

MOLEQLA

n°
4
4

Revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide

ISSN 2173-0903

Portada

Julio Ezequiel Pérez Carbajo

Logotipo y Título de la revista

Juan Manuel García Arcos, Rafael Hoyos Manchado y Rafael Iigo
Rocío Escudero Ávila, Inés Maldonado Lasunción y Javier Revello Sánchez

Plantilla de la revista

Norberto Díaz Díaz

Editores de todas las secciones de la revista

MoleQla Ambiental	- Ana Martín Calvo
MoleQla Energía	- Juan Antonio Anta Montalvo y Gerko Oskam
MoleQla Nutricional	- Gladys Margot Cahuana Macedo
MoleQla Patrimonio	- Rocío Ortiz Calderón
MoleQla Farmacéutica	- Matilde Revuelta González
MoleQla Nanotecnológica	- Ana Paula Zaderenko
MoleQla Biotecnológica	- Cristina Guillén Mendoza
MoleQla Celular	- Guillermo López Lluch
MoleQla Relatos	- Jose Manuel Vicent
MoleQla Informática	- Norberto Díaz Díaz
MoleQla Tierra	- Manuel Díaz Azpiroz
MoleQla Médica	- Juan Antonio del Castillo Polo
MoleQla Procesos	- Sara González García
MoleQla Deporte	- Alberto Grao Cruces
MoleQla Forense	- Antonio Aguilar García
MoleQla Instituto	- Almudena García Sánchez
MoleQla Educativa	- Macarena Esteban Ibáñez

Responsable de Maquetación

Francisco Araque Frías

Información sobre todas las secciones de MoleQla en <http://www.upo.es/MoleQla>

Editores

Juan José Gutiérrez Sevillano
Ana Martín Calvo



ISSN 2173-0903

Editado el 3 de marzo de 2022

Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

Aquí tenemos de nuevo un número de invierno de Moleqla. Por diversos motivos, en esta ocasión hemos retrasado su publicación con respecto a años anteriores (solíamos publicar el número de invierno a finales de diciembre para cerrar el año), no obstante, la calidad de los artículos no ha disminuido ni un ápice.

Con este número, se cierra el primer año (cuatro números) desde que Ana y yo tomamos el relevo como editores jefes de la revista. En este año, aún lejos de la ansiada normalidad “pre-coronavirus”, hemos ido compaginando la edición de la revista junto con la adaptación a los nuevos tiempos. Es por ello, que muchos de los cambios que queremos introducir en Moleqla, no se han podido llevar a cabo todavía. Y aunque no queremos desvelarlos, sí que podemos decir que pronto iremos incorporando novedades y algunos cambios que esperamos, sirvan para mejorar aún más la experiencia Moleqla. En el aspecto humano, sí hemos tenido algunas novedades, dadas las incorporaciones al equipo de Gerko Oskam y Rocío Ortíz. En próximos números nos gustaría anunciar nuevos nombres, así como nuevas secciones para la revista.



Juan José Gutiérrez Sevillano
Editor de la revista Moleqla

Pero centrándonos en el presente, no quiero dejar pasar la ocasión sin recomendaros fervientemente la lectura de los artículos de este número. En él encontramos artículos sobre vacunas, un tema tan candente en la actualidad como necesaria es su divulgación. Siguiendo en temas bio, encontramos varios artículos sobre diversos fármacos, así como sobre diversos factores que influyen en el sistema inmunitario. Pero el número se completa con otros temas de otras disciplinas, como una aplicación de la química al mundo de la cocina, el estudio ambiental de la desalinización, la actualización de técnicas de tomografía computarizada aplicada a obras de arte, o una interesante introducción a los blockchain y sus posibles consecuencias.

Para terminar, solo me queda desearos que en este año 2022 os acerquéis un poco más a vuestros objetivos personales. Y, sobre todo, leed; la revista, libros o lo que más os guste, pero no dejéis de leer.

ÍNDICE

1. Moleq̃a Ambiental

- 1.1. Impactos ambientales de la desalinización de agua del mar

2. Moleq̃a Patrimonio

- 2.1. Avances de la Tomografía Computarizada aplicada al estudio de escultura de madera policromada

3. Moleq̃a Médica

- 3.1. Un nuevo enfoque inmunológico: vacunas contra el cáncer
- 3.2. Vaccines: An overview

4. Moleq̃a Celular

- 4.1. Ferroptosis: un nuevo destino
- 4.2. Influencia del sistema inmunitario en el embarazo. ¿Las células asesinas son realmente asesinas?
- 4.3. Control de la Inmunidad a través de los Ritmos Circadianos del Sistema Adrenérgico

5. Moleq̃a Farmacia

- 5.1. SPRAVATO: el nuevo rol de la ketamina como antidepresivo
- 5.2. Prevención y tratamientos contra la leucemia felina.
- 5.3. La Talidomida y su uso en el tratamiento del miolema múltiple

6. Moleq̃a Química

- 6.1. La química detrás de la cocina molecular: la técnica de la esferificación
- 6.2. Nanoburbujas

7. Moleq̃a Informática

- 7.1. ¿Qué es blockchain y cómo puede afectar a nuestras vidas?

Impactos ambientales de la desalinización de agua del mar

Mónica Villoslada Valbuena

Resumen—En el contexto actual de agotamiento de recursos hídricos, creciente población y calentamiento global, la desalinización de agua de mar se percibe como uno de los procesos más viables para satisfacer de forma sostenible la demanda de agua dulce. Sin embargo, a esta ventajosa tecnología también se asocian impactos ambientales negativos que pueden reducirse con la mitigación adecuada y la utilización de estrategias modernas como las tecnologías de membrana. En este artículo se revisa el contexto actual de las tecnologías, los avances recientes en tecnologías de desalinización y sus impactos ambientales. Se presta especial atención a la descarga de salmuera, contaminantes químicos en las corrientes de desecho y consumo energético. Finalmente, se comentan algunas estrategias de desalinización verde que serán la clave de la transición hacia una desalinización más ecológica.

Resumen—Desalinización, Hidrosfera, Ósmosis Inversa, Salmuera, Energías Renovables

1. INTRODUCCIÓN:

Durante las últimas décadas, el aumento de población y temperaturas están produciendo un creciente desequilibrio entre la demanda y el suministro de agua de calidad. Las fuentes de agua dulce “convencionales” como la lluvia, el deshielo y las aguas de lagos, ríos y acuíferos ya no son suficientes para satisfacer las demandas humanas en áreas con escasez de agua [1] como el sur de España y muchos países de la costa mediterránea. Dado que el 96,5% del agua de la hidrosfera se encuentra en mares y océanos, en estas áreas la desalinización del agua del mar se presenta como una alternativa esperanzadora [2]. Según la Organización de las Naciones Unidas (ONU), para 2050 alrededor de 60 países sufrirán una grave escasez de agua. Por ello en su programa de Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) para 2030, fija en el ODS 6 la necesidad de garantizar el acceso sostenible a agua limpia para las generaciones actuales y futuras [3].

Las tecnologías de desalinización permiten obtener una corriente de agua con reducido contenido en sales a partir de un agua salada, generando también un subproducto denominado salmuera con elevada concentración de sales. Este proceso es muy antiguo, pero la reducción en su costo, así como la creciente demanda de agua han resultado en un crecimiento reciente de este sector. Actualmente se producen alrededor de 95 millones de m³ de agua desalinizada diarios en todo el mundo [4].

Las aguas saladas constituyen un recurso hídrico abundante para la obtención de agua de calidad, ya que un 96,5% de la hidrosfera se concentra en mares y océanos [2],[5]. No obstante, este proceso tiene ciertas implicaciones que lo convierten en una potencial fuente de contaminación ambiental. La reducción de estos impactos es imprescindible para aprovechar sus beneficios de manera sostenible y respetuosa con el medio ambiente [4],

[6]. En este artículo se revisan los principales impactos ambientales de esta tecnología y las estrategias más relevantes para su reducción.

2. DESALINIZACIÓN

2.1. Creciente demanda

El número de plantas desalinizadoras, así como el volumen de agua desalinizada ha crecido exponencialmente durante las últimas décadas, hasta haber cerca de unas 16.000 plantas de desalinización ubicadas en 177 países actualmente (figura 2), en su mayoría países de altos ingresos y cuyo principal usuario es el sector municipal. Las primeras plantas de desalinización utilizaban predominantemente tecnologías térmicas (MSF y MED), aunque desde el año 2000 tanto el número como la capacidad de las plantas de ósmosis inversa (RO) ha aumentado exponencialmente hasta representar el 69% del agua desalinizada producida globalmente [6]. Esto se debe tanto a la mayor eficiencia de esta tecnología como a sus menores impactos ambientales asociados [4].

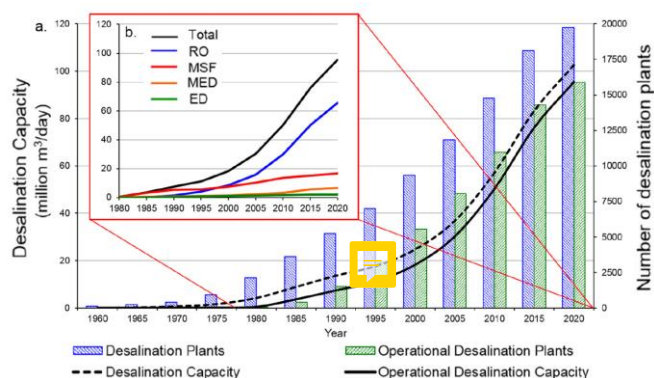


Figura 2. Tendencias en desalinización mundial por (a) número y capacidad de instalaciones y (b) capacidad operativa por tecnología [4].

2.2. Eficiencia de las tecnologías de desalinización

El índice de recuperación de agua (RR) de una planta de desalinización se relaciona con la eficiencia de procesamiento volumétrico del proceso e indica la proporción de agua de entrada que se convierte en agua de alta calidad (con baja salinidad). El agua restante ($1 - RR$) es la proporción de agua de entrada que se convierte en una corriente de desechos (salmuera), y que por su elevado contenido en sales y otros productos químicos requiere de un tratamiento especial [7].

Las tecnologías de membrana como la RO tienen un índice de recuperación mucho mayor que las térmicas, generando un volumen de salmuera relativo menor y reduciendo los impactos ambientales asociados su vertido (figura 3). La RO con alimentación de agua del mar (SW) representa la mayor producción global [4].

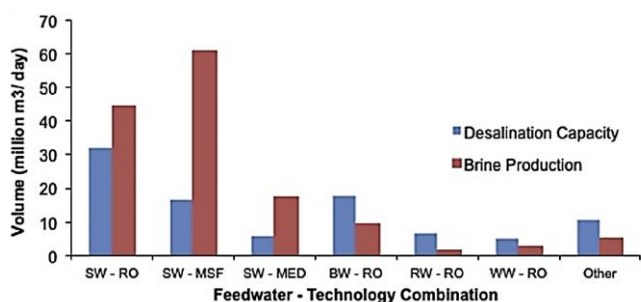


Figura 3. Capacidad total y volumen de salmuera producida diariamente para las principales tendencias en procesos de desalinización (millones de m^3) [4].

3. IMPACTO AMBIENTAL

Los principales impactos directos se asocian a la contaminación por descargas químicas y de salmuera, las emisiones de contaminantes atmosféricos y el uso intensificado de energía. Los impactos indirectos incluyen la contaminación acústica, el uso de la tierra y los impactos relacionados con la construcción de plantas [4].

3.1. Ingesta de agua de origen:

La ingesta de agua en tomas abiertas puede provocar que algas, peces, medusas, mariscos o plancton impacten en las pantallas de admisión, quedando atrapados o siendo arrastrados a la instalación y resultando en la pérdida de abundancia y biodiversidad del ecosistema marino. La toma de agua mediante galerías de infiltración por debajo del lecho marino reduce el impacto ambiental en un 31%. El sistema debe ubicarse lejos de áreas con especies marinas protegidas y debe incluir barreras y mallas de retención para evitar la captación y arrastre de las especies [4], [6].

3.2. Descarga de salmuera:

La producción de salmuera ronda los 142 millones de m^3 /día, aproximadamente un 50% más que el volumen desalinizado [4]. En los procesos térmicos, la mayor temperatura hace que la corriente flote al tener menor densidad, afectando a los organismos de la superficie en aguas abiertas. Por otro lado, la corriente de salida en RO tiende a hundirse por su mayor densidad y extenderse por el fondo en aguas costeras poco profundas afectando a las comunidades bentónicas [8]. La gravedad de los impactos

depende tanto de las características fisicoquímicas del concentrado como de las características biológicas e hidrográficas del ambiente receptor. Los sitios poco profundos, con abundante vida marina y zonas calientes de biodiversidad se ven más afectados, por lo que deben reducirse o restringirse los vertidos en estas zonas [4].

3.3. Descarga de productos químicos:

Los antiincrustantes se emplean en el pretratamiento de la alimentación para inhibir la formación de incrustaciones. La sustitución de antiincrustantes tradicionales por otros biodegradables como polímeros carboxílicos reduce su impacto sobre el medio marino. Los agentes antiespumantes como el polietileno, poli propilenglicol, ésteres de ácidos grasos y ácidos grasos se utilizan típicamente en plantas térmicas para reducir la formación de espuma. Además, la corriente de rechazo puede contener varios metales pesados como níquel y cobre que resultan de la corrosión de equipos de desalinización térmica, lo cual se puede evitar mediante el empleo de acero inoxidable resistente a la corrosión o aleaciones inoxidables. La sustitución de plantas térmicas por tecnologías de membrana ha reducido significativamente los impactos anteriores [6].

Los coagulantes y coadyuvantes de coagulación se utilizan generalmente en plantas de RO, pudiendo dar lugar a la presencia de hidróxido férrico en el agua de retrolavado. Esto resulta en un aumento de la turbidez, provoca la coloración del efluente y reduce la penetración de luz, afectando a la vida acuática. Las plantas construidas en los últimos años tienen la capacidad de eliminar el hidróxido férrico, reduciendo enormemente este impacto ambiental. Los detergentes, biocidas y oxidantes pueden ser perjudiciales al tratarse de soluciones de pH muy bajo o muy elevado, por lo que especialmente en aguas poco profundas se requiere el pretratamiento de la corriente de vertido [6].

3.4. Uso intensificado de energía:

El uso intensificado de energía se relaciona con la quema de combustibles, la producción de electricidad y la liberación final de aguas de enfriamiento y toxinas del aire como gases de efecto invernadero (GEI) que afectan a la calidad del aire y contribuyen a impulsar el calentamiento global. Además, el propio transporte de combustible, así como la amenaza de accidentes y vertidos durante el proceso son otros impactos indirectos derivados del uso de energía [10]. Como se observa en la Tabla 1, la tecnología de RO es energéticamente más eficiente que las tecnologías térmicas más populares [6].

Tabla 1. Comparación de requerimientos energéticos de las principales tecnologías de desalinización [6].

	Temperature (°C)	Electrical energy (kWh/m ³)	Thermal energy (kWh/m ³)	Total energy (kWh/m ³)
MED	<70	1.5-2	4-7	5.5-9
MSF	120	2.5-4	7.5-12	10-16
RO	<50	3-4	-	3-4

MED: Multi-Effect Distillation, MSF: Multi-Stage Flash Distillation, RO: Reverse Osmosis.

4. MITIGACIÓN DE IMPACTOS:

4.1. Energías renovables:

Existen diversos factores que convierten a las energías renovables en una opción ideal para la desalinización de agua del mar. Por un lado, las zonas con mayor escasez de agua tienen gran potencial de producción de energías renovables (eólica y solar) [11]. Es el caso de islas mediterráneas, buenas productoras de energía eólica, y zonas de gran insolación como algunas áreas del sur de España donde la producción de energía solar es alta [12]. Además, la simultaneidad estacional entre la demanda de agua potable y la disponibilidad de energías renovables es evidente en verano, cuando la población aumenta a causa del turismo y el nivel de radiación solar es máximo [13].

4.2. Extracción de materiales:

El agua del mar tiene un elevado contenido de sólidos disueltos, que se concentran en la corriente de rechazo tras el paso por la planta de desalinización [6]. Algunas tecnologías como la electrosíntesis directa puede aprovechar estos elementos y el potencial osmótico de la corriente para recuperar tanto minerales como productos químicos (NaOH , Cl_2 , H_2 , MgO , CaCO_3 , KCl , HCl , Na_2SO_4 , CaSO_4 , CaCl_2) y sales puras [14] (figura 4).

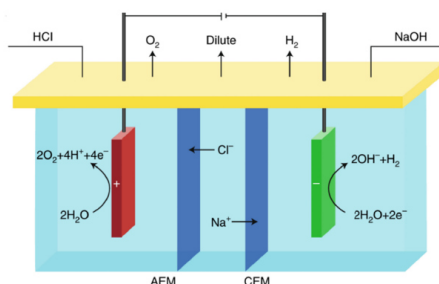


Figura 4. Electrosíntesis directa de HCl y NaOH a partir de la corriente de salmuera [14].

5. CONCLUSIONES

Los mayores impactos ambientales derivados de estas tecnologías son el vertido de salmuera y productos químicos de baja biodegradabilidad, que por su composición y propiedades fisicoquímicas afectan a la vida en el ecosistema marino. Por otro lado, el uso intensificado de energía que suponen causa importantes impactos en la calidad del aire por la liberación de gases de efecto invernadero durante la quema de combustibles fósiles.

La desalinización debe contemplarse como una oportunidad para aprovechar y conservar los recursos hídricos naturales, siempre y cuando se gestione adecuadamente y se trabaje en la reducción de sus impactos. Existen enfoques que permitirán durante los próximos años la transición hacia una desalinización más ecológica, como las tecnologías de membrana, la utilización de energías renovables y las tecnologías de recuperación materiales y energía.

REFERENCIAS

[1] N. C. Darre and G. S. Toor, "Desalination of Water: a Review," *Curr. Pollut. Reports*, vol. 4, no. 2, pp. 104–111, 2018, doi: 10.1007/s40726-018-0085-9.

[2] J. W. Baxter and J. R. Bumby, "Hydrosphere," no. June, 1995, doi: 10.1243/PIME.

[3] D. Barrero Barrero and F. Baquero Valdés, "Objetivos de Desarrollo Sostenible," *Rev. Científica Gen. José María Córdova*, vol. 18, no. 29, pp. 113–137, 2020, doi: 10.21830/19006586.562.

[4] E. Jones, M. Qadir, M. T. H. van Vliet, V. Smakhtin, and S. mu Kang, "The state of desalination and brine production: A global outlook," *Sci. Total Environ.*, vol. 657, pp. 1343–1356, 2019, doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.12.076.

[5] N. A. Ahmad, P. S. Goh, L. T. Yogarathinam, A. K. Zulhairun, and A. F. Ismail, "Current advances in membrane technologies for produced water desalination," *Desalination*, vol. 493, no. July, p. 114643, 2020, doi: 10.1016/j.desal.2020.114643.

[6] I. Ihsanullah, M. A. Atieh, M. Sajid, and M. K. Nazal, "Desalination and environment: A critical analysis of impacts, mitigation strategies, and greener desalination technologies," *Sci. Total Environ.*, vol. 780, p. 146585, 2021, doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146585.

[7] U. Ghimire, M. K. Heili, and V. G. Gude, "Electrochemical desalination coupled with energy recovery and storage," *Desalination*, vol. 503, no. September 2020, p. 114929, 2021, doi: 10.1016/j.desal.2020.114929.

[8] M. Berkun and Ü. Ö. Akdemir, "Environmental Impacts of Desalination Plant Intakes and Discharges and Hydraulic Planning," *1St Int. Black Sea Congr. Environ. Sci.*, no. September, p. 9, 2016.

[9] H. Hosseini *et al.*, "Marine health of the Arabian Gulf: Drivers of pollution and assessment approaches focusing on desalination activities," *Mar. Pollut. Bull.*, vol. 164, no. May 2020, p. 112085, 2021, doi: 10.1016/j.marpolbul.2021.112085.

[10] G. Amy *et al.*, "Membrane-based seawater desalination: Present and future prospects," *Desalination*, vol. 401, pp. 16–21, 2017, doi: 10.1016/j.desal.2016.10.002.

[11] E. J. Okampo and N. Nwulu, "Optimisation of renewable energy powered reverse osmosis desalination systems: A state-of-the-art review," *Renew. Sustain. Energy Rev.*, vol. 140, no. December 2020, p. 110712, 2021, doi: 10.1016/j.rser.2021.110712.

[12] J. Bundschuh, M. Kaczmarczyk, N. Ghaffour, and B. Tomaszewska, "State-of-the-art of renewable energy sources used in water desalination: Present and future prospects," *Desalination*, vol. 508, no. March, 2021, doi: 10.1016/j.desal.2021.115035.

[13] E. Zarza Moya, "Desalinización de agua del mar mediante energías renovables," *Plataforma Sol. Almer.*, vol. 1, pp. 199–225, 1997, [Online]. Available: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=566687>.

[14] S. Login, A. Kumar, K. R. Phillips, and G. P. Thiel, "Direct electrosynthesis of sodium hydroxide and hydrochloric acid from brine streams.," pp. 1–15, 2019.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a Gerko Oskam, profesor de la asignatura de Química Ambiental en la Universidad Pablo de Olavide por su ayuda en el desarrollo de la investigación.



Mónica Villoslada Valbuena recibió el título de Grado en Biotecnología por la Universidad de León en 2020, y actualmente es estudiante del Máster de Biotecnología Ambiental, Industrial y Alimentaria en la Universidad Pablo de Olavide.

Avances de la Tomografía Computarizada aplicada al estudio de escultura de madera policromada

Carmen Royo Fraguas

Resumen—La Tomografía Computarizada (TC) es una técnica de análisis por rayos X ampliamente utilizada en medicina. Su uso ha sido adaptado al campo patrimonial, demostrándose especialmente útil para el estudio y diagnóstico del interior de esculturas de madera policromada. Todavía existen limitaciones con los equipos y los resultados obtenidos en relación con las características tecnológicas de los objetos, pese a ello, los avances tecnológicos indican que será un análisis básico a futuro. Así mismo, existen propuestas novedosas para combinarla con otras técnicas no invasivas que permitirían relacionar los resultados de la caracterización química de materiales con la realidad tridimensional de los objetos.

Palabras Claves— Escultura, madera policromada, rayos X, Tomografía Computarizada (TC).

1. INTRODUCCIÓN

La radiografía y la tomografía computarizada (TC) son las dos técnicas radiológicas más utilizadas en el campo patrimonial ya que presentan la ventaja de ser no invasivas. En el caso de esculturas de madera policromada, la TC es especialmente útil, ya que no se produce la superposición de planos de la radiografía y permite el estudio del interior de los objetos tridimensionales.

2. ESCULTURA DE MADERA POLICROMADA

2.1. Materiales y técnicas de manufactura

Las tallas de madera habitualmente están realizadas a partir de bloques de distintos tamaños (embonos), aunque las de pequeño formato pueden presentar uno solo. Los escultores unían estas piezas a partir de un núcleo central, realizado con aquellas de mayor tamaño, al que iban acoplando otras de diferente envergadura según los requerimientos de la figura a realizar. Un recurso común para aligerar peso era el ahuecamiento de la parte posterior [1], a veces oculto con tablonos de madera o telas.

Las partes más detalladas, como cabeza y manos, habitualmente se desbastaban y tallaban junto al resto del bloque, para después ser cortadas y trabajadas por separado, volviéndose a unir al estar finalizadas. Si la escultura presenta ojos de vidrio, además se cortaría la mascarilla y se vaciaría la parte interior de la zona de las cuencas de los ojos, para insertarlos una vez pintados [1].

Las uniones de los embonos solían hacerse al hilo y reforzarse con tarugos de madera, pernos y clavos, aunque también es habitual el uso de telas encoladas como refuerzo en las zonas de unión entre bloques, técnica conocida como enlizado [1], [2]. La tela encolada también fue muy utilizada como soporte para ropajes, consiguiendo efectos naturalistas; en este caso, una vez seca, recibía los

mismos estratos para la policromía que la madera [2].

Una vez finalizados los procesos de desbaste, ensamblado y talla, se procedía a la rectificación de defectos, como la eliminación y relleno de nudos [1]. Después, se realizaba el proceso de pulido para, por último, ensamblar las piezas exentas, procediendo a dejar la obra secar al aire, tras lo que llevarían a cabo las correcciones finales.

Posteriormente, se da el proceso de policromía, cuyos principales estratos son imprimación, capas de preparación, estratos de color y barnices; incluyendo embolado y láminas metálicas, entre otros, si los trabajos son más elaborados, como los estofados en las vestimentas.

3. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

3.1. Funcionamiento

El funcionamiento de la TC combina una parte física y una parte matemática e informática. El escáner TC contiene un tubo de rayos X que genera un haz de fotones que inciden sobre el objeto. Al atravesarlo sufren interacciones mediante fenómenos de absorción, en función de la energía del haz y de las propiedades del material, principalmente la densidad. Otro componente fundamental del equipo, los detectores, captan la radiación no absorbida y la transforman en señales eléctricas. La orientación del tubo y los detectores irá cambiando y se repetirá el proceso hasta dar la vuelta completa al objeto. Después se procesan los datos para obtener imágenes digitales de los cortes axiales que, con softwares informáticos, pueden manipularse para obtener los cortes sagital y coronal [3].

En la etapa de procesamiento informático, también puede reconstruirse el objeto mediante reproducciones 3D, entre cuyas variantes, para el estudio de esculturas de madera destacan la reconstrucción multiplanar (MPR) 3D, la reconstrucción de superficie (SR) 3D, la reconstrucción endoscópica 3D y la reconstrucción volumétrica 3D, que puede observarse en la Figura 1 [4].

3.2. Aplicaciones al estudio de escultura de madera policromada

La TC permite el estudio de objetos que puedan ser atravesados por rayos X, y específicamente la TC médica, cuya densidad sea similar a la del cuerpo humano, como es el caso de la madera [3]. Con ella, es posible visualizar el interior de las esculturas, obteniendo información detallada sobre la técnica de ejecución, el estado de conservación y la historia material.

Respecto a la técnica de ejecución, es posible observar la estructura interna (tamaño y disposición de los embones, presencia de ahuecamientos, discontinuidades, etc.), caracterizar los bloques de madera (procedencia del corte en el tronco a partir de los anillos de crecimiento o diferencias de densidad entre materiales), así como los sistemas de unión y ensamblaje (disposición y tamaño de tarugos, mascarilla, uso de clavos u otros elementos metálicos, etc.), entre otros (Figuras 1 y 2). Una de las ventajas que presenta esta técnica es la posibilidad de definir la ubicación de cualquiera de estos datos, de manera precisa, en el interior de la escultura [3].

La TC no permite realizar estudios detallados sobre el estrato policromo, aunque normalmente puede distinguirse entre policromía, preparación y soporte debido a las diferencias de densidad entre los materiales [4].

Respecto al estado de conservación, es posible comprobar la existencia de alteraciones y deterioros en el interior de la escultura como, por ejemplo, presencia de grietas y fisuras, desplazamientos de bloques o galerías generadas por insectos xilófagos.

3.3. Limitaciones y últimos avances tecnológicos

Como es habitual para la mayoría de las técnicas analíticas utilizadas en el estudio de patrimonio, su desarrollo surge en otras disciplinas y después se adapta su aplicación [3].

En este caso, la TC más utilizada es la de uso médico, siendo la TC Helicoidal Multicorte (TCM) la tecnología más avanzada [4]. Estos equipos suelen ubicarse en hospitales, con la ventaja de su fácil acceso y, al mismo tiempo, la desventaja de hacer necesario el traslado de los objetos, lo que puede suponer un problema para los que presentan mayor fragilidad. A este respecto, recientemente se ha realizado el estudio de numerosos objetos de la colección de un museo, por primera vez con un escáner TC móvil al interior de la institución, evitando los traslados y permitiendo un análisis a gran escala [5], aunque existen algunos antecedentes similares con escáneres portátiles en la Fundación Centro de Conservación y Restauración "La Venaria Reale" (CCR) en Italia [6].

