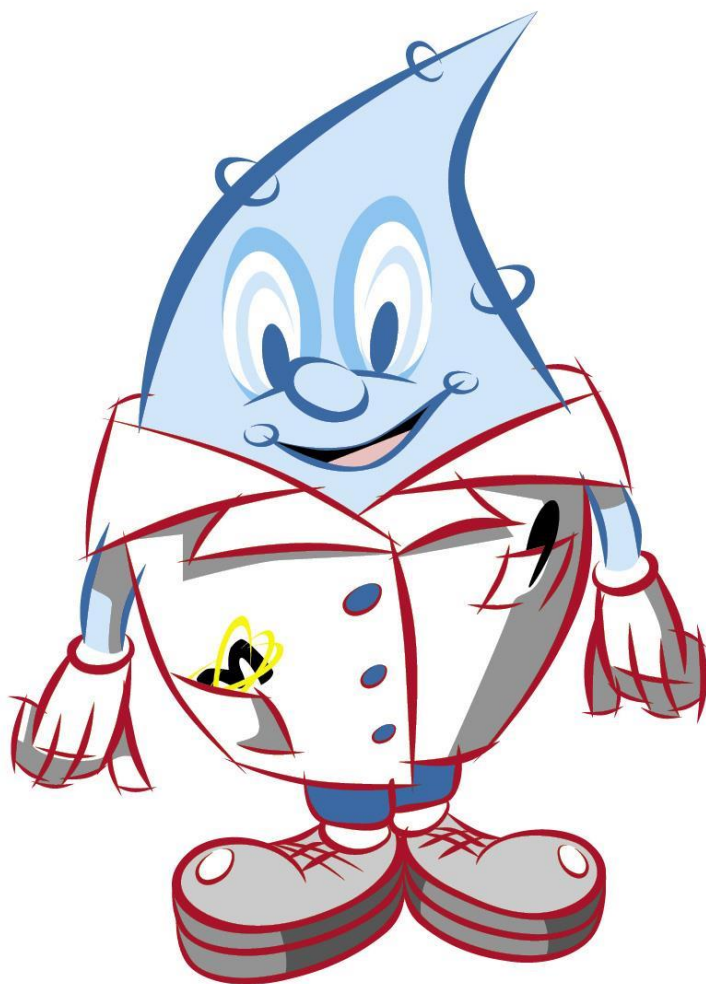


Moleola

**Revista de Ciencias de la
Universidad Pablo de Olavide**

Número 13

Marzo 2014



ISSN 2173-0903

Dibujo de portada

Mascota de la revista MoleQla

Logotipo y Título de la revista

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

Plantilla de la revista

Norberto Díaz Díaz

Responsables de las secciones que aparecen en este número

MoleQla Entrevista: Almudena Ponce Salvatierra
MoleQla Viva: Guillermo López Lluch
MoleQla Nutricional: Patrick J. Merkling
MoleQla Sanitaria: Matilde Revuelta González
MoleQla Cristalina: Claudia Millán Nebot
MoleQla General: Patrick J. Merling
MoleQla Bioinformática: Norberto Díaz Díaz
MoleQla Guiri: Ana Martín Calvo
MoleQla Verde: Paula Gómez Álvarez
MoleQla Ambiental: Elena García Pérez
MoleQla Patrimonio: María Pilar Ortiz Calderón
MoleQla Nanotecnología: Ana Paula Zaderenko Partida

Responsables de maquetación de las secciones que aparecen en este número

MoleQla Entrevista: Cristina Guillén Mendoza
MoleQla Viva: David Cabrerizo Granados
MoleQla Nutricional: María Remedios Domínguez Flórez
MoleQla Sanitaria: Rafael Blanco Domínguez
MoleQla Cristalina: Antonio Barral Gil
MoleQla General: Alina Georgiana Ioja
MoleQla Bioinformática: Elena Santisteban Trigo
MoleQla Guiri: Pablo Rodríguez Núñez
MoleQla Verde: Alejandro Salguero Jiménez
MoleQla Ambiental: Juan Antonio del Castillo Polo
MoleQla Patrimonio: Clara Rodríguez Fernández
MoleQla Nanotecnología: Rafael Ruiz González
Maquetador Global: Rafael Rastroero Prieto

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

Editores

Sofía Calero Díaz
Ana Paula Zaderenko Partida
Juan Antonio Anta Montalvo
Patrick J. Merkling



ISSN 2173-0903
Editado el 21 de Marzo de 2014
Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

EDITORIAL

Recibimos a la primavera con un nuevo número de MoleQla cargado de novedades. La más importante es que la revista MoleQla deja de ser una revista de Química para convertirse en la Revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide. Esto abre todo un nuevo espectro de opciones e invita a participar a profesores, alumnos e investigadores implicados en cualquier rama de las Ciencias. La segunda novedad es que gracias a la Dirección General de Formación en Innovación Docente de la UPO estamos de estreno. Lo que estrenamos son los **Premios MoleQla 2014**, cuyas bases se publicarán pronto en la página web de la revista (<http://www.upo.es/moleqla>). Cerramos la editorial con una última novedad. La revista MoleQla estará este año en la XII Feria de las Ciencia. Invitamos a todos aquellos que quieran conocernos a visitar nuestro stand dentro del de la Facultad de Ciencias Experimentales de la UPO. Estaremos allí los días 15, 16 y 17 de mayo repartiendo (hasta que se terminen las existencias) ejemplares en papel de este número. ¡Os esperamos!

El equipo Editorial



Equipo Editorial de la revista MoleQla, marzo 2014

Sistema de Gestión Medioambiental Facultad de Ciencias Experimentales Universidad Pablo de Olavide

La Comisión de Gestión Ambiental de la Facultad de Ciencias Experimentales surge como un proyecto de innovación docente para que alumnos y ex-alumnos de la Facultad puedan compartir una experiencia laboral emprendedora, encargándose de diseñar, documentar e implementar un sistema de gestión ambiental de acuerdo a la norma ISO 14.001 y posteriormente defender su modelo de calidad ambiental frente a los auditores. El primer objetivo es que los alumnos y ex-alumnos sean capaces, mediante un trabajo colaborativo voluntario, de meterse en el rol del miembro de un departamento de gestión ambiental de una organización y de realizar el trabajo de diseño e implantación de un programa de gestión de residuos, aguas y energía dentro de su entorno. La idea es que esta experiencia les ayude a poder ser emprendedores el día de mañana y pierdan el miedo a montar sus propios negocios. El sistema pretende también generar una red de alumnos y ex-alumnos que permita compartir experiencias y generar iniciativas de gestión medioambiental.

Además, aspiramos a concienciar a todos los miembros de la Facultad en el consumo responsable de agua y energía, y en la necesidad de clasificar y gestionar bien los residuos en nuestra Facultad. Queremos ser una facultad modelo como "environmentally friendly learning" y generar un caldo de cultivo para los alumnos emprendedores.

El objetivo final que persigue esta Comisión es certificar la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad Pablo de Olavide en buenas prácticas de gestión ambiental. Para ello, se han creado varias comisiones que están tutorizadas por profesores, para poder ayudar a los alumnos que vayan a realizar sus tareas. (1) La comisión de gestión de Aguas está dirigida por la Prof. Antonia Jiménez y por el Prof. Juan Carlos Gutiérrez, (2) la comisión de gestión de residuos: (RSU y RP) está dirigida por Prof. Antonio Rosal, (3) La comisión de energía está dirigida por el Prof. Luis Villagarcía, (4) la comisión transversal dirigida por la Prof. Sofía Calero, y (5) la comisión de formación y concienciación dirigida por las Profesoras Olga Moreo y Macarena Esteban.

Esta iniciativa está siendo impulsada por la Facultad de Ciencias Experimentales y subvencionada por el Campus de Excelencia Cei Cambio.



