actividad enzimática de corte inespecífica, lo que limita la detección multiplexada. Nuestro sistema no se basa en el corte de cadenas de ácidos nucleicos, sino en reconfiguraciones moleculares que se producen gracias a interacciones específicas, con lo cual se pueden detectar en una misma reacción diferentes secuencias».

Aunque el trabajo aplica el método a la detección de SARS-CoV-2, su enorme plasticidad, según el equipo, permitiría emplearlo para identificar otro tipo de infecciones con virus distintos, e incluso mutaciones o biomarcadores en el propio ser humano.

La UV y el CSIC han presentado conjuntamente una solicitud de patente europea para proteger este método. En su desarrollo, el equipo de investigación del I²SysBio ha contado con el apoyo de la Plataforma Temática Interdisciplinar PTI Salud Global (CSIC), de la Conferencia de Rectores de las Universidades Españolas (CRUE), del Banco Santander, de la Generalitat Valenciana y de los fondos Next Generation EU del Gobierno de España. Además, han elaborado un vídeo divulgativo con financiación de la Fundación General CSIC a través de su programa *Cuenta la Ciencia*.



De izquierda a derecha, Luis Martínez, Mª Jesús García-Murria, Manuel Sánchez e Ismael Mingarro.

LA MEMBRANA DEL SARS-CoV-2
estalla al contacto de algunos enjuagues bucales

Un estudio realizado por la Universitat de València (UV) y Dentaid Research Center permite visualizar, por primera vez, el estallido de la membrana del virus SARS-CoV-2 al entrar en contacto con el Cloruro de Cetilpiridinio (CPC), compuesto químico presente en algunos colutorios. El trabajo se ha publicado en *Journal of Oral Microbiology*.

Se ha demostrado que el virus del SARS-CoV-2 posee una fuerte afinidad por los tejidos bucales y se replica activamente en las glándulas salivales. La saliva de los individuos infectados posee normalmente una alta carga del virus. La reducción de la carga viral en la boca podría ser una estrategia para reducir su propagación. En este sentido, varios estudios han demostrado que algunos enjuagues bucales poseen la capacidad de inactivar algunos virus que son transmitidos por el aire, tales como el virus de la gripe, algunos coronavirus e incluso SARS-CoV-2.

Actualmente, numerosas sociedades odontológicas han recomendado el uso de enjuagues bucales con CPC para ayudar a disminuir el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 en la consulta dental. Ahora, el estudio firmado por un grupo de investigación del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UV, encabezado por el profesor Ismael Mingarro, y por los investigadores Manuel Bañó y Rubén León, de Dentaid Research Center, completa estas investigaciones y explica el mecanismo de la actividad antiviral de la molécula CPC. Los resultados demuestran que la acción antiviral del CPC se produce gracias a su capacidad para romper la membrana del SARS-CoV-2 y tendría como consecuencia que el virus disminuye su capacidad para infectar las células humanas.

Este trabajo explica el mecanismo por el cual el CPC puede degradar la membrana del SARS-CoV-2, y es importante porque sienta las bases para futuros experimentos en los que demostrar que el uso de colutorios es una estrategia complementaria para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas respiratorias transmitidas por virus como la gripe o la COVID-19.

INDICADOR BIOQUÍMICO
para monitorizar las vacunas frente a la COVID-19

Un equipo del Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en colaboración con investigadores del Centro Nacional de Biotecnología (CNB) del CSIC, demuestra que la detección de fragmentos o las proteínas completas ACE2 (enzima convertidora de la angiotensina 2), en el suero, sirve como un biomarcador que permitiría determinar la eficacia de las vacunas para la COVID-19. Esta estrategia podría ser útil también para otro tipo de terapias frente al virus.

La pandemia de la COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2, ha permitido que términos como PCR (del inglés, *Polymerase Chain Reaction*) o pruebas de antígeno se asocien al diagnóstico de esta enfermedad. Estas técnicas son medios eficaces de diagnóstico e incluso de auto-diagnóstico. Sin embargo, el catedrático del área de Bioquímica y Biología Molecular de la UMH, Javier Sáez, señala que son pocas las herramientas bioquímicas disponibles para realizar un seguimiento de la progresión de la enfermedad o monitorizar cómo los pacientes inmunizados mantienen las defensas frente a las distintas variantes de la COVID-19.

El grupo Mecanismos Moleculares Alterados en la Enfermedad de Alzheimer y Otras Demencias, liderado por Sáez, ha estado trabajando en estudios que permiten determinar que la proteína ACE2 es un biomarcador para la COVID-19. La proteína ACE2 se localiza en la membrana de las células y es, además, la vía de entrada del coronavirus SARS-CoV-2 para poder infectar las células. Durante este proceso, la proteína ACE2 se fragmenta y, previamente, el equipo del profesor Sáez demostró que la proteína ACE2 se encuentra en el plasma humano en su forma completa, y también en fragmentos, uno de los cuales aumenta sus niveles en las personas infectadas por el SARS-CoV-2.

Ahora, un nuevo estudio, en el que participan los investigadores Juan García y Mariano Esteban, del CNB-CSIC, y publicado en la revista *Frontiers in Immunology* determina, por un lado, que los cambios plasmáticos en la proteína ACE2 se deben, en primer lugar, a la fragmentación de la proteína de los tejidos por la entrada del coronavirus; pero, en casos severos, tras unos días, también aumenta la proteína completa, probablemente asociada a la inflamación masiva causada por la infección.

LA INMUNIDAD DE REBAÑO FRENTE A LA COVID-19 ES INALCANZABLE MEDIANTE VACUNACIÓN

Con cifras calculadas utilizando datos relacionados con la variable delta de la COVID-19, el umbral de la inmunidad de rebaño se establecería en un 90 % de población vacunada. Si se aplican los cálculos a la variable ómicron, más contagiosa, la cifra alcanzaría el 95 %, un dato que, teniendo en cuenta la población que no puede o no quiere vacunarse, resultaría inalcanzable. Estas son las conclusiones a las que ha llegado el estudio titulado *Advertencias sobre el umbral de inmunidad del rebaño COVID-19: el caso de España*, que ha sido publicado en la revista *Scientific Reports* firmado por un equipo interdisciplinar de investigadores de los departamentos de Matemática Aplicada y de Ecología y del Instituto Multidisciplinar de Estudio del Medio (IMEM) Ramón Margalef de la Universidad de Alicante (UA).

En el equipo investigador, liderado por David García, profesor del departamento de Matemática Aplicada de la UA, participan también César Bordehore, del departamento de Ecología y del IMEM Ramón Margalef; Eva S. Fonfría, del IMEM Ramón Margalef, e Isabel Vigo, también de Matemática Aplicada.

El estudio abarca un análisis detallado del umbral de inmunidad de rebaño de la variante ancestral de la COVID-19 -la dominante al principio de la pandemia, desde diferentes enfoques, y cuantifica la influencia de tres factores clave como son la fuente y la calidad de los datos, la evolución de la infectividad en el tiempo y la metodología para estimar la R0, que es un valor esencial en estos cálculos porque establece a cuántas personas contagiaría, en promedio, un infectado al principio de la pandemia, es decir, cuando no se toman medidas de prevención, no se realiza un uso preventivo de las mascarillas ni tampoco la población está advertida de la existencia de una enfermedad contagiosa que hiciese modificar su comportamiento.

Sobre el análisis detallado de la HIT (Umbral de Inmunidad de Rebaño, por sus siglas en inglés, *Herd Immunity Threshold*), el estudio permite estimar indirectamente un nuevo valor de R0 con las variantes dominantes actuales, como son la delta (cuando se realizó el estudio) y la ómicron (según estimaciones del equipo investigador posteriores a la publicación del estudio), lo que produce un aumento significativo del porcentaje. En el mismo sentido, la investigación revela que un factor muy influyente para la estimación de la HIT es la metodología para estimar R0, que puede producir diferencias de entre 20 y 30 puntos porcentuales para el mismo conjunto de datos a los que se aplica un modelo dinámico de cálculo. Ante esta situación, el estudio «toma el valor más alto, la denominada cota superior, para el Umbral de la Inmunidad de Rebaño, con el fin de conseguir la mayor fidelidad en los cálculos de pronóstico», detalla García.

En el caso analizado, los datos de contagios utilizados por los investigadores de la UA han sido estimados me-

El equipo interdisciplinar de la UA que ha publicado el estudio, con César Bordehore, Isabel Vigo, Enrique Morales y David García, de izquierda a derecha,

diante la metodología retrospectiva REMEDID (por las siglas en inglés de *Retrospective Methodology to Estimate Daily Infections from Deaths*). Esta metodología es capaz de estimar las infecciones diarias a partir del número de muertos, una cifra que ayuda a analizar y comprender la dinámica de la pandemia y a evaluar a diferentes escalas espaciales y temporales la eficiencia de las medidas adoptadas porque permite el cálculo de series temporales de infecciones diarias a partir de series temporales de muertes diarias.

Sobre los resultados que arroja el estudio, el investigador David García explica que «la inmunidad de rebaño estaba al 70 %, según se establecía comúnmente por fuentes oficiales desde el principio de la pandemia y cuando se inició la vacunación, pero, con las nuevas variantes, hemos estimado que la inmunidad de rebaño estaría sobre el 95 % con la variante ómicron».

«Este porcentaje del 95 % -prosigue García- es una cifra inalcanzable porque hay personas que no se pueden vacunar y personas que no quieren vacunarse, a lo que hay que hay que añadir que las vacunas no evitan la transmisión del virus, aunque sus consecuencias son menores». En este nuevo escenario, «se requiere un mayor porcentaje de vacunados para alcanzar la inmunidad de rebaño y se ha demostrado la eficacia de las vacunas para reducir drásticamente la mortalidad, por lo que es más necesario que nunca que toda la población que pueda, se vacune», insiste el investigador de la UA. Algunos de los datos de mayor relevancia se extraen cuando los cálculos del estudio de sitúan en las particularidades de la pandemia en España. Los resultados presentados son válidos para una población mezclada aleatoriamente con una dinámica de propagación similar a la de España en su conjunto. Sin embargo, incluso las regiones españolas muestran dinámicas diferentes entre sí, lo que puede dar lugar a valores de HIT específicos para cada región.

Ante esto, «hay que tener en cuenta, además, que ninguna de las tres vacunas administradas en España es capaz de prevenir completamente la transmisión del virus, por lo que, incluso con un 90 % de la población vacunada, probablemente no se alcanzará el HIT», comenta García, a lo que añade que «sin embargo, es cierto que el riesgo de infección se reduce significativamente para las personas vacunadas, lo que reduce directamente el R0». Además, en caso de infección, «también se reduce la transmisión del virus, lo que supone que, aunque la transmisión no se impida completamente con las vacunas, cuanto mayor sea la proporción de población vacunada, menor será el Umbral de Inmunidad de Rebaño», incide el investigador de la UA.

El investigador concluye que «las autoridades sanitarias deberían garantizar estrictamente una gestión adaptativa y proactiva de la nueva situación una vez alcanzada una teórica inmunidad del rebaño».

HIPÓTESIS SOBRE EL **ORIGEN DE LA HEPATITIS**

aguda grave en niños

Universidad CEU Cardenal Herrera (CEU UCH)

Investigadores de la CEU UCH de Valencia han publicado un artículo en *Journal of Clinical and Translational Hepatology* sobre el estado actual de la hepatitis aguda grave de origen desconocido en niños. Hasta el 17 de junio se han notificado 991 casos en 35 países de todo el mundo, 50 niños han necesitado trasplante de hígado y 28 han fallecido. «La coinfección por adenovirus y la variante Ómicron del SARS-CoV-2 es la causa más plausible hasta el momento, pero ninguna de las hipótesis sobre el origen de esta hepatitis se ha podido confirmar aún», destaca la catedrática de Microbiología de la CEU UCH, Teresa Pérez, autora del estudio junto a los investigadores Beatriz Suay y Antonio Tarín.

Reino Unido fue el primer país en alertar del nuevo tipo de hepatitis aguda grave infantil, cuando el 5 de abril comunicó los 10 primeros casos. Desde entonces, los investigadores de la CEU UCH destacan en su artículo que, en el conjunto de la Unión Europea (UE), se han detectado 449 casos en 21 países, en niños de entre 1 mes y 16 años.