Por otra parte, puesto que la TC médica está pensada para ser utilizada en personas, la cantidad de radiación que utiliza es la mínima posible, lo que limita la resolución de los resultados por imagen en el caso de las esculturas, donde no hay riesgo radiológico [3]. En este sentido, aunque es menos accesible, también existen aplicaciones para el estudio de patrimonio con TC industrial, que además de entregar imágenes con una mejor resolución, permite la entrada de objetos de mayor tamaño [7]. Algunos estudios comparan la calidad de las imágenes obtenidas mediante escáneres de ambas TC, demostrando que la reso-

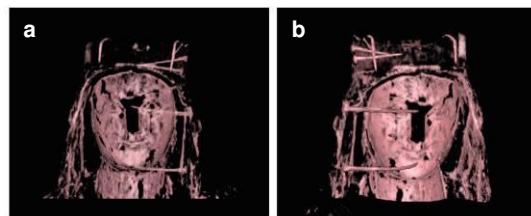


Fig. 1. Reconstrucción volumétrica 3D en la que se observa la ubicación de clavos de unión en el anverso (a) y reverso (b) de la cabeza de una escultura (Imágenes de Sarrió [4]).

lución de la TC industrial es superior; de hecho, en algunos casos, los resultados han permitido incluso realizar la datación dendrocronológica del soporte de madera, a partir de la medición del ancho de los anillos de crecimiento en las imágenes obtenidas, y su comparación con patrones preestablecidos [8]. Puesto que la TC industrial es poco accesible, algunos autores también han trabajado en el desarrollo de métodos para la identificación de especies de maderas sin toma de muestra con imágenes de baja resolución obtenidas por TC [9].

Otra gran limitación es el tamaño de la garganta de entrada, ya que imposibilita el acceso de objetos de gran formato [3], [10] o cuya morfología presenta un ancho máximo elevado, como es el caso, por ejemplo, de algunas bases o los brazos de las esculturas de Cristo crucificado. Por este motivo, en el marco del proyecto italiano neu_ART, se desarrolló el prototipo de un instrumento para objetos de gran formato y se instaló en el CCR "La Venaria Reale", permitiendo el análisis de objetos de hasta 2,5 m de diámetro y 2,7 m de alto [10], haciendo posible que además se estudiaran sin necesidad de traslado.

Por el contrario, cuando el tamaño del objeto es muy pequeño y se requiere de buena resolución espacial, se recurre al uso de microtomografía computarizada de alta resolución (micro-TC o μ TC), ya que permite una visualización del orden de micrones [6], si bien no es habitual que el tamaño de las esculturas sea tan reducido.

Respecto a los resultados en sí mismos, es importante destacar dos factores que influyen a la hora de interpretar los resultados de manera adecuada: la distancia entre los cortes axiales y las distorsiones en las imágenes producidas por artefactos metálicos. Teniendo en cuenta el pequeñísimo tamaño y anchura que pueden llegar a tener algunos elementos o indicadores de alteración, como tarugos o fisuras, es importante que la distancia entre las imágenes de los cortes axiales sea la mínima posible, evitando pérdidas de información y garantizando que las reproducciones 3D sean representativas [4]. Por otra parte, es habitual que haya elementos metálicos en el interior de las esculturas, cuya interacción con el haz de fotones de rayos X, hace que las señales no lleguen al detector de manera adecuada; esto genera en la imagen los denominados artefactos metálicos, con la consecuente pérdida de información (Figura 2.b). Ahicart [11] indica que pueden reducirse con el uso de TC de doble energía (TCDE) -equipos de última tecnología que permiten realizar la exploración con dos espectros de rayos X diferentes- y que la visualización de la zona circundante en las imágenes obtenidas puede mejorarse en el post procesamiento.

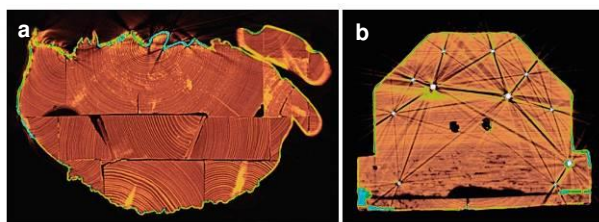


Fig. 2. Cortes axiales en los que se observan los bloques de madera, anillos de crecimiento y nudos (a), así como elementos metálicos y los artefactos que generan (b) (Imágenes de Sarrió [4]).

3.4. Combinación con otras técnicas de análisis

En las últimas décadas se han desarrollado investigaciones sobre el uso de TC en combinación con otras técnicas de análisis no invasivas, específicamente para la caracterización química e identificación de materiales.

Entre ellas, destacan las investigaciones realizadas por Vavřík et al. [12] sobre la integración de imágenes obtenidas por Fluorescencia de Rayos X (FRX) y reconstrucciones 3D generadas a partir de TC. Lo que proponen es cartografiar las imágenes XRF -que representan las proyecciones de los fotones en un plano- sobre la superficie del volumen 3D reconstruido tomográficamente, contribuyendo a la identificación de la distribución de los elementos, y de la relación entre composición y geometría del objeto. Aunque se afirma que el método todavía presenta algunos defectos, consideran que su implementación es relativamente factible.

Por otra parte y novedosamente respecto al estudio de policromías con TC, Longo et al. [13] han publicado recientemente los resultados del uso de TCM con dispersión Raman de superficie mejorada (SERS) para la investigación de maderas pintadas, en este caso, probetas con pigmentos orgánicos e inorgánicos antiguos. Si bien el método también requiere de mayor investigación por el momento, concluyen que es posible la identificación y caracterización físico-química de pigmentos sobre soportes de madera a partir de la combinación de los resultados del SERS y la densimetría de rayos X característica de cada uno.

4. CONCLUSIONES

El uso de TC para el estudio y diagnóstico de esculturas de madera policromada es altamente útil y permite obtener información del interior que no entregan otras técnicas analíticas no invasivas. Muestra de ello son las numerosas investigaciones que se han realizado en las últimas dos décadas con la pretensión de superar las limitaciones que presentan los equipos de uso médico.

Los avances tecnológicos apuntan a que la TC se convertirá en un análisis básico para el estudio de patrimonio, más aún si su accesibilidad mejora, como así lo indica el desarrollo de escáneres portátiles para su uso en el interior de las mismas instituciones que albergan los objetos.

La combinación de TC con otras técnicas de análisis no invasivo permite relacionar la caracterización química de los materiales y su realidad tridimensional, prometiendo ser de gran utilidad en la medida en que se perfeccionen los métodos en estudio.

REFERENCIAS

- [1] L. R. Simón, «Los procedimientos técnicos en la escultura en madera policromada granadina», *Cuad. arte la Univ. Granada*, vol. 40, pp. 457-479, 2009.
- [2] A. Carrassón, «Preparaciones, dorado y policromía de los retablos en madera», en *Los retablos: Técnicas, materiales y procedimientos*, 2006, pp. 2-13.
- [3] D. Juanes, «La tomografía axial computerizada. Estudio de escultura de madera», *La Cienc. y el Arte II. Ciencias Exp. y Conserv. del Patrim. Histórico*, pp. 32-34, 2010.
- [4] M. F. Sarrió, «Aplicación de la tomografía computerizada médica para el análisis y estudio en escultura policromada en madera», Tesis doctoral, Univ. Politècnica Val., pp. 44-325, 2016.
- [5] P. Charlier et al., «First in-situ use of a mobile CT-scan for museum artefacts: The quai Branly – Jacques Chirac museum experience», *Forensic Imaging*, vol. 20, pp. 200-365, 2020.
- [6] M. P. Morigi, F. Casali, M. Bettuzzi, R. Brancaccio, y V. D'Errico, «Application of X-ray Computed Tomography to Cultural Heritage diagnostics», *Appl. Phys. A Mater. Sci. Process.*, vol. 100, n.º 3, pp. 653-661, 2010.
- [7] Instituto del Patrimonio Cultural de España, *Proyecto COREMANS: Criterios de intervención en retablos y escultura policromada*, pp. 19-20, 2017.
- [8] S. Křivánková, A. Nasswetrová, y P. Šmíra, «Comparison of image quality between a medical and an industrial CT scanner for use in non-destructive testing of tree-ring widths in an oak (*Quercus robur*) historical sculpture of Madonna», *Wood Res.*, vol. 63, n.º 1, pp. 155-164, 2018.
- [9] K. Kobayashi, M. Akada, T. Torigoe, S. Imazu, y J. Sugiyama, «Automated recognition of wood used in traditional Japanese sculptures by texture analysis of their low-resolution computed tomography data», *J. Wood Sci.*, vol. 61, n.º 6, pp. 630-640, 2015.
- [10] A. Re et al., «X-ray tomography of large wooden artworks: The case study of "Doppio corpo" by Pietro Piffetti», *Herit. Sci.*, vol. 2, n.º 1, pp. 1-9, 2014.
- [11] D. Ahicart, «Análisis de esculturas de madera con Tomografía Computerizada. Uso de la Tomografía de Doble Energía: protocolos y aplicaciones», Tesis doctoral, Univ. CEU, pp. 39-56, 2017.
- [12] D. Vavřík, I. Kumpová, M. Vopálenký, y J. Lautenkranc, «Analysis of Baroque Sculpture Based on X-Ray Fluorescence Imaging and X-ray Computed Tomography Data Fusion», en *7th Conference on Industrial Computed Tomography (iCT)*, 2017, pp. 7-9.
- [13] S. Longo, F. Granata, S. Capuani, F. Neri, y E. Fazio, «Chemical-structural analysis of wooden painted specimens by clinical multi-slice computed tomography (MSCT) and surface-enhanced Raman scattering (SERS)», en *2019 IMEKO TC-4 International Conference on Metrology for Archaeology and Cultural Heritage. MetroArchaeo*, 2019, pp. 324-329.



Carmen Royo Fraguas es conservadora-restauradora con especialidad en escultura por la Escuela Superior de Conservación y Restauración de Bienes Culturales de Aragón. Actualmente es alumna del Máster en Diagnóstico del Estado de Conservación del PH de la UPO. Desde 2015, se desarrolla profesionalmente en el Centro Nacional de Conservación y Restauración de Chile.

Un nuevo enfoque inmunológico: vacunas contra el cáncer

Rocío Bayo Felicio

Resumen—Hasta ahora se han desarrollado tres tipos de tratamientos contra el cáncer: la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia; éstos eliminan o atacan directamente las células cancerosas, aunque puedan tener efectos sobre el resto de células. Estos tratamientos son eficaces en fases tempranas, pero a veces pueden no ser eficaces para tratar el cáncer en fases avanzadas o recurrentes. En los últimos años, un enfoque prometedor de la inmunoterapia contra el cáncer consiste en el uso de vacunas. La inmunoterapia contra el cáncer se ha propuesto como el cuarto modelo de tratamiento del cáncer. Sin embargo, para acelerar el desarrollo de las vacunas contra el cáncer, se necesita todavía más investigación en este campo.

Palabras Claves— Cáncer, Vacunas, Neoantígenos, Inmunoterapia, ARN mensajero.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un importante problema de salud pública en todo el mundo y es la segunda causa de muerte en España. En 2020, el diagnóstico y tratamiento del cáncer se vio obstaculizado por la pandemia; se produjeron retrasos en el diagnóstico y tratamiento que tendrán un impacto en el futuro con un posible aumento de incidencia de neoplasia en estado avanzado. En este contexto, se hace necesaria la búsqueda de nuevas terapias, entre las que destaca la inmunoterapia. [1][2]

Tradicionalmente las vacunas se han asociado a las enfermedades infecciosas. El mecanismo por el que las vacunas proporcionan protección contra una infección se basa en la inducción artificial de respuestas inmunitarias contra antígenos infecciosos mediante la inoculación a una persona sana de microorganismos atenuados o inactivados o de algunos fragmentos de los mismos, entre otras técnicas de desarrollo de vacunas. Estas tienen como objetivo prevenir o reducir la gravedad de la enfermedad. La memoria inmunitaria que adquirimos sobre las vacunas suele ser eficaz a largo plazo. El sistema inmunitario está dirigido a mantener la homeostasis en los organismos vivos mediante la vigilancia de la invasión de patógenos, así como la presencia de células anormales o transformadas, para su exclusión. [3][4]

Hasta ahora, se han estudiado ampliamente las inmunoterapias para el tratamiento del cáncer intentando sacar provecho a la función inmunitaria innata y/o adaptativa en los seres humanos. A medida que se avanza en las investigaciones hay más evidencias del papel fundamental del microambiente tumoral (TME), el cual está formado por células cancerosas, estromales e inmunitarias que interactúan entre sí. Por lo tanto, las inmunoterapias contra el cáncer han sido reconsideradas y reconocidas como el cuarto método de tratamiento. Para la inmunoterapia del cáncer existen vacunas que son preventivas y otras son terapéuticas. La primera pretende inducir la memoria inmunitaria a través de la administración de vacunas a

personas sanas para prevenir un cáncer concreto, y la segunda se administra a pacientes con cáncer para el tratamiento de la enfermedad; esta última refuerza o reactiva el propio sistema inmunitario del paciente. [3]

2. HISTORIA DE LAS VACUNAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

El primer informe de inmunoterapia contra el cáncer es de la década de 1890. El doctor William B. Coley administró microorganismos del género *Streptococcus* como vacuna terapéutica en pacientes con sarcoma. En esta estrategia, se produjeron respuestas inmunitarias específicas contra determinados antígenos del sarcoma. Para el desarrollo de esta vacuna contra el cáncer, se basaron en los hallazgos clínicos que postulaban que la incidencia del cáncer era baja en pacientes con ciertas enfermedades infecciosas. Este fenómeno puede ocurrir por el hecho de que la infección y la inflamación provocan la exposición de antígenos por las células cancerosas, que normalmente estas células no expresan. Otra opción es que se trate de un efecto secundario, la memoria inmunológica adquirida a partir de una infección o inflamación anterior puede afectar a las células cancerosas. Se consiguió comprobar que los anticuerpos contra la mucina anormal asociada a la superficie celular (MUC1), que se produce durante la infección por paperas disminuyen la incidencia del cáncer de ovario. Además, el bacilo de Calmette-Guerin, antes usado como vacuna contra la tuberculosis, ahora también se emplea como vacuna terapéutica contra el cáncer de vejiga. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha aprobado dos tipos de vacunas contra el cáncer dirigidas al virus del papiloma humano (VPH) y al virus de la hepatitis B (VHB), que ayudan a prevenir los cánceres relacionados con el VPH y el hepatocarcinoma relacionado con el VHB. No obstante, sólo algunos cánceres tienen una relación demostrada con agentes infecciosos y la vacunación, en algunos casos, no está muy extendida. [3]

3. VACUNAS BASADAS EN NEOANTÍGENOS PERSONALIZADOS.

Los estudios clínicos iniciales de vacunas personalizadas basadas en neoantígenos muestran resultados en los que se observa una sólida inmunogenicidad específica para el tumor y pruebas preliminares de actividad antitumoral en pacientes con melanoma y otros cánceres. Todo esto se ve favorecido por la disponibilidad de tecnologías de secuenciación y bioinformática rápidas y rentables [5]

Las vacunas basadas en neoantígenos se dirigen a los antígenos que surgen de las mutaciones específicas del tumor dentro de los cánceres individuales. El objetivo es crear un ejército óptimo de células T para atacar al tumor. Estas vacunas basadas en neoantígenos han demostrado que tienen la capacidad de suscitar respuestas de células T duraderas contra múltiples epítomos específicos del tumor y, posteriormente, de aumentar la amplitud de las respuestas. Además, el desarrollo de algoritmos para la predicción de epítomos de unión al MHC de clase I (MHC I) ha facilitado el camino para la identificación de neoepítomos potencialmente inmunogénicos. [5][6][7]

El sumatorio de todos estos avances científicos han permitido generar vacunas terapéuticas contra el cáncer personalizadas y adaptadas a los tumores de cada paciente. En primer lugar, los neoantígenos se encuentran expresados únicamente por las células tumorales y, lo cual, permite provocar respuestas de células T específicamente para el tumor, evitando así el daño a los tejidos no malignos. En segundo lugar, los neoantígenos son epítomos de novo que derivan de mutaciones somáticas, permitiendo así, eludir la tolerancia central de las células T a los autoepítomos e inducir respuestas inmunitarias a los tumores. Es decir, estas vacunas ofrecen la oportunidad de potenciar las respuestas inmunitarias específicas de los tumores. Además, presentan la posibilidad de una protección a largo plazo contra la recurrencia de la enfermedad. Las limitaciones están en los elevados costes y los retrasos asociados a la fabricación de vacunas individualizadas, la incertidumbre sobre la plataforma óptima de descubrimiento de neoantígenos y la falta de consenso en cuanto a la plataforma de administración de vacunas más adecuada. [5][6][7]

3.1. Retos de las vacunas de neoantígenos

El camino a seguir continúa siendo largo y requiere que se aborden varios retos clave, en particular la superación de los mecanismos evolucionados de escape del tumor y la optimización de la inmunidad inducida por la vacuna. Algunos de los retos derivan de los aspectos más desconocidos de la investigación, mientras que otros se derivan de los problemas logísticos y el coste de la personalización. [6][7]

Las vacunas personales de neoantígenos han pasado rápidamente a ensayos más amplios. Si tienen éxito, el reto será la fabricación a medida. El coste y los plazos de análisis y producción ya han afectado al desarrollo tanto desde el punto de vista logístico como biológico. La competencia será intensa por parte de las terapias combinadas

más fáciles y rápidas de usar con los fármacos disponibles. Se necesitan enfoques innovadores para superar estas barreras. [6][7]

4. VACUNAS BASADAS EN CÉLULAS DENDRÍTICAS

Estas vacunas se basan en el hecho de que el organismo huésped puede tener células T CD3⁺ que reconocen los antígenos asociados a tumores (TAA) específicos. En consecuencia, la vacunación intensifica la fuerza de esta reacción contra los TAA que ya existe, o producir una reacción nueva. Las células dendríticas son conocidas porque tienen una alta eficiencia como células presentadoras de antígenos en las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad para las células T CD8⁺ y CD4⁺. Además, estas células migran entre tejidos linfoides y no linfoides, y son capaces de modular los gradientes de citocinas y quimocinas y, por lo tanto, regulan la inflamación y la localización de linfocitos. [8]

Las vacunas de primera generación basadas en células dendríticas fracasaron en los ensayos aleatorizados, esto se debió a que la comprensión del papel de las células dendríticas era incompleta. Otro motivo es la capacidad del cáncer para crear un entorno inmunosupresor que conduzca a la tolerancia, esta condición no se aplica en las vacunas contra cánceres que están causados por enfermedades infecciosas. Por lo tanto, el principal desafío de estas vacunas es superar esta tolerancia. Para resolver el problema, las células dendríticas se cargan con grandes cantidades de antígenos para una mayor activación y expansión con la ayuda de moléculas inmunoestimuladoras. [8]

La vacunación contra las células dendríticas se basa en una de estas dos estrategias: vacunación convencional y vacunación con células dendríticas *in vivo*. La vacunación convencional implica el uso de antígenos en forma de proteínas o péptidos largos más un adyuvante para ayudar en la maduración de las células dendríticas. Esta estrategia no tiene un direccionamiento preciso y se han implementado muchos intentos para mejorarlo. La estrategia de direccionamiento de células dendríticas *in vivo* consiste en inyectar al huésped anticuerpos anti-células dendríticas unidos con antígenos. Esta estrategia desencadena una fuerte inmunidad después de la administración de un estímulo de maduración apropiado. Cuando se resuelvan sus limitaciones esta estrategia tiene un futuro prometedor. [8]

Muchas de las vacunas de células dendríticas muestran efectos *ex vivo* prometedores, aunque clínicamente se observó una eficacia modesta, sobre todo en las etapas tardías del cáncer. Las personas tratadas con vacunas de células dendríticas de primera generación mostraron resultados positivos al principio de las fases I y II de los ensayos clínicos, pero no consiguieron producir una respuesta clínica en la fase III. En la actualidad, se están realizando muchos estudios que se encuentran en fase preclínica sobre el desarrollo de vacunas de células dendríticas de próxima generación para mejorar su eficacia usando diferentes combinaciones, para mejorar la función de los linfocitos T efectores. [8]

5. VACUNAS IN SITU (ISV)

En la terapia con ISV, se inyecta o aplica un reactivo inmunoestimulador directamente en el tumor de cada paciente, provocando la reversión de la inmunosupresión local mediada por el tumor y genera una gran cantidad de células T antitumorales que difunden eficazmente a través del cuerpo para atacar las células cancerosas en metástasis. ISV presenta las siguientes características: se aplica direccionalmente a uno o más tumores con el objetivo de generar una respuesta inmune antitumoral local y sistémica; ISV puede incluir tratamientos que provocan la muerte celular inmunogénica que tenga un fuerte efecto sobre el tumor. La ISV depende de los antígenos dentro del tumor. En la figura 1 se observa el funcionamiento de una vacuna in situ. [9]

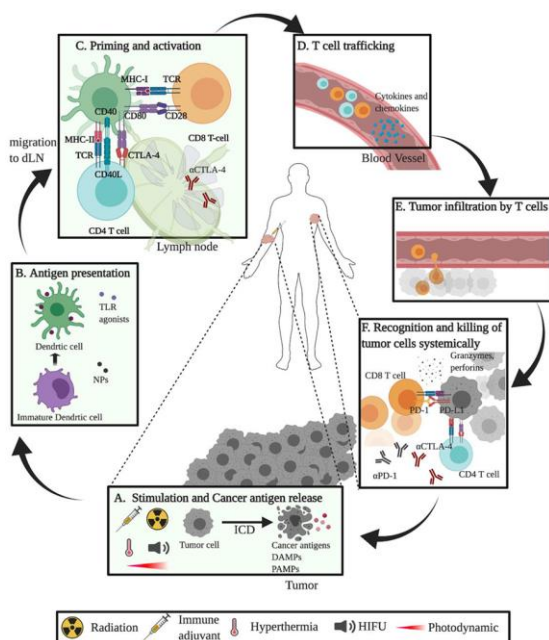


Fig. 1. Modo de actuación de las vacunas In Situ.[8]

Las vacunas están compuestas de dos elementos funcionales: uno es el antígeno, la molécula que el sistema inmunológico está siendo entrenado para reconocer y responder en su contra. El otro es el "adyuvante inmunológico", un reactivo que estimula al sistema inmunológico a reconocer y responder contra el antígeno. Estos son esencialmente señales de peligro. Estas vacunas utilizan al propio tumor como fuente de los antígenos. Una de las ventajas de la ISV, es que no hay necesidad de identificar qué antígenos hay en el tumor, dado que todos los antígenos relevantes existen en este. Al colocar el adyuvante en el tumor, la ISV combina el antígeno de las células tumorales con el segundo componente funcional y crea la vacuna. [9]

6. Vacunas con ARN mensajero

La idea de la administración de antígenos no virales tiene múltiples ventajas sobre las vacunas tradicionales. Los primeros estudios fueron innovadores, pero muestra-

ron que es necesario mejorar numerosos aspectos de las vacunas genéticas. Hasta principios de la década de 2000, la gran mayoría del esfuerzo se invirtió en el desarrollo de vacunas de ADN debido a los posibles problemas de inestabilidad y baja traducibilidad *in vivo* del ARN mensajero. En los últimos años, numerosos estudios han demostrado las excelentes capacidades del ARN mensajero para provocar potentes respuestas inmunitarias contra patógenos infecciosos y diferentes tipos de cáncer. Se han desarrollado y evaluado múltiples plataformas de vacunas de ARN mensajero en animales y en humanos; los resultados parecen ser prometedores. Las vacunas basadas en ARN tienen ventajas importantes que incluyen una eficacia, seguridad y el potencial para una producción rápida, económica y realizable a gran escala. Hay una mayor inversión por parte de nuevas compañías para el desarrollo de terapias de ARN mensajero, particularmente para el desarrollo de vacunas, aumentando el número de publicaciones y el número de ensayos clínicos en humanos en curso. [10]

7. Vacuna Contra el Virus del Papiloma Humano

El virus del papiloma humano (VPH) es un agente vírico muy extendido por todo el mundo; incluye más de 200 genotipos distintos y su transmisión de persona a persona se produce principalmente por vía sexual. El VPH causa diferentes condiciones patológicas tanto en hombres como en mujeres, desde patologías benignas, como las verrugas, hasta cánceres de cuello de útero o vagina. Los vínculos entre el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello de útero se sospecharon por primera vez hace casi 30 años. Desde entonces, en casi todas las biopsias de cáncer de cuello de útero, se ha encontrado ADN de tipos específicos de VPH. [11]

Uno de los principales beneficios de la investigación sobre el VIH ha sido la vacunación contra los tipos de VPH. La vacunación con proteínas estructurales víricas en sistemas animales y en seres humanos suele dar lugar a la inducción de una respuesta inmunitaria eficaz. La introducción de la vacuna ciertamente ha tenido un gran impacto en términos de reducción de la incidencia tanto de infecciones como de enfermedades por VPH. [12]

Las vacunas contra el VPH están autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) desde 2006-2007. En Europa, hay tres vacunas diferentes contra el VPH que se diferencian entre sí por el número de serotipos contra los que protegen. Estas vacunas pueden administrarse tanto a mujeres como a hombres. Las vacunas contra el VPH están formuladas para inducir respuestas inmunitarias humorales, son eficaces, se toleran bien y son seguras.[12]

8. CONCLUSIONES

En la búsqueda de tratamientos para prevenir o curar el cáncer se han desarrollado gran variedad de tratamientos inmunológicos. Este artículo se centra en una parte de estos avances, que son las vacunas como tratamiento del

cáncer. Las vacunas preventivas se han utilizado desde hace tiempo, como la vacuna del papilloma humano que previene el cáncer de cuello de útero. Sin embargo, se está avanzando también en vacunas terapéuticas para reducir o curar el cáncer. Además, muchos de estos estudios buscan que el tratamiento sea personalizado, aumentando así la eficacia y reduciendo los efectos secundarios. Por todo ello, se espera que pronto se puedan aplicar las vacunas como nueva alternativa terapéutica.



Rocío Bayo Felicio es estudiante de cuarto curso del grado en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.