Comisión de Gestión Ambiental de la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad Pablo de Olavide

Datos de Contacto

Pilar Ortiz / Vicedecana de calidad y coordinación / Facultad de Ciencias Experimentales /
mportcal@upo.es

ÍNDICE

1. MoleQla Entrevista

1.1 *'Se está ganando la batalla contra el cáncer de mama'*

2. MoleQla Viva

2.1 *Nuestra vida definida por el tiempo y lugar exacto. Premios Nobel de Medicina 2013*

2.2 *Medicina Personalizada*

2.3 *Cambio climático y enfermedades infecciosas: ¿Amigos secretos?*

3. MoleQla Nutricional

3.1 *El peligro de la vitamina A*

3.2 *Reacción de Maillard y su influencia en los alimentos*

4. MoleQla Sanitaria

4.1 *Las HDAC en la regulación de la expresión génica y del cáncer*

4.2 *Cáncer cerebral. Tratamiento experimental*

4.3 *Anestesia, esa gran desconocida*

5. MoleQla Cristalina

5.1 *2014, Año Internacional de la Cristalografía*

6. MoleQla General

6.1 *Aleación, "¿Te acuerdas de tu forma?"*

6.2 *Tratamiento de aguas ácidas en las refinerías de petróleo (O cómo la química ayuda al medioambiente)*

6.3 *El mal de montaña, una consecuencia de la ley de le Chatelier*

7. MoleQla Bioinformática

7.1 Importancia de la Proteómica en la Salud

7.2 Introducción a RNA-Seq

7.3 Análisis de SwarmDock: un servicio web para el acoplamiento de proteínas

8. MoleQla Guiri

8.1 Playing with Liquid Nitrogen

8.2 Cough Medicine and active ingredient Guaifenesin

8.3 Microalgae as an option for the production of xylitol

9. MoleQla Verde

9.1 ¿Qué es un disolvente verde? Un marco global para la evaluación ambiental de disolventes

9.2 Química verde: cambios y oportunidades

10. MoleQla Ambiental

10.1 Síntesis libres de disolventes haciendo uso de microondas y reactivos de apoyo

11. MoleQla Patrimonio

11.1 DRX y su aplicación en el estudio de elementos del Patrimonio Histórico

11.2 Componentes inorgánicos de las tintas metalogálicas. Su nomenclatura en las fuentes originales, y algunas notas sobre su comercio y extracción

12. MoleQla Nanotecnología

12.1 Nanocomplejos sanguíneos: Robots eritrocíticos

12.2 Fullerenos: mucho más que estructuras sorprendentes

‘Se está ganando la batalla contra el cáncer de mama’

David Cabrerizo Granados

Resumen— Entrevistamos a Dolores Torres Cuadro, médico de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), para conocer cuál es la situación del Cáncer de Mama así como el futuro en la lucha contra esta enfermedad.

Palabras Claves— Cáncer de Mama, Mamografía, BRCA1, BRCA2.



ACTUALMENTE, EN NUESTRO PAÍS, ¿CUÁL ES LA INCIDENCIA DEL CÁNCER DE MAMA?

En nuestro país es alta; es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres, del total de cánceres en la mujer supone el 28,5%. Las cifras rondan los 22000 casos nuevos por año, lo cual es un volumen bastante elevado. En cambio, la mortalidad desciende. Los últimos datos de mortalidad rondan unos 6000 fallecimientos por dicha enfermedad, y la supervivencia a los 5 años después del diagnóstico es del 82,8%.

¿Cómo es la relevancia del cáncer de mama en hombres?

Aunque existen, son muy raros. Por cada 100-150 mujeres afectadas de cáncer de mama, hay un hombre que lo padece. Siendo la misma enfermedad, el pronóstico puede ser más grave, ya que se suele diagnosticar en estadios más avanzados.

¿Existen algunos hábitos de vida que reduzcan la posibilidad de tener cáncer de mama? ¿Y existen otros que lo acentúan?

Sí, pero carecen de un gran peso. El cáncer es una enfermedad multifactorial, es decir, deben confluír numerosas condiciones en una persona para provocar su desarrollo. Algunos tipos de cáncer tienen factores de riesgo, como promotores o iniciadores del proceso de carcinogénesis, muy claros. En otros tipos, entre los que se encuentra el cáncer de mama, no conocemos estos factores claramente determinantes para la mayoría de los casos.

En el 50% de cáncer de mama no hay ningún factor al que se puede asociar la aparición de la enfermedad. En algunos casos, se reconoce una relación con la función estrogénica. El cáncer de mama puede ser hormono-dependiente, es decir, crece y prolifera más rápido en un ambiente rico en estrógenos. El aumento de estas hormonas, ya sea de origen natural o farmacológico, podría incrementar el riesgo de padecer dicha enfermedad.

Igualmente, mujeres con menarquia muy precoz o con

menopausia muy tardía, presentan un mayor riesgo de tener una función ovárica más prolongada en el tiempo. En mujeres que no han dado a luz también existe un leve aumento del riesgo de padecer cáncer de mama, pues por el hecho de no tener hijos, los niveles de estrógenos se encuentran más elevados en ellas. De forma similar, los tratamientos hormonales - anticonceptivos hormonales, terapia hormonal sustitutiva para paliar los efectos secundarios de la menopausia-, pueden aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama, si se abusa de ellos. Finalmente, el alcohol y el tabaco también se han apuntado como factores de riesgo.

Por otro lado, existen factores protectores, tales como el ejercicio físico y una dieta equilibrada, aunque son más difíciles de constatar.

¿Cuáles son las técnicas de detección del cáncer de mama que se llevan a cabo hoy en día?

En el cáncer de mama existen programas de detección precoz. Estos consisten en estudiar a mujeres sanas a las cuales se les invita a realizarse mamografías periódicas, con el objetivo de detectar el cáncer precozmente y así utilizar tratamientos menos agresivos y más eficaces. Estos estudios se hacen en mujeres de 50 a 69 años, la franja de edad de mayor frecuencia de desarrollo de la enfermedad.

La mamografía ha sido una prueba muy discutida al utilizar rayos X, los cuales son potencialmente mutagénicos. Sin embargo, gracias a la baja dosis de radiación con la que se trabaja y a su alta sensibilidad y especificidad, se ha demostrado que es la mejor prueba de detección del cáncer de mama en programas de cribado poblacional.

¿Cuáles son los tratamientos más efectivos contra el cáncer de mama?

Actualmente, se utilizan todos los tratamientos disponibles en oncología: cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia. Dependiendo del caso, se utilizará una combinación concreta.

En general, la cirugía está presente en el 100% de los casos; se intenta erradicar y extraer la masa tumoral, así como el tejido circundante de seguridad. La intervención quirúrgica puede ser desde una tumorectomía, es decir, la extirpación de la masa tumoral y una pequeña franja tisular limítrofe, hasta una mastectomía, la cual consiste en la extirpación parcial o completa de una o ambas mamas. La elección del tipo de cirugía va a depender del diámetro tumoral, del volumen de las mamas, de la agresividad del tumor o de la probabilidad de ser bilateral, es decir, afectar a las dos mamas; siempre intentado ser lo más conservador posible. A veces, en pacientes seleccionadas, es preciso extender la cirugía al área axilar.

Con respecto a la quimioterapia, se están realizando estudios para poder seleccionar a aquellas pacientes que se verían beneficiadas con la quimioterapia frente a las que no. Actualmente, ya se ha conseguido este logro para los casos de hormonoterapia, la cual consiste en la administración de anti-estrógenos, haciendo que la enfermedad prolifere más lentamente, y que disminuya su capacidad de recidiva. Sin embargo, existen mujeres a las que dicho tratamiento no les suponía ninguna mejora de su estado. Esto era debido a que el cáncer de mama puede tener o no receptores hormonales. De manera que en aquellos casos en los que no hubiera receptores hormonales de estrógenos o progesterona, la hormonoterapia era ineficaz. En el caso de la inmunoterapia también se realiza en mujeres seleccionadas.

En definitiva, con todos estos avances podemos asegurar que se están ganando batallas en el cáncer de mama, con terapias cada vez más individualizadas.

¿Cuáles son las perspectivas de futuro en la lucha contra el cáncer de mama?

Son buenas, pues cada vez se conoce más a nivel molecular y genético sobre el cáncer de mama y los tratamientos son cada vez más eficaces. A pesar de que la incidencia aumenta año tras año, la mortalidad también disminuye año tras año, gracias al éxito de los tratamientos y a la detección precoz.

Recientemente hemos conocido que Angelina Jolie se ha practicado una doble mastectomía a raíz de conocer la presencia de la mutación del gen BRCA, así como del historial familiar, pues su madre padeció cáncer de ovario. ¿Cuál es su opinión al respecto? ¿Cómo de determinante es un diagnóstico genético?