Entre los casos registrados en la UE, el 76,6 % han sido niños mayores de 5 años, el 31,2 % ha requerido ingreso en UCI y el 8,4 % ha recibido trasplante hepático. Solamente se ha registrado un caso de muerte. En España, se han contabilizado 39 casos, con 1 ingreso en UCI.

Vacunas frente a la COVID-19, descartadas como causa

Según destacan los autores del estudio, «siguen sin conocerse las causas de esta hepatitis aguda grave en niños, que permanece bajo investigación activa en todo el mundo. Pero sí se han descartado como origen los virus de la hepatitis A-E y las vacunas frente a la COVID-19, ya que la mayoría de los niños son muy pequeños y no habían sido vacunados. En el caso de la UE, por ejemplo, el 85,9 % de los niños con esta hepatitis aguda grave no estaba vacunado frente a la COVID-19 175.

Una de las hipótesis que ha cobrado más fuerza en los estudios realizados hasta el momento es la respuesta anormal a la infección por adenovirus.

Según explica Teresa Pérez, «el adenovirus es un patógeno común en la infancia, que causa síntomas respiratorios o gastrointestinales leves. Una de las posibilidades de la progresión a una hepatitis aguda grave sería la falta de exposición a este virus entre los niños durante la pandemia, a causa de las medidas de aislamiento decretadas para contener el SARS-CoV-2. Pero una agudización de la infección por adenovirus también podría ser efecto de una infección previa con SARS-CoV-2 o por otro virus o de la coinfección».

Teresa Pérez, catedrática de Microbiología de la CEU UCH, advierte de que «ante una situación tan compleja como esta, hay que mantener la mente abierta a todas las explicaciones posibles».

Adenovirus y coinfección con SARS-CoV-2

Según el estudio, hay evidencias de que el SARS-CoV-2 persiste en el tracto gastrointestinal y se detecta durante más tiempo en niños que en adultos. «La liberación repetida de la glicoproteína S en el epitelio intestinal produciría la activación excesiva e incontrolada del sistema inmunitario, lo que potenciaría un síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) que conduce a una hepatitis aguda. Incluso un estudio sugiere que la exposición previa a la variante Omicron (B.1.1.529) puede estar asociada con un mayor riesgo de hepatitis grave en niños, lo que indica una necesidad crítica de estudios de cofactores». Los investigadores de la CEU UCH concluyen que la hipótesis más probable sobre el origen de la hepatitis aguda grave infantil sería la concatenación de dos circunstancias: la infección por SARS-CoV-2, con acumulación de virus en el intestino y salida de proteínas virales a la sangre por aumento de permeabilidad intestinal, y una infección por adenovirus que sensibiliza el sistema inmunitario y provoca una reacción exagerada con la subsiguiente inflamación del hígado.

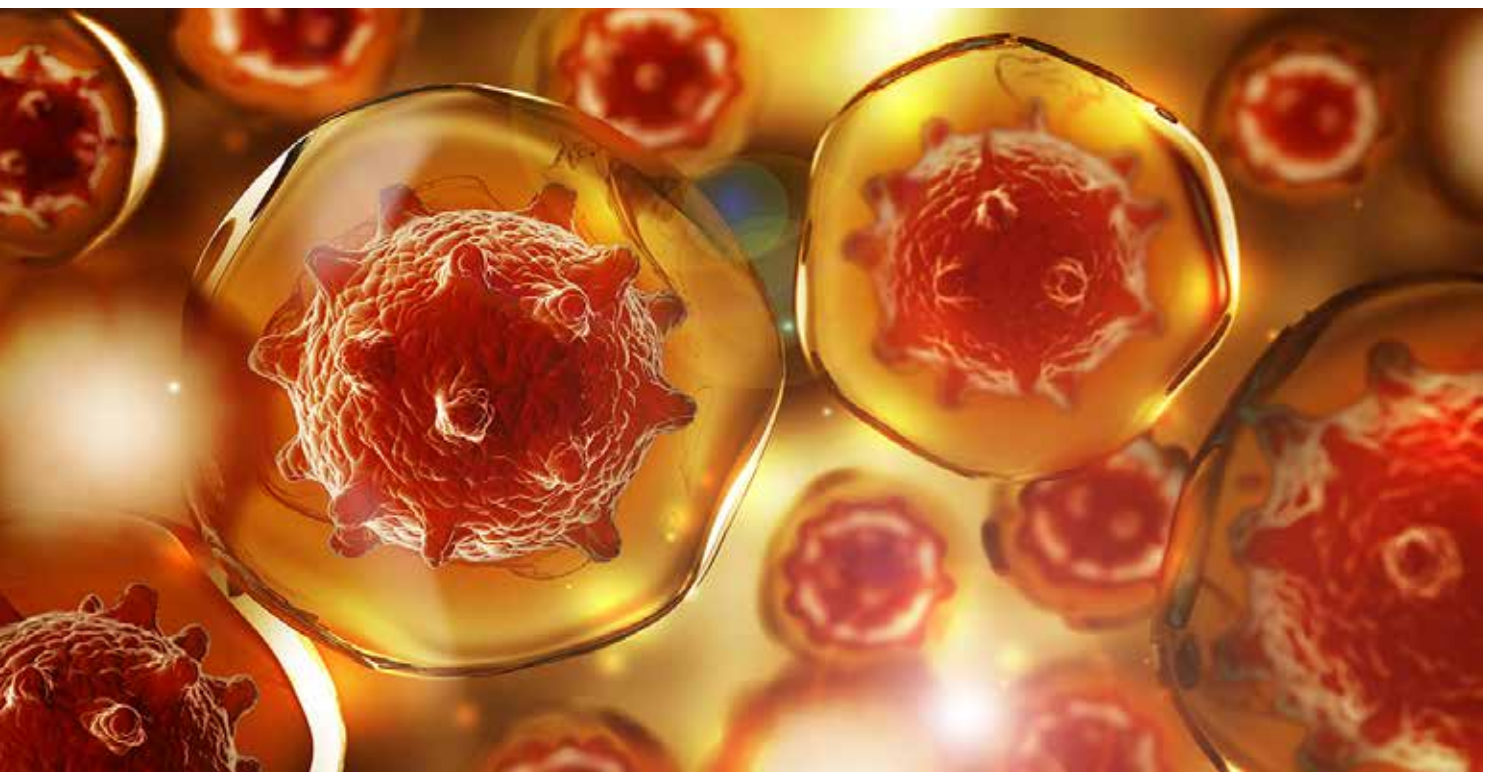
EL SISTEMA INMUNE
condiciona la evolución de los virus

Durante la pandemia de COVID-19, algunas personas se han infectado varias veces con el virus SARS-CoV-2, mientras que otras no lo han hecho nunca. La susceptibilidad a la infección ante un virus tiene unas bases genéticas, pero, en esta ocasión, la pregunta es si la evolución del virus depende también de la genética del hospedador. Esta es la cuestión que guía un trabajo realizado por I²SysBio, centro mixto de la Universitat de València (UV) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en colaboración con el Instituto Pasteur de París. Sus resultados sugieren que aquello que condiciona la diversidad viral y la evolución de los virus es el sistema inmunitario en su conjunto, y no únicamente las defensas específicas. El estudio se publica en la revista *Nature Ecology and Evolution*.

Para esta investigación, el equipo empleó un modelo experimental formado por la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*) y su patógeno natural, el virus C. Se elaboró un experimento sobre la evolución del virus, analizando la intensidad de los síntomas, la patogénesis y la variabilidad genética de los virus ya evolucionados. Se estudiaron, además, las fuerzas evolutivas –mutación, selección natural y azar– que rigen el proceso del virus C en cada genotipo de la mosca. «En primer lugar, hemos observado cómo el virus optimiza su capacidad de reproducirse e infectar al genotipo del huésped en el que evoluciona, dependiendo de los mecanismos de defensa de este y de su respuesta a la infección», explica Santiago Elena, que dirige el grupo de Virología Evolutiva y de Sistemas del I²SysBio. «Además, vimos que la adaptación rápida al huésped suponía una disminución de la severidad de los síntomas», continúa.

El equipo de investigación observó que la diversidad genética de los virus, así como las mutaciones que estos acumulaban en su genoma, dependían del genotipo preciso del huésped. «Globalmente, nuestros resultados indican que es el sistema inmunitario en su conjunto, y no los mecanismos de defensa específicos de cada caso, lo que determina la diversidad genética de los virus y su evolución», resume Santiago Elena.

Preguntado sobre las posibles consecuencias de estos resultados para los tratamientos antivirales, el científico coautor del artículo señala que «los fármacos antivirales actúan sobre el propio virus o sobre su interacción con las células, bloqueando su entrada, por ejemplo, y no sobre el sistema inmune. Nuestro complejo sistema inmune se estimula con infecciones naturales y, como es bien sabido, con las vacunas», concluye.



Para poder realizar el trasplante de microbiota, el equipo eliminó la microbiota del ratón mediante el uso de antibióticos.

REPLICAN NOROVIRUS

en ratones, para vacunas contra la gastroenteritis

Un equipo de investigación de la Universitat de València (UV) liderado por el profesor Jesús Rodríguez, del Departamento de Microbiología y Ecología, ha sido capaz de replicar norovirus humanos en ratones mediante la eliminación de microbiota intestinal con el uso de antibióticos. Esto permitirá avanzar en vacunas que frenen a uno de los virus responsables de la mayoría de casos de gastroenteritis aguda. Los resultados de la investigación han sido publicados en la revista *International Journal of Molecular Science*.

Los norovirus humanos son virus muy contagiosos que causan vómitos y diarrea. Son la principal causa de gastroenteritis aguda en personas de todas las edades en todo el mundo, y son el principal virus transmitido por alimentos contaminados. Los norovirus humanos producen importantes costes económicos a los sistemas de salud, son la principal causa de días de trabajo perdidos y causan la muerte de unas 100.000 personas al año, principalmente en países en vías de desarrollo.

Tal como explica Rodríguez, «hasta la fecha ha sido muy difícil desarrollar vacunas frente al virus y producir antivirales. La falta de un modelo de estudio en animal pequeño de laboratorio impedía replicar en ninguno». La investigación que lidera abre ahora una puerta al estudio y desarrollo de vacunas. «En nuestro grupo, hemos sido capaces de replicar el virus en ratones tras la eliminación de la microbiota intestinal con el uso de antibióticos», explica Jesús Rodríguez.

El trabajo ha permitido al equipo de investigación, además del conocimiento adquirido sobre el papel de miembros concretos de la microbiota y de los mediadores de la respuesta inmunológica en el proceso de infección por norovirus, haber establecido un modelo inmunocompetente de replicación de norovirus en ratón de laboratorio. «Este modelo podrá ser utilizado a partir de ahora por nosotros y otros grupos de investigación para el desarrollo de vacunas frente a norovirus humanos (que no existen hasta la fecha) y moléculas antivirales específicas», explica Rodríguez.

UNA CARACTERÍSTICA DE **LOS VIRUS LOS HACE MÁS**

propensos a saltar de animales a humanos

Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (UV-CSIC)

Los virus son los organismos más numerosos de la Tierra. Aunque se conocen miles, todavía existen millones por descubrir. Para entrar en el huésped que necesitan para vivir, los virus despliegan distintas estrategias. Tras analizar 12.000 asociaciones virus-huésped, un grupo de investigación del Instituto de Biología Integrativa de Sistemas, I²SysBio, centro mixto de la Universitat de València (UV) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha observado que los virus envueltos –aquellos que tienen una cubierta exterior lipídica– tienen mayor capacidad para infectar a múltiples especies y presentan mayor riesgo de saltar de animales a humanos.

El trabajo, que contradice a estudios anteriores, se publica en la revista *PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences)*.