REFERENCIAS

- [1] R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Funchs, and A. Jemaleb, "Cancer Statistics, 2021", ACS Journals, vol. 71, no. 1, p. 7-33, Feb. 2021.
- [2] Web del Instituto Nacional de Estadística, <https://www.ine.es>
- [3] Y. Igarashi and T. Sasada, "Cancer Vaccines: Toward the Next Breakthrough in Cancer Immunotherapy", Journal of Immunology Research, vol. 2020, no. 5825401, Nov. 2020.
- [4] C.G. Kim, Y.B. Sang, J.H. Lee and H.J. Chon, "Combining Cancer Vaccines with Immunotherapy: Establishing a New Immunological Approach", International Journal of Molecular Sciences, vol. 22, no. 15, p. 8085, Jul. 2021.
- [5] Raúl Murilli, "Vacunas basadas en neoantígenos y control del cáncer: perspectivas", Revista Colombiana de Cancerología, vol. 24, no. 4, p. 165-175, Dec. 2020.
- [6] E.F. Fritsh, U.E. Burkhardt, N. Hacohen and C.J. Wu, "Personal neoantigen cancer vaccines: a road not fully paved", Cancer Immunol Res, vol. 8, no. 12, p. 1465-69, Dec. 2020.
- [7] C.S. Shemesh, J.C. Hsu, I. Hosseini, *et al.* "Personalized Cancer Vaccines: Clinical Landscape, Challenges and Opportunities", Molecular Therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy, vol. 29, no. 2, p. 555-570, Feb. 2021.
- [8] M.K. Saadeldin, A.K. Abdel-Aziz and A. Abdellatif, "Dendritic cell vaccine immunotherapy; the beginning of the end of cancer and COVID-19. A hypothesis", Medical hypotheses, vol. 146, no. PMC7836805, Jan. 2021.
- [9] C. Mao, M.J. Gorbet, A. Singh, A. Ranjan and S. Fiering, "In Situ vaccination with nanoparticles for cancer immunotherapy: understanding the immunology", International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, vol. 37, no. 3, p. 4-17, Dec. 2020.
- [10] I. Tombácz, D. Weissman and N. Pardi, "Vaccination with Messenger RNA: A Promising Alternative to DNA Vaccination", Methods in Molecular Biology, vol. 2021, no. 2197, p. 13-31, Aug. 2020.
- [11] Harald and Hausen, "Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application", Nature, vol. 2, p. 342-350, May. 2002
- [12] G. Gabutti, E. d'Anchera, F. De Motoli, M. Savio and A. Stefanati, "Human Papilloma Virus Vaccination: Focus on the Italian Situation", Vaccines, vol. 9, no. 1374, Nov. 2021.

Vaccines: An overview

Ophélie Dauphoy, Mario Acosta, Kameron Young, Sara Castaño

Abstract—The purpose of this article is to give an overview over different type of vaccine elaboration and function. We also pretend to highlight the importance of vaccination and prove wrong some myths about them.

Key words— Vaccination, Vaccine, Autism, Immunology, Immunity

1. INTRODUCTION

Vaccines are very important in order to protect people against diseases, but, do we know what is a vaccine and how do they work? Do we know about the consequences of vaccination?

Today there are many parents against vaccines because some say they could cause autism. Do we really know the consequences of these types of actions? Is this statement real or a rumour? Informed decisions should be done knowing all the information about vaccines, their efficiency and secondary effects.

In this article, we will discuss different types of vaccines, their elaboration processes, their functionality and their efficiency.

2. VACCINE ELABORATION PROCEDURE

Inverse, recombinant and inactivated vaccines Will be discussed in this article.

Regarding inverse vaccines, they are performed by sequencing of all the genome of the pathogen in order to identify the antigenic proteins able to produce the immune response. Then, these proteins are expressed using the mechanisms of other bacteria like *E. coli* [1].

As for recombinant vaccines, they are produced by introducing the DNA encoding the antigen which stimulates an immune response in bacterial or mammalian cells, which will then express that antigen [2].

Finally, inactivated-virus vaccines consist in the inactivation of the virus using methods as heat and then introducing the inactive agent in the host in order to produce an immune response [3].

3. SPECIFIC VACCINE ELABORATION PROCEDURES FOR SPECIFIC VIRUSES

3.1. Inactivated vaccines examples

The virus is grown under controlled conditions and maintains some of the integrity needed to be recognized by the immunitary system and cause the production of antibodies [3].

In this method, the virus is killed using methods such as radiation, heat or formaldehyde. For instance, the PCV2 (Porcine Circovirus 2) is inactivated using the latter one [4].

Moreover, this type of vaccine has some advantages. Firstly, the microorganism, although inactivated, maintains its structure. In addition to that, they do not usually require refrigeration, and consequently, it makes them accessible to people in developing countries. However, they also have some disadvantages: they do not provide a strong immunity. As a consequence, people should have several doses in order to get proper protection against the diseases [3], [5].

Polio is one of the best examples of this type of vaccines. Jonas Salk developed an inactivated one in 1955 at the University of Pittsburg using inactivated viruses [5] whereas Albert Sabin developed the attenuated one (with viruses not totally killed) some years later.

Another example of this type of vaccine is the influenza vaccine. This virus was originally dealt with using a trivalent vaccine (TIVc), that immunized against two strains of Influenza A and one of Influenza B. First, the candidate vaccine viruses (CVVs) are selected. Then, they are introduced into fertilized chicken eggs in order to incubate them for several days and allow the viruses to replicate. Finally, the viruses are inactivated (i.e flu shots) and the antigen is purified. However, the incubation in eggs had some disadvantages, like the mutations due to hemagglutinin-selection processes, which would affect their efficiency, the impossibility of using it in people allergic to egg-derived proteins or the long incubation period which would not allow the reaction to sudden mutations in Influenza strains [6], [7].

To solve this, Madin Darby canine kidney cell line-based vaccines were invented. They are, instead, incubated in mammal cells, solving the mutation and allergic issues. One specific vaccine, QIVc, a quadrivalent vaccine produced using this method, has immunizing capability against four strains of influenza: B/Yamagata/16/88-like, B/Victoria/2/87-like, A/H1N1 and AH3N2. It has already been proven better than other egg-based vaccines against influenza [6].

3.2. Inverse vaccines examples

Neisseria meningitidis serogroup B is responsible for the 50% of Invasive Meningococcal Disease in Europe.

To create a vaccine against it, researchers focused on the M58 strain. They sequenced its genome and selected genes that encoded for proteins that could produce an immunitary response easily, which meant those placed in the membrane or secreted by the bacteria. These genes

where then expressed in *E. coli*, to obtain the purified proteins, which would be used to immunize mice. This immunization would be tested using ELISA and FACS tests (tests that detect antibodies presence) with the mice immunoserum before and after immunization. Also, they used SBA tests to measure the capacity of antibodies from vaccinated individuals to destroy the different strains of bacteria separately.

However, protein generation has some inconveniences: extracellular proteins may be held to diversification amongst different strains, so, in order to evaluate the strand number that would be covered by the vaccine, hSBA tests were done killing non-wanted strands (this test shows the ability of the antibodies produced by the vaccinated individual to destroy the isolated MenB bacteria). Since the high number of strands made impossible the realization of SBA tests to all of them, MAST test were used instead to predict MenB strand percentage that the vaccine could cover in a specific geographic region. However, this test underestimates the real number of strands covered (it is a conservative test) and does not consider synergic effects between strands. Also, in a real infection, antibody concentration would not be the same [1]. Nonetheless, these parameters were considered in later standardization studies done by the Public Health England's meningococcal references (PHE-MRU Manchester, United Kingdom) [8].

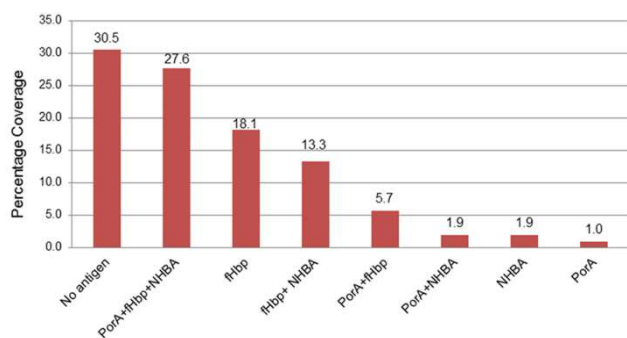


Fig. 1. MATS-predicted coverage by specific antigen and by antigen combinations [8].

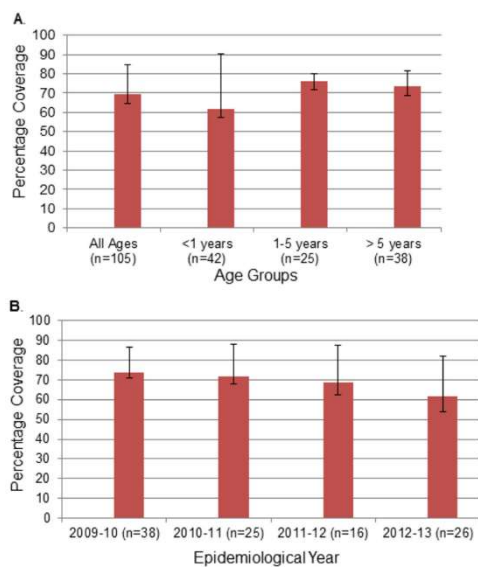


Fig. 2. Potential coverage of the 4CMenB vaccine in the Republic of Ireland by age (A) and by epidemiological year (B). Data is based on 105 serogroup B invasive *Neisseria meningitidis* isolates collected during the 2009-2010 to 2012-2013 epidemiological years [8].

This vaccine has demonstrated a good level of immunization against numerous strands and they do not cause any symptoms [1].

3.3. Recombinant vaccines examples

Bacteria, namely *E. coli*, are one of the most used organisms to create recombinant vaccines. This technique has many advantages: ease of bioprocessing and scale up, lower cost and short production time. *E. coli* is thought to be a great option because it is easy to culture, can be used on a large scale, the expression is quick and it produces a large yield.

However, using this organism has some disadvantages: The lack of an effective machinery to process proteins, differences in expression levels among yeast and bacteria production and selection of characteristics that would favour survival in the culture media. Also, insoluble masses called inclusion bodies are produced due to overexpression; however, a process called in vitro protein refolding can solve this. Despite the various vaccines made possible due to recombinant DNA technology, there are two main types of recombinant vaccines that we will be focusing on, DNA vaccines and recombinant (protein subunit) vaccines.

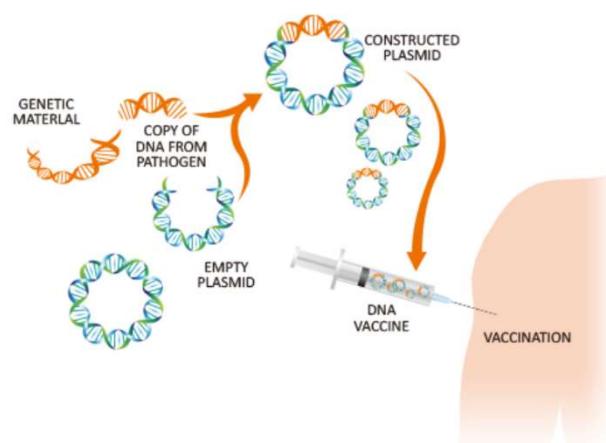


Fig. 3: Visual explanation of DNA vaccines [9].

DNA vaccines contain synthetic DNA that holds the genes that encode for proteins that would allow for the identification of the virus by the immune system but that would be unable to cause the disease. This DNA is inserted and expressed in the host cell. In this case, the plasmid is normally grown in *E. coli*. Later, it is isolated and cleansed in preparation for the injection intramuscularly or intradermally.

Recombinant protein subunit vaccines only contain a part of the pathogenic organism. The part that they contain is the protein factor that causes the immune response in the host. They are expressed in a heterologous expression system (by insertion of the gene in the organism's genetic material) in *E. coli* or yeasts [9].

One example of this vaccine is the influenza recombinant vaccine. It is not grown using eggs, like in the attenuated-virus example. They are produced using recombinant technology [10]. Firstly, influenza antigens are incorporated in insect cells using baculoviral vectors (viruses that can enter a cell but only have the genetic material that we want them to have) which carry the genes of the pathogen. Then, insect cells go through transduction, resulting in the budding of VLP (virus-like particles generated in the insect cells) [11].

This method licensed for use in adults in the USA in 2017 could be used to create vaccines against homologous and heterologous strains of Influenza A [10], [11]. This process can be seen in the diagram below:

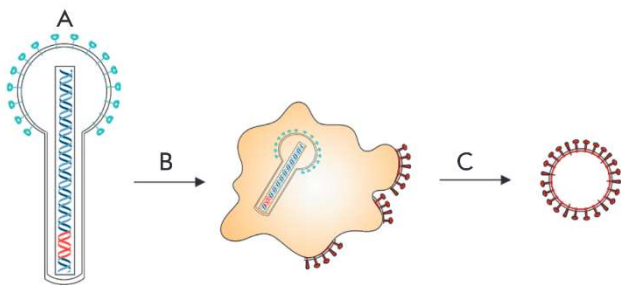


Fig. 4: A shows the manufacturing on the VLP; B shows the transduction of the insect cells; C shows the production of the VLP [11].

4. SUMMARY AND CONCLUSION

As we have seen, there are many different ways to make vaccines, each one of them done to immunize people against specific kinds of microorganisms, with their pros and cons. They are very important to fight against the spread of infectious diseases. Outbreaks in EEUU and Spain due to unvaccinated people have proven that viruses like measles still have a reservoir and can spread if people are not vaccinated, so vaccines are the first line of defense against them [12], [13].

Finally, and the most important thing, there is no real reason to not to get vaccinated. Some parents refuse to vaccinate their children based on a study linking the autism to some vaccines that has been proven wrong multiple times, so non-vaccinating does not only put at risk the person's health, but also the one of those around them [14]–[18].

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Juan Antonio del Castillo, the editor, for its patience, interest and perseverance on its labour.

REFERENCES

- [1] R. Abad *et al.*, "Del genoma de un patógeno a una vacuna efectiva: la vacuna de cuatro componentes frente a los meningococos del serogrupo B," *Revista Española de Quimioterapia*, vol. 32, no. 3, p. 208, Jun. 2019, Accessed: Jan. 03, 2022. [Online]. Available: [/pmc/articles/PMC6609940/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34866094/)
- [2] "Recombinant vaccine - Latest research and news | Nature." <https://www.nature.com/subjects/recombinant-vaccine> (accessed Jan. 03, 2022).
- [3] "Vaccine Types | HHS.gov." <https://www.hhs.gov/immunization/basics/types/index.html> (accessed Jan. 03, 2022).
- [4] X. Liu, T. Ouyang, T. Ma, H. Ouyang, D. Pang, and L. Ren, "Immunogenicity evaluation of inactivated virus and purified proteins of porcine circovirus type 2 in mice," *BMC veterinary research*, vol. 14, no. 1, Apr. 2018, doi: 10.1186/S12917-018-1461-9.
- [5] E. Norrby and S. B. Prusiner, "Polio and Nobel prizes: looking back 50 years," *Annals of neurology*, vol. 61, no. 5, pp. 385–395, May 2007, doi: 10.1002/ANA.21153.
- [6] Y. N. Lamb, "Cell-Based Quadrivalent Inactivated Influenza Virus Vaccine (Flucelvax® Tetra/Flucelvax Quadrivalent®): A Review in the Prevention of Influenza," *Drugs*, vol. 79, no. 12, pp. 1337–1348, Aug. 2019, doi: 10.1007/S40265-019-01176-Z.
- [7] "How Influenza (Flu) Vaccines Are Made | CDC." <https://www.cdc.gov/flu/prevent/how-fluvaccine-made.htm#cell> (accessed Jan. 03, 2022).
- [8] R. M. Mulhall *et al.*, "Potential Coverage of the 4CMenB Vaccine against Invasive Serogroup B Neisseria meningitidis Isolated from 2009 to 2013 in the Republic of Ireland," *mSphere*, vol. 3, no. 4, Aug. 2018, doi: 10.1128/MSPHERE.00196-18.
- [9] "Recombinant Vaccine." <https://www.genscript.com/recombinant-vaccine.html> (accessed Jan. 03, 2022).
- [10] "Recombinant Influenza (Flu) Vaccine | CDC." https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_flublock-vaccine.htm (accessed Jan. 03, 2022).
- [11] E. S. Sedova *et al.*, "Recombinant Influenza Vaccines," *Acta Naturae*, vol. 4, no. 4, p. 17, Dec. 2012, doi: 10.32607/20758251-2012-4-4-17-27.
- [12] P. Asaria and E. MacMahon, "Measles in the United Kingdom: can we eradicate it by 2010?," *BMJ: British Medical Journal*, vol. 333, no. 7574, p. 890, Oct. 2006, doi: 10.1136/BMJ.38989.445845.7C.
- [13] N. Torner *et al.*, "Epidemiology of two large measles virus outbreaks in Catalonia: what a difference the month of administration of the first dose of vaccine makes," *Human vaccines & immunotherapeutics*, vol. 9, no. 3, pp. 675–680, 2013, doi: 10.4161/HV.23265.
- [14] Y. Uno, T. Uchiyama, M. Kurosawa, B. Aleksic, and N. Ozaki, "The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated

with development of autism spectrum disorder: the first case-control study in Asia," *Vaccine*, vol. 30, no. 28, pp. 4292–4298, Jun. 2012, doi: 10.1016/J.VACCINE.2012.01.093.

- [15] D. Mrozek-Budzyn, A. Kiettyka, and R. Majewska, "Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study," *The Pediatric infectious disease journal*, vol. 29, no. 5, pp. 397–400, May 2010, doi: 10.1097/INF.0B013E3181C40A8A.
- [16] J. S. Gerber and P. A. Offit, "Vaccines and Autism: A Tale of Shifting Hypotheses," *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 48, no. 4, p. 456, Feb. 2009, doi: 10.1086/596476.
- [17] "[Lack of association between thimerosal-containing vaccines and autism] - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184954/> (accessed Jan. 03, 2022).
- [18] A. Hviid, J. V. Hansen, M. Frisch, and M. Melbye, "Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study," *Annals of internal medicine*, vol. 170, no. 8, pp. 513–520, 2019, doi: 10.7326/M18-2101.



Ophélie Dauphouy
Third-year student of the Live Sciences license, specializing in cellular and molecular biology and currently preparing her entry into a master's degree.



Kameron Young
International student at UPO's university.



Mario Acosta Millán
Second-year student of the Biotechnology Degree in the Pablo de Olavide University.



Sara Castaño Díaz
Second-year student of the Biotechnology Degree in the Pablo de Olavide University.

Ferroptosis: un nuevo destino

Sergio Barroso Bordón, Isaías J. Bueno Andrades, Francisco J. Guerra García

Resumen — La ferroptosis es un tipo de muerte celular dependiente de hierro que fue descubierta recientemente y que está asociada a una acumulación de grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS) y a peroxidación lipídica. Los factores inductores de ferroptosis pueden afectar directa o indirectamente a la glutatión peroxidasa a través de diferentes vías. Esto resulta en una muerte celular causada por estrés oxidativo. Recientes estudios muestran la relación de la ferroptosis con numerosas enfermedades, por lo que una exhaustiva exploración de los mecanismos moleculares implicados podría proponer nuevas dianas y tratamientos para las patologías asociadas.

Palabras Claves — Ferroptosis, Hierro, Muerte Celular, Peroxidación Lipídica, ROS.

1. INTRODUCCIÓN

Ya sea en condiciones fisiológicas o patológicas, la muerte celular es un eslabón inevitable e importante en el correcto funcionamiento de la vida. Tradicionalmente, la muerte celular se ha dividido en apoptosis y necrosis. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que, además de éstos, existen otros nuevos modos de muerte programada, como la autofagia y la apoptosis necrótica, que tienen procesos biológicos y características fisiopatológicas únicas.

En 2003, Dolma et al. [1] descubrieron un compuesto, la erastina, que tenía letalidad específica contra células cancerosas que expresaban el protooncogén *Ras*. Sin embargo, el proceso de muerte celular era diferente a los estudiados anteriormente. Más tarde se descubrió otro compuesto que causaba el mismo tipo de muerte celular y se vio que este fenómeno podía inhibirse con agentes quelantes de hierro. En 2012, Dixon et al. [2] propusieron por primera vez el concepto de ferroptosis, un modo de muerte celular no apoptótico y dependiente de hierro caracterizado por la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) lipídicas.

2. VISIÓN GENERAL

La ferroptosis es diferente en cuanto a la morfología y la función celular de la necrosis (hinchazón del citoplasma y orgánulos, ruptura de la membrana celular...), la apoptosis (contracción celular, condensación de la cromatina, formación de cuerpos apoptóticos, desintegración del citoesqueleto...) y la autofagia (formación de vacuolas autofágicas). En contraposición, la ferroptosis se caracteriza morfológicamente por una reducción del volumen mitocondrial, un aumento de la densidad de la bicapa lipídica y una disminución o desaparición de las crestas mitocondriales [3]. Sin embargo, la membrana celular y el núcleo permanecen intactos. Bioquímicamente hablando, tiene lugar una eliminación intracelular de glutatión y una disminución de la actividad de la glutatión peroxidasa 4 (GPX4). De esta forma, los peróxidos lipídicos no pueden ser metabolizados y los cationes Fe^{2+} oxidan los lípidos vía reacción de Fenton. El resultado es la acumulación de grandes cantidades de ROS [4].

A nivel genético, la ferroptosis implica cambios en la

expresión de genes relacionados con la homeostasis del hierro y la peroxidación lipídica, pero los mecanismos regulatorios específicos aún no se conocen con exactitud [5].

Los compuestos inductores de ferroptosis pueden clasificarse en 4 grupos (Tabla 1): (i) los que promueven la eliminación de la GPX4, como la erastina [6]; (ii) los que inhiben directamente la actividad de la GPX4; (iii) los que inhiben la escualeno sintasa, resultando en una reducción de la CoQ_{10} [7]; (iv) y los que además de inactivar GPX4 oxidan hierro lábil.

De igual modo se han encontrado varios inhibidores del proceso ferroptótico como son los agentes quelantes de hierro, la ferrostatina-1 o la vitamina E. Tienen en común la forma de actuación, que consiste en inhibir la formación de peróxidos lipídicos. Esto proporciona la base para el uso de la ferrostatina y otros compuestos en modelos de enfermedad [8].

TABLA 1
INDUCTORES E INHIBIDORES COMUNES DE LA FERROPTOSIS

	Mecanismos	Droga o compuestos
Inductor	Clase 1: Inhibición del sistema Xc- y prevención de la importación de cistina	Erastina, Sorafenib, Sulfasalazina
	Clase 2: Inhibición de GPX4	RSL3, (1S,3R)-RSL3, DPI7, DPI10
Inhibidor	Clase 3: Degradación de GPX4, unión a SQS y agotamiento del antioxidante CoQ_{10}	FIN56
	Clase 4: Oxidación directa de hierro ferroso y lipídomas, inactivación indirecta de GPX4	FINO2
	Suplemento: Alterar VDACs, degradar GPX4	Erastina
Inhibidor	Clase 1: Inhibir la acumulación de hierro	DFO, Mesilato de deferoxamina, 2,2'-piridina
	Clase 2: Inhibir la peroxidación lipídica	Fer-1, SRS11-9, SRS16-86, Liproxstatina-1, Vitamina E

COQ₁₀ coenzima *Q*₁₀, *DFO* deferoxamina, *Fer-1* ferrostatina-1, *GPX4* glutatión peroxidasa 4, *GSH* glutatión, *RSL3* pequeña molécula letal selectiva de *Ras* 3, *VDACs* canales aniónicos dependientes de voltaje.

3. MECANISMOS DE INDUCCIÓN DE FERROPTOSIS

3.1. Supresión del sistema Xc-

El sistema Xc- es un antitransportador que introduce cisteína al mismo tiempo que extrae glutamato [2]. Esta cisteína que entra a la célula está envuelta en la síntesis de glutatión (GSH), el cual se encarga de reducir especies reactivas de oxígeno y nitrógeno mediante la actividad de las peroxidasas de glutatión (GPXs). De esta forma, una pérdida de actividad de este sistema, se traduce en una disminución de la capacidad antioxidante de la célula, acumulación de ROS lipídicas y, por consiguiente, la inducción de la ferroptosis [5].

3.2. Supresión de GPX4

Dentro de la familia de las GPXs, la más importante en la regulación de la ferroptosis es GPX4. Esta enzima se encarga de inhibir la formación de peróxidos lipídicos hacia los correspondientes alcoholes gracias a la oxidación de GSH [5].

Es tal la importancia de GPX4 en el desarrollo de la ferroptosis, que varios de los inductores de este proceso (RSL3, DPI7 y DPI10), inhiben directamente la actividad de esta proteína [9]. Otra de las vías para inutilizar GPX4 es disminuir la disponibilidad de selenocisteína, aminoácido esencial en su grupo activo, lo que se puede conseguir a través de la inhibición de la ruta del mevalonato, clave para la maduración del ARNt asociado al mismo [9], [10]. Además, uno de los productos más importantes de esta ruta es la coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀), por lo que esta inhibición implica una pérdida de la capacidad antioxidante por partida doble [11].

3.3. VDACs mitocondriales

Los VDACs son canales mitocondriales que transportan iones y metabolitos varios [12]. La erastina actúa sobre estas estructuras, promoviendo la disfunción mitocondrial, resultando en una gran acumulación de ROS [13].

3.4. Ferroptosis mediada por p53

p53 es un importante gen supresor de tumores [5]. Jiang et al. [14] encontraron que células con este gen silenciado y tratadas con ROS no modificaban su actividad de manera significativa, mientras que tras reactivar *p53*, estas morirían.

Así, se encontró que p53 inhibe la actividad del sistema Xc- [15] y que algunos de los genes activados por este factor de transcripción, como *SAT1*, inducen peroxidación lipídica y ferroptosis inducidas por ROS [16].

Sin embargo, otros estudios han demostrado que p53 inhibe la ferroptosis en ciertos tipos celulares. En algunos casos, con una inducción de *p53* en conjunto con un tratamiento de erastina, las células eran insensibles al estímulo de muerte celular [16].

De este modo, se cree que p53 regula la ferroptosis, pero el mecanismo específico requiere una investigación en mayor profundidad [5].

3.5. Rol de la proteína supresora de ferroptosis 1 (FSP1)

FSP1 es una flavoproteína, sensible a p53 y con una secuencia aminoacídica similar a la de algunos genes proapoptóticos [17]. Se ha demostrado que tiene un efecto protector frente a ferroptosis en células con GPX4 deletado. Asimismo, FSP1 cataliza la regeneración de CoQ₁₀ mediante NAD(P)H, ruta que coopera con GPX4 y GSH para suprimir la peroxidación lipídica, y con ello la ferroptosis [18].

Así, la expresión de *FSP1* es crítica para predecir la eficacia de drogas inductoras de apoptosis en tratamientos de diferentes enfermedades. Al mismo tiempo, su estudio permite el desarrollo de drogas inhibitoras con el objetivo de superar la resistencia a ferroptosis en muchos cánceres [5], [19].

3.6. Metabolismo lipídico y del hierro

El hierro (Fe) es un elemento esencial en el organismo. Sin embargo, una distribución anormal del mismo puede afectar los procesos fisiológicos normales [5]. Por ello, existe un sistema estricto de reciclaje de hierro que mantiene la homeostasis del mismo a través de diferentes reacciones redox [5].

Por otro lado, la acumulación de ROS lipídicas dependiente de hierro se relaciona con la ferroptosis en todas sus vías. Es decir, los iones inestables de hierro promueven la peroxidación lipídica mediante la reacción de Fenton, siendo los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) especialmente sensibles a este proceso. Del mismo modo, se ha encontrado que la fosfatidiletanolamina (PE) es el fosfolípido encargado de inducir la ferroptosis [20].

De esta forma, la ferroptosis es un sistema de protección frente a un metabolismo alterado que pueda dañar el material genético y generar un perjuicio en el organismo en forma de cáncer u otras patologías, de la misma manera que lo es la apoptosis, aunque esta actúe mediante mecanismos diferentes [5].

4. ENFERMEDADES ASOCIADAS

La ferroptosis desempeña un importante papel regulador en la aparición y el desarrollo de muchas enfermedades (Figura 1) y se ha convertido en un punto caliente de la investigación sobre el tratamiento y la mejora del pronóstico de las enfermedades relacionadas. Entre ellas destacamos determinados tipos de tumores, como el cáncer de páncreas [21], de mama [22] o de ovarios [23] (la combinación de diversos fármacos induce la producción de ROS y desencadena la ferroptosis, inhibiendo así la proliferación); así como enfermedades neurológicas como las neurodegenerativas (muchas enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la acumulación de hierro local en regiones específicas del sistema nervioso central y periférico) [24] o los ictus isquémicos (después de una lesión cerebral isquémica e hipóxica grave, la deposición de hierro aumenta en los ganglios basales, en los tálamos y en las áreas de materia blanca periventricular y subcortical) [25].