El cáncer de mama puede ser hereditario, en concreto, alrededor de un 10 - 15% de los casos. Se han detectado diferentes mutaciones, BRCA1 y BRCA2. Se ha descubierto que las familias con estas mutaciones tienen una mayor predisposición a padecer cáncer de mama, así como cáncer de ovario. Asimismo, algunos estudios indican que

también incrementan los casos de cáncer de mama en el hombre. Al sospechar que existe factor hereditario en un paciente, se le realiza un estudio para comprobar la presencia de las mutaciones BRCA1 y BRCA2. En el caso de que se compruebe, se programan revisiones periódicas muy frecuentes, cuyo objetivo es hacer un diagnóstico precoz en el supuesto de que la enfermedad se desarrolle. También se estudia a los familiares, para averiguar quién porta la mutación.

Dentro de este contexto, al saber que el riesgo está aumentado, hay mujeres que prefieren extraerse el tejido mamario por completo, y a veces también los ovarios. Esta decisión ha de tomarse de común acuerdo entre la paciente y el equipo médico que la trata, pues no aporta una garantía de prevención total de la enfermedad, ya que puede desarrollarse a partir de restos de tejido mamario, aunque sí disminuye el riesgo. Además, tiene repercusiones estéticas, tales como una mastectomía radical bilateral, y funcionales, como la extirpación de los ovarios.

¿Qué les diría a las mujeres que están leyendo esta entrevista?

En primer lugar, les diría que estuviesen tranquilas. El porcentaje de curación del cáncer de mama es del 80%. Con un diagnóstico precoz, el pronóstico mejora enormemente. Por ello, animo a todas las mujeres, tengan o no factores de riesgo, a que acudan a los programas de detección precoz; en el caso de Andalucía se aplica a mujeres de 50- 69 años. A las mujeres fuera de este rango de edad, les aconsejaría realizarse una autoexploración mamaria una vez al mes. La autoexploración puede ser una técnica eficaz, y unida a la mamografía cada dos años, permite, a veces, incluso adelantarse al diagnóstico radiográfico, disminuyendo el número de cánceres de intervalo, que son los que aparecen entre una mamografía y la siguiente.

Y por último, les recordaría la importancia de los hábitos de vida saludable: dieta sana y ejercicio físico.

AGRADECIMIENTOS

A Lola Torres Cuadro, por su colaboración y amabilidad.



David Cabrerizo Granados es estudiante de tercero del Grado de Biotecnología de la Universidad Pablo de Olavide.

Nuestra vida definida por el tiempo y lugar exacto.

Premios Nobel de Medicina 2013

Macarena Fernández Chacón

Resumen—Los científicos Sheckman, Rothman y Südhof han recibido el premio Nobel de Medicina en el año 2013 debido a su contribución en la descripción del tráfico vesicular en la célula. Gracias al trabajo de estos tres científicos, se han podido entender las bases moleculares de numerosas enfermedades a lo largo de estos años, y comprender el proceso mediante el cual estas vesículas cargadas de biomoléculas, hormonas o neurotransmisores son direccionadas y liberadas en el lugar apropiado y en el momento apropiado.

Palabras Claves—Nobel, Medicina, Sheckman, Rothman, Südhof

1. INTRODUCCIÓN

Cualquier ámbito que podamos imaginar, es esencial que todo llegue al lugar que queremos, y justo en el momento requerido. Tiempo y lugar son los factores claves que determinan el desarrollo de nuestras vidas. Desde una simple medicina que nos tomamos, a una carta que enviamos. Todo tiene su tiempo y lugar de acción específico o necesario, y ello no iba a ser menos en la unidad anatómica y funcional de todos los seres vivos: la célula.

2. PREMIO

Estas son las bases del premio Nobel de Medicina concedidos en el año 2013 a Randy Sheckman, James Rothman y Thomas Südhof. Dichos científicos resolvieron el misterio hace ya muchos años de cómo la célula organiza su sistema de transporte desde tres aspectos diferentes, que son las diferentes aportaciones realizadas por estos investigadores. Sabemos que la célula es una gran fábrica de moléculas, enzimas, proteínas o neurotransmisores, que son liberados en el interior celular o en exterior, para realizar diferentes actividades y regular el funcionamiento celular. Pues bien, todas ellas están englobadas dentro de pequeños compartimentos denominados vesículas, y gracias al trabajo de los premiados, se descubrió la forma en la que son llevadas al lugar y en el momento adecuado en la célula.

3. LAUREADOS

La labor de cada uno de estos científicos ha sido esencial para la descripción del funcionamiento de estas vías de tráfico vesicular. Por una parte nos encontramos con el trabajo de Randy Sheckman, natural de Minnesota, Estados Unidos, que realizó su doctorado bajo la supervisión

de otro premio Nobel, Arthur Kornberg, y actualmente es profesor de la Universidad de California en Berkeley, en el Departamento de Biología celular y molecular. Sheckman, fascinado por dicho transporte, decidió estudiarlo en uno de los organismos modelos más utilizados en genéticas, las levaduras. Para ello, identificó levaduras deficientes en dicha maquinaria, que daban lugar a un incorrecto direccionamiento vesicular, por lo cual acababan agrupadas en ciertas partes de la célula. Así, descubrió que ello se debía a una causa genética, e identificó los genes mutados que lo provocaban, y que por consiguiente, controlaban los distintos aspectos del transporte.

Por otra, nos encontramos a James Rothman, nacido en Minnesota y que realizó su doctorado en Harvard Medical School. Tras ello, ha trabajado tanto en Princeton University, Memorial Sloan-Kettering Cancer Institute como en Columbia University, para terminar en Yale University, donde actualmente es profesor.

Rothman, estudiando el sistema de transporte en células de mamíferos descubrió un complejo de proteínas presentes en las vesículas capaz de acoplarse y fusionarse con otros en las membranas dianas, semejando el efecto de una cremallera. Esta fusión se basa en la especificidad de las combinaciones, uniéndose sólo aquellas que lo hagan de manera específica, asegurando de este modo una liberación y direccionamiento preciso. Este fenómeno ocurre tanto en el interior celular como por en vesículas que llegan del exterior a la membrana para liberar su contenido dentro. [1]

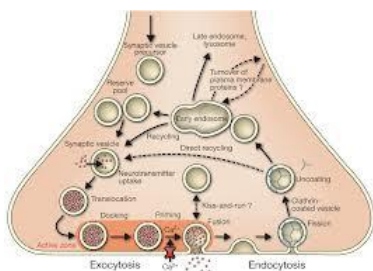


Figura 1. Esquema del tráfico de vesículas en la parte terminal de las células nerviosas. [2]

El último de los laureados, es Thomas Südhof, natural de Göttingen, en Alemania, lugar donde realizó su doctorado. Años después trabajaría en Estados Unidos con otros premios Nobel de Medicina, y actualmente es profesor en Stanford University. Casualmente, se encontraba conduciendo por España camino de la ciudad donde daría una conferencia esa misma tarde, cuando recibió la llamada de la organización de los premios, la cual le comunicaba que era ganador del Premio Nobel de Medicina junto a sus otros compañeros.

Südhof estaba interesado en cómo las células nerviosas se comunican con otras, y por ello, en el papel de los neurotransmisores, que son moléculas señalizadoras que son liberadas desde vesículas que las contienen a las células vecinas, pero sólo en el momento adecuado para transmitir la señal. Se sabía que los iones de calcio estaban implicados en este proceso, y por ello, Südhof buscó proteínas sensibles al calcio en las células nerviosas, encontrando lo que buscaba: un complejo molecular que respondiera al flujo de calcio y diera lugar a la unión de proteínas vecinas a vesículas en la membrana exterior de las células nerviosas. De esta forma se produce la liberación de los neurotransmisores. Este descubrimiento permitió explicar la liberación precisa en el tiempo de estas vesículas.