Liderado por Rafael Sanjuán, investigador de la UV, el estudio indaga en las propiedades que hacen a un virus más o menos propenso a infectar nuevas especies y, en particular, de saltar desde los animales hasta los humanos. Para ello, el equipo del I²SysBio utilizó datos obtenidos por varios métodos incluida la metagenómica (una herramienta que detecta el material genético de virus en muestras ambientales) para estudiar 5149 virus y 1599 especies huéspedes, mediante el análisis de un total de 12.000 interacciones.

Envueltos para camuflarse o para unirse mejor

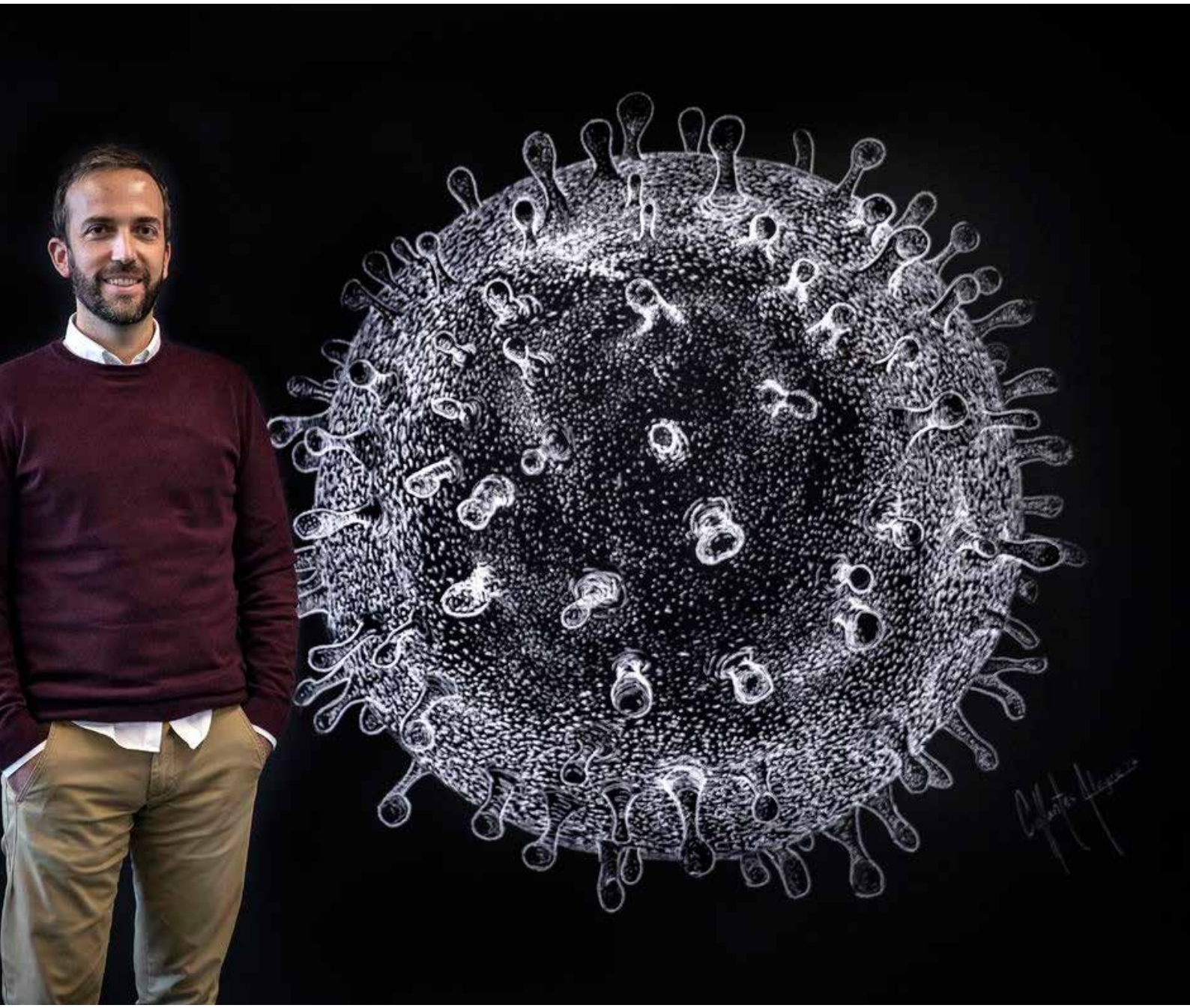
La envoltura lipídica que poseen algunos virus deriva de la superficie de las células a las que infecta, y les confiere a los virus mayor capacidad para penetrar en células de diferentes tipos, incluidas células de otras especies.

El estudio revela que los virus envueltos tienden a infectar a más especies huésped y tienen más probabilidades de infectar a los humanos que los virus sin envoltura, mientras que otros rasgos virales como la composición del genoma, la estructura, el tamaño o el compartimiento de replicación viral juegan un papel menor.

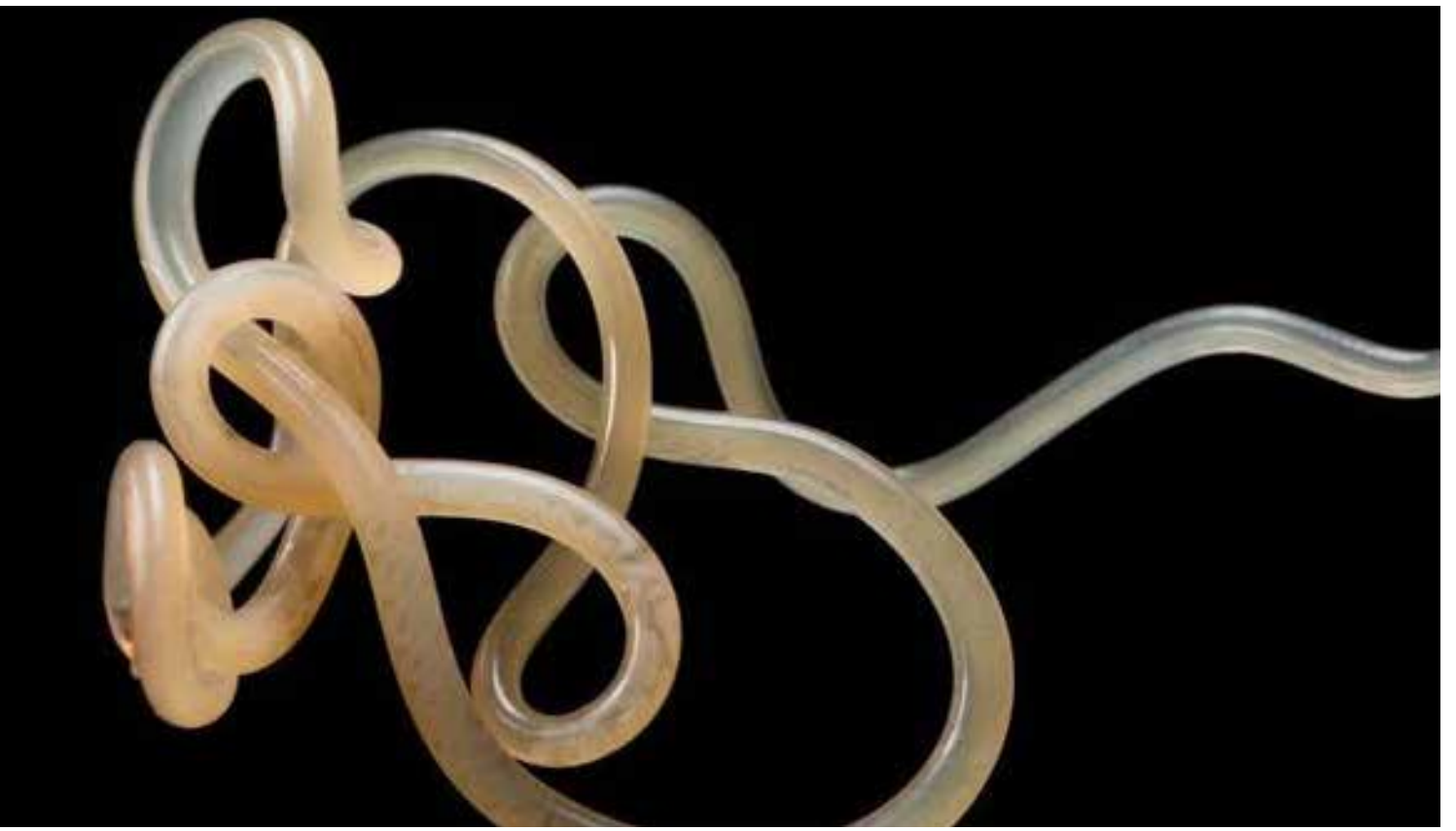
«Hemos podido analizar las propiedades virales asociadas al salto de hospedador, por una parte, y la infección en humanos, por otra, con mayor fiabilidad que la que tenían estudios previos», comenta Rafael Sanjuán, líder de una Advanced Grant del European Research Council (ERC). «Los resultados contrastan con la anterior idea de que las envolturas virales afectan poco o, incluso, reducen el riesgo zoonótico, lo cual debería ayudar a priorizar mejor los esfuerzos de prevención de brotes», añade.

Conocer qué tipo de virus es el más propenso a traspasar la barrera de especie puede ayudar a guiar los programas de vigilancia de nuevos virus, algo cuya importancia ha quedado proba-

El virólogo Rafael Sanjuán posa con un virus dibujado por su colega Mariano Collantes en el I²SysBio, en València. Foto: Mónica Torres para El País.



da con la irrupción de la epidemia provocada por el SARS-CoV-2. «No es casual que la gran mayoría de virus emergentes humanos como el VIH, los virus del Zika y el Ébola, el SARS-CoV-2 o la viruela del mono, entre otros, sean virus con envoltura. Esto sugiere que deberíamos priorizar la vigilancia de este tipo de virus», resume Sanjuán.



PARÁSITOS INTESTINALES
provocan diarrea o dolor abdominal en vulnerables

Personal investigador de la Universitat de València (UV) ha estudiado la presencia de enteroparásitos (parásitos del sistema digestivo) en una población vulnerable de la provincia de València. Sólo se tenía conocimiento de la presencia de estos organismos en población infantil valenciana por una publicación de hace quince años. El trabajo, publicado en *The Journal of Parasitology*, plantea medidas de prevención y planes de acción para eliminar la transmisión entre quienes sufren estas condiciones.

Las condiciones de exclusión social y pobreza son consideradas determinantes críticos que impactan en la salud de individuos y poblaciones por no tener acceso a atención médica de calidad, a una buena vivienda o a alimentos seguros, lo que aumenta su vulnerabilidad a las infecciones parasitarias.

Los principales perfiles de exclusión social son habitantes de barrios marginales y zonas rurales deprimidas, población infantil de familias pobres y desestructuradas, inmigrantes ilegales, personas refugiadas y solicitantes de asilo, mujeres inmigrantes solteras, población gitana y familias con niñas y niños cuyos adultos están desempleados o trabajan en condiciones precarias.

La investigación observa una mayor frecuencia de especies patógenas (66,4 %) que de especies no patógenas (33,5 %) en el intestino de la población estudiada, si bien sólo el 10,3 % de quienes tienen patógenos presentan síntomas como diarrea, vómitos o dolor abdominal. «El alto porcentaje de asintomáticos provoca que no se aplique el tratamiento correcto y, en consecuencia, aumente el riesgo de posibles nuevas transmisiones. La especie patógena detectada más prevalente es *Blastocystis* (17 %), asociada con el intestino irritable», explica Carla Muñoz, primera firmante del artículo e investigadora del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología de la Facultad de Farmacia de la UV.

En los individuos parasitados que viven en condiciones de mayor precariedad, la presencia de especies patógenas alcanzó el 20,6 % y el 17,5 % en aquellos que viven con mascotas.

En los grupos familiares, la infección se da entre todos sus miembros y muestra una transmisión parasitaria interpersonal ligada tanto a la privación material como a una falta de educación para la salud.

POSIBLES DIANAS TERAPÉUTICAS
para el virus de la fiebre hemorrágica de Lassa

La fiebre de Lassa es una enfermedad vírica hemorrágica aguda que no tiene tratamiento ni vacunas aprobadas para humanos y que se transmite por contacto con alimentos o utensilios domésticos contaminados con orina o heces de roedores.