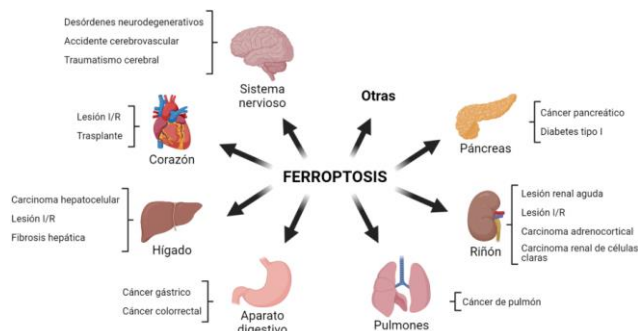


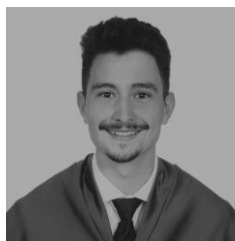
Fig. 1. La ferroptosis ha desempeñado un papel importante en múltiples enfermedades del sistema, como las del sistema nervioso, las cardíacas, las hepáticas, las gastrointestinales, las pulmonares, las renales y las pancreáticas, entre otras.

5. CONCLUSIONES

Aunque el conocimiento sobre la ferroptosis aún es inmaduro, su descubrimiento ha creado una nueva plataforma de investigación y tratamiento de enfermedades. Estudiar los mecanismos de la ferroptosis y su rol en varias patologías puede traer el desarrollo de terapias efectivas y altamente específicas contra ellas.

REFERENCIAS

- [1] Dolma, S., Lessnick, S. L., Hahn, W. C. & Stockwell, B. R. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell* 3, 285–296 (2003).
- [2] Dixon, S. J. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 149, 1060–1072 (2012).
- [3] Xie, Y. et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ.* 23, 369–379 (2016).
- [4] Friedmann Angeli, J. P. et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat. Cell Biol.* 16, 1180–1191 (2014).
- [5] Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, Sun B, Wang G. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis.* 2020 Feb 3;11(2):88.
- [6] Wu, Z. et al. Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 116, 2996–3005 (2019).
- [7] Liang, C., Zhang, X., Yang, M. & Dong, X. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy. *Adv. Mater. Weinh.* 31, 1904197 (2019).
- [8] Skouta, R. et al. Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models. *J. Am. Chem. Soc.* 136, 4551–4556 (2014).
- [9] Yang, W. S. et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 156, 317–331 (2014).
- [10] Kryukov, G. V. et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 300, 1439–43 (2003).
- [11] Warner, G. J. et al. Inhibition of selenoprotein synthesis by selenocysteine tRNA [Ser]Sec lacking isopentenyladenosine. *J. Biol. Chem.* 275, 28110–9 (2000).
- [12] Skonieczna, M. et al. The impact of DIDS-induced inhibition of voltage-dependent anion channels (VDAC) on cellular response of lymphoblastoid cells to ionizing radiation. *Med Chem.* 13,477–483 (2017).
- [13] Yagoda, N. et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature* 447,864–868 (2007).
- [14] Jiang, L., Hickman, J. H., Wang, S. J. & Gu, W. Dynamic roles of p53-mediated metabolic activities in ROS-induced stress responses. *Cell Cycle* 14,2881–5 (2015).
- [15] Tarangelo, A. et al. p53 suppresses metabolic stress-induced ferroptosis in cancer cells. *Cell Rep.* 22,569–575 (2018).
- [16] Ou, Y., Wang, S. J., Li, D., Chu, B. & Gu, W. Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 113, E6806–E6812 (2016).
- [17] Wu, M., Xu, L. G., Li, X., Zhai, Z. & Shu, H. B. AMID, an apoptosis-inducing factor-homologous mitochondrion-associated protein, induces caspase-independent apoptosis. *J. Biol. Chem.* 277,25617–25623 (2002).
- [18] Doll, S. et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 575,693–698 (2019).
- [19] Gammella, E., Recalcati, S., Rybinska, J., Buratti, P. & Cairo, G. Iron-induced damage in cardiomyopathy: oxidative-dependent and independent mechanisms. *Oxid. Med Cell Longev.* 2015, 230182 (2015).
- [20] Yang, W. S. & Stockwell, B. R. Ferroptosis: death by lipid peroxidation. *Trends Cell Biol.* 26,165–176 (2016).
- [21] Eling, N., Reuter, L., Hazin, J., Hamacher-Brady, A. & Brady, N. R. Identification of artesunate as a specific activator of ferroptosis in pancreatic cancer cells. *Oncoscience* 2, 517–532 (2015).
- [22] Chen, M. S. et al. CHAC1 degradation of glutathione enhances cystine starvation-induced necroptosis and ferroptosis in human triple negative breast cancer cells via the GCN2-eIF2 α -ATF4 pathway. *Oncotarget* 8, 114588–114602 (2017).
- [23] Greenshields, A. L., Shepherd, T. G. & Hoskin, D. W. Contribution of reactive oxygen species to ovarian cancer cell growth arrest and killing by the antimalarial drug artesunate. *Mol. Carcinog.* 56, 75–93 (2016).
- [24] Raven, E. P., Lu, P. H., Tishler, T. A., Heydari, P. & Bartzokis, G. Increased iron levels and decreased tissue integrity in hippocampus of Alzheimer's disease detected in vivo with magnetic resonance imaging. *J. Alzheimers Dis.* 37, 127–136 (2013).
- [25] Dietrich, R. B. & Bradley, W. G. Iron accumulation in the basal ganglia following severe ischemic-anoxic insults in children. *Radiology* 168, 203–206 (1988).



Sergio Barroso Bordón es estudiante de 4º de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide. Lleva a cabo su Trabajo Fin de Grado en el área de Biología Celular del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, centrado en el efecto de polifenoles en la mito/autofagia.



Francisco J. Guerra García es estudiante de 4º de Biotecnología en la UPO. Elabora su TFG en el área de Genética del CABD, centrado en el desarrollo embrionario en vertebrados y herramientas CRISPR-Cas *in vivo*.



Isaiás J. Bueno Andrades es estudiante de 4º de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide. Realiza su TFG en el área de Genética del CABD, estudiando el efecto de análogos de la hidroxilurea sobre la fisiología nuclear de *S. pombe*.

Influencia del sistema inmunitario en el embarazo. ¿Las células asesinas son realmente asesinas?

Álvaro García Justo

Resumen— El número de parejas que deben someterse a tratamientos de reproducción asistida para poder desarrollar de forma exitosa un embarazo no para de aumentar. En este contexto, diversos expertos están estudiando cómo puede influir el sistema inmunitario en la aparición de trastornos del embarazo, poniendo especial atención en las células Natural Killer, un tipo de células inmunitarias que parece tener cierta relación con estos fallos reproductivos.

Palabras Claves— Células NK, Haplotipo KIR, Trofoblasto, Abortos de Repetición, Reproducción asistida.

1. INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 15% de la población sufre problemas de abortos de repetición incluso siguiendo un tratamiento de reproducción asistida. Uno de los temas que se están valorando es la intervención del sistema inmune durante los procesos de implantación y gestación, siendo uno de los puntos críticos las células Natural Killer (NK). En este contexto, a pesar de que no existen evidencias de que las células NK maten a las células de trofoblasto, existen mujeres con una cantidad excesiva que se están sometiendo a tratamientos para combatirlo. La pregunta es: ¿son necesarios tests y terapias inmunológicas en mujeres que sufren abortos de repetición [1],[2]?

2. CÉLULAS NK

2.1. Características Generales

Las células NK son un tipo de células inmunitarias que fueron descritas por primera vez hace 25 años, siendo identificadas como un tipo de linfocito perteneciente al linaje killer. Estas destacan porque presentan una población muy heterogénea, formada por varios subconjuntos con diferentes funciones, fenotipo de superficie y localización anatómica. Uno de estos subconjuntos son las células uterinas NK (uNK), las cuales se encuentran en el útero y, aunque no se conocen con exactitud su función y mecanismo de acción, se sabe que se localizan en gran cantidad en la interfaz materno-fetal, llegando a representar el 70% de las células blancas en la zona materna de la interfaz materno-fetal durante el primer trimestre de embarazo, momento en el que su presencia es máxima. También, se ha visto que existen numerosas uniones ligando-receptor con el trofoblasto extraveloso [2],[3],[4],[5].

Además del aumento de células uNK, durante el primer trimestre de embarazo se ha detectado la liberación de altas concentraciones de citoquinas y quimioquinas entre las que se encuentran IL-8, VEGF, SDF-1 y IP-10, las cuales

están involucradas en la migración trofoblástica, remodelación tisular y neoangiogénesis en la placentación. Por tanto, las células uNK pueden estar involucradas, ya sea de manera directa o indirecta, en los abortos de repetición y fallos de implantación [5].

2.2. Función

Mientras que las células NK de sangre periférica son citotóxicas, la población uNK tiene otro papel: Al principio del embarazo estas interactúan con el trofoblasto controlando su invasión en el útero y remodelando las arterias espirales uterinas, lo que aumenta el área de contacto entre la sangre materna y las células del trofoblasto, asegurándose el flujo sanguíneo y por consecuencia el desarrollo y crecimiento fetal. Por esta razón, un aumento del número de uNKs en la fase secretora del ciclo menstrual y el embarazo es un proceso fisiológico que favorece la implantación del embrión y no es un marcador de "rechazo del embrión" [2],[3],[4],[5].

Teniendo en cuenta su función, pueden ocurrir dos posibles fallos debido a una actividad defectuosa de las células uNK: en primer lugar, se puede dar una invasión insuficiente del trofoblasto embrionario, lo que comprometería el desarrollo fetal y como consecuencia podría derivar en abortos de repetición; de hecho, la invasión insuficiente del revestimiento uterino por el trofoblasto extraveloso es el defecto principal en los trastornos del embarazo, siendo la principal causa de abortos espontáneos. Por otro lado, una invasión excesiva del trofoblasto generaría una placenta percreta, la cual puede conllevar graves problemas en el parto, como un sangrado excesivo [3],[5],[6].

2.3. Desarrollo y Diferenciación

Las células uNK proliferan y se diferencian en la mucosa uterina y pueden originarse de una célula madre residente o de una célula progenitora reclutada de la sangre. Este proceso se desarrolla en un microambiente donde se produce un aumento de la expresión de IL-15 derivada del endometrio en respuesta a la presencia de progesterona, induciéndose un incremento de células uNK. Cabe desta-

car que estas células no están presentes antes de la menarquia ni después de la menopausia, y su dependencia de la progesterona es evidente ya que se incrementan durante la fase secretora del ciclo menstrual, justo después de la ovulación, momento tras el que se produce la progesterona. A su vez, se producen oscilaciones en el número de células uNK dependiendo de las condiciones clínicas del paciente como las infecciones, autoinmunidad, tumores, estrés... [3],[4],[6]

2.3. Regulación

La función de las células uNK está regulada por la interacción entre los receptores de tipo inmunoglobulina KIR, expresados por las células uNK, y su ligando antígeno leucocitario humano (HLA) C, expresado por el trofoblasto extraveloso [5],[6].

La familia de genes KIR es muy variable entre individuos, tanto en el número de genes KIR heredados como en la variabilidad alélica de cada locus KIR, siendo junto con los genes HLA la familia de genes más variable del genoma humano. Estos receptores KIR determinan la función de las células NK al permitir generar diferentes tipos de interacciones receptor-ligando, llegando a producir al menos 10000 subconjuntos de células NK diferentes. Para ello, los receptores polimórficos KIR de las células uNK se unen a sus ligandos HLA de clase I desencadenando la transducción de señales que conllevan su regulación y, por ende, su función [4],[6].

Los genes KIR pueden impartir una señal inhibitoria o una señal de activación a la célula NK y su respuesta funcional global depende del equilibrio entre la entrada inhibitoria y activadora de la célula tras el reconocimiento de la diana. Por un lado, los KIR inhibidores (iKIRs) contienen motivos inhibitorios basados en tirosina que tras el reconocimiento KIR/KIR- ligando se fosforila evitando la respuesta de la célula uNK. Por otro lado, los KIRs activadores (aKIRs) tienen un residuo cargado positivamente en la cola citoplasmática que tiene función activadora sobre las uNK. Por tanto, según los haplotipos encontrados y los genes que se expresan en los haplotipos, así como las variantes alélicas de cada individuo, se determina el nivel de activación/inhibición de las células uNK, siendo importante que exista un equilibrio para que no se produzca una invasión en el útero inadecuada. En este contexto, Los haplotipos A contienen principalmente genes para KIR inhibidor, y los haplotipos B tienen genes adicionales que codifican la activación de KIR [4],[5],[6].

Cabe destacar que aquellas células uNK tomadas en el primer trimestre del embarazo presentan con mayor frecuencia los receptores KIR2DL1/S1+ y KIR2DL2/3/S2+, los cuales se unen al HLA C del trofoblasto extraveloso [6].

2.3. Influencia de los Haplotipos KIR

Para determinar la influencia de los haplotipos KIR en el proceso reproductivo se analizaron las tasas de aborto y de recién nacidos vivos entre los distintos haplotipos al someterlos a tratamientos de reproducción asistida, observándose que a la hora de realizar transferencias de embriones el haplotipo AA tiene unas tasas de aborto más altas, así como una tasa de recién nacido vivo más

baja comparada con los haplotipos AB y BB. Por tanto, se concluyó que con el genotipo KIR AA la probabilidad de que se produzcan trastornos en el embarazo es mayor que con el resto de genotipos. Por otro lado, en todos los grupos afectados tanto la madre como el feto poseen altas dosis de HLA-C2, lo que parece indicar que existe un incremento del riesgo de que existan problemas en el embarazo cuando la madre es KIR AA en presencia de HLA-C2 fetal. Esto se debe a que hay una señal inhibitoria muy fuerte impartida a las células uNK tras la unión del KIR AA (que actúa como inhibidor) a las moléculas HLA-C2 [6].

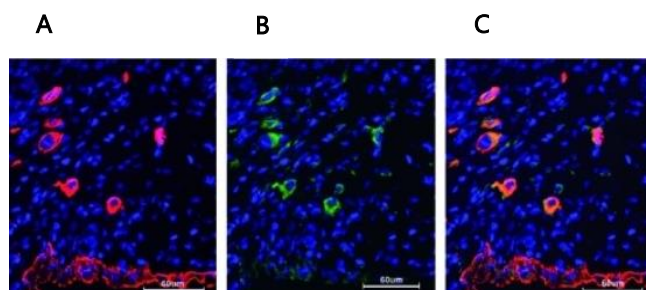


Figura 1. Comparación de la localización de las células trofoblásticas (A) con las células que expresan HLA-C (B). Al unir las imágenes se observa que estas interactúan entre ellas (C) [5].

3. FUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNE EN LA REPRODUCCIÓN

Teniendo en cuenta que el sistema inmune protege al organismo frente aquello que le es extraño, ¿cómo es posible que durante el embarazo dos individuos genéticamente diferentes coexistan sin que se produzca rechazo del feto?

Las células somáticas del feto están normalmente separadas por completo del sistema inmunitario materno gracias a la barrera del trofoblasto de la placenta. Por tanto, las células fetales que entran en contacto directo con el sistema inmune de la madre en el útero son las células trofoblásticas, estando el sistema inmunológico uterino de la madre dominado por células uNK [4],[6].

La adaptación materna exitosa al feto semiallogénico ocurre en el útero en el sitio de la placentación, siendo la clave del proceso de tolerancia maternofetal la remodelación de las arterias espirales, con destrucción del medio al invadir las células del trofoblasto extraveloso. Estas células que invaden la decidua materna son de origen fetal y expresan altos niveles de HLA-C, el cual es reconocido por uNK KIR [4],[6].

Teniendo en cuenta la contribución de los haplotipos KIR, la presencia de haplotipo B confiere protección contra los trastornos del embarazo mientras que la presencia de haplotipo A aumenta el riesgo de complicaciones. También es importante que tanto los KIR polimórficos maternos como las moléculas HLA-C fetales son variables y es-

pecíficas de un embarazo en particular. Por tanto, en cualquier embarazo, el genotipo KIR materno podría ser AA AB o BB [6].

4. REPRODUCCIÓN ASISTIDA

En los ciclos de donación de ovocitos, cada vez más demandados por la edad materna avanzada, el HLA-C del ovocito donado se comporta como HLA-C paterno al ser genéticamente diferente del receptor materno. Esto implica que se presentan más antígenos HLA no propios al KIR materno por transferencia de embriones en comparación con los embarazos "normales". Por esta razón, es más probable que se produzca una disminución de la tasa de recién nacidos vivos en los procesos de transferencia de embriones, produciéndose también una mayor tasa de aborto espontáneo en pacientes con haplotipos KIR AA respecto a aquellos que con KIR AB y KIR BB [6].

La tasa de recién nacidos vivos más baja la encontramos por tanto en madres KIR AA sometidas a un tratamiento de transferencia de embriones. Esto se debe a una mayor expresión de HLA-C, ya que en este caso existen dos HLA-C "paternos" por célula trofoblástica (un HLA-C paterno propiamente dicho y uno de la donante de ovocitos que se comporta como un HLA-C paterno). De esta forma, la expresión de dos HLA-C "paternos" tiene más probabilidades de producir al menos un HLA-C2 [6].

Por tanto, la combinación de haplotipo KIR materno y HLA-C parental/donante podría predecir las probabilidades de éxito del proceso reproductivo, siendo la opción que parece más eficiente la selección de donantes de ovocitos y/o espermia HLA-C1 [6].

5. CONCLUSIONES

A pesar de que las células uNK desempeñan un papel relevante en el proceso reproductivo y aparentan ser críticas en el devenir de la gestación, no existen indicios que indiquen que sean las causantes directas (o al menos el factor más importante) en los trastornos del embarazo.

Según los estudios realizados, las líneas de terapias inmunológicas a las que se están sometiendo algunas mujeres infértiles para reducir el nivel de células uNK carecen de solidez científica, ya que a priori se está confundiendo la función de las células NK (citotóxicas) con la de las células uNK.

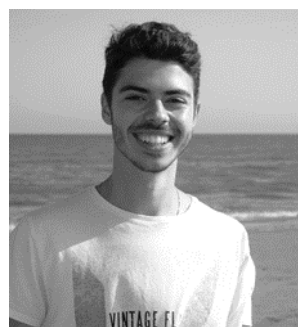
Teniendo en cuenta la influencia que tienen los haplotipos KIR, y tal y como se ha comprobado en los tratamientos de transferencia de embriones, parece que los esfuerzos en intentar encontrar el causante inmunológico de los abortos de repetición deberían orientarse hacia el estudio de estos receptores.

5. REFERENCIAS

- [1] "¿Qué son y cómo afectan los abortos de repetición? CIRH." [Online]. Disponible en: <https://www.cirh.es/fertilidad-faq/abortos-de-repeticion/>.
- [2] J. A. Garcia-Velasco, "Introduction: Immunology

and assisted reproductive technology in the 21st century", *Fertility and Sterility*, vol. 107, pp. 1267–1275, 2017.

- [3] J. M. Franasiak and R. T. Scott, "Contribution of immunology to implantation failure of euploid embryos", *Fertility and Sterility*, vol.107, pp. 1279–1283, 2017.
- [4] A. Moffett, O. Chazara, and F. Colucci, "Maternal allo-recognition of the fetus", *Fertility and Sterility*, vol. 107, pp. 1269–1272, 2017.
- [5] J. C. Almazán Millaa, "Células uNK en la interfaz materno-fetal y regulación mediante interacciones KIR/HLA-C", *Revista Asebir*, vol. 20, pp. 24–29, 2015.
- [6] D. Alecsandru and J. A. García-Velasco, "Why natural killer cells are not enough: a further understanding of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen", *Fertility and Sterility*, vol.107, pp. 1273–1278, 2017.



Álvaro García Justo es alumno de 4º de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla

Control de la Inmunidad a través de los Ritmos Circadianos del Sistema Adrenérgico

Carmen Vicente Tendo

Resumen— El reloj circadiano central regula la síntesis rítmica y la secreción de catecolaminas. Estas catecolaminas envían señales a través de receptores adrenérgicos en las células inmunes diana.

Palabras Claves— Sistema inmune, Control circadiano, Sistema adrenérgico, Inmunidad intrínseca.

1. INTRODUCCIÓN

Los ritmos circadianos gobiernan muchos procesos fisiológicos. Por ejemplo, el sistema adrenérgico. Este sistema está compuesto por catecolaminas (CA) como la adrenalina y la noradrenalina. La regulación de la síntesis de CA está dirigida por el reloj central del cuerpo, que se encuentra en el núcleo supraquiasmático (SCN), dando variaciones rítmicas en los niveles de CA que influyen en las células que expresan receptores adrenérgicos [2].

2. RITMOS CIRCADIANOS Y SISTEMA ADRENÉRGICO

Ritmos Circadianos

Los ritmos circadianos, también llamados relojes biológicos, son procesos biológicos que provocan oscilaciones en variables a intervalos regulares de aproximadamente 24 horas. Son endógenos y susceptibles a señales ambientales como la luz o la temperatura. El cambio ambiental cíclico que es capaz de sincronizar un ritmo endógeno se llama *zeitgeber* [1].

En los mamíferos, estos procesos tienen a nivel celular dos bucles de retroalimentación transcripcional-traduccional que interactúan y regulan la expresión de los genes del reloj biológico. Estas células individuales están sincronizadas para actuar a nivel de biosistemas y esto puede observarse en el sistema cardiovascular o endocrino [7].

Los ritmos circadianos están regulados por el reloj central del cuerpo que se encuentra en el SCN (núcleo supraquiasmático). Este se encuentra en el hipotálamo directamente encima del quiasma óptico donde recibe información de la luz y coordina la función de los relojes periféricos, regulados por tejidos y autónomos de las células [7].

Las señales fóticas (Figura 1) son transmitidas por fibras neurales de la retina hasta que forman contacto directo con las neuronas de la región SCN. En este área, la señalización de neurotransmisores se lleva a cabo a través de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) o AMPA (receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico). Esto da como resultado una regulación mediada por CREB de la expresión del gen reloj [1].

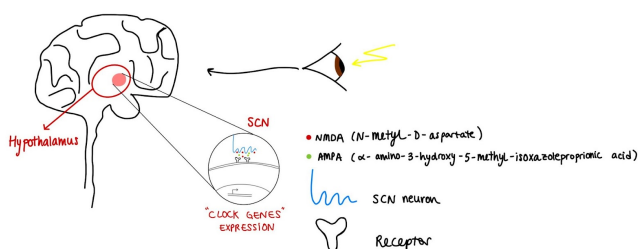


Fig 1. Vía de expresión del gen reloj

El Sistema Adrenérgico

El sistema adrenérgico es un sistema neurohormonal que se lleva a cabo mediante la producción de adrenalina (epinefrina; EP) y norepinefrina (NE). Estas moléculas son detectadas por receptores adrenérgicos, los α -AR exhiben mayor afinidad por NE y los β -AR exhiben mayor afinidad por EP. Aunque ninguno de los tipos de receptor exhibe una afinidad única. Estos se expresan en una amplia variedad de tejidos y tipos de células, incluidas las células del sistema inmunológico [8].

Algunas de las funciones fisiológicas que realiza el sistema adrenérgico son la regulación de la función cardíaca, remodelación vascular, metabolismo de las grasas, desarrollo placentario y control de la función inmunológica [8].

Producción de Catecolaminas Rítmicas

Se encontró que los seres humanos tenían niveles bajos de catecolaminas circulantes durante la noche y niveles altos durante el día, mientras que los roedores, animales nocturnos, exhibían el patrón opuesto (correspondiente a períodos opuestos de actividad). Las vías de señalización de las catecolaminas pueden estar involucradas en el ciclo celular y la proliferación, migración o producción de citocinas y anticuerpos [1].

La síntesis de catecolaminas está regulada:

a. **SISTEMÁTICAMENTE**: a través de mensajeros humorales generados por el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), libera NE y EP al torrente sanguíneo.

b. **LOCALMENTE**: por componentes neurales de la división simpática del sistema nervioso autónomo, suministra principalmente NE a los tejidos periféricos.

3. CATECOLAMINAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

Producción de Catecolamina en el Sistema Nervioso Central

El locus coeruleus (LC) se encuentra en el tronco encefálico y es la principal fuente de NE en el sistema nervioso central, enviando proyecciones por todo el cerebro. Se cree que juega un papel en la atención, la excitación, las respuestas al estrés, el miedo o la ansiedad [2]. SCN y LC están conectados por circuitos trans-sinápticos, esto proporciona una base para el control circadiano de la actividad de LC. Sin embargo, los niveles de NE derivados de LC están muy influenciados por el estado del sueño y los cambios en la vigilancia o el estado de alerta. Esto hace que los ritmos en los niveles cerebrales de NE sean bastante sensibles a las fluctuaciones y, por lo tanto, sean difíciles de estudiar y vincular a la función inmunológica [1].

Catecolaminas en el Sistema Nervioso Central y en la Inmunidad

La barrera hematoencefálica dificulta las interacciones directas entre la NE derivada de LC y la mayoría de los subconjuntos de células inmunes. Sin embargo, se sabe que la microglía, las células inmunes innatas que residen en el cerebro, son muy sensibles a las señales de catecolaminas y expresan niveles más altos de receptores adrenérgicos β_2 que cualquier otro tipo de célula cerebral. Los estudios en ratones han demostrado un papel inhibitorio de la NE derivada de LC sobre la función microglial [1]. Por lo tanto, las alteraciones en la señalización adrenérgica pueden ser particularmente perjudiciales (o quizás incluso un factor causal) en varios estados de enfermedad neurológica. De hecho, la disfunción o degeneración de LC se observa ampliamente en las primeras etapas tanto en pacientes con Alzheimer como con Parkinson [9].

4. CONTROL CIRCADIANOS DEL TRÁFICO DE CÉLULAS INMUNES MEDIADO POR SEÑALES ADRENÉRGICAS

Variaciones Diurnas en los Patrones del Tráfico de Leucocitos

Las señales adrenérgicas ejercen un control circadiano sobre la inmunidad regulando el tráfico celular. La variación diurna en el número de leucocitos circulantes en la sangre se informó ya en la década de 1940 en ratones y humanos. La mayoría de los informes describen el número máximo de leucocitos circulantes es durante la inactividad. Sin embargo, este fenómeno parece estar relacionado con la función adrenérgica, ya que la administración de hormonas suprarrenales o hipofisarias dio como resultado una linfopenia sanguínea (número anormalmente bajo) y la adrenalectomía (extirpación de una o ambas glándulas suprarrenales) suprimió variaciones cíclicas en el número de leucocitos circulantes [6].

Control de la Salida de las Células Inmunitarias de la Médula Ósea

Las células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) se liberan de la médula ósea a la circulación en un estado estable constante. Sin embargo, en condiciones inflamatorias o estados de "emergencia", la movilización aumenta drásticamente y la quimiocina CXCL12 actúa reteniendo las HSPC en nichos hematopoyéticos. Por el contrario, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) promueve la movilización [10].

Existe una correlación inversa entre la expresión de osteoblastos de CXCL12 y la movilización de HSPC. En conclusión, G-CSF suprime la producción de CXCL12 por los osteoblastos, promoviendo la movilización de HSPC. Por lo tanto, la estimulación circadiana de las neuronas simpáticas impulsa la regulación a la baja de CXCL12, lo que facilita la liberación de HSPC en la circulación durante el día (en ratones) [3].

Por la noche, las señales adrenérgicas de las neuronas simpáticas promueven la regulación positiva de las moléculas de adhesión por las células endoteliales de la sangre en el tejido óseo, lo que promueve la localización de los leucocitos en la médula ósea. Las acciones combinadas de la melatonina y el sistema nervioso parasimpático también pueden funcionar para prevenir la regulación a la baja de CXCL12 durante este tiempo [4]. Esta relación se muestra en la Figura 2.