De esta forma, estos tres laureados han dado a conocer en todo el mundo un proceso fundamental en la fisiología celular que ocurre desde el organismo más simple, hasta en los humanos. Este descubrimiento ha permitido que sean estudiados numerosos procesos fisiológicos así como enfermedades relacionadas con un transporte vesicular defectuoso, que van desde enfermedades neurológicas como el Alzheimer, desórdenes inmunológicos hasta tan comunes como la diabetes. Nos encontramos ante una caracterización de un proceso celular que permite entender la fisiología, y que ha permitido a lo largo de todos estos años profundizar diferentes aspectos en investigación, que se apoyan sobre estos descubrimientos.[3]

REFERENCIAS

- [1] Web de los premios Nobel. (Enlace web) <http://www.nobelprize.org/>
- [2] Reinhard Jahn, Dirk Fasshauer "Molecular machines governing exocytosis of synaptic vesicles" *Nature* 490, 201-207 (11 October 2012)
- [3] Web de los periódico The New York Times. (Enlace web) <http://www.nytimes.com/2013/10/08/health/3-win-joint-nobel-prize-in-medicine.html>



Macarena Fernández Chacón es estudiante de cuarto curso de Biotecnología de la Universidad Pablo de Olavide, así como componente de la Escuela de Liderazgo Universitario de la Universidad Francisco de Vitoria (Madrid). El pasado año cursó un trimestre en la Universidad de Rennes I (Francia), y fue becada por el German Academic Exchange Service (DAAD). Actualmente es alumna interna en el área de Genética en el Centro Andaluz de Biología del Desarrollo.

Medicina Personalizada

Enrique Gamero Estévez

Resumen—La continua búsqueda por mejorar el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades, ha propiciado la aparición de la medicina personalizada. Esta, tiene como objetivo el tratamiento de cada individuo de manera específica atendiendo a diversos parámetros como los perfiles genéticos o proteicos, que ayuden a mejorar los aspectos preventivos, diagnósticos y terapéuticos.

Palabras Claves— Medicina personalizada, perfil genético, perfil proteico, perfil farmacológico, efectos secundarios.

1. INTRODUCCIÓN

A pesar del avance tecnológico y de los ingentes esfuerzos que se realizan para mejorar la seguridad de los medicamentos, los efectos adversos a los mismos ocupan la cuarta causa de mortalidad a nivel mundial. Clásicamente los parámetros para el ajuste de dosis e indicación de fármacos se basan en características comunes como son la edad, el género o el peso, atribuyéndose a variabilidades personales y a fenómenos de idiosincrasia las diferencias observadas en su respuesta. Sin embargo, en las últimas décadas con el desarrollo de la tecnología y los avances científicos, cada vez cobran más importancia consideraciones basadas en las diferencias genéticas de los individuos. [1]

La medicina personalizada (MP) surge de la propuesta de acercar los métodos diagnósticos y terapéuticos a las diferencias particulares de cada individuo, diseñando las intervenciones de acuerdo entre otras características a su carga genética, su carga proteica o la expresión de ellas.

La MP permite ajustar el tratamiento a las dianas específicas que son afectadas por una misma enfermedad en cada individuo. También trata de ajustar la dosis necesaria para frenar dicha enfermedad de manera efectiva minimizando los efectos adversos.

Sin embargo, no son todo ventajas, también reporta algunos inconvenientes, especialmente económicos, ya que su uso elevaría los costes directos del diagnóstico y tratamiento, y también técnicos, al no disponer de biomarcadores para todas las enfermedades, siendo este un campo de continua innovación y desarrollo y en el que cada vez se logran más avances. [2]

2. FENÓMENOS QUE GENERAN POLIMORFISMOS

Las diferencias entre los distintos individuos generalmente hacen referencia a que presentan distintos genes o los expresan de diferente manera, lo que termina acarreado que presenten proteínas diferentes que no lleven a cabo su función como en la media de la población. Estos fenómenos son principalmente: [3]

- a. SNP's (single nucleotide polymorphism), se trata de mutaciones en el genoma donde ha ocurrido

un cambio de un nucleótido en una determinada posición, esta mutación puede causar una alteración en el organismo (bien si afecta a algún aminoácido de alguna proteína o bien si afecta a la expresión de algún gen) o puede que no tenga repercusión alguna (bien porque ocurra en zonas que no se transcriben o bien porque no afecte a ninguna región importante de ninguna proteína).

- b. CNV (copy number variation) y SD (segmental duplication), estos son fenómenos que implican una alteración en el número de copias de una determinada secuencia. Al igual que los SNP's, si coincide con un gen o con un regulador puede provocar una sobreexpresión si se han generado más copias o un silenciamiento si se ha eliminado el gen.
- c. Mutaciones ya sea en la secuencia génica o en las proteínas.
- d. Otras causas como fallos en los plegamientos de las proteínas, o en la función de ellas por numerosas causas.

3. HERRAMIENTAS PARA LA PERSONALIZACIÓN DE LA MEDICINA

La MP se basa en que cada persona presenta distintos genes y proteínas con distinta expresión de éstos ya sea por evolución (etnias), por mutaciones o por alteraciones del individuo. Por ello, las herramientas que nos permiten la detección de estas variaciones van a ser aquellas que analicen estas diferencias, y que resumimos en:

- a. *Análisis genético*, con el podríamos conocer los genes que presenta y su secuencia; y por tanto, apreciar distintas mutaciones en estos.
- b. *Análisis de expresión*, se basa en la cuantificación de ARNm de manera que podemos ver la expresión de los distintos genes de interés y ver si nuestro gen se encuentra silenciado, sobreexpresado o si se expresa correctamente.
- c. *Análisis epigenético*, estudia las distintas modificaciones epigenéticas y posibles diferencias en el plegamiento del ADN y por tanto en la expresión de este. Este aspecto es especialmente relevante a la hora de elegir el tratamiento más adecuado.

- d. *Análisis proteico*, se basa en el estudio de las proteínas, presencia y cantidad, que se encuentran en el paciente. Así podemos ver si hay problemas a nivel postraduccionales y si tenemos la cantidad apropiada de la proteína en cuestión.
- e. *Análisis metabolómico*, estudiamos los metabolitos presentes y vemos si las distintas proteínas están funcionando correctamente.

Para cada paciente el perfil que necesitamos será distinto y se realizarán distintas pruebas en cada caso.

Convencionalmente, estos análisis se han realizado mediante técnicas como PCR, secuenciación, inmunoprecipitación, ELISA, etc. Sin embargo, suponen un laborioso y muy costoso proceso cuando se trata de estudiar un conjunto de genes o proteínas. Por ello, actualmente, los microarrays se presentan como la opción más favorable para encargarse de analizar grandes cantidades de muestras, permitiendo por un método colorimétrico identificar la presencia, ausencia o cantidad de un gen o una proteína en la muestra analizada. [2,4]

3. CAUSAS Y DESARROLLO DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

Como anteriormente comentamos, la medicina clásica usa unos baremos que no siempre son los adecuados, que se traducen en ausencia del efecto deseado o en un número excesivo de efectos adversos, producto de fallos en la dosificación o bien en la indicación de un determinado fármaco (figura 1). [1,5]

La heterogeneidad entre las distintas reacciones a los fármacos en muchos casos se debe a la manera en que cada persona es capaz de metabolizar dicho medicamento y por tanto los parámetros que hacen que un fármaco sea eficaz o tóxico son principalmente: el tiempo de biodisponibilidad en el organismo, la eficacia de su metabolización y eliminación y la eficacia de su absorción por parte del tejido diana. [6]

Los dos primeros parámetros están más relacionados con

la dosis que se suministra mientras que el tercero está más relacionado con el fármaco que se utiliza.

Si atendemos a la dosis suministrada, para una misma dosis las personas pueden reaccionar de manera diferente, independientemente del peso, edad y género, pero dependientes de su genotipo o incluso raza (presentarán perfiles genéticos y de expresión distintos). [6]

Por otra parte, existen diferencias inherentes a cada individuo basadas en la presencia de diferentes isoenzimas encargadas de la metabolización de cada tipo de fármaco. Así, el perfil farmacológico de cada persona es distinto ya que algunas isoenzimas serán capaces de metabolizar más rápido, por lo que necesitarán una mayor dosis para lograr el mismo efecto que la media de la población, sin embargo otras personas presentarán isoenzimas menos eficientes, con un mayor tiempo de aclaramiento del fármaco y por tanto, necesitarán una menor dosis de medicamento para conseguir el mismo efecto, que en caso de no tenerse en cuenta facilita la aparición de sobredosificaciones y efectos adversos. [1,6]

La MP, permite conocer la cantidad, tipo y funcionalidad de las isoenzimas implicadas, permitiendo el ajuste de la indicación del fármaco y de su pauta posológica en cada individuo, limitando la aparición de fallos en la dosificación que no provoquen efecto o que provoquen efectos adversos.