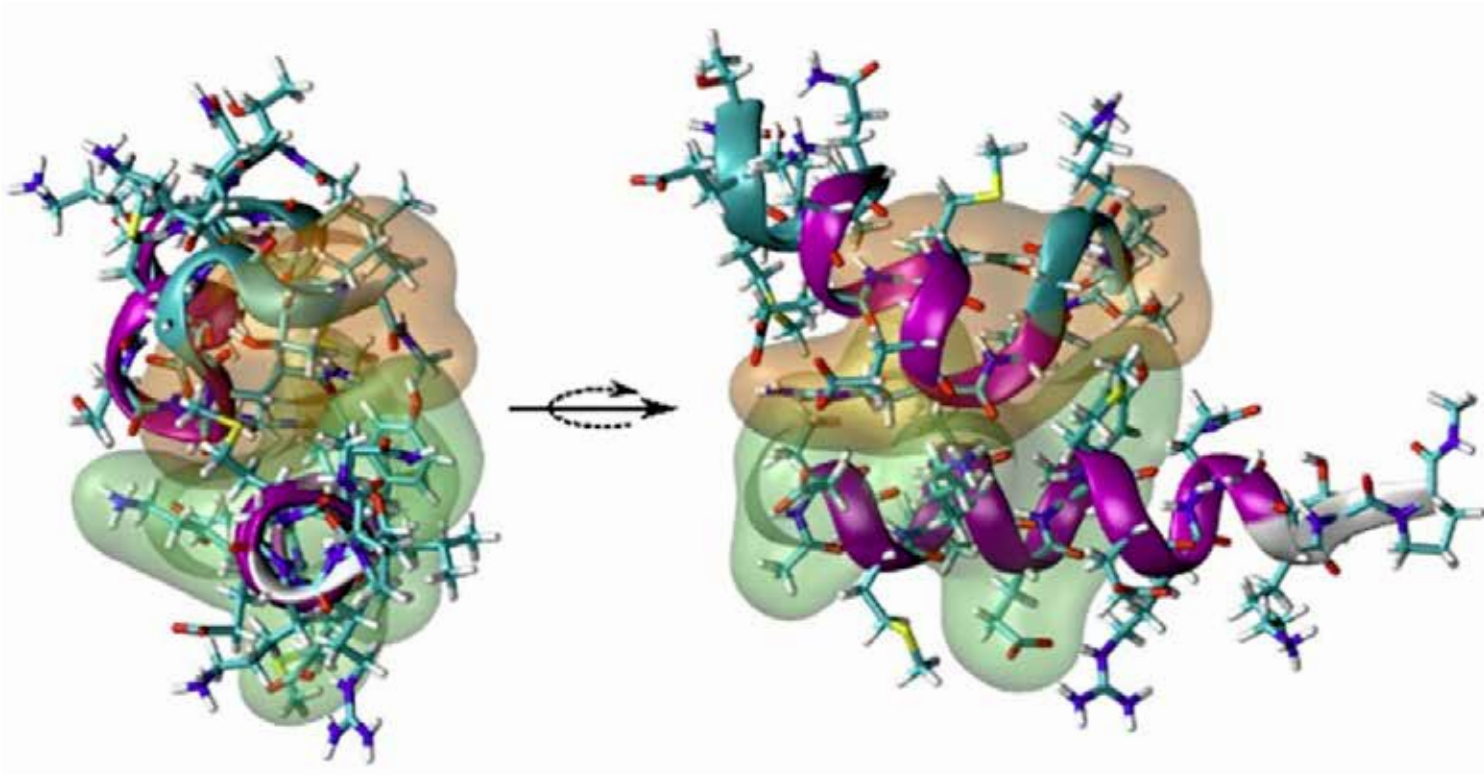
El catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, José Villalaín, ha realizado un análisis virtual del virus que produce esta enfermedad y ha comprobado que ciertas partes de su estructura serían buenas candidatas para el diseño de fármacos que eviten la infección. En África Occidental, se producen cada año entre 100.000 y 300.000 contagios de virus de Lassa.

Los virus no pueden multiplicarse por sí solos y necesitan infectar células de otro organismo para hacerlo. El virus de Lassa entra en las células huésped cuando las proteínas de su envuelta se unen a los receptores moleculares del endosoma y el virus completo es transportado al interior de la célula. En concreto, este anclaje se produce mediante los complejos de glicoproteínas de la superficie del virus. Estudiar este complejo y sus componentes es un paso previo para la creación de fármacos que eviten la infección y paren el ciclo vital del virus.

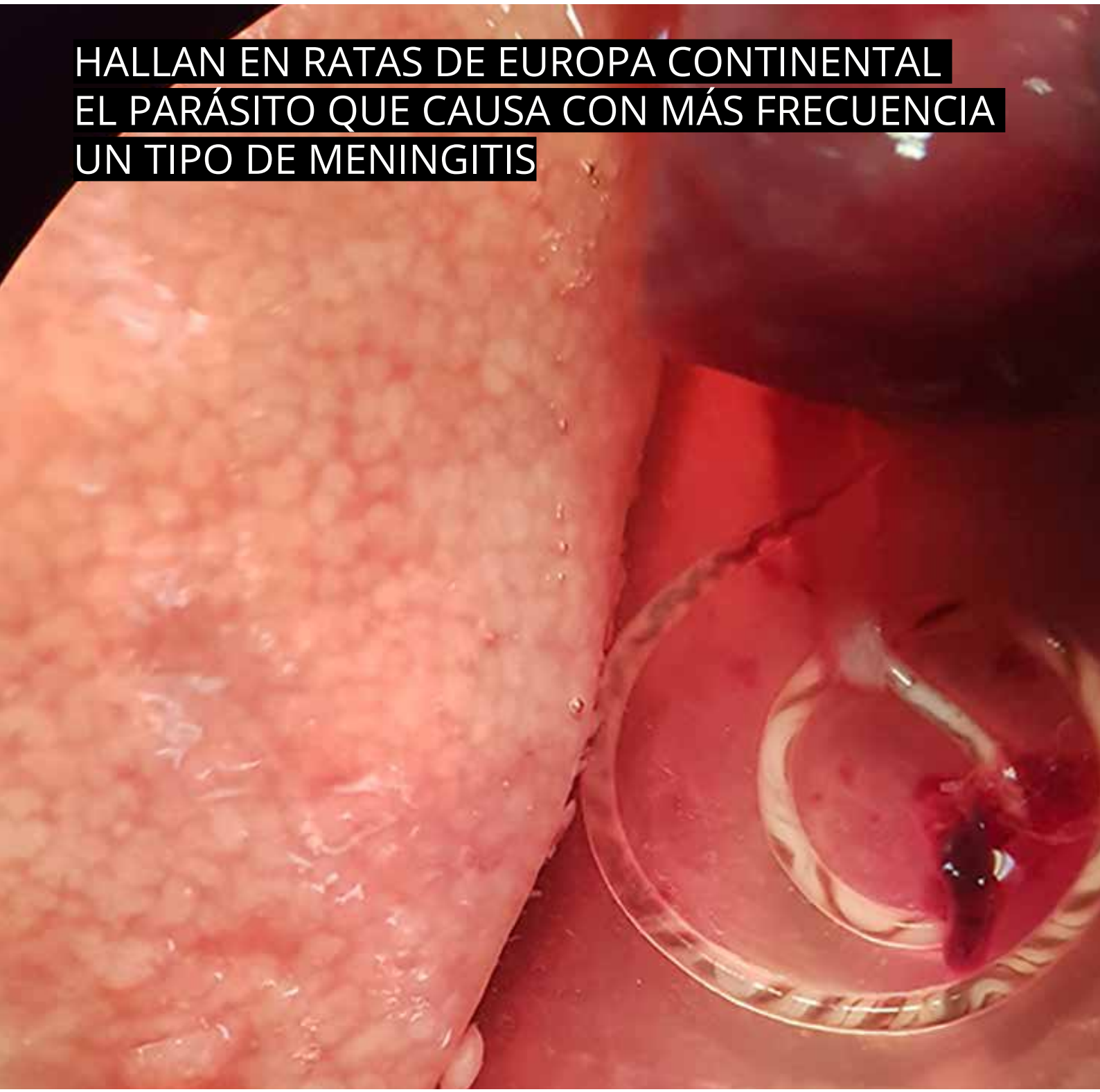
En el caso particular del virus de Lassa, estas proteínas de anclaje tienen dos componentes, llamados NFP (que se da en el virus del sida y la gripe) e IFL (característico del virus del Ébola). Solo los coronavirus tienen, como el agente causante de la COVID-19, tienen, también, este tipo de proteínas de anclaje. En estos componentes, y en los dominios transmembrana (TM) y la región externa de la membrana proximal (MPER), se ha centrado el investigador del Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDiBE) de la UMH.

Mediante una simulación por ordenador, Villalaín ha demostrado la capacidad de los dominios NFP/IFL, MPER y TM del virus de interaccionar con la membrana de la célula huésped y, por tanto, lobtener inhibidores de la entrada del virus, es decir, impedir la infección viral causante de la fiebre hemorrágica Lassa.

El estudio se ha realizado mediante dinámica molecular, un proceso de «simulación virtual» de la interacción entre proteínas. Esto es particularmente útil en el caso del virus de Lassa, ya que se considera un agente biológico muy peligroso y su estudio con células reales requiere un nivel de bioseguridad 4, como el Ébola, la viruela o el hantavirus.



Angiostrongylus cantonensis *emergiendo de la arteria pulmonar de una rata capturada en zona de huerta de València.*



HALLAN EN RATAS DE EUROPA CONTINENTAL EL PARÁSITO QUE CAUSA CON MÁS FRECUENCIA UN TIPO DE MENINGITIS

Una investigación liderada por el grupo Parásitos y Salud de la Universitat de València (UV) ha hallado, por primera vez en Europa continental, el nematodo (gusano) llamado *Angiostrongylus cantonensis*, un parásito zoonótico (capaz de ser transmitido al ser humano) presente en las arterias pulmonares de las ratas y que es el agente causal más común en el ser humano de la meningitis eosinofílica (ME). Esta enfermedad provoca una inflamación de la membrana que cubre el cerebro y puede causar ataques, lesiones cerebrales y trastornos visuales, entre otros síntomas.

El trabajo, dirigido por la catedrática María Teresa Galán, y en el que también participan el Laboratorio de

Parasitología Bioquímica y Molecular del Instituto de Biotecnología de la Universitat de Granada, ha sido publicado en la revista *Emerging Infectious Diseases* y ha localizado el parásito en dos especies de ratas de la ciudad de València.

«Hasta la fecha, el nematodo había sido detectado sólo a nivel insular en Europa (en ratas de Tenerife y en erizos de Mallorca). Tanto la globalización como el cambio climático están favoreciendo la expansión de este parásito zoonótico de origen asiático», destaca Galán, quien añade que el hallazgo del gusano se da tanto en núcleos urbanos como periurbanos (zona de huerta). Es la primera vez que se estudian los parásitos zoonóticos en las ratas de la ciudad de València.

El grupo de investigación Parásitos y Salud, del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología de la Facultad de Farmacia, está trabajando en colaboración con el Servicio de Sanidad del Ayuntamiento de València y la empresa Laboratorios Lokímica –responsable del control de plagas–, en un estudio parasitológico de los roedores en València. El descubrimiento del nematodo, de importante repercusión en Salud Pública, se ha dado tanto en ratas de alcantarilla (*Rattus norvegicus*) como en la rata negra (*Rattus rattus*).

La transmisión zoonótica de *Angiostrongylus cantonensis* a los humanos es alimentaria por la ingestión, tanto de caracoles parasitados crudos o poco cocinados, como por verduras que se consumen crudas en ensaladas (lechuga, col o rábanos) contaminadas con la baba del caracol con la larva infectiva.

Hasta la fecha, los casos humanos de ME detectados en Europa son importados de países endémicos. Con este hallazgo, además de tomar las medidas profilácticas idóneas para evitar la infección, *Angiostrongylus cantonensis* ha de incluirse en el diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas clínicos compatibles con la infección parasitaria, como cefalea intensa, tortícolis, náuseas, vómitos, parestesia o encefalitis eosinofílica, con o sin historial de viajes a otros países endémicos.