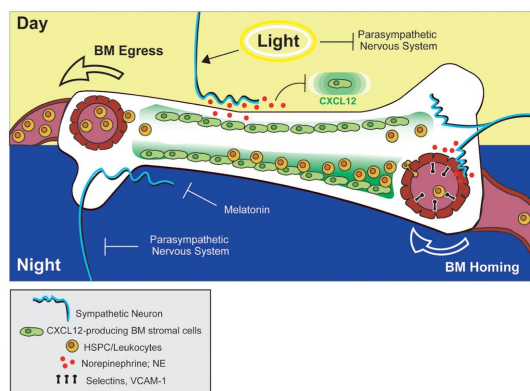


Fig 2. Salida de células inmunitarias de la médula ósea [1]

En 2008, algunos científicos demostraron que la variación diurna en el tráfico de HSPC entre BM y sangre es un verdadero fenómeno circadiano [5]

La Señalización Adrenérgica media el Reclutamiento de Células Inmunes a los Tejidos Periféricos

El reclutamiento cíclico de leucocitos a tejidos periféricos coincidió con variaciones cíclicas en la expresión de diferentes moléculas de adhesión específicas de tejido y quimiocinas expresadas por células endoteliales [1].

Durante la noche (en ratones), las señales adrenérgicas de las neuronas simpáticas aumentan la regulación de la molécula de adhesión, ICAM-1, en las células endoteliales de la sangre del músculo esquelético. Esto promueve el tráfico de leucocitos y la extravasación de tejidos por la noche, mientras que la expresión reducida de ICAM-1 durante el día facilita el regreso a la circulación (Figura 3) [1].

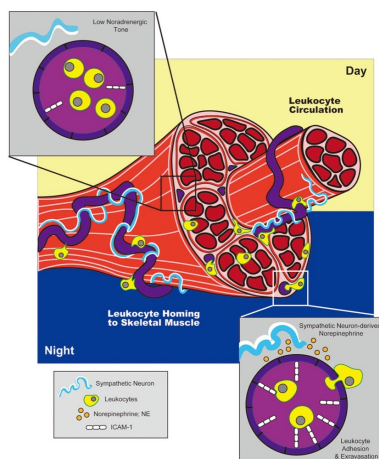


Fig 3. Control adrenérgico del tráfico de leucocitos circadianos al músculo esquelético [1].

Señalización Adrenérgica Intrínseca de Células Inmunes

Un nuevo concepto es la señalización adrenérgica intrínseca de las células inmunes, este tiene un alto potencial para alterar la capacidad migratoria de una célula.

Las características intrínsecas de la célula, como el número de receptores adrenérgicos expresados en su membrana, participan hasta cierto punto en el ritmo circadiano junto con la señalización adrenérgica mediada por el reloj central. Las células B, las células T CD4⁺ y CD8⁺ respondieron a la estimulación adrenérgica, pero el efecto fue más pronunciado en las células B, probablemente porque tienen una mayor expresión intrínseca de β 2-AR [8].

Este concepto se observa al tratar ratones con agonistas de β 2-AR conduciendo a una disminución en el número de linfocitos circulantes a medida que se bloquea la salida de los ganglios linfáticos (LN). Esta es una respuesta en gran parte intrínseca a los linfocitos. Al inhibir la salida de las células T de los LN, no pudieron migrar a los sitios de progresión de la enfermedad. Esto tuvo un impacto fisiológico en la gravedad de las respuestas inflamatorias impulsadas por las células T [9].

Por la noche (en ratones), las señales adrenérgicas de las neuronas simpáticas estimulan los β 2-AR expresados en los linfocitos residentes en el LN. Esto aumenta la sensibilidad a las señales de retención de LN mediadas por CCR7 y CXCR4, inhibiendo su migración de regreso al líquido linfático. Por el contrario, la reducción del tono adrenérgico durante el día favorece la salida de linfocitos [9].

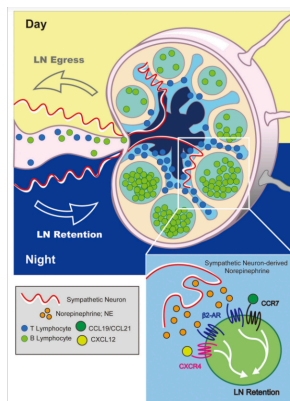


Fig 4. Control adrenérgico del tráfico de linfocitos circadianos en los ganglios linfáticos [1].

Además de estos estudios, en una inmunización en la noche versus durante el día, hubo claras diferencias en la respuesta adaptativa. Después de la inmunización nocturna, cuando se sabe que las señales circadianas de NE en ratones son más altas, hay un aumento en la respuesta adaptativa. Por lo tanto, la señalización adrenérgica podría conducir a resultados inmunosupresores, pero también apoya la inmunidad adaptativa para promover la defensa del huésped [1].

6. CONCLUSIONES

Los ritmos circadianos provocan oscilaciones en variables a intervalos regulares de aproximadamente 24 horas. Son susceptibles a señales ambientales como la luz o la temperatura. La regulación de la síntesis de catecolaminas está dirigida por el reloj central del cuerpo, ubicado en el núcleo supraquiasmático (SCN). Por lo tanto, las alteraciones en la señalización adrenérgica pueden ser un factor causal en varios estados de enfermedad neurológica. Además, las señales adrenérgicas ejercen un control circadiano sobre la inmunidad regulando el tráfico celular.

La señalización adrenérgica en las células estromales controla la salida de las células inmunitarias de la médula ósea a través de diferentes moléculas como la quimiocina CXCL12, G-CSF, melatonina. También media el reclutamiento de células inmunes a los tejidos periféricos.

Los mecanismos de control circadiano están organizados tanto por la señalización adrenérgica mediada por el reloj central como por los relojes intrínsecos de las células.

AGRADECIMIENTOS

El autor desea agradecer a sus profesoras de la asignatura Clinical Immunology de la universidad de Tubinga.

REFERENCIAS

- [1] Leach S, Suzuki K. Adrenergic Signaling in Circadian Control of Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:1235. Published 2020 Jun 23. doi:10.3389/fimmu.2020.01235
- [2] Farhud D, Aryan Z. Circadian Rhythm, Lifestyle and Health: A Narrative Review. *Iran J Public Health.* 2018 Aug;47(8):1068-1076. PMID: 30186777; PMCID: PMC6123576.

- [3] Golan K et. al Daily Onset of Light and Darkness Differentially Controls Hematopoietic Stem Cell Differentiation and Maintenance. *Cell Stem Cell*. 2018 Oct 4;23(4):572-585.e7. doi: 10.1016/j.stem.2018.08.002. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30174297.
- [4] Méndez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, Mazloom AR, Macarthur BD, Lira SA, Scadden DT, Ma'ayan A, Enikolopov GN, Frenette PS. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature*. 2010 Aug 12;466(7308):829-34. doi: 10.1038/nature09262. PMID: 20703299; PMCID: PMC3146551.
- [5] Méndez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette PS. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature*. 2008 Mar 27;452(7186):442-7. doi: 10.1038/nature06685. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18256599.
- [6] Halberg F, Visscher MB, Bittner JJ. Eosinophil rhythm in mice: range of occurrence; effects of illumination, feeding, and adrenalectomy. *Am J Physiol*. (1953) 174:109–22. doi: 10.1152/ajplegacy.1953.174.1.109
- [7] Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:445-62. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22483041; PMCID: PMC3710582.
- [8] Sharma D, Farrar JD. Adrenergic regulation of immune cell function and inflammation. *Semin Immunopathol*. 2020 Dec;42(6):709-717. doi: 10.1007/s00281-020-00829-6. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33219396; PMCID: PMC7678770.
- [9] Katayama Y, Battista M, Kao WM, Hidalgo A, Peired AJ, Thomas SA, et al. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. *Cell*. (2006) 124:407–21. doi: 10.1016/j.cell.2005.10.041
- [10] Katayama Y, Battista M, Kao WM, Hidalgo A, Peired AJ, Thomas SA, Frenette PS. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. *Cell*. 2006 Jan 27;124(2):407-21. doi: 10.1016/j.cell.2005.10.041. PMID: 16439213.



Carmen Vicente Tendero. Estudiante de cuarto del Grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla. 2021-2022

SPRAVATO: el nuevo rol de la ketamina como antidepresivo

Francisco Javier Cordero Felipe

Resumen—La creciente preocupación por el aumento de los casos de depresión en los últimos años ha fomentado la búsqueda de estrategias alternativas a los antidepresivos actuales para tratar este trastorno de una forma eficaz. Es así como nace Spravato, un medicamento intranasal con esketamina (enantiómero S de la ketamina) como principio activo que actúa como inhibidor de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), causando una rápida respuesta en el organismo. De este modo, a pesar de la controversia que la acompaña desde sus inicios, la ketamina resurge como un potente antidepresivo, indicado especialmente para tratar los casos de depresión resistente a tratamiento (DRT).

Palabras Claves— Antidepresivo, Depresión, Esketamina, Intranasal, Ketamina

1. INTRODUCCIÓN

La depresión se trata de uno de los trastornos mentales más comunes a nivel global, afectando según la OMS (Organización Mundial de la Salud) a alrededor de 280 millones de personas. Actualmente, se trata de la principal causa de morbilidad en el mundo y, en los peores casos, de una de las principales causas de suicidio, siendo el riesgo hasta unas 20 veces mayor en los pacientes diagnosticados con depresión mayor. Estos datos hacen que sea considerada por muchos como la enfermedad del siglo XXI. [1]

Con el aumento de los diagnósticos de depresión, en las últimas décadas se han desarrollado distintos antidepresivos que afrontan el tratamiento de este trastorno de distintas formas, siendo los más populares los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Tal ha sido el impacto de éstos, que algunos como la sertralina, el escitalopram o la fluoxetina (el famoso Prozac) se encontraban hace unos años entre los 20 medicamentos más prescritos en EE. UU. Sin embargo, estos antidepresivos “convencionales” presentan limitaciones. Estas se deben principalmente al prolongado tiempo de aparición de sus efectos y a los bajos ratios de remisión de los síntomas depresivos, siendo ambos factores de gran importancia sobre todo en los casos más graves, en los que una actuación rápida puede ser clave para garantizar la seguridad del paciente. Por otro lado, un porcentaje a tener en cuenta de los pacientes (10-30%) desarrolla resistencia al tratamiento con estos antidepresivos. A partir de este momento, el trastorno se define como depresión resistente a tratamiento (DRT), término empleado en aquellos casos en los que los pacientes presentan una respuesta inadecuada a dos o más antidepresivos. En estos casos, además de ser más difícil de tratar, se originan recaídas más graves y aumenta notablemente el riesgo de suicidio. Cabe destacar que, hasta ahora, el único medicamento aprobado para tratar estos casos de DRT era Symbyax, una combinación de olanzapina y fluoxetina. [2], [3]

Por estos motivos, en los últimos años surgió un gran interés en desarrollar antidepresivos alternativos que produjeran efectos de forma rápida y a largo plazo. Es aquí

donde entra en juego Spravato, un nuevo medicamento con esketamina como principio activo que plantea una prometedora alternativa a los antidepresivos actuales, siendo especialmente indicado para tratar estos casos persistentes de depresión en los que se requiere una respuesta rápida.

2. HISTORIA DE LA KETAMINA

2.1 La Ketamina

Los orígenes de la ketamina se remontan al año 1956 y van de la mano del descubrimiento de la fenciclidina (PCP) por la compañía farmacéutica Parke Davis (actualmente subsidiaria de Pfizer). La PCP se empleaba por aquel entonces como anestésico preoperatorio. Sin embargo, su administración causaba notables efectos adversos en los pacientes, entre ellos alucinaciones, delirios y náuseas. Por ello, se inició la búsqueda de compuestos que pudiese ser empleados como anestésicos de una forma similar a la PCP, pero con una reducción en la cantidad de efectos secundarios y la intensidad de éstos.

El primer y más popular de los análogos de la PCP desarrollados fue la ketamina, en el año 1962. Unos años más tarde, las pruebas en humanos mostraron la gran eficacia de este fármaco como anestésico y analgésico y, aunque seguía produciendo algunos efectos secundarios, estos eran más leves y de menor duración. Así, la eficiencia de la ketamina como anestésico permitió que en 1970 la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU.) aprobara su uso humano bajo el nombre de Ketalar. [4]

2.2 La “Keta”: De Anestésico a Droga Recreativa

A pesar de su desarrollo como agente anestésico, la ketamina no tardó en rodearse de polémica. Tras su aprobación y observarse los efectos disociativos que causaba, la ketamina comenzó a distribuirse de forma ilegal como droga recreativa. Los efectos causados por la “keta” llamaron la atención de vendedores y consumidores de las llamadas “drogas de síntesis” y se popularizó enormemente

su consumo en discotecas y bares a finales de los 90. Tal fue su impacto por aquel entonces que el gran incremento en las detenciones y urgencias médicas relacionadas con el abuso de esta sustancia llevó a la DEA (Administración de Control de Drogas de EE. UU.) a incluirla en 1999 en la lista de sustancias controladas. Tras esto, la ketamina fue reconocida como potencial droga de abuso, y aunque podía mantener su aplicación clínica como anestésico, el control sobre su producción y distribución aumentó considerablemente, así como la dureza de los castigos por su posesión y venta ilegal. [5]

2.3 La Esketamina: “From Criminal to Clinical”

A pesar de la controversia que envolvía a la ketamina, sus efectos sobre el organismo aumentaron el interés en investigar los posibles efectos psiquiátricos que ésta podía causar. De esta forma, en el año 2000 tuvieron lugar los primeros ensayos clínicos en pacientes diagnosticados con depresión mayor. Se administraron dosis intravenosas de 0.5 mg/kg, inferiores a las usadas en anestesia de 2 mg/kg, y, tras unas 4 horas, una única dosis de ketamina mostraba una rápida y robusta respuesta antidepresiva en comparación a aquellos pacientes que habían recibido placebo. [4]

Los prometedores resultados a la hora de reducir los síntomas de este trastorno permitieron que se siguiese estudiando el uso de la ketamina como antidepresivo. Sin embargo, no sería hasta el año 2018 cuando se llevarían a cabo los primeros estudios analizando la eficacia de la esketamina (enantiómero S de la ketamina) para tratar casos de DRT, así como la eficacia y seguridad de su administración intranasal en conjunto a antidepresivos orales a la hora de reducir rápidamente los síntomas depresivos en pacientes bajo riesgo de suicidio. [6], [7]

Los resultados de la eficacia del fármaco se basaron en la escala MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale), usada habitualmente para evaluar la gravedad de la depresión. A lo largo de los estudios se comparó el efecto de la administración de esketamina a la de placebo y otros antidepresivos orales. Mediante la administración de distintas dosis (28 mg, 56 mg y 84 mg) a distintos grupos de edad (18-64 años) durante periodos de 4 semanas, se comprobó su eficacia junto a otro antidepresivo oral, representada estadísticamente por una reducción significativa de la puntuación de la escala MADRS indicativa de la remisión de los síntomas depresivos.

Estos resultados positivos fueron evidencia suficiente para permitir que la farmacéutica Janssen presentase un nuevo medicamento de aplicación intranasal bajo el nombre de Spravato, que finalmente sería aprobado por la FDA en 2019 como nuevo tratamiento para la depresión resistente a tratamiento, de forma complementaria a otro antidepresivo oral. [4], [8], [9]

3. CARACTERÍSTICAS

3.1 Estructura Química

La ketamina es una arilciclohexilamina con fórmula molecular $C_{13}H_{16}ClNO$ (Figura 1). Presenta un peso molecular de 237,73 g/mol y se trata de una molécula quiral con dos

enantiómeros: la (R)-ketamina o arketamina y la (S)-ketamina o esketamina. [9]

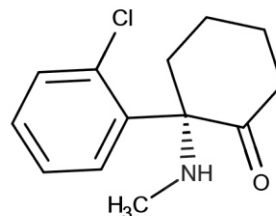


Fig 1. Estructura química de la esketamina (enantiómero S de la ketamina). [9]

3.2 Vías de Administración

La ketamina presenta buena solubilidad en agua y en lípidos, lo que permite su administración por distintas vías, siendo las principales la intravenosa, la intranasal y la oral. La biodisponibilidad del fármaco varía considerablemente entre rutas, siendo 100% en intravenosa, 48% en intranasal y 11% en oral.

Cabe restallar que mediante la vía intranasal se evita el efecto “first pass” hepático, un fenómeno que tiene lugar cuando un medicamento se administra de forma oral, sufriendo distintas modificaciones en el hígado que reducen considerablemente la biodisponibilidad de éste. Además, hay especulación acerca de que el paso del fármaco a través de los nervios trigéminos y olfatorios facilita la entrada en el sistema nervioso central, complementariamente a la entrada vía absorción capilar local. Por estos motivos y con el fin de facilitar la administración se opta por la vía intranasal.

La concentración máxima del fármaco en el plasma sanguíneo se alcanza alrededor de los 20-40 minutos tras su administración. [3]

3.3 Metabolismo

La ketamina tiene como principal producto metabólico la norketamina. Ésta se obtiene vía desmetilación catalizada por enzimas pertenecientes al grupo de proteínas del citocromo P450, concretamente CYP2B6 y CYP3A4 (Figura 2). La reacción que tiene lugar ocurre de manera estereoselectiva; CYP2B6 desmetila ambos enantiómeros eficientemente, mientras que CYP3A4 desmetila la esketamina con mayor eficacia. Esto hace que el ratio de desmetilación de la esketamina sea hasta un 20% más alto que el de la arketamina y alrededor de un 10% más alto que el de la mezcla racémica. La norketamina se metaboliza posteriormente a hidroxinorketamina y dehidroxinorketamina. [4], [9]

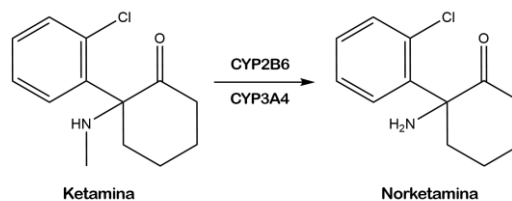


Fig 2. Ruta principal del metabolismo de la ketamina, con intervención de las enzimas CYP2B6 y CYP3A4.

3.4 Vida Media y Eliminación

El fármaco presenta una vida media en el organismo de 7-12 horas. Alrededor de las 3 horas de alcanzarse su máxima concentración en el plasma sanguíneo, su concentración comienza a reducirse bruscamente. La cantidad de ketamina reabsorbida es prácticamente nula y alrededor del 78% de los metabolitos de ésta se eliminan de forma renal. Los restos de ketamina y sus metabolitos son eliminados en la orina conjugados a ácido glucurónico. [3]

4. MECANISMO DE ACCIÓN

Se ha observado que la ketamina actúa como antagonista no selectivo y no competitivo de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), receptores de glutamato ionotrópicos de apertura con ligando que existen como heterotetrámeros. Cabe destacar que se ha demostrado que la esketamina presenta una afinidad alrededor de 4 veces mayor por estos receptores que su enantiómero R. [10]

Sin embargo, el mecanismo de acción específico del fármaco no ha sido completamente elucidado. De este modo, se han planteado diversas hipótesis acerca del mecanismo que produce los rápidos efectos antidepresivos de la esketamina, involucrando la mayoría de ellas las propiedades de la ketamina como antagonista de estos receptores de NMDA.

4.1 Hipótesis de Desinhibición

Según la denominada "hipótesis de desinhibición", el bloqueo de los receptores de NMDA se produce de forma selectiva en las interneuronas GABAérgicas, principales neuronas inhibitorias del cerebro, lo que induce una disminución general de la inhibición neuronal. Esto, a su vez, da lugar a una desinhibición de las neuronas piramidales (fuentes primarias de excitación) y a un incremento en la neurotransmisión glutamatérgica excitatoria, tanto en la corteza prefrontal, como potencialmente en otras regiones del cerebro que se relacionan con el estado de ánimo. Este aumento de la neurotransmisión glutamatérgica causa la activación aguda de otro tipo de receptores, los receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Éstos son también receptores de glutamato ionotrópicos, y son los principales responsables de la transducción de la neurotransmisión sináptica rápida en el cerebro. La acción sobre los receptores AMPA induce una mejora de la plasticidad neural y la sinaptogénesis a través de cascadas intracelulares que derivan en la liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), una proteína que disminuye en el cortex prefrontal en casos de estrés o depresión, y cuya reducción se asocia a estos estados. Cabe resaltar la observación de que los antagonistas de los receptores de AMPA bloquean los efectos antidepresivos de ambos enantiómeros de la ketamina. Este efecto de potenciación sináptica, que puede mejorar la mitigación de pensamientos depresivos, se relaciona directamente con los rápidos efectos de la esketamina, evidentes tras unos días o incluso horas de tratamiento. [3], [10], [11]

4.2 Metabolitos de la Ketamina

Aunque en la mayoría de las hipótesis acerca del mecanismo de acción de la ketamina la inhibición de los receptores de NMDA asume un papel esencial, hay cada vez más evidencia acerca de mecanismos adicionales que pueden estar involucrados en las propiedades de la ketamina como antidepresivo, en los que participarían sus propios metabolitos.

Se ha observado que la ketamina ejerce efectos antidepresivos asociados a sus metabolitos, independientemente de la inhibición de los receptores de NMDA. El metabolito en cuestión es la hidroxinorketamina. La administración de este compuesto es suficiente para inducir efectos antidepresivos similares a los observados tras la administración de ketamina en distintos ensayos. De este modo, tras su administración la ketamina se metabolizaría a hidroxinorketamina y actuaría para promover la potenciación sináptica mediada por AMPA, de una forma similar al caso de la hipótesis de desinhibición. [10]

Cabe destacar que las hipótesis anteriores no son mutuamente excluyentes y que puede que actúen complementariamente, ejerciendo los efectos antidepresivos del fármaco. De hecho, ambas proponen cambios en la plasticidad sináptica y el aumento sostenido de las sinapsis excitatorias, siendo ambos factores clave a la hora de generar una respuesta antidepresiva.

5. TRATAMIENTO CON SPRAVATO

Debido a sus posibles efectos disociativos y el potencial abuso que pueda darse al medicamento, Spravato solo está disponible a través de un restringido programa controlado por la FDA. Éste se conoce como Evaluación de Riesgos y Estrategias de Mitigación (REMS), y está destinado al control de medicamentos que puedan tener efectos adversos graves si no se controla su administración. El medicamento se distribuye en dispositivos de pulverización nasal que proporcionan dos dosis, una para cada fosa nasal, conteniendo una disolución de hidrocloreto de esketamina equivalente a 28 mg de dosis de esketamina. Cada una de las dosis se indica mediante puntos verdes (Figura 3). Para una dosis mayor, ya sea de 56 mg o 84 mg, se requieren dos o tres dispositivos respectivamente.

Una vez comenzado el tratamiento, la dosis recomendada es de 56 mg dos veces por semana. Pasadas las 4 primeras semanas se reduce a una dosis semanal, de 56 mg o 84 mg dependiendo del paciente, durante otras 4 semanas. Pasadas las 8 semanas, la dosis se limita a una por semana, de 56 mg o 84 mg, pudiendo en ocasiones alternar entre semanas. La administración tiene lugar en posición semi-reclinada y se recomienda un periodo de 5 minutos de reposo previos con el fin de maximizar la absorción del fármaco. El medicamento está pensado para ser usado bajo la supervisión directa de un profesional médico, haciendo que su administración sea más compleja que

la de otros antidepresivos. Además, con el fin de prevenir su abuso, es recomendable que los pacientes tengan vigilancia cercana por la potencial adicción que la esketamina pudiera causar en los pacientes. Sin embargo, actualmente no existe mucha información acerca de los riesgos de abuso de la esketamina a largo plazo cuando ésta se emplea como tratamiento para la depresión.

Por otro lado, cabe destacar que el coste del tratamiento con esketamina en EE. UU. ronda los 4800-6800\$ el primer mes y 1200-3600\$ mensuales durante la duración de la terapia, siendo éste un factor a tener en cuenta a la hora de adoptar el tratamiento. [8], [13], [14]

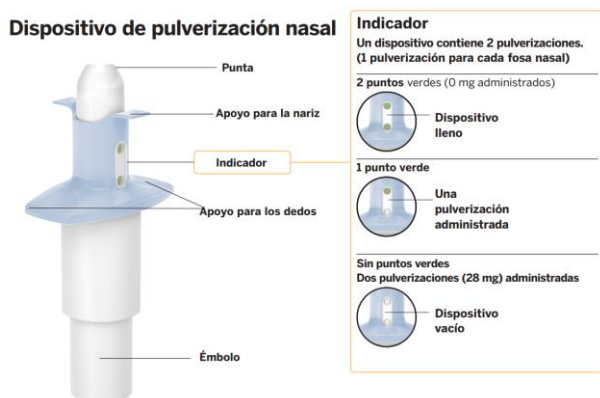


Fig 3. Dispositivo de pulverización nasal para la administración de Spravato (Janssen). [15]

6. EFECTOS SECUNDARIOS

Aunque la esketamina se ha probado como un eficiente antidepresivo, teniendo en cuenta que nace de la búsqueda de un anestésico con propiedades similares a la PCP, existen algunos efectos adversos a tener en cuenta.

Durante las pruebas de fase 3 de Spravato, los efectos secundarios más frecuentes tras su administración fueron principalmente disociación transitoria, sedación, vértigo, mareos, hipoestesia (pérdida de sensibilidad) y dolores de cabeza. Estos efectos alcanzaban su pico tras unos 30-45 minutos y se resolvían a los 60-90 minutos de administración. Los pacientes describían sensaciones extracorpóreas, como no tener sensibilidad en los brazos o una sensación de "flotar en el espacio". Mediante otros estudios sobre los efectos adversos comunes del fármaco se confirmaron otros como las náuseas, la somnolencia, las disgeusia (sensación desagradable en la boca), la parestesia (sensación de hormigueo) o aumentos transitorios en la presión sanguínea.

Estos efectos se observaron en algo más del 10% de los pacientes y aquellos que ocurrían el mismo día de administración eran transitorios y de una gravedad leve o moderada. Por otro lado, la incidencia de los efectos secundarios no mostraba demasiada relevancia en aquellos pacientes con una dosis de esketamina de 28 mg, mientras que en los grupos tratados con una dosis mayor de 56 mg o 84 mg se observaba un aumento considerable de la incidencia de los efectos adversos.