Hay otras situaciones relacionadas con el funcionamiento de las isoenzimas que la MP no puede obviar, como por ejemplo el efecto de la dieta. Diferentes alimentos interfieren con el funcionamiento de las isoenzimas utilizadas en la metabolización de los medicamentos, lo que resulta en cambios en su biodisponibilidad, que a su vez se traduce en cambios del efecto terapéutico. [7]

Otro punto de interés de la MP reside en poder definir el grado de afinidad de los sistemas de transporte de fármacos que permiten la absorción de medicamentos, permitiendo la elección del fármaco adecuado según el tipo de receptor, y cantidad, que presente cada individuo. Un ejemplo claro es el transportador ABC1 cuya expresión es variable según el individuo.

Dentro de este mismo punto también hay que considerar que una misma enfermedad puede estar causada por distintas razones. Por ejemplo un mismo cáncer puede estar causado por alteraciones en distintos genes. [8] Aquí la MP se presenta como un método eficaz tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. En el diagnóstico conocer el perfil de expresión y las posibles mutaciones en el paciente nos puede ayudar tanto a predecir la probabilidad que tiene una persona de desarrollar una enfermedad como a saber qué gen tiene afectado y por tanto poder adecuar el tratamiento a solucionar específicamente el problema desencadenado por ese gen. Este tipo de medicina sería muy útil cuando se lleven a cabo otro tipo de avances en el sector médico como el desarrollo de tratamiento mediante terapias génicas. [9]

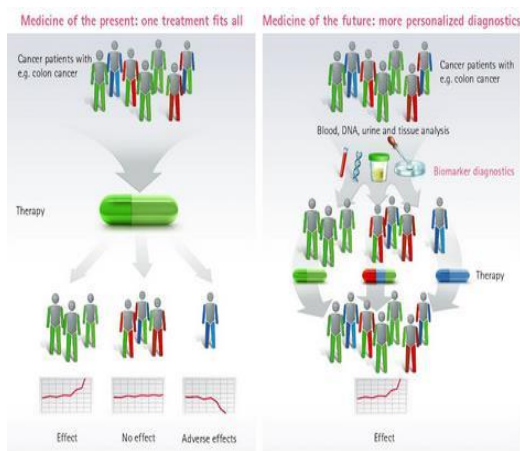


Fig. 1. Diferentes personas reaccionan distintamente a la misma terapia, algunas presentan efecto, otras no y otras llegan a padecer efectos adversos (izquierda). Con la MP, realizando un diagnóstico correcto, podemos tratar eficientemente a cada paciente de manera que en todos logremos el efecto buscado (derecha).

4. APLICACIONES

La MP cuenta con un número creciente de aplicaciones en la actualidad, especialmente en el área del diagnóstico de

numerosas enfermedades y sobre todo para predecir la probabilidad de padecerlas. Así podemos conocer la probabilidad de que un embrión padezca una enfermedad monogénica derivada de uno de sus parentales [10], o la probabilidad de tener o contraer un tipo de cáncer [8,11]. Aunque los mayores avances en oncología se están produciendo en las áreas de detección precoz, y en la identificación de personas susceptibles a padecer la enfermedad, también son apreciables los avances en las áreas de tratamiento al poder, además de tipar el tumor, conocer su genética y por ende la terapia específica. Un ejemplo de ello es la relación entre el cáncer de ovario y los genes BCRA. [11]

Otras áreas de desarrollo se dirigen al descubrimiento de diferentes biomarcadores que permitan o faciliten el diagnóstico de diferentes enfermedades. [2,12]

En un futuro cercano, aparecerán aplicaciones que permitan la correcta dosificación de medicamentos, evitando fallos en ella y sus efectos deletéreos. Un ejemplo ilustrativo es el generado por la warfarina, esta es un fármaco anticoagulante con un rango terapéutico estrecho y muy sensible a factores que modifiquen su biodisponibilidad (ya sea etnia, isoenzimas implicadas, etc.), lo que obliga a titulaciones periódicas y costosas, tanto para el sistema sanitario como para el paciente. Situaciones tales como la dieta o fármacos que utilizan enzimas metabólicas como en este caso el citocromo P450, pueden afectar seriamente al rango terapéutico. La MP, a través del análisis del perfil genético, permite la dosificación exacta, salvando las influencias de la dieta, étnicas y genéticas entre otras. Este ejemplo podemos hacerlo extensivo a mucho otros fármacos. [7]

Por último, futuros tratamientos como la terapia génica, se pueden ver ayudados por la MP. En este caso, la terapia génica tiene el objetivo de tratar aquellas enfermedades provocadas por alteraciones en distintos genes, de manera que mediante la inclusión de un vector en las células del organismo, se pueda corregir el defecto génico. La medicina personalizada permitiría conocer el gen afectado y usar esta terapia no solo como tratamiento sino también como una terapia preventiva. [9]

5. CONCLUSIONES

Como se puede ver la medicina personalizada, presenta un gran potencial como herramienta diagnóstica y preventiva pero sobre todo proporciona una mayor seguridad al paciente, al posibilitar, por una parte, la elección del fármaco y dosis adecuada y precisa, y por otra, disminuir el riesgo de los efectos adversos.

Los mayores obstáculos son de tipo técnico, relacionados con la gran cantidad de biomarcadores implicados en la enfermedad. Afortunadamente el rápido avance tecnológico va allanando este camino. Tampoco son desdeñables los aspectos económicos. Si bien los costes directos de las técnicas diagnósticas son elevados, se ven ampliamente compensados por los importantes beneficios que puede

reportar en especial en lo referente a la elección de la terapia adecuada en el paciente concreto y a los efectos secundarios evitados, generadores de sufrimiento al paciente y con altos costes sanitarios. Por esto, no sería de extrañar que en un futuro relativamente próximo la MP fuera una rutina, si bien no para todas las enfermedades, si para las de causa conocida y para las que su uso pudiese ser ventajoso.

REFERENCIAS

- [1] Giacomini K.M, Krauss R. M, Roden D. M, Eichelbaum M, Hayden M. R, Nakamura Y. When good drugs go bad. *Nature*. 2007; 446: 975-978.
- [2] Barallobre-Barreiro J, Chung Y, Mayr M. La proteómica y la metabolómica: los mecanismos de la enfermedad cardiovascular y el descubrimiento de biomarcadores. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66(8):657-661.
- [3] Belloso W. H, Redal M. A. La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada. *MEDICINA*. 2010 ;70: 265-274.
- [4] Horne J. On the bright of microarrays. *Nature Cell Biology*. 2005; 7(6): 550.
- [5] Imagen extraída de la página web de Bayern: <http://www.bayerpharma.com/en/research-and-development/research-focus/oncology/personalized-medicine/index.php>. Enero 2014.
- [6] The international warfarin pharmacogenetic consortium. Estimation of the Warfarine dose with clinical and pharmacogenetic data. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 360(8):753-764.
- [7] Bushra R, Aslam N, Khan A. Y. Food-Drug interactions. *Oman Medical Journal*. 2011; 26(2): 77-83.
- [8] De Jong M, Nolte I, te Meerman G, van der Graaf W, Oosterwijk J, Kleibeuker J, et al. Genes other than BCRA1 and BCRA2 involved in breast cancer susceptibility. *Journal of Medical Genetics*. 2002; 39:225-242.
- [9] Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene*. 2013; 525(2):162-169.
- [10] Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertility and Sterility*. 2013; 100(3): 818-824.
- [11] Patel L, Parker B, Yang D, Zhang W. Translational genomics in cancer research: converting profiles into personalized cancer medicine. *Cancer Biology and Medicine*. 2013; 10: 214-22.
- [12] Altmäe S, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Ruiz-Alonso M, Stavreus-Evers A, Horcajadas JA, Salumets A. MicroRNAs miR-30b, miR-30d, and miR-494 regulate human endometrial receptivity. *Reproductive science*. 2013; 20(3):308-317.



Enrique Gamero Estévez estudiante de cuarto año del Grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide, curso 2013-2014.

Cambio climático y enfermedades infecciosas: ¿Amigos secretos?

María Caño Chaichío

Resumen—Cada vez es más evidente la estrecha relación entre el cambio climático y las enfermedades infecciosas. En la actualidad, el virus del Nilo Occidental se encuentra en estudio debido a su carácter variable en cuanto a distribución geográfica y la inevitable transmisión de la enfermedad. A pesar de la multitud de investigaciones y modelos llevados a cabo aún no se cuenta con ninguno que determine de forma específica y fiable el vínculo indiscutible que existe entre las condiciones climáticas cambiantes y las enfermedades infecciosas. Sin embargo, las medidas se están centrando en la prevención con el fin de reducir el contagio de dichas enfermedades.