Los resultados de esta investigación han sido remitidos a la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública de la Generalitat Valenciana.

Además, el Ayuntamiento de València y la UV han establecido un convenio de colaboración sobre esta materia en el marco del concepto *Una sola Salud* (*OneHealth*), para estudiar los parásitos de ratas con potencial de transmisión zoonótica y la posibilidad futura de determinar resistencias a los raticidas utilizados en los dos tipos de ratas en que se ha hallado el nematodo.

Por parte de la UV, en esta investigación han participado María Teresa Galán, Sandra Sáez, Rubén Bueno y Màrius V. Fuentes.

NUEVOS BIOMATERIALES **PARA REGENERAR HUESOS**

y para destruir virus de la gripe y el Ébola

Universidad Católica de Valencia (UCV)

Investigadores del Laboratorio de Biomateriales y Bioingeniería del Centro de Investigación Traslacional San Alberto Magno (CITSAM), perteneciente a la Universidad Católica de Valencia (UCV), han desarrollado un nuevo material poroso capaz de regenerar huesos y prevenir infecciones al mismo tiempo. Elaborado a medida para cada caso mediante impresión 3D, esta creación biotecnológica contiene un recubrimiento bioactivo de alginato que consigue inducir la regeneración ósea y destruye las bacterias que impiden a veces que la formación del hueso se complete.

Este material es biodegradable, gracias a lo que acaba desapareciendo del cuerpo con el tiempo, una vez el hueso ha sido regenerado. El estudio ha sido realizado con animales pequeños, en este caso, conejos. El siguiente paso será realizar ensayos con animales más grandes y, finalmente, en seres humanos.

La investigación de la UCV ha sido publicada en la revista científica internacional *ACS Applied Materials & Interfaces*, editada por la Sociedad Estadounidense de Química, y se ha realizado en colaboración con varias instituciones.

El equipo de científicos que ha creado este nuevo material, liderado por el responsable del Laboratorio de Bioingeniería y Biomateriales de la UCV, Ángel Serrano, está compuesto por Iván Serra (Hospital Veterinario de la UCV), Mar Llorens (Universitat Politècnica de València), Sanjukta Deb (King's College, de Londres) y los investigadores Pablo Vercet y Virginia Chicote.

Este estudio ha sido financiado por la Agencia Estatal de Investigación del Ministerio de Ciencia e Innovación y por la Fundación Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.

Materiales biodegradables que destruyen los virus de la gripe, la COVID-19 y el Ébola

Asimismo, el equipo del CITSAM-UCV ha descubierto nuevos materiales biodegradables que destruyen virus con envoltura como el de la gripe, el SARS-CoV-2 y el Ébola. Estos materiales plásticos son capaces de conducir la electricidad y poseen multitud de aplicaciones potenciales en el campo de la biomedicina.

La novedosa tecnología sanitaria, desarrollada por el grupo de investigación que lidera Ángel Serrano, en colaboración con el grupo de Biomateriales de la Universitat Politècnica de València (UPV), que dirige la profesora Roser Sabater, ha sido publicada en la revista *International Journal of Biological Macromolecules*.

El nuevo biomaterial mejora a otros compuestos ya existentes de alginato de calcio y PHBV poli(3-hidroxibutiratoco-3-hidroxivalerato), materiales no tóxicos, biodegradables, biocompatibles y renovables, al proporcionar una estrategia alternativa, habida cuenta de las malas propiedades de adhesión celular del alginato de calcio en aplicaciones biomédicas.

En concreto, los científicos liderados por Serrano y Sabater han diseñado una red de polímeros biodegradables semi interpenetrados (semi-

Arriba, el nuevo material poroso diseñado en la UCV capaz de regenerar hueso con un efecto antimicrobiano. Debajo, el investigador Ángel Serrano, responsable del Laboratorio de Bioingeniería y Biomateriales de la UCV.

IPN) de dichos materiales, ambos aprobados por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de EE. UU.

Lo cierto es que antes del estallido de la pandemia ya se conocían las propiedades del alginato de calcio, un material no tóxico e incluso comestible extraído de las algas pardas y que utilizan muchos chefs en la alta cocina. Su validez para la fabricación de tecnología sanitaria permite desarrollar una inmensa gama de aplicaciones biomédicas debido a sus excelentes propiedades químicas, físicas y biológicas.

Junto a estos aspectos, sobre todo en lo referente a su carácter biodegradable y biocompatible, convierten a los alginatos en materiales prometedores en la lucha contra la transmisión de virus y bacterias.

PREVIENEN DOLOR NEUROPÁTICO
de la quimioterapia en el cáncer de colon en ratones

El efecto adverso de uno de los componentes de la quimioterapia se podría evitar con un tratamiento previo. Investigadores del Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), han descubierto cómo prevenir el dolor neuropático asociado a la quimioterapia en los tratamientos de cáncer de colon, el segundo tipo de cáncer más diagnosticado. El estudio, realizado en ratones, se ha publicado en la revista *Brain*.

Un porcentaje elevado de pacientes oncológicos tratados con quimioterapia desarrolla hipersensibilidad al frio y al tacto en extremidades y cavidad oral. Es lo que se conoce como neuropatía dolorosa por agentes quimioterapéuticos. El desarrollo de esta neuropatía dolorosa condiciona la dosis máxima de quimioterapéutico administrado y compromete su eficacia y la supervivencia de los pacientes.

Sin embargo, «los resultados de nuestro trabajo muestran que el tratamiento antes de la quimioterapia con un antagonista del receptor sigma 1, una proteína clave en el control del dolor, previene en gran medida el desarrollo de estos síntomas neuropáticos asociados a la administración uno de los componentes de la quimioterapia: el oxaliplatino», explica la profesora de Fisiología de la UMH, Elvira de la Peña, que ha liderado el trabajo junto con el investigador Félix Viana.

El colorrectal será el tumor con mayor número de nuevos diagnósticos en España en 2022 y constituye la segunda causa de muerte por cáncer. Su tratamiento con quimioterapia incluye el uso de oxaliplatino en combinación con otros fármacos antitumorales. En un número elevado de pacientes, explican los investigadores, el oxaliplatino provoca adormecimiento o cosquilleos en los dedos o dolor en manos y pies al tocar objetos metálicos, al salir a la calle cuando hace frío o incluso al ducharse o lavarse las manos. Estas molestias pueden llegar a ser muy incapacitantes y afectar al normal desempeño de actividades cotidianas como caminar o vestirse.

TRATAN LA NEUROPATÍA
por quimioterapia que se da en pacientes con cáncer

Los receptores sensoriales de la temperatura TRPV1 se vuelven más activos en pacientes con neuropatía por quimioterapia. Esta es una de las conclusiones del estudio realizado por el catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, Antonio Ferrer, y publicado en *British Journal of Pharmacology*.

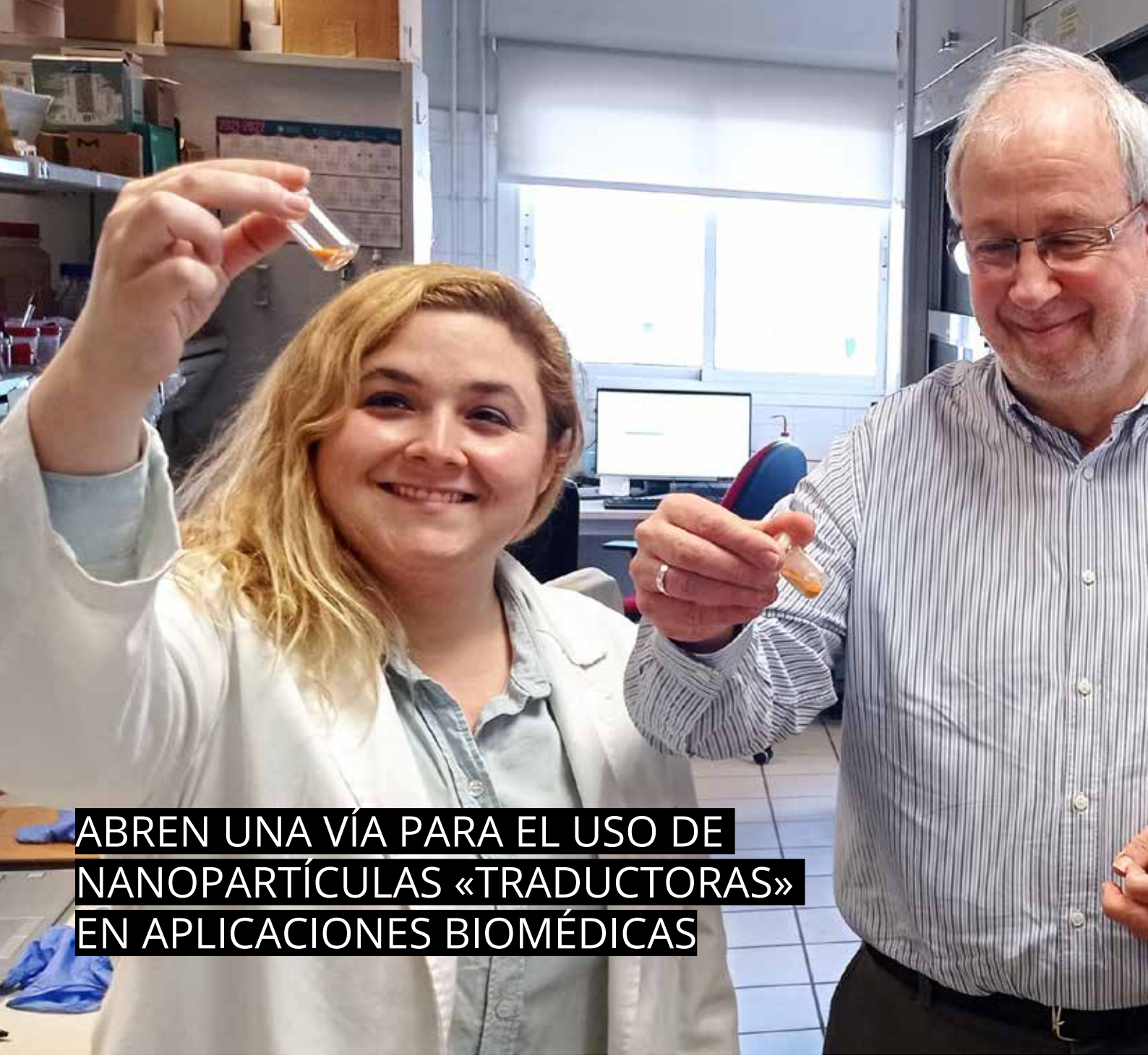
Esta patología es un efecto secundario del tratamiento farmacológico del cáncer y puede llegar a agravarse hasta tal punto que deba detenerse el tratamiento o recurrir a sedantes. Los resultados, obtenidos por el momento en células de roedores, abren las puertas al desarrollo de productos que alivien los síntomas de los pacientes oncológicos.

Antonio Ferrer, director del Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDiBE) de la UMH, explica que uno de los efectos secundarios de la quimioterapia del cáncer es una elevada sensibilidad térmica y mecánica en las manos y los pies, conocida con el nombre de «neuropatía por quimioterapia».

Hasta el 80 % de los pacientes pueden verse afectados por esta neuropatía y, aunque es reversible en la mayoría de los afectados, puesto que desaparece gradualmente al terminar la quimioterapia, puede llegar a hacerse crónica hasta en el 30 % de los casos. Los síntomas en manos y pies más molestos son dolor abrasivo, calor y frío, sensación de descarga eléctrica, de agujas pinchando y hormigueo.

Ferrer explica que estos síntomas son desquiciantes para los pacientes y suelen acompañarse de trastornos asociados como fatiga, insomnio y depresión. En el 40 % de los casos, le resulta insoportable al paciente, por lo que se debe reducir la dosis de quimioterapia o incluso detener y cambiar el tratamiento de su cáncer, con el efecto terapéutico adverso que ello conlleva. No existen, en la actualidad, tratamientos que alivien los síntomas de esta neuropatía, puesto que las cremas cosméticas que se utilizan ofrecen apenas un alivio transitorio. En los casos más graves, se recurre incluso a sedantes débiles.