Cabe resaltar que en estos estudios solo se evaluaron los efectos adversos tras 4 semanas de la primera dosis. Por tanto, se necesita más verificación acerca de los efectos secundarios a largo plazo de la esketamina. [3], [4], [16]

7. CONCLUSIONES

La depresión se ha convertido en una de las enfermedades más preocupantes de los últimos años, no solo por sus agotadores síntomas, sino también por el gran número de afectados por este trastorno a nivel mundial. Sin embargo, durante los últimos 30 años no han aparecido demasiadas alternativas a los antidepresivos actuales, basados en su gran mayoría en bloquear la reabsorción de neurotransmisores como la serotonina. Estos antidepresivos han sido cuestionados generalmente por presentar efectos secundarios desde el primer día, pero la mejoría, si llega, no lo hace hasta semanas más tarde. Esta respuesta tardía es preocupante, sobre todo en los casos de depresión más graves, en los que el riesgo de suicidio aumenta considerablemente. Por ello, a pesar de sus también notables efectos secundarios, la esketamina aparece en escena como una esperanzadora alternativa a los antidepresivos convencionales, presentando un método de acción distinto al de otros antidepresivos, caracterizado por su rápida respuesta en el organismo. Y es que, hasta ahora, no existía ningún fármaco que pudiera paliar los síntomas depresivos con tanta rapidez, lo que ha sido un factor clave en su aprobación. Además, el estudio de los mecanismos involucrados en los rápidos efectos de la esketamina abre la puerta a una nueva generación de antidepresivos de rápida acción, con dianas terapéuticas distintas a las anteriormente vistas. Por otro lado, cabe destacar que hasta la aprobación de Spravato prácticamente no existían opciones para el tratamiento de la DRT, por lo que este medicamento también aborda de forma eficaz una necesidad médica no cubierta hasta el momento en la población. Sin embargo, a pesar de las grandes expectativas generadas por este medicamento, se debe tener cautela, ya que existen factores como su elevado coste o la necesidad de supervisión médica durante su administración que pueden dificultar la adopción del tratamiento. Además, las experiencias previas vividas con la ketamina han generado cierta incertidumbre sobre su potencial abuso y adicción, así como dudas acerca de sus efectos a largo plazo, de los que a día de hoy no se conoce demasiado. Es por ello que el desarrollo de nuevos antidepresivos de rápida acción y su adecuada regulación serán claves en un futuro para que las personas afectadas por este trastorno puedan reducir sus síntomas y llegar a mejorar su calidad de vida de la forma más segura posible.

REFERENCIAS

- [1] "Depression." [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- [2] "The Top 300 of 2019." [Online]. Available: <https://clinical.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>.
- [3] M. S. Salahudeen, C. M. Wright, and G. M. Peterson, "Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review," *Ther. Adv. Drug Saf*, vol. 11, 2020.
- [4] B. Sanders and A. Q. Brula, "Intranasal esketamine: From origins to future implications in treatment-resistant depression," *J. Psychiatr. Res.*, vol. 137, pp. 29–35, May 2021.
- [5] J. Royo-Isach, M. Magrané, M. Domingo, and B. Cortés, "La «keta» (ketamina): del fármaco a la droga de abuso. Clínica biopsicosocial del consumidor y algunas propuestas terapéuticas," *Atención Primaria*, vol. 34, no. 3, pp. 147–151, Jul. 2004.
- [6] E. J. Daly *et al.*, "Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial," *JAMA Psychiatry*, vol. 75, no. 2, pp. 139–148, Feb. 2018.
- [7] C. M. Canuso *et al.*, "Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study," *Am. J. Psychiatry*, vol. 175, no. 7, pp. 620–630, Jul. 2018.
- [8] "FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic | FDA." [Online]. Available: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>.
- [9] "Esketamine: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online." [Online]. Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11823>.
- [10] P. Zanos and T. D. Gould, "Mechanisms of ketamine action as an antidepressant," *Mol. Psychiatry* 2018 234, vol. 23, no. 4, pp. 801–811, Mar. 2018.
- [11] A. J. Widman and L. L. McMahon, "Disinhibition of CA1 pyramidal cells by low-dose ketamine and other antagonists with rapid antidepressant efficacy," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 115, no. 13, pp. E3007–E3016, Mar. 2018.
- [12] B. N. Tibensky, L. de Léséleuc, C. Perras, and L. Picheca, "Esketamine for Treatment-Resistant Depression," *CADTH Issues Emerg. Heal. Technol.*, Apr. 2019.
- [13] K. M. Bozymski, E. L. Crouse, E. N. Titus-Lay, C. A. Ott, J. L. Nofziger, and C. K. Kirkwood, "Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression," *Ann. Pharmacother.*, vol. 54, no. 6, pp. 567–576, Jun. 2020.
- [14] "SPRAVATO® (esketamina) aerosol nasal, CIII ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar SPRAVATO® en forma."
- [15] S. Yang *et al.*, "Adverse Effects of Esketamine for the Treatment of Major Depression Disorder: Findings from

Randomized Controlled Trials," *Psychiatr. Q.*, pp. 1–15, Jan. 2021.



Francisco Javier Cordero Felipe, originario de Lepe (Huelva), es estudiante del tercer curso del grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.

Prevención y tratamientos contra la leucemia felina.

Jorge Rodríguez Criado.

Resumen—En esta revisión se exponen los principales tratamientos, consolidados y experimentales, para contrarrestar los síntomas y frenar el desarrollo de la enfermedad vírica conocida como FLVe, retrovirus gamma que induce la leucemia felina (entre otras patologías), además de establecer las bases de una prevención efectiva contra esta abordando tanto factores de riesgo a considerar como protocolos de actuación en caso de contagio o sospecha de contagio. Además, se aborda el estudio de las vacunas existentes disponibles destinadas a la prevención efectiva, no total, contra esta enfermedad y los problemas y puntos débiles asociadas a estas. Por otra parte, también se exponen los principales tratamientos existentes contra la acción de este virus y sus enfermedades asociadas puntualizando la acción de ciertos fármacos antivirales como AZT y procedimientos vía interferones inmunomoduladores experimentales de eficacia confirmada.

Palabras Claves—FLVe, Inmunosupresión, Prevención, Retrovirus, Tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN.

El virus de la leucemia felina, o más bien conocido por sus siglas FLVe, es una de las grandes y más comunes enfermedades que azotan el mundo felino y veterinario, estando ampliamente extendido y habiendo sido uno de los grandes retos de la medicina veterinaria aún sin una resolución definitiva. No solo porque este γ -retrovirus, genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva y de replicación inusual a través de una forma intermedia de ADN bicatenario, posea una capacidad de propagación e infección masiva entre gatos, pudiendo ser transmitido desde el acicalamiento mutuo más cotidiano y natural hasta heridas por mordeduras debido a su supervivencia en cualquier líquido o medio intraorgánico, sino además por la gran capacidad multiplicativa y persistencia de este parásito.

Sin mencionar su tan grave y mortal sintomatología que hace casi imposible su estudio en organismos vivos, es decir su peligrosidad en sí, por ejemplo es fundamental mencionar el tipo de cancer del que es precursor a través de distintos procesos secundarios desde su origen en la médula ósea, la leucemia, o incluso linfomas (Cancer del sistema linfático), además de anemia al suprimir la actividad reguladora de la médula ósea los cuales provocan una tasa de muerte del 50% tras 2 años de infección progresiva y del 80% tras 3 años^[3].

A modo de ejemplificación cabría mencionar el extenso estudio realizado entre laboratorios de 68 países de regiones distintas del mapa en un

periodo de 9 años. En dicho experimento se tomaron muestras de miles de gatos en regiones y tiempos distintos a través de la técnica de test rápido POC y todas mostraron resultados concluyentes y relacionables, además de poder ser extrapolables a una presunta población a escala mundial; obteniéndose un 2,3% de gatos positivos en FeLV entre 18000 gatos de regiones de Estados Unidos y Canada en 2009, 3,1% entre 62000 gatos en clínicas veterinarias y laboratorios de estos mismo países en 2010, 2,3% en un estudio realizado en clínicas veterinarias en Europa el cual buscaba la presencia de ARN viral de FLVe entre Septiembre de 2016 y Marzo de 2017, 5% en clínicas del sureste de Europa en el mismo periodo, etc.

Pudiendo concluir el hecho de que incluso tras años de prevención y en un mundo medianamente moderno en técnicas de esterilización y seguridad médica no se ha acabado con esta enfermedad y persistiendo multitud de casos de infección por este demoledor retrovirus. Tabla 1.

% de la presencia de FLVe en poblaciones felinas específicas-Tabla 1^[1].

Region (number of cats tested)	FeLV antigen prevalence (%)
North America (2.5 million)	4
Caribbean (6882)	9
Latin America (9984)	13
Northern Europe (95,800)	7
Southern Europe (206,157)	12
Middle East/Africa (4787)	14
Asia-Pacific (81,201)	6

Presencia del virus FeLV representado en % y en función del número de gatos analizados y la región a la que pertenecen^[1].

(Especial agradecimiento al Journal of Feline Medicine and Surgery por permitir el uso de esta tabla referenciada).

Siendo una enfermedad incurable la mayoría de los estudios realizados se han centrado en la prevención de la enfermedad, fundamentalmente a través de las vacunas, e incluso aliviar la sintomatología y dificultar su avance por el organismo infectado.

Concretamente el tratamiento de esta enfermedad puede seguir 3 puntos principales; prevención, mantenimiento del cuerpo en buenas condiciones fisiológicas y detección rápida de anemias, leucemias y neoplasias y tratamiento de enfermedades derivadas y vacunación.

2. Prevención de la Enfermedad.

Parte fundamental de la defensa radica en la prevención y el mantenimiento óptimo del estado fisiológico e inmunológico del animal ya que será la primera barrera real contra la infección y la piedra base sobre la cual construir la defensa contra este virus, basada en la acción combinada de los propios dueños de estas mascotas y los veterinarios a cargo del animal para evitar por todas las vías posibles el contagio.

Como es obvio la mejor prevención contra este retrovirus es la vacunación (previa infección) evitar el contacto con otros organismos infectados, tanto pertenecientes a un entorno familiar y relativamente conocido como externo, y conocer con sumo detalle y eficiencia el estado de todos los animales que se puedan contagiar o que ya estén contagiados realizando test y separándolos en función de esto ya que el FLVe es capaz de sobrevivir y transmitirse a través de cualquier fluido y excreciones del animal (heces, saliva, secreciones nasales, etc), ya que un supuesto felino se podría contagiar tanto en un entorno "local" a través de un suceso tan común como es alimentarse del recipiente de otro gato contagiado o incluso por secreciones nasales que queden en suspensión y en un entorno "extraño" a través de cualquier confrontación con otro felino o incluso por el contacto con heces o comida residual con la que haya tenido contacto un gato infectado.

Además los gatos jóvenes son más susceptibles de adquirir la enfermedad mientras que conforme la edad avanza el riesgo de prevalencia de la enfermedad y sus efectos negativos aumentan. Es decir que además de los posibles elementos de contagio otro factor fundamental a tener en cuenta es el estado natural del animal ya que factores como la edad, el estado de las defensas inmunológicas, la dieta o

el estrés son determinantes en la adquisición de esta enfermedad y sus efectos en el organismo.

Las estrategias para la prevención de la infección se fundamentan en el conocimiento de los posibles factores de riesgo asociados a esta infección por FLVe (adquisición y prevalencia), teniendo en cuenta además que no todos los factores tienen el mismo riesgo de prevalencia ni la misma influencia en el contagio y los efectos de la enfermedad. Tabla 2.

Características de los pacientes asociadas con un incremento de la prevalencia de FLVe y su efecto negativo en el organismo huésped. Tabla 2^[5].

Incremento de la Edad	xx
Sexo Masculino	xx
Estado Sexual	xx
Contacto con el exterior y capacidad de salida a dicho medio	xxx
Contacto estrecho con gatos infectados	xxx
Agresión entre felinos	xx
Enfermedades adquiridas o heredadas	xxx
Madre Infectada	xxx

x:Poca influencia-xx:Influencia Intermedia-xxx:Influencia Alta. Tabla 2^[5].

Por ende la primera barrera de defensa ante la FLVe se basa en la responsabilidad de los propios dueños o cuidadores; manteniendo un entorno esterilizado, una dieta óptima y una correcta vigilancia del estado del felino se puede llegar a evitar en cierta manera los procesos de infección y prevalencia de la enfermedad, manteniendo, con una atención particular, a los factores de riesgo controlados.

3. Vacunas.

Junto con los procesos identificatorios y la exclusión de aquellos felinos presuntamente infectados otra de las herramientas fundamentales para la prevención de la enfermedad es el proceso de vacunación. Con el inicio de estos procesos de vacunación y testeo se logró reducir la prevalencia del FLVe a nivel global aún y a pesar de la reminiscencia y resistencia de núcleos de infección en ciertas zonas del globo en las cuales se requiere de un mayor control y esfuerzo para erradicar esta enfermedad.

La creación de las primeras vacunas y su continuo desarrollo ha permitido reducir el riesgo de prevalencia en gran manera, sobretodo de cara a infecciones adquiridas por mordeduras y otras heridas, concretamente se logró reducir en 8 veces el riesgo de infección por FLVe con respecto a los gatos no vacunados. Con tal desarrollo, actualmente están disponibles una gran cantidad de vacunas funcionales. Desde vacunas basadas en el virus inactivo completo a incluso vacunas obtenidas por ingeniería genética basadas en subunidades recombinantes utilizando como vector a la especie caranyopox, de gran interés sanitario al ser un potencial transmisor de distintas enfermedades infecciosas como el zica. Independientemente de la base de la vacuna todas aquellas comercializadas aportan protección contra la infección progresiva de FLVe y las enfermedades y procesos secundarios derivados de esta.

Por otro lado si hablamos de su eficiencia aún es realmente difícil definirla por distintas razones, radiando principalmente en las dificultades instrumentales y ensayísticas debido a la imposibilidad de infectar a los grupos de control sin inducir la supresión inmunitaria y la inexistencia de protocolos de testeo efectivos.

Si bien es cierto, aún a día de hoy, no se puede asegurar con certeza que las vacunas sean capaces de prevenir y proteger frente todos los procesos infecciosos por FLVe (focal, latente, de virulencia persistente y transitoria), a parte de la protección frente a una infección progresiva. Siendo la integración de ADN proviral tras la exposición al FLVe el principal talón de Aquiles de las vacunas diseñadas hasta ahora (Infección latente-Integración proviral). Un estudio que se enfocó en intentar confirmar este suceso usó vacunas inactivas sobre unos felinos modelo permitiendo observar la inexistente detección de antígenos virales o tan siquiera de ARN viral o ADN proviral presentes en sus organismos a través de PCR cuantitativa (QPCR) y PCR a tiempo real (RT-PCR), la cual eso sí no es capaz de distinguir entre sí las formas integradas y episomales del provirus. Otros estudios además mostraron como la mayoría de las vacunas actuales eran incapaces de prevenir, o al menos reducir la probabilidad de forma consistente, de la integración de ADN proviral tras un periodo de exposición retrovirus^[6] ni tampoco aportar una inmunidad total frente a enfermedades asociadas al FLVe.

Las vacunas, las cuales ofrecen una protección efectiva ante la infección entre los 12 y los 24 meses tras la vacunación, no son una alternativa sino un complemento a los procesos de testeo y seguimiento

que permiten una prevención efectiva de la enfermedad, además no interfieren con las técnicas de detección ya comentadas como POC (Detección del antígeno viral).

Así mismo la vacuna no previene de ser un posible vector de contagio, por ende tras los primeros síntomas o sospechas de infección se debe proceder a un aislamiento total del animal y a una esterilización concienzuda del habitáculo. Por otro lado un error común que se comete en el intento por prevenir esta enfermedad es el tiempo, es decir haber iniciado los protocolos de prevención demasiado tarde cuando el gato ya está infectado, y con el desconocimiento absoluto someter a un proceso de vacunación al gato infectado. Esto además de innecesario puede traer consigo reacciones y efectos adversos en el animal.

Oficialmente se recomienda la vacunación (Inyección subcutánea) de todos los gatos mayores de un año y todos aquellos en situaciones de riesgo al instante de alcanzar dicha edad al ser el estilo de vida y los medios de exposición FLVe constantemente cambiantes en esas edades además de ser los gatos de corta edad mucho más susceptibles a una infección progresiva viral y a enfermedades mortales derivadas de esta en comparación con los gatos adultos. Generalmente se recomiendan series de vacunación de 2 dosis al inicio de la vida del animal y procesos de "renovación" de la misma cada año, y en caso excepcional su discontinuación en caso de poseer el animal un estilo de vida y un estado de salud adecuado. Tabla 3^[1].

Protocolo de Vacunación para Gatos Mayores de 2 años^[1].

Sin renovación de la vacuna:	-Gatos Sin Riesgo de Exposición:	-Unico gato en la vivienda. -Gato conviviente con otros felinos negativos certificados en FLVe. -Gato sin acceso al exterior o con acceso a zonas acordonadas. -Gato sin interacción con otros felinos independientemente de su estado.
Renovación Anual:	-Gatos Con un Alto Riesgo de Exposición:	-Gato con acceso al exterior. -Gato conviviente con otros

		felinos positivos en FLVe. -Gato en contacto con otros felinos de estado desconocido.
Renovación cada 2 años:	-Gatos Con un Bajo Riesgo de Exposición:	-Gato sin historial de agresión entre gatos. -Gato con acceso limitado al exterior y baja exposición a gatos de estado desconocido.

Protocolo de Vacunación para Gatos Mayores de 2 años en función de las condiciones y ambiente del felino-Datos proporcionados por la AAFP^[1].

Resultados y principios aplicables a grandes poblaciones de felinos en refugios de animales, santuarios y protectoras de animales.Tabla 4^[1]:

Recomendación para la Frecuencia de Testeo y Vacunación en Gatos Sanos en Refugios de Animales y Santuarios de Gran PoblaciónTabla 4^[1].

	Test DetecciónFLVe	VacunaciónFLVe
Gatos en Estancias Individuales.	Opcional	No recomendado
Gatos en Estancias Compartidas con Poblaciones Pequeñas.	Recomendado	No recomendado
Gatos Adoptados.	Recomendado	Opcional
Gatos en Estancias Con Poblaciones Grandes y Santuarios.	Recomendado	Recomendado
Gatos Castrados	Opcional	Opcional

Frecuencias recomendadas para el testeo y la vacunación de gatos provenientes de ambientes más complejos-Tabla 4^[1].

4. Tratamientos Experimentales.

Por otra parte se han logrado desarrollar distintos fármacos y tratamientos destinados a bloquear y debilitar los efectos secundarios de la infección y sus enfermedades asociadas. De forma general las terapias basadas en combinaciones activas antirretrovirales son el pilar fundamental del tratamiento de los distintos tipos de VIH y sus enfermedades asociadas aumentando la calidad de vida de los pacientes. Desafortunadamente esto no es extrapolable al retrovirus FLVe, muy pocos estudios han logrado mostrar

un beneficio duradero de la utilización de fármacos anti-rretrovirales, además los fármacos disponibles para tratar a felinos infectados por FLVe son muy limitados y poseen una eficiencia menor con respecto a pacientes humanos. Muchos de estos requieren un tratamiento de larga duración, increíblemente costoso y dañino, de eficiencia y utilidad cuestionables, entre los pocos destacables se puede hacer mención del Zidovudine (AZT-Acidotimidina).

Este fármaco es un análogo nucleósido antiviral el cual es capaz de reducir la carga del retrovirus e impulsar la defensa inmunológica y el estado clínico del felino (mayoritariamente en gatos con afecciones gastrointestinales y neurológicas) poseyendo la capacidad de bloquear la transcriptasa inversa. La dosificación de este fármaco es fundamental ya que es capaz de producir ciertos efectos secundarios adversos como la anemia no regenerativa, aproximadamente la dosis recomendada se sitúa alrededor de los 5-8 mg/kg del animal cada 12 horas en tratamientos de 6 meses continuos o alternos, obteniendo buenos resultados solo durante la infección temprana del animal^[4].

También cabría destacar otros antivirales de bloqueo de la transcriptasa inversa similares a AZT pero cuyo uso esta limitado y en entredicho como STAMP, PMEA9 y AMD3100 los cuales poseen una eficacia variable y posibilidad de ser tóxicos^[8]. Otra posibilidad factible es el uso de interferones recombinantes felinos como antivirales e inmunomoduladores con el propósito de reducir la carga viral y la recuperación de otras enfermedades asociadas logrando aumentar el rango de supervivencia de aquellos gatos infectados tras unos meses de tratamiento con respecto a gatos infectados control sin tratar. Es decir, mejora la sintomatología clínica y la calidad de vida, pero no revierte ni suprime la viremia.

Así mismo recientemente se ha logrado detectar una posible aplicación de ciertos fármacos anticancerígenos y tratamientos quimioterapéuticos para el tratamiento de linfomas en felinos y el empleo de tratamientos inespecíficos de corticoesteroides y multivitaminas con capacidad de mejora del estado fisiológico del gato infectado, aunque en estos momentos no hay estudios fiables a largo plazo ni constataciones que puedan confirmar estos procedimientos^[7].

5. Conclusión.

La leucemia vírica gatuna es una de las enfermedades incurables más peligrosas y virulentas de

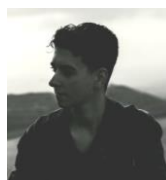
todo el panorama veterinario y cuyo análisis y aspectos clínicos aún se desconoce parcialmente. A excepción de algunos tratamientos experimentales, cuya eficiencia y fiabilidad aún están en entredicho, no hay vía posible de eliminar la presencia de este retrovirus en el organismo, tras la infección de la médula espinal, pero sí bloquear, o al menos apaciguar, los efectos adversos y enfermedades secundarias que este desarrolla pero aún a pesar de esto muchos propietarios optan todavía por proporcionar terapias a sus gatos infectados pudiendo mantener a sus mascotas con una relativa buena calidad de vida por un periodo de tiempo.

Por ende la solución más factible es la prevención, lograda a través de una cooperación integrada entre el veterinario y el propio cuidador no solo a través de la toma de precauciones con respecto al entorno del animal, esterilización, acceso al exterior y contacto con otros gatos, sino además con un seguimiento estricto a través de tests de detección rápidos y diversas pruebas de la presencia del FLV en el animal o el ambiente de este y en consecuencia realizar un protocolo de reclusión y cuidados estrictos si existe la sospecha de contagio.

Junto con esto, uno de los pilares fundamentales de la prevención es la vacunación la cual permite una protección activa general frente a los procesos de infección progresivos y cuyos periodos de inyección dependen en gran medida del entorno del animal, su edad y su estado clínico. A través de multitud de estudios se logró diseñar un plan efectivo de vacunación y guías dedicadas al cuidador (tablas 3 y 4), además de la constatación de los puntos débiles de la vacuna y la prevención, como otros tipos de infección o enfermedades asociadas. Aún a día de hoy esta enfermedad sigue azotando a la población de felinos de todo el mundo a pesar de los esfuerzos dedicados a su contención y/o erradicación pero al mismo tiempo se siguen desarrollando posibles tratamientos y curas para esta, desde el desarrollo y estudio de los interferones a antivirales que buscan reducir la carga retroviral en el organismo huésped. Por esto es solo cuestión de tiempo que se logre la cura definitiva contra esta enfermedad o al menos su reducción a una enfermedad común y tratable al ya estar disponibles modalidades para el tratamiento de infecciones secundarias u otras enfermedades coincidentes y la mejora de su calidad de vida, a expensas de estudios clínicos más completos a largo plazo.

6. Referencias y Agradecimientos.

- [1] S. Little *et al.*, "2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines," *J. Feline Med. Surg.*, vol. 22, no. 1, pp. 5–30, Jan. 2020.
- [2] A. N. Burling *et al.*, "Seroprevalences of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection in cats in the United States and Canada and risk factors for seropositivity.," *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 251, no. 2, pp. 187–194, Jul. 2017.
- [3] K. Hartmann, "Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection.," *Vet. Immunol. Immunopathol.*, vol. 143, no. 3–4, pp. 190–201, Oct. 2011.
- [4] R. Pu, S. Okada, E. R. Little, B. Xu, W. V Stoffs, and J. K. Yamamoto, "Protection of neonatal kittens against feline immunodeficiency virus infection with passive maternal antiviral antibodies.," *AIDS*, vol. 9, no. 3, pp. 235–242, Mar. 1995.
- [5] S. E. Gleich, S. Krieger, and K. Hartmann, "Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany.," *J. Feline Med. Surg.*, vol. 11, no. 12, pp. 985–992, Dec. 2009.
- [6] R. Hofmann-Lehmann *et al.*, "Reassessment of feline leukaemia virus (FeLV) vaccines with novel sensitive molecular assays.," *Vaccine*, vol. 24, no. 8, pp. 1087–1094, Feb. 2006.
- [7] V. Cattori, R. Tandon, A. Pepin, H. Lutz, and R. Hofmann-Lehmann, "Rapid detection of feline leukemia virus provirus integration into feline genomic DNA.," *Mol. Cell. Probes*, vol. 20, no. 3–4, pp. 172–181, 2006.
- [8] GEMFE (AVEPA): Virus de la leucemia felina (FeLV).



Jorge Rodríguez Criado, alumno de 3º Grado Biotecnología UPO-Promoción 2019/2023

La Talidomida y su uso en el tratamiento del miolema múltiple

María de Guadalupe Comino Moyano

Resumen- Este artículo trata de hacer un breve recorrido a través de la historia de la talidomida, desde sus indicaciones iniciales y el gran desastre social que conllevó, hasta su uso actual con indicaciones completamente diferentes, centrándonos en el miolema múltiple (MM), llevando a cabo un estudio sobre su relación beneficio-riesgo. El fin es hacer una valoración personal de un fármaco que a día de hoy sigue generando una gran polémica, con personas que no apoyan su comercialización actual.

Palabras clave- teratogenicidad, miolema múltiple, antiangiogénesis

1. INTRODUCCIÓN

La talidomida es un fármaco que se utiliza actualmente para tratar diversas patologías y que ha provocado una gran controversia en la sociedad, por los graves problemas que produjo en miles de recién nacidos de todo el mundo. Salió a la venta por primera vez en 1957 y tras su retirada a inicios de los sesenta, cayó en el olvido durante casi las siguientes tres décadas, hasta que, tras comprobarse su eficacia en el tratamiento de enfermedades como la lepra y algunos tipos de cáncer, se ha aprobado su venta legal en varios países con el apoyo de la OMS.

A pesar de la gran catástrofe que supuso, la talidomida es uno de los fármacos más importantes del mundo, pues fue el punto de partida de la farmacovigilancia, para evitar que volviera a suceder ningún acontecimiento similar.

2. HISTORIA DE LA TALIDOMIDA O EL “MEDICAMENTO MALDITO”

2.1. Primera comercialización de la talidomida, la gran catástrofe

El α -*N*-ftalimido-glutarimida o talidomida es un fármaco sintetizado en 1954 por la empresa alemana *Chemie Grünenthal* que lo introdujo en el mercado farmacéutico en 1957, con el nombre de “cortergan” como sedante. En aquel momento supuso una revolución frente a los hipnóticos barbitúricos, únicos tranquilizantes disponibles, se consideró un medicamento muy seguro, ya que a diferencia de estos su sobredosis (intencionada o no) no ocasionaba la muerte. [1]

La talidomida fue creciendo en popularidad por los múltiples usos que se le otorgaron, con indicaciones para tratar el insomnio, ansiedad y la hiperémesis gravídica (náuseas y vómitos recurrentes en el embarazo) hasta convertirse en el tercer fármaco más vendido a finales de los 50 extendiéndose rápidamente de su origen alemán a Canadá, Reino Unido y demás países. Estados Unidos no comercializó el fármaco por la detección en Europa de neuropatía periférica como posible efecto secundario. En España su uso fue aprobado en 1959. [2]

La Talidomida llegó a venderse en 50 países con hasta 80 nombres comerciales distintos, algunos de los cuales aparecen en la siguiente tabla:

Nombres comerciales que ha recibido la Talidomida

Algosediv	Imidan	Poly-giron	Sedoval-K17
Asmadion	Imidene	Poligripan	Slip
Asmaval	Imidene hipnótico	Predni-sediv	Softenil
Bonbrin	Isomin	Profarmil	Softenon
Calmorex	Kevadon	Psycholiquid	Talarfan
Contergan	Lulamin	Psychotablets	Talimol
Coronarobetin	Neo Nibro	Quetimid	Tensival
Distaval	Neosydyn	Quietoplex	Thalin
Ectiluran	Neurosedyn	Sanodormin	Thalinette
Enterosediv	Nevrodyn	Sedalis	Theophilcholine
Gastrimide	Noctosediv	Sedimida	Ulcifen(*)
Glutanon	Noxodyn	Sedin	Valgis
Grippex	Peracon Expectorans	Sediserpil	Valgraine

TABLA I: Nombres comerciales Talidomida [2]

Sin embargo, la retirada de la talidomida no fue mucho más tarde de su descubrimiento. Fue en 1956 cuando se diagnosticó y documentó el primer caso aislado de malformación tras exposición a la talidomida, y en los siguientes 5 años se llegaron a diagnosticar aproximadamente hasta 3000 casos de dismalias, esto es malformaciones congénitas extremadamente infrecuentes en los miembros.