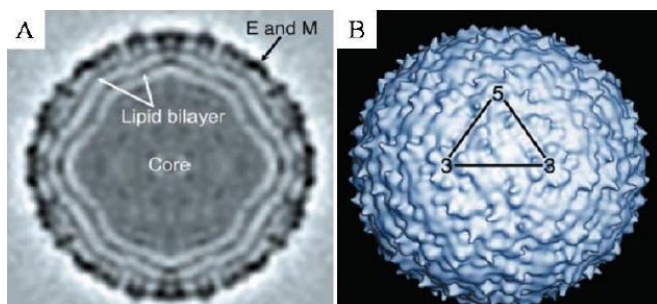
Palabras Claves— Cambio climático, VNO, reservorio, vector, distribución espacial.

1. INTRODUCCIÓN

Siempre que se habla acerca del cambio climático se hace referencia a la subida del nivel del mar, al calentamiento global o a graves cambios en los ecosistemas. Sin embargo, se pasa por alto la inevitable expansión de los patógenos y con ello al cambio en los patrones de enfermedades infecciosas. ¿No se trata también de graves consecuencias? [1]

Un claro ejemplo lo encontramos en el virus del Nilo occidental, denominado VNO. Su primera aparición fue en 1937, en Uganda, y desde entonces se ha probado que se trata de una infección que acarrea severos problemas de salud en humanos y animales.

El VNO es un virus de RNA perteneciente al género *Flavivirus* (esta familia engloba otros virus también conocidos como el de la fiebre amarilla o el dengue). Y además, es un arbovirus zoonótico, es decir, cuenta con un reservorio animal (normalmente aves) y se transmite a partir de artrópodos. [2]



En la Figura 1. se observa la estructura del VNO. En la parte de la izquierda (A) está representada la sección central donde se observan las distintas capas de densidad

como la membrana lipídica (*lipid layer*) con las proteínas E y M embebidas y el *core*, formado por repeticiones múltiples de la proteína C. Y, en la parte derecha (B) queda representada la superficie del virus y los ejes de simetría.

2. LA INFECCIÓN

2.1. Ciclo de transmisión del VNO

En el ser humano, la vía de infección más conocida es la picadura de mosquito infectado, principalmente del género *Culex*. Los mosquitos adquieren el virus al picar a aves infectadas y, posteriormente, mediante una nueva picadura transmiten el virus a los seres humanos o animales, Figura 2. Algunos de los síntomas de esta enfermedad son la fiebre, el dolor de cabeza, náuseas o inflamación de los ganglios linfáticos. También existen formas graves de la enfermedad que pueden llegar a ser mortales y que presentan síntomas como la pérdida del conocimiento, debilidad muscular o incapacidad de pensar con claridad.

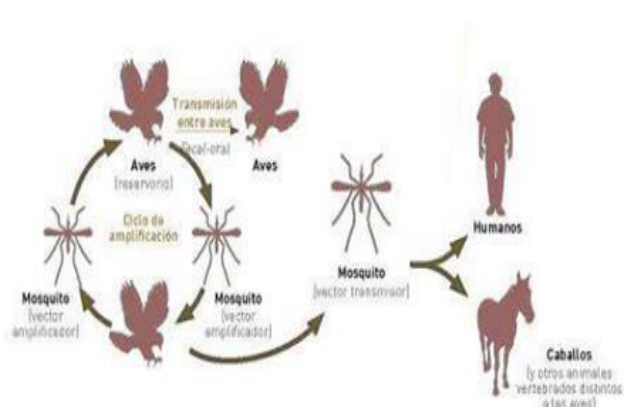


Fig. 2. Ciclo de transmisión del VNO. [7]

áreas donde existe una mayor concentración de reservorios perfectamente adaptados para su supervivencia. Y en lo que respecta a los vectores, su expansión depende principalmente de las condiciones ambientales tales como temperatura y humedad.

En la actualidad se están intentando diseñar modelos en los que se determinen las relaciones entre las condiciones climatológicas y el desarrollo y expansión de los parásitos. Sin embargo, debido a la increíble complejidad que presentan los ecosistemas biológicos y a las relaciones existentes entre sus distintos componentes, los modelos se encuentran con la imposibilidad de elaborar patrones específicos y fieles que sirvan para prever el desarrollo de la enfermedad. [4]

2.2. Principales factores

En cuanto a los factores determinantes en la expansión y transmisión de la enfermedad infecciosa, el mosquito *Culex pipiens*, vector más común del VNO en Europa, sufre una importante maduración a temperaturas óptimas de 30 y 32°C, es decir, reduce su tiempo de incubación y aumenta la replicación viral. Además, la temperatura también puede aumentar las tasas de picaduras y la duración de la estación de transmisión. De hecho, se ha comprobado que existen cepas capaces de adaptarse a temperaturas mediante cambios genéticos o variando su distribución geográfica. [5]

Por otra parte, también se puede relacionar dicha maduración del VNO con la tasa de precipitaciones y humedad ya que la acumulación de agua estancada propiciaría la supervivencia del mosquito al evitar así su desecación y provocando con ello una mayor tasa de transmisión. [6]

Y por último, el calentamiento global puede ocasionar cambios en el desplazamiento de las aves. De hecho, se ha observado una clara tendencia de estas hacia el sur en el hemisferio Sur y hacia el norte en el hemisferio Norte lo que supone una mayor concentración de infección en determinadas áreas.

España, en concreto, cuenta con unas condiciones especialmente favorables para la circulación del VNO ya que posee una elevada variedad de posibles reservorios, se trata de una ruta cercana y de paso de aves migratorias procedentes de áreas infectadas y presenta características climáticas exquisitas para el principal vector de la enfermedad, el mosquito. Para poder abordar con la mayor eficacia dicho problema se recomienda informar a la población del riesgo y promover la protección individual, sobre todo, en áreas donde la circulación del vector se encuentre acentuada. En la Figura 3. se puede observar la concentración de infecciones en Andalucía donde claramente se evidencia en el sur debido a las condiciones climatológicas favorables para la transmisión del virus. [7]

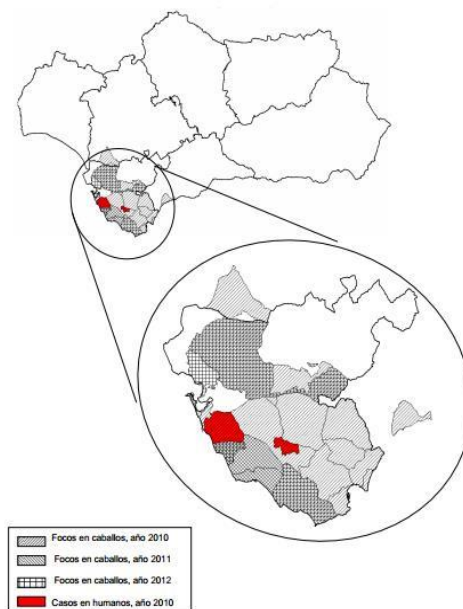


Fig. 3. Distribución de los casos de VNO en humanos y caballos por municipios andaluces 2010-2012. [7]

3. CONCLUSIONES

¿Se podría atribuir al cambio climático la dificultad de estudiar amenazas como el virus del Nilo Occidental? O más bien, ¿es el cambio climático el causante de su carácter incontrolable? La respuesta a esta última pregunta es claramente afirmativa, el hecho de que exista un considerable aumento de las temperaturas o de que haya períodos caracterizados por incesantes tormentas contribuye a un difícil seguimiento de las distribuciones de reservorios y, sobre todo, vectores de determinadas enfermedades infecciosas de importante gravedad para animales y humanos. Otro determinante significativo es el hecho de que en la actualidad exista un notable desajuste de las estaciones del año, alargándose así el inicio del invierno o lo que es igual, el período de otoño, que coincide con el fin de la estación de cría de las aves y el inicio de su migración lo que lleva a los mosquitos a alimentarse de forma oportunista de mamíferos. Además, la imposibilidad de elaborar modelos donde quede reflejada la estrecha relación entre los vectores y su distribución espacial se le atribuye sin ninguna duda al cambio climático. [8]