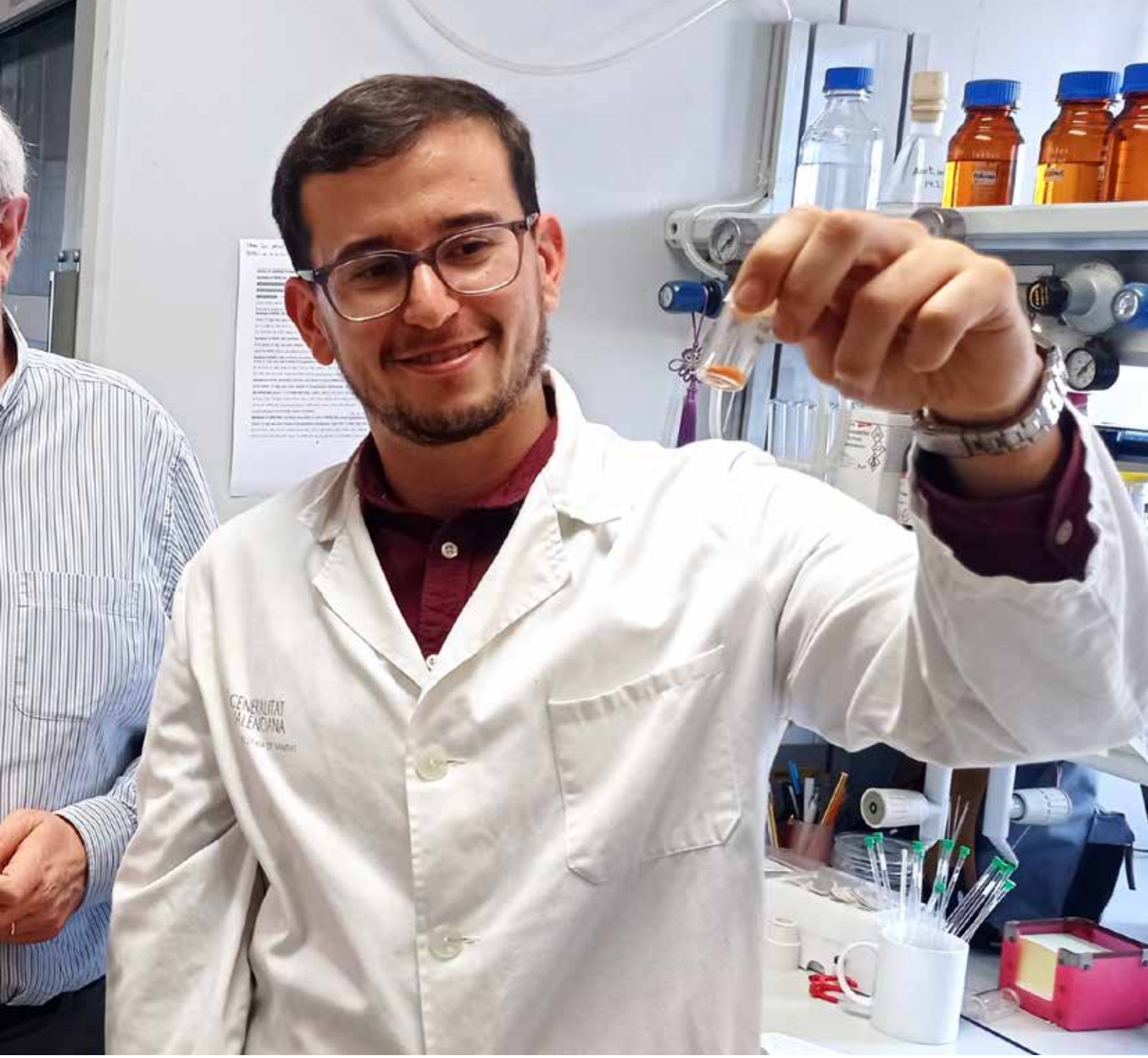
Este estudio supone un avance en el conocimiento de las causas de la neuropatía por quimioterapia que podría conducir al desarrollo de productos que alivien los síntomas. Sus resultados desvelan que la actividad del termorreceptor neurosensorial TRPV1 incrementa de forma sustancial el desarrollo de este trastorno.



ABREN UNA VÍA PARA EL USO DE NANOPARTÍCULAS «TRADUCTORAS» EN APLICACIONES BIOMÉDICAS

Un equipo de la Universitat Politècnica de València (UPV) y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN) ha demostrado, por primera vez, el potencial del uso de nanopartículas «traductoras» para facilitar la comunicación entre diferentes tipos de células o microorganismos. Su estudio podría tener aplicación en múltiples ámbitos, desde el médico, para la prevención y tratamiento del cáncer; el agrario, para el desarrollo de nuevas estrategias de protección frente a plagas; o el medio ambiente. Sus resultados han sido publicados en la revista *Nano Letters*.

«Hemos demostrado que es posible comunicar microorganismos de diferentes reinos usando nanopartículas como traductores. Las nanopartículas procesan un mensaje producido por el primer tipo de células (bacterias) y lo transforman en un mensaje comprensible para el segundo tipo de células (levaduras) que responden a él. De esta forma, la información fluye desde las células emisoras (las bacterias) al nanodispositivo y desde éste a las células receptoras (levaduras), lo que permite la comunicación entre dos microorganismos que de otro modo no interactuarían. Esto es un avance en el diseño de sistemas comunicación en la nanoescala y abre la puerta para el desarrollo de futuras aplicaciones», señala Ramón Martínez-Máñez, del Instituto de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico (IDM) en

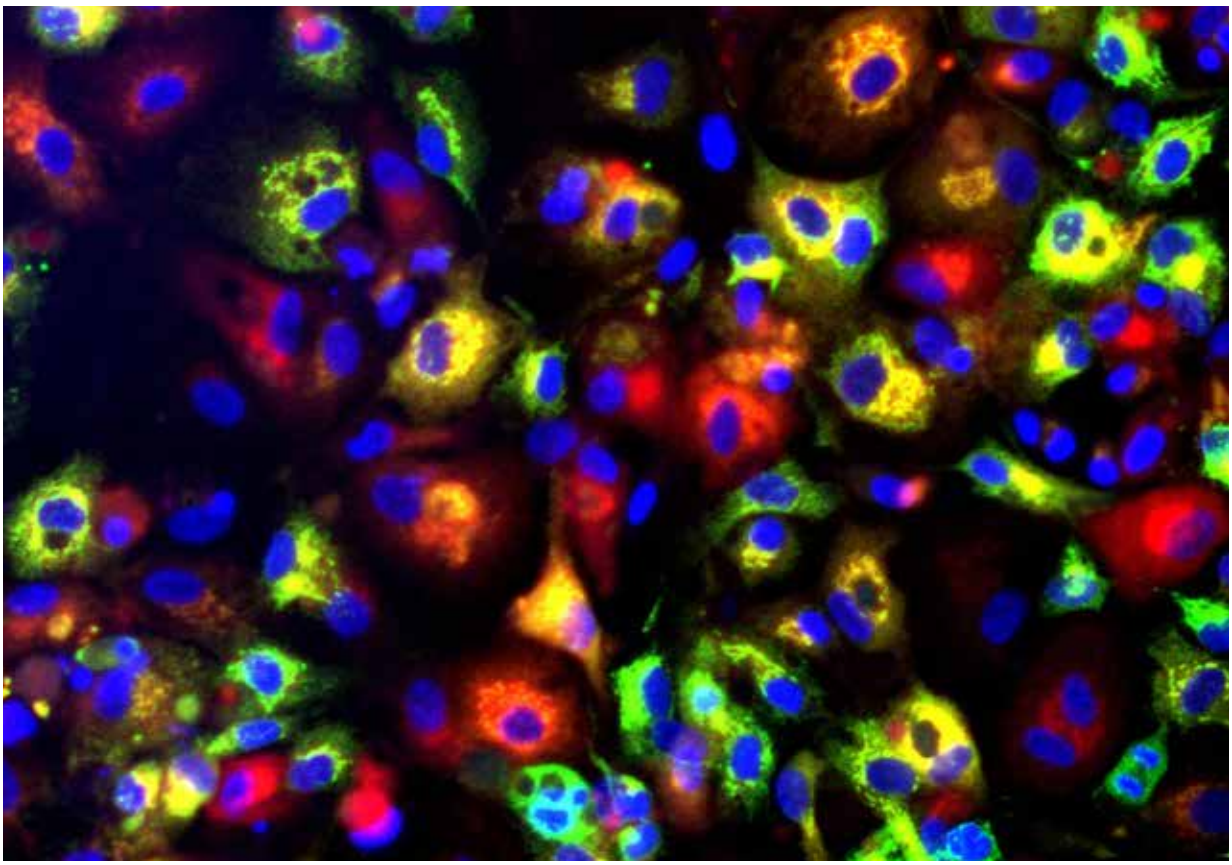


De izquierda a derecha, los investigadores Ángela Morellá-Aucejo, Ramón Martínez-Máñez y Antoni Llopis-Lorente.

la UPV y Director Científico del CIBER-BBN. Entre esas futuras aplicaciones, el equipo UPV-CIBER BBN destaca la posible regulación de las interacciones entre bacterias y células humanas, por ejemplo, para prevenir infecciones, matar bacterias o modular nuestro microbioma intestinal, y para el tratamiento de enfermedades como el cáncer.

«En este caso, ayudaría a que células de nuestro sistema inmune pudieran reconocer de forma más eficiente células cancerosas, regulando las interacciones entre unas y otras», señala Antoni Llopis-Lorente, investigador del CIBER-BBN en el Instituto IDM. También podría ser útil para el diseño de partículas que hagan posible que las plantas y los hongos se comuniquen entre sí lo que podría ayudar a desarrollar nuevas estrategias de protección de las plantas. «Podríamos establecer una comunicación entre células de plantas con otros microorganismos de su entorno para así prevenir plagas o utilizarlas como tratamiento para mejorar el rendimiento de las plantas», apunta Ángela Morellá-Aucejo, investigadora del IDM y coautora del estudio.

En cualquier caso, el equipo de la UPV y el CIBER-BBN incide en que los resultados obtenidos son incipientes –«es una prueba de concepto», remarcan-, si bien abren una vía con un gran potencial para el campo de la micro/nanotecnología y biología sintética.



El equipo ha conseguido generar hepatocitos «sanos» a partir de células de una paciente con una enfermedad hepática ligada al cromosoma X.

TERAPIA CELULAR
para enfermedades metabólicas hepáticas

Un equipo de investigadores de la Universitat de València (UV) y del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), liderados por Roque Bort, ha logrado generar hepatocitos «sanos», a partir de una paciente con deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTCD), enfermedad hepática ligada al cromosoma X. Para ello, han seleccionado células no hepáticas que espontáneamente han silenciado el cromosoma X defectuoso para posteriormente diferenciarlas a hepatocitos.

La estrategia ha sido desarrollada por la Unidad Mixta IIS La Fe-UV de Investigación en Hepatología Experimental y Trasplante Hepático, integrada en el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), y es doblemente interesante porque, por una parte, sería aplicable a otras enfermedades metabólicas ligadas al cromosoma X, no requiriendo manipulación del genoma de las células para corregir el error genético y, por otra parte, se generarían células que al provenir del propio paciente, serían inmunológicamente compatibles. La posibilidad de utilizar estos hepatocitos, derivados de células «sanas», en trasplante celular, ofrecería una alternativa al trasplante de órgano entero, que no siempre es aplicable, sobre todo a edades tempranas del paciente. La prueba de concepto, llevada a cabo en ratones, abre nuevas perspectivas para la terapia celular de enfermedades metabólicas ligadas al cromosoma X.

Algunas enfermedades, como la OTCD o la hemofilia, son patologías que van ligadas a uno de los cromosomas determinantes del sexo, el cromosoma X. En el caso de la OTCD, se trata de un error genético que causa la disfunción del metabolismo del ciclo de la urea. Las enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X se manifiestan siempre en los varones puesto que su único cromosoma X es el afectado.