No fue hasta principios de la década de los sesenta cuando McBride, un obstetra australiano, y Lenz, un pediatra y genetista alemán, descubrieron y denunciaron las anomalías congénitas detectadas en 2 series de recién nacidos cuyas madres habían sido tratadas con talidomida durante el embarazo. En 1961, la publicación de la carta de Lenz sobre los graves efectos teratógenos de la talidomida en la revista *Lancet*, fue el punto de partida para la retirada del fármaco del mercado alemán por Grünenthal y progresivamente en todo el mundo (1961-1962), siendo España uno de los últimos países en prohibirla oficialmente, en enero de 1963.

Hasta su retirada, el número de casos aumento sustancialmente, con un 40% de mortalidad en los recién nacidos durante el primer año de vida, y se observó que no solo se trataba de casos de malformaciones, si no que

se había relacionado al fármaco con alteraciones cardíacas, renales, digestivas, oftálmicas y auditivas.

Aunque la cifra exacta de afectados a nivel mundial no se conoce con exactitud, se estima alrededor de unos 12000 recién nacidos con importantes efectos teratógenos tras la toma del medicamento por sus madres durante la gestación, lo que en la actualidad se conoce como "catástrofe de la talidomida".

Posteriormente se llegó a concretar que las deformidades fetales ocurrían cuando las mujeres ingerían el fármaco entre los días 20 y 36 después de la fertilización (34-50 días después del último ciclo menstrual). [1], [3]

2.2. El resurgimiento de la talidomida

Tras dicha catástrofe, hubo algunos científicos que llegaron a la conclusión de que el efecto que la talidomida tenía sobre el feto, impidiendo que se desarrollasen de manera correcta las extremidades, podría utilizarse en el tratamiento del cáncer, entendiendo que el rápido desarrollo del feto podría guardar algún tipo de relación con la rápida extensión y multiplicación de células tumorales, y que por extensión la talidomida también podría actuar en este segundo caso de una manera similar. Sin embargo, aunque se llevaron a cabo algunos ensayos, los resultados no fueron los esperados, y la talidomida cayó en el olvido prácticamente durante las siguientes tres décadas.

No obstante, en este transcurso de tiempo también tuvieron lugar algunos descubrimientos que marcarían un antes y un después en el destino de este complejo medicamento. En 1964, como último recurso para el tratamiento de un enfermo de lepra, Jacob Sheskin un médico israelí, utilizó la talidomida para aliviar el picor extremo que el enfermo presentaba. Sorprendentemente, en apenas días de tratamiento el fármaco parecía haber eliminado el eritema nodular del leproso. Se investigó esta sorprendente acción en varios pacientes, obteniéndose los mismos resultados. Las observaciones fueron las suficientes para que la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobase el uso de talidomida como uno de los mejores tratamientos para el eritema nodular por la enfermedad de Hansen, más conocida como la lepra.

Otras observaciones hicieron que se mantuviera la talidomida para uso excepcional para el tratamiento del síndrome de Behçet (1979) y como inmunosupresor (1988), aunque no fue hasta la década de los 80, cuando a raíz de la epidemia de SIDA, el interés popular por el fármaco resurgió. En EEUU la talidomida no se comercializaba, la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana autorizó la comercialización de talidomida en julio de 1998, y aunque alegaron como motivo el tratamiento de eritema nodular a causa de la lepra, ello fue la puerta para que pudiera usarse también en pacientes de VIH positivos. [1]

2.3. Situación actual de la talidomida

Tras su aprobación por la FDA en 1998 para eritema nodular (Thalidomide®), en 2006 se aprobó para el tratamiento del mieloma múltiple en combinación con dexametasona. Pero para garantizar que no volviera a ocurrir una catástrofe similar, y los fetos no pudieran estar expuestos de nuevo a efectos teratógenos se creó un programa conocido como el Sistema para la Educación y seguridad de prescripción de talidomida (S.T.E.P.S. [Celgene Corporation, Warren, Nueva Jersey]). Con este programa los médicos que deseen prescribir talidomida deben estar registrados en él, así como las farmacias que deseen venderlo, el programa presenta un enfoque triple: (1) controlar el acceso al fármaco; (2) educar a los prescriptores, farmacéuticos y pacientes; y (3) supervisar el cumplimiento. De esta manera se evitaba la venta a pacientes, hombres o mujeres que estuviesen en condiciones de procrear, y a aquellos que decidiesen someterse al tratamiento se les informaba de todos los posibles efectos con cintas de video, material escrito y asesoramiento verbal sobre los beneficios y riesgos de la terapia. [4]

En 2008 fue cuando se aprobó por la Agencia Europea del medicamento (EMA) como medicamento huérfano para el mieloma múltiple, de manera que fue reintroducida en el mercado europeo. Actualmente, está aceptada para el tratamiento del mieloma múltiple en primera línea, junto con los fármacos melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple no tratado de edad igual o superior a 65 años o no apto para recibir quimioterapia a dosis altas. [5] Sin embargo, no ha sido hasta el 4 de marzo de 2013 cuando su uso fue autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con el número de registro: 8443001. [6]

En nuestros días, la talidomida es un fármaco de uso hospitalario, que conlleva un estricto control médico ya que puede producir graves reacciones adversas y requiere de medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad. A pesar de no estar comercializado en España, se puede adquirir como medicamento extranjero. Remarcar que se conocen diversas enfermedades para las que la talidomida podría ser un tratamiento exitoso, algunas de ellas son Mieloma Múltiple, Enfermedad de Crohn, Lepra, Enfermedad injerto contra huésped y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. No obstante, al tratarse de enfermedades de baja prevalencia se considera a la talidomida como un medicamento huérfano. [7]

3. REPERCUSIÓN DE LA TALIDOMIDA EN LA REGULACIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS POSTERIORES.

Si algo "bueno" se puede sacar de la catástrofe que aconteció, es que esta amarga experiencia cambió el modo de proceder en la regulación de medicamentos en todo el

mundo .La tragedia de la talidomida obligó a gobiernos de todo el mundo a configurar un reglamento que garantizase la seguridad en la administración de medicamentos para el uso humano , creando centros de farmacovigilancia que se asegurasen de que los fármacos cumplieran una serie de protocolos y se creasen sistemas que monitorizasen reacciones adversas en medicamentos comercializados. Se crearon comités de ética e investigación para controlar el desarrollo de la investigación en humanos y sobre los ensayos clínicos para nuevos medicamentos, supuso la aparición de una rigurosa normativa sobre productos en fase de desarrollo. En la actualidad es la *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), el organismo internacional que reúne a las principales industrias farmacéuticas y autoridades sanitarias el que se encarga de establecer la concordancia en la regulación de los requisitos para la investigación, el registro y la comercialización de nuevos medicamentos. [3]

Además, esta experiencia también hizo que en algunos países se elaboraran recomendaciones sobre el uso de medicamentos en el periodo de gestación y su clasificación en categorías, como por ejemplo la FDA que en 1975 llevó a cabo una clasificación en 5 categorías de riesgo, en orden creciente A, B, C, D o X, para el uso de medicamentos durante el embarazo. [3]

Señalar que cuando este desastre aconteció, ya existía alguna normativa de comercialización de fármacos más rigurosa como por ejemplo la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos, gracias a la cual el impacto de la talidomida en este país fue mucho menor y en esta labor hay que destacar el papel de Frances Kelsey, farmacóloga miembro de la FDA , que al no estar de acuerdo con las pruebas existentes en aquel momento de la seguridad del fármaco , negó la comercialización de la talidomida en EEUU impidiendo que muchísimos niños nacieran con malformaciones en el país. [8]

4. ¿QUÉ ES EL MIOLEMA MÚLTIPLE?

A pesar de que, como ya he mencionado anteriormente, la talidomida tiene varias indicaciones, pues se ha demostrado con numerosos estudios que puede tratar eficazmente varias enfermedades, me voy a centrar en su uso para el tratamiento del Miolema Múltiple, pues es la única indicación de este fármaco que aparece descrita en la ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). [5]

El miolema múltiple es un tipo de cáncer que afecta a las células plasmáticas, catalogado dentro de las gammopatías monoclonales, un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la multiplicación clonal de células plasmáticas que producen un único tipo de cadena ligera y/o pesada en cantidades excesivas. [9]

Los linfocitos B, uno de los principales componentes de respuesta de nuestro sistema inmunológico, son las células que cuando maduran se convierten en células plasmáticas, las cuales se encuentran en su mayoría en la médula ósea, tejido blando que se encuentra dentro de los huesos. Estas células plasmáticas producen anticuerpos o inmunoglobulinas, los cuales circulan por la sangre para defender al organismo. Cuando estos anticuerpos o Ig se encuentran en exceso van a dar lugar a un mal funcionamiento de órganos como los riñones, debido a que interfieren en las propiedades de la sangre y promueven además la aparición de nuevas infecciones, al impedir la producción correcta del resto de inmunoglobulinas. Es más, en el caso de los huesos que presentan médula ósea, un exceso de estas células podría provocar dolores y fracturas, pudiendo llegar a desplazar a las células propias de la médula ósea e impidiendo la producción normal de glóbulos rojos, blancos o plaquetas. [10], [11]

En España el diagnóstico es de 3 a 5 nuevos casos por cada 100.000 habitantes al año, cifra que representa el 1% de todos los cánceres y el 10% de los cánceres de sangre. Se suele diagnosticar entre los 65 y 70 años, siendo más frecuente en la raza negra y varones, aunque se dan casos a edades tanto mucho más tempranas como tardías. [12] y [12]

5.MECANISMO DE ACCIÓN

La Talidomida se califica dentro del grupo piperidinas, que son sustancias que tienen como núcleo químico a la piperidina y que tienen cierta similitud estructural con los barbitúricos. [8]

A pesar de haber sido exhaustivamente estudiado durante 50 años y haberse propuesto alrededor de 30 hipótesis, el mecanismo de la Talidomida no ha sido aún esclarecido completamente.

En el año 1994, se observó por Folkman y sus colaboradores que la talidomida era capaz de inhibir moléculas esenciales para la angiogénesis, estas moléculas son factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), de esta manera se impide la proliferación de nuevas redes de vasos sanguíneos, requisito necesario para la formación de tumores [13]. Desde los años 90 se considera a la angiogénesis como uno de los mecanismos de acción más importantes en las terapias contra el cáncer, ya que si se consigue una menor irrigación sanguínea y se priva a esas células malignas del oxígeno y nutrientes en las cantidades que serían favorables para su desarrollo, es lógico pensar que se conseguiría ralentizar esa multiplicación celular desmedida, aunque no se consiga erradicar del todo a estas células. No obstante, a pesar de haberse comprobado su poder antiangiogénesis tanto in vivo como in vitro, se ha comprobado que el efecto antitumoral de la talidomida no se relacionaba con la

reducción de la proliferación de vasos sanguíneos en todos los pacientes. Por ejemplo, en el caso del mieloma múltiple, Neben y sus colaboradores comprobaron que la talidomida no actúa con la inhibición de citoquina angiogénica [13], sino que se piensa que la respuesta tiene que ver más bien con un efecto de la talidomida sobre receptores de superficie celular o eventos de señalización intracelular. Por ejemplo, syndecan-1 (CD138) es un receptor de baja afinidad para bFGF (factor de crecimiento de fibroblastos básico) que se encuentra en la superficie de las células del mieloma, por tanto, los estudios actuales apoyan el desarrollo y pruebas de la talidomida en nuevos regímenes de tratamiento para el mieloma múltiple, en particular para pacientes con niveles plasmáticos elevados de bFGF y malos resultados después de la quimioterapia convencional. [14]

Actualmente se le otorga a la talidomida una actividad antiinflamatoria, inmunomoduladora y potencialmente antineoplásicos. Estos efectos se relacionan con la demostración *in vitro* e *in vivo* de que la talidomida es capaz de inhibir la producción excesiva del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la regulación negativa de moléculas que intervienen en la adhesión intercelular, que intervienen en la actividad anti-angiogénica y la migración de leucocitos. [15]

Sampaio y col. Fueron los que lograron demostrar la inhibición selectiva de la síntesis del FNTalfa por los monocitos, (la inhibición se produce más intensa y selectivamente con concentraciones mayores (20mg/ml) al reducir la vida media del RNA mensajero de esta citoquina, cuyo papel es indispensable en la respuesta del huésped a procesos infecciosos de tipo bacteriano, viral, parasitario, micótico o ante patologías autoinmunes y altera la densidad de las moléculas de adhesión en los leucocitos inducidas por el TFN alfa. [16], [17] Por otra parte, se ha visto también que la reducción del factor de necrosis tumoral produce un efecto analgésico, lo que indica en la necesidad de investigar en el uso de la talidomida para terapias de dolores que no respondan al uso de analgésicos no narcóticos clásicos. [8]

La talidomida también tiene propiedades coestimuladoras de las células T con aumento de la producción de las interleucinas IL-2 e IL-12: IL-2 interviene en la multiplicación de células T mientras que IL-12 e IFN- α activan las células asesinas naturales (NK) para eliminar las células cancerosas. [16], [13]

Como antes se ha dicho, se ha comprobado que con la talidomida se pueden tratar eficazmente el eritema leproso o enfermedades autoinmunes como el SIDA, en ambos casos los pacientes se caracterizan por presentar niveles muy altos de TFN alfa marcadamente elevados, por ello se piensa que la capacidad de este fármaco para curar estas enfermedades se debe a la posibilidad de inhibir la síntesis de esta citoquina. [17]

Además sí se ha demostrado que altos niveles de TFN alfa promueven la proliferación de virus como el de la inmunodeficiencia humana, y es por esta razón que para el tratamiento de enfermedades como el SIDA, fármacos como la talidomida que sean inhibidores específicos de la biosíntesis de TFN alfa y que estimulen las células T, son muy ventajosos, ya que están impidiendo la proliferación de patógenos oportunistas. [8]

La talidomida también actúa induciendo la apoptosis de células cancerosas bajo la regulación de la proteína anti-apoptótica Bcl-2, la mejora de la sensibilidad a la apoptosis inducida por Fas, y regula a la baja la actividad de NF-kappa B. [18]

Por último, la talidomida podría usarse en pacientes con cáncer que no responden a otras terapias, pues al no tratarse de un agente quimioterapéutico en sentido estricto, es posible que los pacientes que parecen presentar resistencia a la quimioterapia puedan beneficiarse de la talidomida.

6. ¿Cómo se administra la talidomida?

A pesar de que numerosos estudios defienden que su administración debería darse en dosis pequeñas inferiores a 100 mg, puesto que a partir de esta cifra los efectos adversos pueden suponer una barrera para el tratamiento eficaz de los pacientes [15], la dosis oral recomendada en la ficha técnica de la talidomida es de 200 mg al día, con un mínimo de 2 ciclos de 6 semanas y un máximo de 12 ciclos de 6 semanas, en función de la evolución de la enfermedad. [5]

La talidomida no se usa como monoterapia, sino que forma parte de terapias combinadas. Un ejemplo de estas es la terapia triple de talidomida con melfalán, un agente alquilante (quimioterápico) y con prednisona, un glucocorticoide de actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria. Esta terapia se conoce como MPT y es más eficaz en pacientes a los que se les ha diagnosticado mieloma múltiple y reciben terapia por primera vez, que la aplicación de la terapia doble MP sin talidomida. [5], [18] También se ha comprobado la eficacia de esta terapia en pacientes que se resisten a otros tratamientos o que han presentado recaídas. [19]

En los últimos años se ha estado desarrollando una nueva terapia que incorpora a esta politerapia un cuarto agente el bortezomib, un inhibidor selectivo y reversible del proteosoma. Se ha demostrado que esta cuádruple acción como tratamiento inicial y una terapia de mantenimiento con talidomida y bortezomib (VMPT-VT) ha prolongado la supervivencia sin proliferación del mieloma múltiple a 3 años en el 56 % de los casos. [20]

Sin embargo, actualmente la terapia más extendida es el tratamiento triple con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD) como terapia de consolidación tras un trasplante análogo de células madre. [21] Es

importante remarcar que además utilizarse este fármaco para el tratamiento del mieloma múltiple y otras patologías, ha servido de punto de partida para el diseño de nuevas moléculas análogas a la talidomida, pues tienen la misma utilidad terapéutica, pero han sido diseñadas para que presenten una toxicidad menor a la talidomida y una mayor efectividad, como son la lenalidomida y pomalidomida. [22]

9. CONCLUSIÓN

A pesar de la catástrofe que supuso su descubrimiento, y de que pueda dar lugar a teratogenicidad y neuropatías como efectos más graves, si se siguen las pautas correspondientes el riesgo es mínimo, dado su aplicación en personas de edad avanzada y sistemas de prevención de obligado cumplimiento. Por lo tanto, aunque sea un fármaco que aún a día de hoy siga generando controversia, se han demostrado sus claros efectos en el tratamiento de enfermedades como la lepra y tumores como es el mieloma múltiple, por lo que es un fármaco que bien administrado nos puede aportar grandes beneficios. Por último, no olvidar que podría considerarse uno de los fármacos más importantes del siglo XX, por haber movilizad la legislación sanitaria a nivel mundial, siendo el punto de partida de la farmacovigilancia.

Referencias

- [1] D. J. M. L. Tricas, «Talidomida: historia de un medicamento maldito,» 4 Septiembre 2015. [En línea]. Available: <http://www.info-farmacia.com/historia/talidomida-la-historia-de-un-medicamento-maldito>.
- [2] M. R.-S., M. M.-G., E. V.-F., L. R.-G., M. G.-d.-C., E. S. - H., A. C.-P., A. D.-G., S. F. F. Beatriz Busto-López, «Taidomida,» *Ocronos - Editorial Científico-Técnica*, 19 Noviembre 2019.
- [3] O. G.-A. F. E. Papaseit, «Talidomida: una historia inacabada,» *Anales de Pediatría*, Mayo 2013.
- [4] B. A. W. D. T. E. E. J B Zeldis, «S.T.E.P.S.: un programa integral para controlar y monitorear el acceso a la talidomida,» 1 Febrero 1999.
- [5] F. T. Thalidomide-celgene. [En línea]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information_es.pdf.
- [6] «TALIDOMIDA BMS 50 MG CAPSULAS DURAS,» [En línea]. Available: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=8443001>.
- [7] C. Romaguera Bosch, «Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad. Análisis desde la perspectiva legal y ética,» 2012.
- [8] E. G. INFANTE, «DESARROLLO QUÍMICO Y GALÉNICO DE LA TALIDOMIDA COMO MEDICAMENTO HUÉRFANO,» 2004.
- [9] «Gammapatías monoclonales,» [En línea]. Available: https://www.fcarreras.org/es/gammapatias-monoclonales_369452.
- [10] «American Cancer Society,» [En línea]. Available: <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/acerca/que-es-mieloma-multiple.html>.
- [11] «Sociedad Española de Oncología,» [En línea]. Available: <https://seom.org/>.
- [12] «Los hematólogos españoles quieren contar con datos poblacionales fiables sobre el mieloma múltiple,» [En línea]. Available: https://www.consalud.es/pacientes/los-hematologos-de-espana-quieren-contar-con-datos-poblacionales-fiables-sobre-el-mieloma-multiple_67841_102.html.
- [13] F. W. T.-C. H. J. M. W. y. E. W. Shuang Zhou, «Thalidomide–A Notorious Sedative to a Wonder Anticancer Drug,» 2014.
- [14] T. M. K. B. E. D. H. G. Kai Neben, «Response to thalidomide in progressive multiple myeloma is not mediated by inhibition of angiogenic cytokine secretion,» 2001.
- [15] J. H. L. Y. R. D. S.-H. B.-L. L. S. H. N.-S. Y. S.-M. B. Hye Jung Chang, «A Combination of Melphalan, Prednisone, and 50 mg Thalidomide Treatment in Non-Transplant-Candidate Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma,» 2011.
- [16] H. N. J. H. Carolina Sigala, «El resurgimiento de la talidomida,» *Facultad de medicina UNAM*.
- [17] «Vadecum-Talidomida,» [En línea]. Available: <https://www.vademecum.es/principios-activos-talidomida-l04ax02>.
- [18] «Talidomida (Thalomid®) Información útil para los pacientes y sus familiares,» [En línea]. Available: <http://www.gepac.es/docs/Talidomida-LR.pdf>.
- [19] A. L. M. G. K. K. F. G. D. R. G. B. M. F. C. S. B. R. L. M. M. I. G. G. Antonio Palumbo, «Melphalan, prednisone, thalidomide and defibrotide in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II trial,» 2010.
- [20] S. B., D. R., M. C., A. L., R. R. O., F. P., C. N., T. G., G. B., V. C., Antonio Palumbo, «Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: A Randomized Controlled Trial,» 2010.
- [21] M. T. P. D. P. N. Carolina Terragna*Elena Zamagni, «Molecular Remission After Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Compared with Thalidomide-Dexamethasone as Consolidation Therapy Following Double Autologous Transplantation for Multiple Myeloma: Results of a Qualitative and Quantitative Analysis,» 2010.
- [22] W. S. Pawel Bodera, «Immunomodulatory properties of thalidomide analogs: pomalidomide and lenalidomide, experimental and therapeutic applications,» 2011.



María de Guadalupe Comino Moyano, estudiante de tercer curso del grado de Biotecnología en la universidad Pablo de Olavide.

La química detrás de la cocina molecular-

La técnica de la esferificación

Fernando Alcaide Sánchez

Resumen—La gastronomía molecular evoluciona exponencialmente desde principios de siglo, gracias a la unión ciencia-cocina. Detrás de la mayoría de las innovaciones culinarias se esconden complejas reacciones químicas que permiten disfrutar a los comensales de nuevas experiencias únicas. Dentro de las técnicas más vanguardistas destacamos toda una revolución, las esferificaciones.

Palabras Claves— Gastronomía molecular, Técnica de esferificación, Gluconolactato de calcio, Alginato de sodio.

Fernando Alcaide Sánchez. Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Pablo de Olavide.

1. INTRODUCCIÓN

Ante la incesante necesidad de la humanidad por experimentar nuevas sensaciones, la cocina molecular ha irrumpido en la alta cocina para brindarle a los consumidores aquello que tanto buscan. Detrás de toda innovación culinaria se esconden reacciones y procesos químicos de gran complejidad. La gastronomía molecular comprende diversas técnicas que basadas en fenómenos fisicoquímicos, permiten al cocinero llevar a cabo elaboraciones nunca antes conocidas y más propiamente de un laboratorio que de una cocina. Dentro de este nuevo campo encontramos un claro ejemplo de dicha unión: la técnica de la esferificación. Fue el chef Ferrán Adrià y su equipo de El Bulli quienes utilizaron e implementaron por primera vez dicha técnica en el restaurante [1]. Con ella se buscaba satisfacer no solo la sensación gustativa del comensal, sino también la parte visual, cada vez más importante en la cocina de vanguardia. Esta técnica buscaba en general encapsular un líquido dentro de una película de gelatina, para que al ingerirlo se rompiera provocando una explosión de sabor en la boca.

2. LA TÉCNICA DE LA ESFERIFICACIÓN

2.1. Concepto

La técnica de la esferificación conceptualmente se basa en mezclar un líquido con un porcentaje de alginato de sodio, y posteriormente introducirlo con una jeringuilla o similar en una disolución de agua y calcio, consiguiendo así encapsular el líquido principal en esferas. Con el paso de los años se ha seguido investigando y probando sobre esta misma técnica, y gracias a ello hoy en día se ha diversificado y subdividido en: esferificación directa y esferificación inversa.

2.2. Esferificación básica o directa

Fue el primer proceso llevado a cabo dentro de esta técnica. Lo que se realiza en primer lugar es la mezcla del alimento deseado en estado líquido con el alginato de sodio. Posteriormente se vierte dicha mezcla en un baño de agua y cloruro cálcico. De esta forma se consigue que al entrar en contacto el alginato de sodio con el calcio, se cree una membrana gelatinosa que recubre y aisle el líquido del exterior. El mayor inconveniente de esta técnica es que en aquellos productos que poseen calcio, el interior se gelifica al entrar en contacto el alginato y el calcio, perdiéndose así el efecto líquido interior. Además esto ocurre con gran rapidez por lo que el factor tiempo también es una complicación [2].



Fig. 1. Esferificación básica Fuente: *La nueva cocina científica*, Pere Castells y Claudi Mans [3].

2.3. Esferificación inversa

Esta variación como su propio nombre indica consiste en realizar el proceso de manera similar pero alterando el orden. En definitiva, se concibe como la aplicación inversa de la técnica básica o directa. En este caso, si el líquido que queremos encapsular contiene calcio *per se*, solo haría falta verterlo en una disolución de agua y alginato, es decir, el alginato ya no se mezclaría con el alimento

principal en una primera mezcla, sino que se utilizaría en el baño posterior. A aquellos líquidos que carecen de calcio, se les añade gluconolactato de calcio, de este modo se soluciona el gran problema de la técnica directa, permitiendo así que las esferas duren mucho más tiempo con su interior sin gelificar [2].

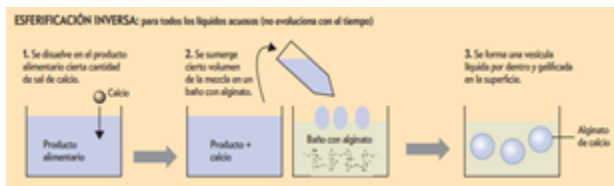


Fig. 2. Esferificación básica Fuente: *La nueva cocina científica*, Pere Castells y Claudi Mans [3].

3. COMPUESTOS QUÍMICOS NECESARIOS

3.1. Alginato de sodio

El alginato de sodio (E-401) es un polisacárido lineal poliiónico e hidrofílico derivado del ácido alginico, constituido por ácido β -D-manurónico (M) y ácido α -L-manurónico (G) unidos por enlaces glucosídicos alfa y beta 1 4 [4]. Este compuesto es uno de los componentes de la pared celular de las algas pardas de géneros como *Laminaria* o *Macrocystis pyrifera* entre otras, pero también de algunas bacterias como la *Azotobacter*. El alginato se ha utilizado en cocina como estabilizante y espesante, siendo su mayor capacidad la de transformarse en hidrogel al entrar en contacto con cationes divalentes como el Ca^{2+} conservando en el interior un 98% de agua aproximadamente, debido a que es un hidrocoloide que puede absorber hasta tres veces su propio peso. Es el residuo G el que se une estrechamente al catión provocando la reacción química, que permite que se forme la película de gelatina. Hay que tener en cuenta que para que el alginato consiga gelificar se necesita un pH de entre 4 y 7 para lo cual en ciertas ocasiones se añaden aditivos como el citrato de sodio (E-331) [5].

3.2. Cloruro de calcio

El cloruro de calcio (E-509) es una sal de calcio compuesta de un catión de calcio (Ca^{2+}) y dos aniones de cloro (Cl^-) unidos mediante enlace iónico. Su propiedad más interesante en relación al proceso de la esferificación es la capacidad de disociación completa en sus iones al estar en disolución con agua. Además es el que mayor porcentaje de calcio disponible posee, por lo que es el mejor dador de calcio. Esto permite que el catión Ca^{2+} pueda unirse al residuo G del alginato, lo que produce la formación de la película de hidrogel. En definitiva, este compuesto consigue fomentar la reacción de consolidación de manera altamente efectiva [5].