En resumen, la elevada variabilidad de los patrones de distribución de las enfermedades infecciosas se debe, entre otros factores, al imparable cambio climático presente. No es fácil conseguir cambiar la actual situación en la que nos encontramos ya que la mayoría de la población no es consciente de las graves consecuencias que el cambio climático acarrea. Sin embargo, con ayuda de una publicidad fiel y verídica se puede conseguir frenar de manera considerable sus efectos negativos y controlar de forma beneficiosa para nosotros la distribución de patógenos y las enfermedades infecciosas que provocan. [9]

REFERENCIAS

- [1] Criado. M, El cambio climático está alterando el mapa de enfermedades del planeta. Cuarto poder, 2013.
- [2] Virus emergentes, la ciencia en estado de alerta. Research*eu, Revista del Espacio Europeo de Investigación, nº53, 2007.
- [3] Figura adaptada de Mukhopadabay *et al.* (2003).
- [4] Morin CW, Comrie AC. Regional and seasonal response of a West Nile virus vector to climate change. Proc Natl Sci USA, 2013.
- [5] Azurmendi. L, Cinco graves consecuencias del cambio climático. Guioteca, 2012.
- [6] Cambio Climático II: Fauna y vectores. Junta de Andalucía, Unión Europea y OSMAN, 2012.
- [7] INFORME DE SITUACIÓN Y EVALUACIÓN DEL RIESGO DE LA FIEBRE por VIRUS del NILO OCCIDENTAL EN ESPAÑA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.
- [8] El cambio climático favorece la dispersión de un virus letal para las rapaces. OEL, Divulgación y Cultura Científica Iberoamericana, 2009.
- [9] Enfermedades Infecciosas: Virus del Nilo Occidental. Krames Staywell, 2009.



María Caño Chaichío. Estudiante de 4º Grado Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide. Promoción 2010-2014.

El peligro de la vitamina A

Lourdes Patricia Román Cano

Resumen— Los complementos vitamínicos son buenos aliados para las personas que presentan algún déficit nutricional. Sin embargo, muchas de estas sustancias resultan adictivas para quienes las consumen, aunque ignoran por completo los efectos nocivos que pueden derivarse de una sobredosis de las mismas. Es el caso de la vitamina A, ya que a pesar de que esta sustancia química desempeña importantes funciones en el organismo, es liposoluble, por lo que eliminar los excesos ingeridos a través de la dieta es mucho más difícil que hacerlo con otras vitaminas hidrosolubles. Como consecuencia, se pueden producir graves efectos secundarios en nuestro cuerpo.

Palabras Claves— Vitamina A, Retinol, Toxicidad, Fármacos, Nutrición.

1. INTRODUCCIÓN

Las vitaminas son nutrientes esenciales para el correcto funcionamiento fisiológico del organismo. No obstante, los seres humanos somos incapaces de sintetizar estos compuestos. Debemos ingerirlos con la dieta, mediante determinados tipos de alimentos. La vitamina A (también conocida como retinol), al igual que las D, E y K, se encuentra contenida en alimentos grasos como el hígado [1], en cuyos tejidos se van disolviendo y acumulando estas vitaminas liposolubles.

Al contrario de lo que sucede con las hidrosolubles, las vitaminas liposolubles son más difíciles de eliminar, ya que no pueden excretarse tan fácilmente través de la orina. Es por ello que su aporte no debe ser necesariamente diario; tras un consumo suficiente, estas vitaminas se almacenan en los aceites y tejidos grasos del cuerpo como sustancias de reserva hasta que sean requeridas. La presencia de vitamina A, por ejemplo, es fundamental para la formación y mantenimiento de las células epiteliales, así como para la regulación de las mucosas y la piel. Además, es la responsable de producir pigmentos importantes para el funcionamiento de la retina. Sin embargo, una concentración excesiva de retinol, ya sea debido a la dieta o bien a su presencia en algún fármaco, puede conducir a serios problemas de toxicidad. [2]

2. LA VITAMINA A

2.1. Importancia nutricional

Nuestro cuerpo requiere una cantidad adecuada de vitamina A que permita garantizar el correcto funcionamiento de procesos tan esenciales como los de una correcta visión o una adecuada inmunocompetencia. [3] Ésta última le confiere al retinol la capacidad de prevenir enfermedades graves y crónicas, haciendo indispensable su inclusión en la alimentación.

El β -caroteno se ha considerado siempre como la principal fuente de provitamina A, debido a su abundancia. Junto con otros carotenoides como el licopeno, la luteína o la zeaxantina, se encarga de cumplir una importante función antioxidante y, sin embargo, es uno de los nutrientes

con menor biodisponibilidad. La mayoría de las dietas no suelen contener una cantidad suficiente de este nutriente, y con el objetivo de poner fin a este déficit, se acaba recurriendo a los suplementos vitamínicos, principales responsables de la toxicidad por sobredosis.

Pero es conveniente, antes de analizar los posibles peligros del retinol, mencionar la situación del mismo en el plano nutricional global. Incluso en los países desarrollados en los que la mayoría de la población está bien nutrida, a veces existen casos de anemia [4] causados en parte por niveles insuficientes de esta vitamina. En países pobres, como China, una gran parte de la población infantil sufre una deficiencia de vitamina A que acaba deteriorando parcialmente el sistema inmunológico [5], lo cual hace que aumente el riesgo de padecer otro tipo de enfermedades. Sin embargo, esta situación ha mejorado gracias a alternativas biotecnológicas, como la del famoso arroz dorado (*Golden rice*), una variedad de arroz producida gracias a la biosíntesis de los precursores del β -caroteno en las partes comestibles del grano de arroz (Figura 1).

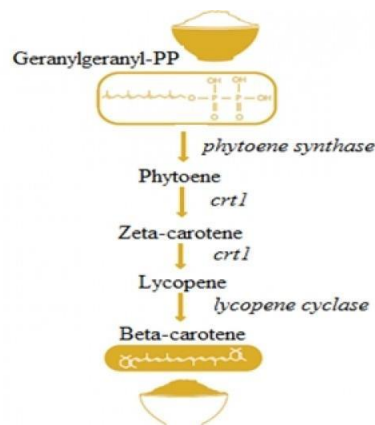


Fig. 1. Proceso de obtención del arroz dorado.

Con este ejemplo de biofortificación de cultivos, los países con una alimentación basada en este cereal pueden suplir las carencias vitamínicas y reducir al mismo tiempo los altos niveles de mortandad.

No obstante, es crucial mantener un correcto equilibrio en la ingesta de estos alimentos particularmente ricos en

retinol, puesto que la transición súbita de un déficit a un superávit, tiene serias consecuencias.

2.2. Hipervitaminosis A

La hipervitaminosis A puede ser aguda si se ingiere demasiada cantidad en un corto período de tiempo, o bien crónica si se desarrolla tras tomar altas dosis durante períodos más prolongados. En cualquiera de los casos, la mayoría de los efectos secundarios por dosis elevada de retinol acaban afectando a las células hepáticas [7]. En las primeras fases de la ingestión crónica, el retinol se va almacenando en el hígado, hasta que llega un momento en el que su capacidad de almacenamiento se encuentra saturada, lo que dificulta su misión esencial de eliminar productos tóxicos para el organismo.

Al percatarse de su elevado potencial tóxico, y con la finalidad de prevenir estas situaciones que ponen en grave peligro la salud humana, la *Food and Drug Administration* (FDA) decidió reducir considerablemente la cantidad diaria admitida de esta vitamina. No obstante, uno de los principales problemas es que actualmente es posible conseguir preparados vitamínicos de mayor cantidad sin necesidad de prescripción médica.

3. FÁRMACOS CON VITAMINA A

A pesar de que la causa más común de la toxicidad sea un consumo excesivo de suplementos vitamínicos, determinados medicamentos que presentan como principio activo el retinol, o alguno de sus derivados, pueden provocar severos daños en el funcionamiento regular del cuerpo.

Los retinoides son productos químicos sintetizados a partir de la vitamina A, que se caracterizan por su acción sobre los tejidos epiteliales, aumentando el crecimiento de ciertas proteínas en fibroblastos o reduciendo el de otras como la colagenasa [8]. Al igual que el compuesto del que derivan, ejercen un papel fundamental en la visión, la diferenciación celular y la protección del sistema inmune, aunque últimamente se ha resaltado su aplicación en terapias anticancerígenas, ya que activan ciertos genes supresores de tumores.

La mayoría de fármacos que contienen estos retinoides suelen prescribirse en bajas dosis y con un previo estudio de los niveles de triglicéridos, de colesterol sérico y de glucemia en sangre, ya que, como sabemos, estos principios activos podrían aumentar la concentración de lípidos. De igual manera, el control mediante análisis de sangre durante el tratamiento con este tipo de medicamentos resulta de vital importancia.