Las mujeres heterocigóticas portadoras de OTCD tienen un cromosoma X íntegro y otro afectado y muestran una clínica muy variable, algunas con una patología muy severa y otras carecen de síntomas. Ello se vincula al hecho de cuál de los dos cromosomas X está activo en las células hepáticas.

DESCENDIENTES DE CENTENARIOS
comparten su huella genética única

Un análisis genético de descendientes de personas centenarias revela una huella genética específica que puede explicar que sean menos frágiles que descendientes de personas no centenarias de la misma edad. Esta es la principal conclusión de un estudio liderado por la Universitat de València (UV), el Centro de Investigación Biomédica en Red Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), y el Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, que ha publicado la revista *The Journals of Gerontology*.

Las personas centenarias exhiben una longevidad extrema y compresión de la morbilidad, muestran una firma genética única y su descendencia parece heredar la compresión de la morbilidad, medida por tasas más bajas de patologías relacionadas con la edad. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo de José Viña, catedrático de Fisiología de la UV, investigador de CIBERFES e investigador principal del Grupo de Investigación en Envejecimiento y Ejercicio Físico de INCLIVA, ha sido determinar si su descendencia es menos frágil y si existe una «huella genética centenaria».

Para ello, usaron una muestra compuesta por 63 personas centenarias, 88 descendientes de estas y 88 descendientes de personas no centenarias de un área sanitaria cercana a València. Las condiciones para entrar en el estudio eran tener un progenitor o progenitora con vida de más de 97 años, contar con 65 a 80 años y no padecer ninguna enfermedad terminal. Asimismo, se determinó el estado de la fragilidad según los criterios de Fried, por los cuales se considera frágil una persona con pérdida de peso, agotamiento, fuerza de agarre débil, velocidad de marcha lenta y baja actividad física.

Según explica Consuelo Borrás, coordinadora del estudio, catedrática de Fisiología de la UV, investigadora de CIBERFES e investigadora principal del Grupo de Investigación en Envejecimiento Saludable de INCLIVA, «nuestros resultados muestran que los descendientes de centenarios cuentan con una menor prevalencia de la fragilidad en relación a sus contemporáneos descendientes de no centenarios. Asimismo, recolectamos plasma y células mononucleares de sangre periférica de los individuos de la muestra y encontramos que los patrones de expresión génica (miARN y ARNm) de los descendientes de los centenarios se parecían más a los de los centenarios que a los de los descendientes de los no centenarios, a pesar de tener la misma edad». Por lo tanto, la descendencia de los centenarios es menos frágil que la descendencia de los no centenarios de la misma edad «y esto puede explicarse por su dotación genética única», indica la investigadora del CIBERFES.

De izquierda a derecha, Lucía Guilabert, Enrique de Madaria, Pedro Zapater y Alicia Vaillo, del grupo de investigadores de la UMH

UN ESTUDIO DE SUEROTERAPIA
cambia la forma de tratar la pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda es una inflamación del páncreas, una glándula situada en la parte superior del abdomen. Esta enfermedad es una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario por enfermedad del aparato digestivo. El profesor de Medicina de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, Enrique de Madaria, ha sido líder del estudio clínico que concluye que la terapia de fluidos intensiva, como se venía realizando hasta el momento, resulta contraproducente para el pronóstico de los casos más graves, por lo que debe ser abandonada. El estudio, denominado WATERFALL, se ha publicado en *New England Journal of Medicine*.

El profesor de Madaria, gastroenterólogo, quien además ejerce e investiga en pancreatología en el Hospital General Dr. Balmis de Alicante, explica que la pancreatitis produce vómitos y un intenso dolor abdominal, lo que requiere ingreso hospitalario. En dos tercios de los pacientes, la enfermedad es de carácter leve, por lo que el paciente mejora rápidamente, pero en un tercio de los casos pueden aparecer complicaciones, tanto a nivel pancreático como a nivel de órganos vitales, como el sistema circulatorio, el riñón o el pulmón.

Hasta hace poco, los expertos recomendaban un aporte de sueros intravenosos, conocidos como «goteros», muy abundantes a los pacientes con pancreatitis, ya que se pensaba que un aporte intensivo de líquido mejoraba el riego sanguíneo del páncreas y evitaba la aparición de complicaciones a ese nivel. Este estudio ha desmentido ese dogma.

El equipo de investigación diseñó y coordinó el ensayo clínico WATERFALL. En este estudio internacional, se reclutaron pacientes con pancreatitis aguda y, de forma aleatoria, se les asignó una pauta de sueroterapia abundante o bien una sueroterapia más restrictiva.

UN MECANISMO GENÉTICO
para la formación y reparación de los nervios periféricos

La sustancia que envuelve los axones de las neuronas y aumenta la velocidad de transmisión de impulsos nerviosos, la mielina, se forma gracias a un mecanismo de compensación genética, según un estudio realizado en ratones en el Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), y el Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL).

El equipo, liderado por el profesor de Fisiología de la UMH, Hugo Cabedo, ha descubierto mecanismos genéticos que se activan de manera secuencial y garantizan que se forme la capa de mielina en los nervios periféricos. Estos nervios se ramifican hacia el exterior de la médula espinal y el cerebro, y se extienden a todas las partes del cuerpo, recibiendo y transmitiendo información esencial para la supervivencia. Les acompañan las llamadas «células de Schwann», que se encargan de recubrir los axones de las neuronas con una capa de grasa, la mielina, que actúa como aislante eléctrico y acelera la conducción de los impulsos nerviosos.

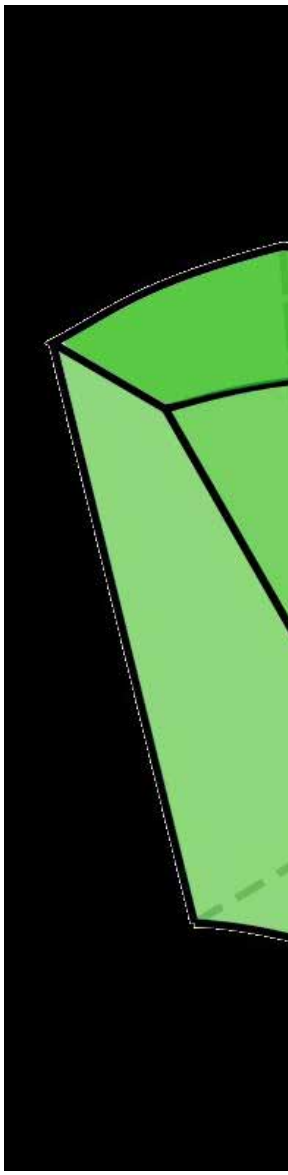
Al analizar las células de Schwann de ratones, los investigadores han logrado desentrañar, con gran detalle, cómo las proteínas que leen e interpretan la información contenida en el ADN para formar la mielina pueden sustituirse funcionalmente entre sí para garantizar que se forme y repare esta capa de grasa que hace posible el funcionamiento de los nervios. Se trata de un proceso de «redundancia genética» que da robustez a la formación de la capa de mielina y asegura el funcionamiento de los nervios periféricos cuando se desarrollan y durante su regeneración tras las lesiones. La redundancia genética es un término utilizado para describir procesos fisiológicos en los que una función bioquímica puede ser llevada a cabo indistintamente por dos o más genes.

En este trabajo, cuyos primeros autores son los investigadores Sergio Velasco y Nikiben Patel, se demuestra que la compensación genética juega, también, un papel fundamental durante la remielinización después de una lesión de los nervios periféricos. La investigación, publicada en la revista *e-Life*, muestra que el mecanismo de compensación genética se basa en una familia de proteínas conocidas como histonas deacetilasas.

CÓMO SE CONECTAN **LAS CÉLULAS ENTRE SÍ**

para formar tejidos y órganos

Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (UV-CSIC)



Un equipo internacional ha descubierto un nuevo principio matemático que explica cómo se conectan las células entre sí para formar los tejidos, un importante paso adelante para entender cómo se forman los órganos durante el desarrollo embrionario y las patologías asociadas a este proceso. El hallazgo está liderado por el Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I²SysBio), centro mixto de la Universitat de València (UV) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), y el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), del CSIC, el Hospital Universitario Virgen del Rocío y la Universidad de Sevilla.

El trabajo, publicado en la prestigiosa revista *Cell Systems*, ha sido realizado usando la mosca de la fruta como modelo, y puede tener futuras implicaciones en la creación de tejidos y órganos artificiales en el laboratorio, un gran reto para la Biología y la Biomedicina.

En 2018, este equipo científico publicó un artículo en *Nature Comunications* con gran impacto científico y mediático, en el que demostraban que las células epiteliales pueden adoptar durante la formación de los órganos una forma geométrica que no estaba descrita hasta ese momento: el escutoide.

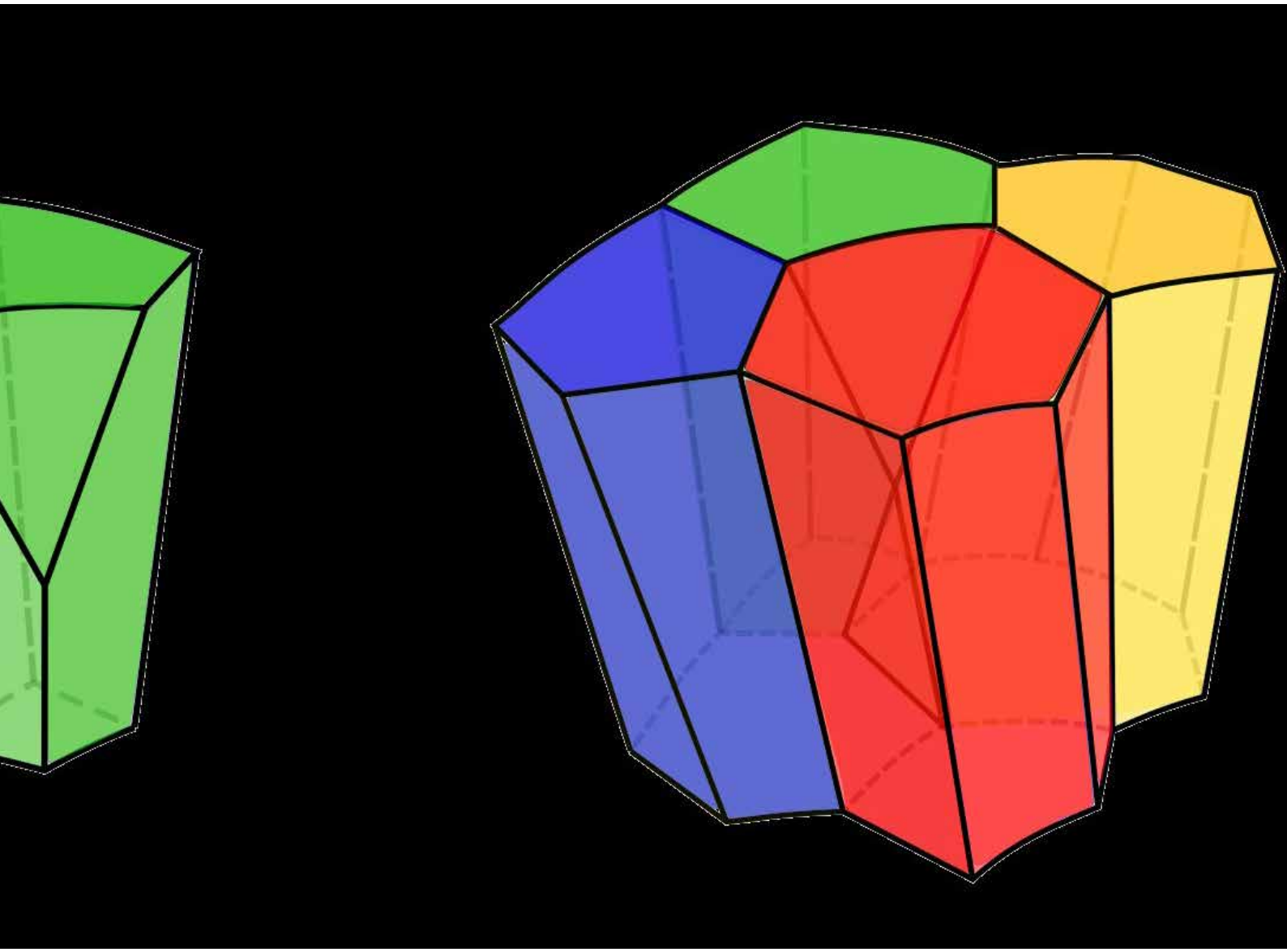
«Que las células adopten esta forma geométrica se debe al ahorro energético que supone a la hora de empaquetarse para formar tejidos cuando existe cierto nivel de curvatura, por ejemplo, cuando se forma un pliegue en un tejido», explica uno de los autores que lideran este trabajo, Luisma Escudero, investigador del IBiS. «Nuestra investigación supuso un importante cambio de paradigma porque, hasta entonces, los epitelios siempre se habían estudiado utilizando conceptos matemáticos para describir su organización en dos dimensiones, algo que está relacionado con la conexión entre las células y cómo se comunican entre ellas para formar esos órganos correctamente».