3.3. Gluconolactato de calcio

El gluconolactato de calcio es una mezcla de dos sales de calcio: gluconato cálcico (E-576) y lactato cálcico (E-327). Este compuesto es indispensable en la esferificación inversa, ya que es el responsable de enriquecer con calcio los líquidos que van a ser encapsulados. Además es insípido por lo que es ideal para que no se pierda el sabor

del producto.

3.4. Otros

Existen además otros compuestos químicos que no son imprescindibles, pero sí necesarios en algunos casos. El citrato sódico (E-331), que engloba al citrato monosódico, disódico y trisódico, ya que es la unión de un ión de citrato que se une a uno, dos o tres átomos de sodio. Aunque el realmente importante en esta técnica es el trisódico que actúa de regulador de pH. Por otro lado, se encuentra la goma xantana (E-415), que es un polisacárido natural proveniente de la bacteria *Xanthomonas Campestris*, que actúa de espesante para aumentar la viscosidad del compuesto durante la esferificación inversa [6].

4. PROCESOS FÍSICO-QUÍMICOS

4.1. Conformación

Este primer proceso consiste en encapsular el volumen del líquido al introducirlo en otro. Este proceso se basa principalmente en el concepto de líquidos miscibles y no miscibles. Los líquidos miscibles son aquellos que al mezclarlos, se consigue una energía libre menor de la que los compuestos tienen por separado. Es por ello que en la esferificación se busca la no miscibilidad, ya que con ello se consigue que un líquido se hunda dentro del otro. Esto se debe a la densidad del líquido, el que mayor densidad tiene conseguirá hundirse dentro del otro líquido, debido a la presión hidrostática, tomando la forma más estable posible.

4.2. Consolidación (Gelificación)

Este proceso es lo que ocurre con el exterior o pared del líquido que se va a esferificar. Es el proceso realmente importante para que tome la forma adecuada. Comienza en el momento en el que entran en contacto el líquido principal con el alginato y la disolución rica en calcio. Para que se lleve a cabo correctamente también ha de tenerse en cuenta el tiempo y la velocidad de consolidación, ya que para que la forma sea la correcta, la pared del líquido debe llegar al fondo con la cohesión suficiente para mantener la esfera [7].

5. CONCLUSIONES

La relación de la ciencia con la cocina es cada vez más notable. La sofisticación de la gastronomía lleva directamente a la experimentación y búsqueda de reacciones y procesos que permitan hacer factible la creatividad culinaria. Además, los compuestos químicos utilizados en esta técnica no solo permiten las elaboraciones culinarias aquí presentadas, sino que también pueden ser de gran utilidad en nuevos aspectos que llevarán la alimentación al siguiente nivel. En definitiva, en un mundo necesitado de nuevos descubrimientos para encontrar el equilibrio entre la naturaleza y la humanidad, la relación ciencia-cocina favorecerá a ello de manera inexorable [7].

REFERENCIAS

[1] Web sobre la gastronomía molecular:

<https://fundacion-antama.org/los-principios-de-la-cocina-molecular/>

[2] Web de Albert y Ferran Adrià:

<https://www.albertyferranadria.com/esp/texturas-sferificacion.html>

[3] Castells, P, Mans C., octubre 2011. *La nueva cocina científica*.

Revista: *INVESTIGACIÓN Y CIENCIA*

[4] Web sobre el alginato de sodio:

<https://www.regemat3d.com/que-es-el-alginato-de-sodio>

[5] Zhang, Y., Yu, W., Lv, G., Zhu, J., Wang, W., Ma, X., & Liu, X.

(2011). The Artificial Organ: Cell Encapsulation. *Comprehensive Biotechnology*, *Second Edition*, 5, 99–114.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-088504-9.00219-1>

[6] Web sobre la goma xantana:

<https://www.myprotein.es/thezone/suplementos/goma-xantana>

[7] Web sobre los procesos:

<https://sites.google.com/site/cocina4ingenieros/ciencia-y-tecnologia/tecnicas/esferificacion>

Fernando Alcaide Sánchez estudiante de primer curso del Grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.



Nanoburbujas

Marina Cirera González

Resumen— Durante estos últimos años se ha incrementado la investigación y experimentación con nanoburbujas por sus diversas propiedades y consecuencias favorables en diferentes campos dentro de la industria, lo que conduce a mejores resultados en cantidad y eficiencia.

Palabras Claves— Nanoburbujas, Nanoburbujas de superficie, Nanoburbujas a granel, Oxidación, Estable, Limpieza, Teoría

1. INTRODUCCIÓN

La industria y la literatura de investigación científica se refieren a las nanoburbujas como las burbujas con un diámetro de entre 150 y 200 nm, aunque aún existe mucha discrepancia en cuanto a su tamaño debido a que se trata de un nuevo campo de investigación [1][2]. En un principio, se propusieron para explicar las fuerzas de atracción inusuales de largo alcance observadas entre superficies hidrófobas y luego se obtuvieron imágenes en superficies utilizando microscopía de fuerza atómica [3]. Hay dos tipos de nanoburbujas: nanoburbujas de superficie y a granel. Las primeras están adheridas a una superficie sólida sumergida en un líquido, mientras que las segundas están rodeadas por un entorno líquido [1].



Bulk NBs can be visualized by optical microscopy (magnification of 1000 x) when contrasted with methylene blue dye in aqueous solution.

Fig. 1. Nanoburbujas a granel [2].

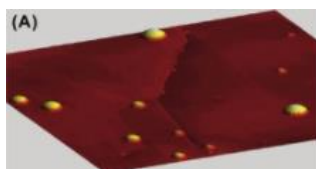


Fig. 2. Nanoburbujas de superficie [3].

2. HISTORIA

En 1950, Epstein y Plesset desarrollaron un modelo teórico sobre la disolución de burbujas de gas en líquidos basado en la teoría de la difusión y la ecuación de Laplace [4].

En 1981, Johnson y Cooke señalaron que las burbujas creadas por la cizalladura del agua de mar podían persistir durante más de 22 h debido a la presencia de membranas formadas por tensioactivos naturales en sus superficies. Observaron que cuando cambiaban la presión externa, la burbuja se expandía bajo presión negativa y se contraía bajo presión positiva, destruyéndose cuando la presión positiva era demasiado alta [5].

Israelachvili y Pashley en 1982 informaron de que las fuerzas de interacción medidas usando un aparato de fuerzas de superficie eran más atractivas de lo esperado por las fuerzas electrostáticas o de dispersión. La atracción adicional que informaron que se extendía a una se-

paración de ~ 10 nm se conoció como atracción hidrófoba de largo alcance. Este mecanismo de atracción aún no se ha consolidado [6].

Después de este trabajo, se publicó poco sobre nanoburbujas a granel hasta la década de 1990, cuando Bunkin et al. informaron de la existencia de microburbujas estables en soluciones diluidas de electrolitos [6]. En 1994, Parker et al. propuso un concepto de nanoburbujas para ofrecer una explicación satisfactoria sobre las misteriosas fuerzas de atracción de largo alcance que se encuentran entre las dos superficies hidrófobas sumergidas en soluciones acuosas. En 1999, Miller et al. utilizó espectroscopía FTIR / IR para medir el agua saturada de n-butano en superficies sólidas de silicio hidrófobo [7]. A esto le siguieron observaciones directas de las NB (nanoburbujas) de superficie publicadas por primera vez por los dos grupos de Hu y Higashitani en la década de los 2000 [4].

3. ¿CÓMO SE OBTIENEN LAS NANOBURBUJAS?

3.2. Métodos de producción para las nanoburbujas

Las nanoburbujas se pueden formar espontáneamente mediante la simple inmersión de un sustrato sólido. Aunque la saturación excesiva del gas disuelto no es un requisito para la nucleación y formación de NB, una cierta concentración de gas (100-110% de concentración de gas) y la temperatura del líquido (entre 25 ° y 45 °) parece favorecer su formación. Mientras que el rango de temperatura para la formación de NB parece depender solo débilmente del tipo de gas.

A pesar de la posibilidad de formación espontánea, el método de intercambio de solventes se usa comúnmente para formar NB, que se ha aplicado en el caso de sustratos con diferentes propiedades químicas y físicas. En el caso del crecimiento de microburbujas en matrices de microcavidades hidrófobas altamente ordenadas con el método de intercambio de solventes, las burbujas se autoorganizan en patrones simétricos, mientras que se observaron patrones asimétricos en el caso de una mayor distancia entre las microcavidades.

También, se han reportado NB tan pequeñas como 10 nm utilizando el método de intercambio de solventes. En este proceso, primero se inyecta agua desionizada en el líquido y luego se reemplaza con etanol puro. Después de esperar varios minutos, el etanol se reemplaza con agua

desionizada produciéndose muchas NB. El principio subyacente de este método es la separación de gases durante el proceso de mezcla de los dos líquidos, debido a su diferente solubilidad.

Finalmente, de manera similar al método de intercambio de solventes, el método de intercambio de solución salina / agua ha producido NB para diferentes concentraciones y valencias de líquidos salinos.

Además, las NB de superficie también se pueden formar durante procesos fotoquímicos o electroquímicos. Se ha demostrado que su formación y crecimiento está controlado por el voltaje aplicado o el tiempo de reacción. En particular, Liu et al. ha demostrado mediante métodos experimentales y numéricos que una sola NB en un electrodo de nanodisco de Pt es sostenible debido a la electrogeneración de H₂ y se logra una mejor concordancia entre el experimento y la simulación cuando se asume una geometría de electrodo empotrado. Además, se pueden generar NB para potenciales tanto positivos como negativos. En este trabajo, Ren et al. también fueron capaces de generar NB de O₂ y H₂ de forma alterna en el mismo experimento, lo que permitió una comparación directa de las concentraciones críticas para la nucleación [8].

4. ¿CÓMO FUNCIONAN?

Cuando se estimulan las nanoburbujas, se desestabilizan y colapsan, liberando el radical hidroxilo. El radical hidroxilo (HO) es uno de los oxidantes más fuertes conocidos comúnmente utilizado para destruir contaminantes difíciles de tratar y difíciles de matar en el agua [1].

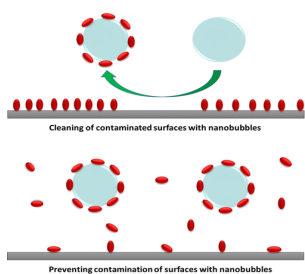


Fig. 3. Mecanismo de limpieza con nanoburbujas [3].

La limpieza en un sentido científico a menudo se asocia con la detergencia, pero la experiencia nos dice que la limpieza no requiere la presencia de un tensioactivo o detergente si se emplean suficientes medios mecánicos. Se demostró que la producción de nanoburbujas en una superficie que ya está contaminada da como resultado una limpieza de la superficie que puede resultar en la eliminación de casi toda la contaminación. Se descubrió que la limpieza era más eficaz con nanoburbujas que con el tensioactivo de dodecilsulfato de sodio (SDS) que se usa comúnmente en los detergentes y que la limpieza se mejora aún más cuando también se usa el tensioactivo. Los tensioactivos limpian al reducir las fuerzas adhesivas entre el contaminante y la superficie, mientras que las nanoburbujas de la superficie limpian cuando la línea trifásica que avanza transfiere los contaminantes del sustrato a la inter-

faz gas / solución. La alta energía de la interfaz proporciona una poderosa acción de limpieza y refleja la fuerza comparativa de las fuerzas capilares en comparación con las fuerzas superficiales. Así, la limpieza con nanoburbujas también implica un componente mecánico, además de la energética superficial. Una ventaja de usar nanoburbujas para limpiar es que no hay necesidad de enjuagar los residuos de tensioactivo de la superficie después de que se haya efectuado la limpieza. Además, la limpieza con nanoburbujas tiene las ventajas potenciales de reducir el considerable impacto ambiental del uso de tensioactivos, disminuir el uso de recursos no renovables y disminuir las emisiones al medio ambiente [3].

4.1 La paradoja de las nanoburbujas

La presencia de cualquier forma de capa de aire (incluidas las nanoburbujas) entre un sustrato hidrófobo y la fase acuosa es termodinámicamente desfavorable, sin embargo, las nanoburbujas que observamos son estables durante horas [9]. Esto se conoce como la paradoja de las nanoburbujas.

Brenner y Lohse propusieron un modelo de equilibrio dinámico para explicar la longevidad de las nanoburbujas de superficie. En su modelo, el flujo de salida de gas difusivo está exactamente equilibrado por el flujo de entrada de gas.[10]

Ducker explicó la estabilidad de la burbuja superficial



Fig. 4. Comparación del movimiento de las burbujas convencionales y las nanoburbujas [1].

por contaminantes que limitan la difusión en el límite de la burbuja. Weijs y col. propuso que la longevidad de las nanoburbujas se origina en el blindaje difusivo.[10] Recientemente, Manning propuso que el cambio de presión discontinuo sobre la interfaz gas-líquido, predicho por la ecuación de Young-Laplace, previene la formación de un gradiente de concentración en el líquido.[10]

Matsumoto y Tanaka estudiaron las condiciones de estabilidad de nanoburbujas a granel y concluyeron que, al vacío o bajo tensión de alta tensión, son estables.[10]

Ohgaki explicó la estabilidad de las nanoburbujas con enlaces de hidrógeno duros en la superficie de la burbuja. Zhang afirmó que la longevidad de las nanoburbujas se originó por una alta densidad interna.[10]

Finalmente, en 2020, Tan et al. propuso el potencial ζ como una explicación de la longevidad de las nanoburbujas. Michailidi y col. atribuyó la estabilidad de las nanoburbujas a las interacciones de enlaces de hidrógeno en la superficie de la burbuja.[10]

Ninguna de estas teorías ha ganado una aceptación generalizada. La teoría más aceptada explica la estabilidad de las burbujas en superficies hidrófobas mediante un efecto de fijación. Según esta teoría, la fijación del pun-

to triple de gas, sustrato y solución, por impurezas y / o defectos superficiales, provoca una fuerza adicional que dificulta la disolución de la burbuja. Aunque esta teoría ha ganado cierta aceptación, no proporciona una explicación de la estabilidad de las burbujas nanométricas en solución. También queda sin explicar cómo la fijación de puntos triples puede prevenir la disolución previamente asumida de gas presurizado en la interfaz gas-líquido[10].

5. PROPIEDADES Y FUNCIONES DE LAS NANOBRBUJAS

Las principales propiedades de las NB son su alta estabilidad, longevidad y rápida adhesión a superficies hidrófobas. Estas particularidades amplían las aplicaciones potenciales en muchas áreas, como la limpieza de superficies, la eliminación de contaminantes, la mejora del sistema energético, la medicina, la agricultura y la aceleración del metabolismo en especies vegetales / animales [2].

Las nanoburbujas tienen una fuerte carga superficial negativa que las mantiene estables en líquido y les permite participar y estimular continuamente interacciones físicas, biológicas y químicas [11].

Son uno de los tamaños de burbuja más pequeños conocidos, aproximadamente 2500 veces más pequeños que un solo grano de sal [1]. Los de menos de 10 μm resultan útiles en diferentes campos, como el tratamiento de aguas y aguas residuales, la aireación o las reacciones químicas. Las burbujas de menos de 1 μm son útiles en el campo de la ciencia analítica, la nanotecnología, el sistema de administración de fármacos dirigidos en la ciencia médica, etc. [11].

La tecnología de nanoburbujas produce una alta concentración de nanoburbujas estables, más de sesenta millones por mililitro aunque depende de la tecnología del generador de la nanoburbuja. En concentraciones tan increíblemente altas, las nanoburbujas tienen una enorme superficie total de burbujas en contacto constante con el agua, lo que resulta en una eficiencia de transferencia de oxígeno del 90%. Con una transferencia de oxígeno casi perfecta, las nanoburbujas elevan y mantienen los niveles de OD mucho más allá de las tecnologías de aireación convencionales [1].

Además, tienen una flotabilidad neutra, lo que significa que no suben a la superficie y explotan. En cambio, permanecen suspendidos en solución y se dispersan uniformemente a lo largo de un cuerpo de agua siguiendo un movimiento aleatorio y errático conocido como movimiento browniano. El movimiento browniano permite que las nanoburbujas atraviesen el cuerpo de agua para airear de manera eficiente toda la columna de agua, incluso en la superficie del sedimento. La introducción de oxígeno a la capa de sedimento es importante porque reduce la liberación de nutrientes [12].

Por último pero no menos importante, las nanoburbujas tienen una fuerte carga superficial negativa que les impide fusionarse y les permite separar físicamente pequeñas partículas y gotitas (como grasas emulsionadas, aceites y grasas) del agua [1].

6. CONCLUSIONES

Las nanoburbujas definitivamente seguirán estando en el punto de mira en estos próximos años debido a lo descubierto sobre ellas hasta ahora y lo que queda por descubrir. Sus atractivas propiedades y funciones atraen a cada vez más empresas que las emplean en una gran cantidad de áreas entre las que destacan la de la limpieza de superficies y eliminación de contaminantes, la medicina, las reacciones químicas y la agricultura.

REFERENCIAS

- [1] Moleaer. (n.d.). *What are Nanobubbles?* Moleaer. Retrieved December 26, 2021, from <https://www.moleaer.com/nanobubbles>
- [2] Azevedo, A., Etchepare, R., Calgaroto, S., & Rubio, J. (2016). Aqueous dispersions of nanobubbles: Generation, properties and features. *Minerals Engineering*, 94, 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.mineng.2016.05.001>
- [3] Zhu, J., An, H., Alheshibri, M., Liu, L., Terpstra, P. M. J., Liu, G., & Craig, V. S. J. (2016). Cleaning with bulk nanobubbles. *Langmuir*, 32(43), 11203–11211. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b01004>
- [4] Zhou, L., Wang, S., Zhang, L., & Hu, J. (2021). Generation and stability of bulk nanobubbles: A review and perspective. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 53, 101439. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2021.101439>
- [5] Le Sun, Fenghua Zhang Xiaoming Guo, Zhengming Qiao, Yi Zhu, Nuo Jin, Yan Cui, Weimin Yang, Research progress on bulk nanobubbles, *Particuology*, Volume 60, 2022, Pages 99-106, ISSN 1674-2001, <https://doi.org/10.1016/j.partic.2021.03.003>.
- [6] Alheshibri, M., Qian, J., Jehannin, M., & Craig, V. S. J. (2016). A history of nanobubbles. *Langmuir*, 32(43), 11086–11100.
- [7] Peng, H., Birkett, G. R., & Nguyen, A. V. (2015). Progress on the Surface Nanobubble Story: What is in the bubble? Why does it exist? *Advances in Colloid and Interface Science*, 222, 573–580. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2014.09.004>
- [8] Theodorakis, P. E., & Che, Z. (2019). Surface nanobubbles: Theory, simulation, and experiment. A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 272, 101995. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.101995>
- [9] Zhang, X. H., Maeda, N., & Craig, V. S. J. (2006). Physical properties of nanobubbles on hydrophobic surfaces in water and aqueous solutions. *Langmuir*, 22(11), 5025–5035. <https://doi.org/10.1021/la0601814>
- [10] Vehmas, T., & Makkonen, L. (2021). Metastable nanobubbles. *ACS Omega*, 6(12), 8021–8027. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05384>
- [11] *Fundamentals of micro nano bubbles with their properties*. (2020, February 4). NANOBBLE. <https://www.nanobubble.com/fundamentals-of-micro-nano-bubbles-with-their-properties-nanobubble/>
- [12] *Sponsored content*. (2020, January 14). POND Trade Magazine. <https://www.pondtrademag.com/sponsored-content-spotlight-on-nanobubble-technology/>



Marina Cirera González Estudiante de primer curso del grado de Biotecnología en la universidad Pablo de Olavide (Sevilla).

¿Qué es blockchain y cómo puede afectar a nuestras vidas?

Roberto Ruiz Sánchez

Resumen—Todos hemos escuchado alguna vez la palabra blockchain o bitcoin. A veces incluso se llega a creer que son sinónimos, pero ¿realmente sabemos qué significan? En este artículo vamos a ver qué son, para qué sirven y cómo pueden influir estas tecnologías en nuestras vidas sin que nos demos cuenta.

Palabras Claves— Blockchain, Bloques, Bitcoin, Seguridad, Anonimato, Cadena de bloques, Economía.

1. INTRODUCCIÓN

En Noviembre de 2008, una persona o grupo de personas que se hacía llamar Satoshi Nakamoto, publicaría un <<white paper>> describiendo un nuevo modelo de dinero electrónico p2p (peer-to-peer) global sin intermediarios.

Esta moneda la denominaría Bitcoin y es en este propio paper cuando aparecería el término blockchain, el cual es fundamental en el desarrollo de la propia moneda electrónica.

Aunque el término blockchain o cadena de bloques ya existía y se había desarrollado desde los 90 por científicos como Stuart Haber, W. Scott Stornetta [1] o Wei Dai [2], no es hasta la publicación de este paper que se da a conocer el término y se termina de aplicar a un proyecto real de criptografía como lo sería esta nueva moneda llamada Bitcoin.

La propia base de bitcoin y el buen desarrollo de su blockchain lo convierten en un atractivo económico ajeno al estado y a entidades financieras concretas. Esto mismo es lo que lo hace tan odiado por muchos y tan alabado por otros.

Veamos más en profundidad qué es la cadena de bloques o blockchain, porqué puede llegar a ser tan segura y qué implicaciones puede tener en el mundo real más allá de bitcoin.

2. BLOCKCHAIN

2.1. ¿Qué es?

Como su propio nombre indica, blockchain (cadena de bloques en español) es un sistema que registra transacciones de manera descentralizada y consensuada entre todos los nodos de la red en la que se aloja.

Esto facilita que no se pueda modificar el registro al antojo de cualquier usuario, además de poder revisar cualquier transacción de manera rápida y sencilla.

2.2. ¿Cómo funciona el registro?

Para entender el propio registro, partimos de los famosos bloques.

Los bloques no son más que registros de transacciones en lo que guarda de quién a quién ha sido hecha la transacción, el propio contenido de la transacción y una referencia (llamada Hash) al bloque anterior. Es esto último lo que hace tan segura esta tecnología.

2.3. ¿Por qué es tan seguro?

Este gran libro de registro está alojado en todos los usuarios o nodos que trabajan en la red, es decir, hay una copia exacta de la cadena de bloques en todos los participantes de la red.

Para que un registro se efectúe, todos los nodos de la red tienen que aceptarlo como válido.

Esta aceptación se realiza mediante cálculos matemáticos que por supuesto no lo hacen las personas a mano, sino que ponemos a los ordenadores a trabajar en ello para que una vez aceptado o registrado un bloque, sea compartido con todos los nodos de la red. Cuando se ha generado el nuevo bloque, todos los demás tendrán la copia exacta y el sitio del bloque en el que va (debido a la referencia que guardan los propios bloques entre sí), por lo que si alguien intentara cambiar un registro, todos los nodos de la red serían avisados y se negaría el cambio. [3]



Fig. 1. Red de conexiones blockchain. [4]

3. BITCOIN

3.1. ¿Qué es?

Bitcoin (también aparece escrito a veces como BTC) es una moneda digital o criptomoneda creada en 2009.

Este método de pago fue creado por Satoshi Nakamoto (de quien se desconoce su identidad), y fue publicada a internet para que todo el mundo pudiera entender el proyecto y desarrollar otros a raíz de éste.



Fig. 2. Logo de Bitcoin.

3.2. ¿Cómo funciona?

Hasta entonces, los pagos online se hacían todos mediante transferencias bancarias o pagos con tarjetas bancarias. Esto es algo que requiere de un intermediario (en este caso el banco), por lo que si este intermediario desaparece, cae en banca rota u ocurre cualquier otro acontecimiento, el usuario se ve totalmente desprotegido.

Aquí es cuando entra bitcoin, ya que al ser una moneda digital descentralizada, no necesita de corporaciones que la regulen.

El funcionamiento principal se basa en blockchain, por lo que su seguridad es muy amplia.

3.3. ¿Cómo se usa?

Para poder pagar o recibir bitcoin, lo primero que tenemos que adquirir es un monedero o cartera virtual. Este monedero se puede adquirir fácilmente en unos minutos con una búsqueda en Google.

Una vez tienes un monedero, es como cualquier cuenta del banco, simplemente envías o recibes Bitcoin de una cuenta a otra cuenta.

4. FUTURO DE BLOCKCHAIN

4.1. Criptomonedas

Las criptomonedas son el principal aliado de blockchain desde que salió Bitcoin, y es en los últimos años y meses cuando más se está notando en el mercado.

No solo Bitcoin es la única criptomoneda existente (aunque sí es la pionera), sino que han salido muchísimas más monedas virtuales que han adquirido una gran capitalización en bolsa.

Hoy en día, se estima que existen en torno a 10.000 criptomonedas, pero este número no deja de crecer constantemente.

Bitcoin, Ethereum, Binance Coin, Cardano, Theter o Polkadot son solo unas de las muchas criptomonedas que se están valorando mucho en el mercado debido a que cada una ofrece algo distinto [6]. Pero todas ofrecen esa segu-

ridad que hoy en día muchas personas requieren debido a la inestabilidad de los bancos centrales.



Fig. 3. Criptomonedas más valoradas.[7]

4.2. Otros usos

La criptografía de blockchain no solo es usada en el mundo de las finanzas, sino que rompe barreras muchas impensables.

Uno de los usos que se empiezan a usar hoy día y que están tomando relevancia en el mundo tecnológico, son los smart contracts (contratos inteligentes en español).

Estos contratos inteligentes funcionan de la misma manera que un contrato normal físico o digital. Dos partes llegan a un acuerdo y firman.

Pues con la tecnología blockchain, estos contratos tendrían validez por sí solos, serían visibles e inmutables.

Con estos contratos se consigue que ninguna corporación lo tenga que custodiar, lo que hace que se elimine en gran parte el lastre de la burocracia y los costes que conllevan.

Otro de los usos potenciales que tendría blockchain sería en las votaciones democráticas en línea.

Esto permitiría que cualquier persona pueda votar fidedignamente sin que nadie adúltere ese voto ni interfiera en el resultado final. Además de que no habría errores en los recuentos ya que todo estaría registrado en la propia red blockchain.

Como estos usos, hay muchos más que van surgiendo y que veremos desarrollarse en los futuros años.

5. CONCLUSIONES

Esta nueva tecnología que parece simple de entender, ha revolucionado el mundo tecnológico y económico en los últimos años, algo que quizá haya hecho que se sobrevalore en cierta medida.

Pero no podemos perder la vista del adelanto que supone en las comunicaciones entre personas y la amplia visión

que nos da del desarrollo tecnológico, que por supuesto todavía tiene mucho recorrido por delante.

REFERENCIAS

- [1] ¿Quién es W. Scott Stornetta? academy.bit2me.com/quien-es-w-scott-stornetta
- [2] W. Dai, "b-money", <http://www.weidai.com/bmoney.txt>, 1998.
- [3] The great chain of being sure about things. economist.com/briefing/2015/10/31/the-great-chain-of-being-sure-about-things
- [4] Red de conexiones blockchain.
https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.uratica.es%2Ffel-futuro-blockchain-o-cadena-de-bloques%2F&psig=AOvVaw0pMoKkNrQUMXK1SvSQ40rM&ust=1619457688546000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCli_mJb0mfACFQAAAAAdAAAAABAZ
- [5] Satoshi Nakamoto, "Bitcoin: A Peer-to-Peer Electronic Cash System", 2008
- [6] Coinbase <https://www.coinbase.com>
- [7] Gráfico criptomonedas,
<https://es.statista.com/grafico/18443/criptomonedas-con-mayor-capitalizacion-de-mercado>



Roberto Ruiz Sánchez ingresó en la Universidad Pablo de Olavide en el curso 2018/2019 para realizar los estudios de ingeniería informática en sistemas de información en la Escuela Politécnica Superior.