«Sin embargo, las células epiteliales pueden tener formas complejas en tres dimensiones como los escutoides, y las células y los órganos también son tridimensionales. Por ello, en este artículo nos planteamos si existen principios matemáticos o biofísicos en 3D y, combinando experimentos con tejidos de moscas y modelos computacionales de tejidos tubulares, hemos podido elaborar un modelo biofísico que relaciona, por primera vez, la geometría del tejido y las propiedades físicas de las células con cómo están conectadas entre sí», apunta Escudero.

La clave, las «relaciones sociales» de las células

Javier Buceta, investigador del I²SysBio y colíder del estudio, establece un símil para explicar este nuevo avance científico, recurriendo a la Antropología. «El antropólogo Robin Dunbar determinó que los seres humanos tenemos un promedio de cinco amigos íntimos que vienen dados por diferentes factores sociales y personales. A nivel celular, nuestro artículo ha desvelado que existe un principio equivalente, concluyendo que el número de vecinos próximos

En ciertas condiciones, las células epiteliales adoptan una forma geométrica denominada escutoide. A la izquierda se ilustra una célula con forma de escutoide. A la derecha son cuatro células con forma de escutoide lo que permite que cada una esté en contacto con las otras tres.



de una célula, es decir, sus amigos íntimos, está determinado, en este caso, por la geometría del tejido y sus relaciones energéticas».

«Así, teniendo en cuenta una serie de consideraciones energéticas, biológicas y geométricas, hemos descubierto que, por ejemplo, cuantas más conexiones tiene una célula epitelial con otras, más energía necesita para establecer nuevas conexiones con otras células, mientras que, si está poco conectada con otros vecinos, la célula necesita menos energía para establecer ese vínculo», destaca Buceta.

En esta investigación, los científicos alteraron el tejido, reduciendo la adhesión entre las células para poner su modelo a prueba. «Esto hace que cambie la organización, al ser más fácil, menos costoso energéticamente hablando, que las células contacten con nuevas células», apunta Buceta. Los resultados de los experimentos confirmaron el principio cuantitativo propuesto por los investigadores.

Los investigadores señalan que, analizando el comportamiento de los tejidos desde el punto de vista de los materiales, otros trabajos previos han observado que su rigidez depende de la conectividad celular. «De este modo, los tejidos pueden comportarse de una manera más o menos viscosa, es decir, más fluida o más sólida. Nuestros resultados muestran cuantitativamente cómo la geometría de los escutoides condiciona la conectividad celular y, por tanto, cómo pueden ser un instrumento biológico para regular las propiedades, como material, de tejidos y órganos», concluyen.

Ramón Martínez-Máñez y Eva María Garrido han sido los investigadores que han coordinado el estudio.

DETECTAN BURUNDANGA Y DROGA CANÍBAL EN MUESTRAS DE SALIVA Y BEBIDAS DE FORMA RÁPIDA Y SENCILLA

Un equipo de la Universitat Politècnica de València (UPV) y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), en colaboración con el Instituto BAM de Berlín, ha desarrollado un nuevo test que permite detectar de forma rápida, sencilla y barata la presencia de burundanga y droga caníbal, bien en una muestra de saliva, bien diluida en cualquier bebida. Sus resultados se han publicado en la revista *Nanoscale*.

Según recientes estudios, las agresiones sexuales con sumisión química de las víctimas suponen ya el 20,9 % de los casos. La principal droga utilizada en estas violaciones es el alcohol, si bien los agresores emplean también otras sustancias psicotrópicas, tales como la escopolamina (SCP), más conocida como burundanga, que es muy difícil de detectar porque su rastro desaparece de forma muy rápida en el organismo.

El nuevo test ideado por investigadores del Instituto Interuniversitario de Investigación de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico (IDM) de la UPV, el CIBER-BBN y el BAM permite detectarla rápidamente, «en apenas quince minutos». Para ello, han diseñado una tira reactiva sobre la que se deposita un nanosensor basado en nanopartículas cargadas con un indicador fluorescente (rodamina B) y funcionalizado con una puerta molecular que responde específicamente en presencia del estupefaciente. Para su lectura, se utiliza algo tan cotidiano como un teléfono móvil.

«Con un móvil y en menos de un cuarto de hora podremos saber si ha habido un intento de agresión sexual por sumisión química con esta droga. Para ello, bastará con tomar una pequeña muestra de saliva o de la bebida y sumergir la tira; si hay droga, el nivel de fluorescencia aumentará rápidamente, debido a la liberación del colorante del nanosensor depositado. Una vez han transcurrido los 15 minutos se toma una foto con el teléfono móvil donde comparándolo con una muestra que no contiene el estupefaciente se puede comprobar verdaderamente la presencia de burundanga», explica Eva María Garrido, del Instituto IDM en la UPV.

Droga caníbal y otras sustancias

Además de para burundanga, el test desarrollado por el equipo de la UPV, el CIBER-BBN y el BAM permite detectar MDPV (metilendioxipirovalerona), la llamada droga caníbal.

«Puede detectar de forma simultánea ambos estupefacientes usando la misma muestra de saliva o bebida. Y podría ampliarse a otras sustancias». «La sustancia psicoactiva más comúnmente asociada a las agresiones sexuales con sumisión química es el alcohol, pero hay drogas en circulación que pueden llegar a incapacitar a la víctima. Entre ellas, está la droga caníbal, pero también la ketamina, el GHB o el flunitrazepam. Nuestro sistema, gracias a su versatilidad, puede adaptarse también para la detección de estas y otras sustancias en muestras líquidas. Y, lo que es más importante, en cualquiera de los casos, puede ser utilizado por cualquier persona, sin necesidad de tener un conocimiento experto», destaca Ramón Martínez-Máñez.

El equipo del IDM y el CIBER-BBN validó estos nuevos test en diferentes ensayos de liberación cinética desarrollados en sus laboratorios de la UPV y en colaboración con el Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM) de Berlín.

OTROS TITULARES
QUE HAN SIDO NOTICIA

Eficacia de un fármaco de anestesia para reducir la disfunción cognitiva

Investigadores de la Universidad CEU Cardenal Herrera (CEU UCH) de Valencia, el Hospital Universitario de La Ribera de Alzira, el Centro de Investigación Príncipe Felipe y el Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC) han detectado el posible efecto neuroprotector del sugammadex, un fármaco empleado en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio en los procedimientos realizados bajo anestesia general.

Impresión en 3D de prótesis que liberan antibióticos para artroplastias

Investigadores de la Universidad CEU Cardenal Herrera (CEU UCH) de Valencia han evaluado distintos tipos de materiales y diseños para fabricar mediante impresión en 3D prótesis temporales para la liberación controlada de antibióticos, de modo que puedan tratarse *in situ* infecciones causadas por implantes protésicos de rodilla y cadera. Sus resultados se publican en la revista científica internacional *Pharmaceuticals*.

Riesgo de morir por causa cardiovascular en mujeres mayores de 50 años

El Grupo de Investigación Cardiovascular GRINCAVA de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche ha elaborado una herramienta para la valoración de la salud que supone un avance en el conocimiento de las cardiopatías en mujeres, históricamente menos estudiadas que en los hombres.

Establecen el grado de diferenciación de células madre a hepatocitos

El grupo de investigación de la Unidad Mixta Universitat de València y el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Hepatología Experimental y Trasplante Hepático, ha publicado un trabajo que, por su novedad y singularidad, ha sido portada de la revista.*Journal of Proteome Research*. En él, se ha descrito una herramienta que permite establecer cuán lejos se ha alcanzado el grado de diferenciación de células madre a hepatocitos.

Crean un patrón más claro para diagnosticar la lesión hepática por fármacos

El grupo de investigación de la Unidad Mixta de la Universitat de València (UV) y el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Hepatología Experimental y Trasplante Hepático, dirigido por el catedrático José Vicente Castell, ha elaborado un singular estudio que, por primera vez, aplica la metabolómica, que es el estudio de los cambios en metabolitos que ocurren en una muestra biológica a la sangre de los pacientes, en este caso, en el transcurso de la afectación hepática.

Ensayos en organismos vivos ratifican modelos obtenidos en tubo de ensayo

Un equipo de investigación de la Universitat de València (UV) liderado por Juan Ferré ha aplicado *in vivo* una nueva técnica para estudiar la competencia entre dos moléculas distintas por un mismo receptor. Este estudio solventa los inconvenientes de los estudios *in vitro* que no reflejan la situación real por la actuación de factores que no pueden ser simulados en un tubo de ensayo.

Un principio vegetal mejora la eficacia de antibióticos frente a estafilococos

Un equipo de investigadores de la Universidad CEU Cardenal Herrera (CEU UCH) ha identificado un flavonoide que, combinado con antibióticos, mejora su capacidad antimicrobiana en infecciones de heridas causadas por estafilococos, que pasan de la piel a la sangre y otros órganos, tanto en humanos como en animales.

Formulaciones oculares con progesterona para tratar la retinosis pigmentaria

Los estudios sobre el papel de las hormonas como supresores de la muerte celular frente al estrés oxidativo y la progesterona llevaron al grupo de investigación Drugs Delivery Systems de la Universidad CEU Cardenal Herrera (CEU UCH) a desarrollar diversas fórmulas de administración ocular tópica para frenar el proceso degenerativo que causa la retinosis pigmentaria.

Una herramienta detecta automáticamente patologías en radiografías de tórax y valida sus resultados

La Universitat Jaume I de Castelló (UJI), la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (Fisabio), y el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital General Universitario de Castellón han desarrollado una nueva herramienta para la detección automática de patologías en radiografías de tórax basada en los conocimientos y la experiencia del personal de radiología.

Encuentran el origen de la fascioliasis en el sudeste de África y Oriente Próximo

El equipo de la Unidad de Parasitología Sanitaria de la Universitat de València (UV) ha conseguido dilucidar el origen de la fascioliasis. Esta es una enfermedad parasitaria causada por dos especies de helmintos del grupo de los trematodos, las duelas del hígado *Fasciola hepatica* y *Fasciola gigantica*. La Organización Mundial de la Salud incluye la fascioliasis en la lista de enfermedades desatendidas prioritarias.

Nuevos resultados sobre la influencia de una micotoxina en los procesos neurodegenerativos

La Ocratoxina-A es una micotoxina que puede contaminar alimentos comunes de la dieta, especialmente los cereales y sus derivados. Investigadores de los Departamentos de Ciencias Biomédicas y de Farmacia de la Universidad CEU Cardenal Herrera (CEU UCH) de Elche y Valencia llevan varios años estudiando sus efectos nocivos en el desarrollo embrionario.

Derivados de células madre en ratones mejora el envejecimiento saludable

Un equipo de la Universitat de València (UV), liderado por la profesora Consuelo Borrás, ha demostrado que el uso de derivados de células madre previene la fragilidad, mejora la salud y disminuye la edad biológica en ratones viejos. La investigación, publicada en la revista *Science Advances*, propone que el tratamiento con vesículas extracelulares de jóvenes puede promover un envejecimiento saludable.