Uno de los retinoides de primera generación más conocidos es la isotretinoína. En los últimos años se ha generalizado su uso para combatir formas graves de acné severo o quístico, resistente a otros tratamientos convencionales, como los antibióticos. Esto se debe a que actúa eliminando la actividad de las glándulas sebáceas, al reducir de manera considerable el tamaño de éstas. Presenta además un efecto dérmico antiinflamatorio [9]. Pero a pesar de las numerosas ventajas que los fármacos que lo contienen pueden ofrecernos, existen importantes riesgos vinculados a su consumo. De entre ellos, destaca la tera-

togenicidad, debido a su gran parecido con el ácido retinoico (el cual regula el desarrollo embrionario normal), la isotretinoína compite con éste y acaba produciendo graves malformaciones y defectos congénitos en el feto. Por ello, la isotretinoína está contraindicada para las mujeres embarazadas o en período de lactancia, ya que al ser muy lipófila, pasa fácilmente a la leche materna causando efectos secundarios también en el lactante, en especial daños hepáticos.

4. CONCLUSIONES

Una alimentación sana y equilibrada debe incluir el consumo de vitamina A, ya que resulta un nutriente esencial para la visión y la regulación de las células epiteliales. En cuanto a la ingesta de sustancias potencialmente tóxicas, en especial las vitaminas liposolubles, su disponibilidad debería restringirse únicamente a prescripción médica, e informar detalladamente de los peligros y consecuencias existentes en el prospecto de los fármacos pertinentes.

REFERENCIAS

- [1] Mohsen S Eledrisi, Kevin McKinney and MS Shanti, "Vitamin A Toxicity", *MedScape*, <http://emedicine.medscape.com/article/819426-overview>. 2009.
- [2] S. Jafarirad, F. Siassi, M. Harirchian, R. Amani, S. Bitarafan and A. S.Saboor-Yaraghi, "The Effect of Vitamin A Supplementation on Biochemical Parameters in Multiple Sclerosis Patients", *Iran Red Crescent Med J.*, 15(3):194-8 Mar 2013, doi: 10.5812/ircmj.3480.
- [3] Sommer A, Vyas KS., "A global clinical view on vitamin A and carotenoids", *Am J Clin Nutr.*, 2012; 96(5):1204S-6S.
- [4] RD. Semba and MW. Bloem, "The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis", *European Journal of Clinical Nutrition*,; 56(4):271-281, Apr 2002.
- [5] J. Lin, F. Song, P. Yao, X. Yang, N. Li, S. Sun, L. Lei and L. Liu, "Effect of vitamin A supplementation on immune function of well-nourished children suffering from vitamin A deficiency in China", *Eur J Clin Nutr.*, 62(12):1412-8, Dec 2008.
- [6] KL. Penniston and SA. Tanumihardjo, "The acute and chronic toxic effects of vitamin A", *Am J Clin Nutr.*, Feb 2006, vol. 83 no. 2 191-201.
- [7] Baxi SC, Dailey GE., "Hypervitaminosis A. A cause of hypercalcemia", *West J Med.*, 1982; 137(5): 429-31.
- [8] "Participación plástica y funcional. Vitamina A: el retinol", *Biología y Salud*, biopsicologia.net
- [9] "Isotretinoína", *Vademecum: Principios activos*, www.vademecum.es



Lourdes Patricia Román Cano es estudiante de tercer año del Grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide, curso 2013-2014.

Reacción de Maillard y su influencia en los alimentos

Hannah del Rio Paterson

Resumen—La reacción de Maillard es una compleja cascada de reacciones que se produce por la condensación del grupo amino de aminoácidos de las proteínas con un grupo aldehído presente en los azúcares. Son condiciones favorables cuando estos azúcares son reductores aunque también se puede producir la reacción sin ellos. Se van a obtener una amplia variedad de compuestos iniciales, intermedios y finales que van a condicionar positiva y negativamente al alimento. Le va a proporcionar una modificación de las características organolépticas que hacen que el alimento sea único y muy apetecible pero también se produce una disminución de la biodisponibilidad de las proteínas y la aparición de melanoidinas.

Palabras Claves—Alimento, Maillard, Melanoidinas, Pardeamiento, Reacción.

1. INTRODUCCIÓN

La reacción de Maillard o también llamada glucosilación no enzimática de proteínas, hace referencia a un extenso grupo de reacciones químicas complejas que se producen entre un grupo aldehído que forma parte de los azúcares y un grupo amino proveniente de aminoácidos o proteínas. Cuando los azúcares que participan en la reacción son reductores se favorece que se produzca la reacción de Maillard pero puede ocurrir con azúcares no reductores. Los azúcares reductores son aquellos que presentan un grupo aldehído libre que se oxida a ácido carboxílico. Los azúcares reductores son las aldosas entre los monosacáridos y algunos disacáridos. El aminoácido que más reacciona para dar la reacción de Maillard es la lisina. Aminoácidos como la arginina o el triptófano también son clave para que se produzca esta reacción.

También pueden intervenir productos secundarios de la autooxidación lipídica.

La reacción de Maillard produce diversos compuestos entre los que destacan las melanoidinas que son pigmentos poliméricos, aunque también se producen otros compuestos volátiles y solubles que pueden ser moléculas cíclicas o policíclicas. Van a formarse pigmentos pardos oscuros.

Esta reacción interviene en procesos tecnológicos como es el caso de la deshidratación, pasteurización y también el horneado. La reacción de Maillard es el causante del deterioro que presenta el alimento en situaciones de almacenamiento.

La reacción de Maillard pertenece, junto a la caramelización de azúcares y la oxidación de ácido ascórbico, a las reacciones que componen el pardeamiento no enzimático. Son reacciones que, en términos generales, progresan más lentamente que las de pardeamiento enzimático pero también son más difíciles de controlar y de evitar.

Tanto el pardeamiento enzimático como el no enzimático así como la alteración de la fracción lipídica entran dentro del grupo de alteraciones químicas y bioquímicas de los alimentos y son fundamentales para entender cómo varía el contenido nutricional y organoléptico de los alimentos así como se ve influenciada la seguridad de un alimento (interés sanitario).

Para entender bien el concepto de lo que ocurre en la reacción de Maillard (pardeamiento no enzimático) es importante entender lo que ocurre en el otro tipo de pardeamiento, el pardeamiento enzimático. Se trata de una alteración química que, a pesar de ser enzimática en sus primeras etapas, tiene como sustratos a los compuestos fenólicos a los cuales transforman en estructuras poliméricas de coloraciones pardas. Como efectos deseables provoca la fermentación de las hojas de té, los granos fermentados de cacao y la maduración de los dátiles entre otros.

1.1 Etapas de la reacción

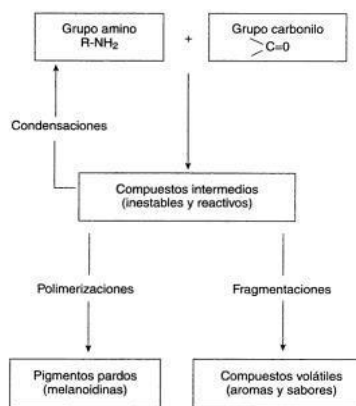


Figura 1. Etapas de la reacción de Maillard.

1.1.1 Condensación Azúcar-Aminoácido

La reacción de Maillard comienza con la condensación entre un grupo carbonilo de un azúcar reductor y un grupo amino de un aminoácido, preferiblemente un aminoácido básico como es el caso de la lisina. Esto provoca la aparición de carbonilamina o glicosilamina N- sustituida.

La glicosilamina puede perder una molécula de agua entre el grupo -OH glucosídico libre y el hidrógeno del grupo amino sustituido y entonces se transforma en bases de Schiff. Son estructuras bastante inestables en medio ácido. [4]

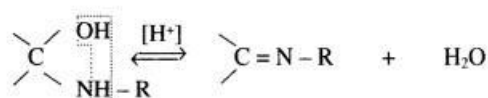


Figura 2. Etapa de condensación

En esta etapa se produce la pérdida de solubilidad y de la digestibilidad de las proteínas, es decir, disminuye el valor nutritivo de los alimentos. No hay producción de color.

1.1.2 Transposición de los productos condensados

Se trata de un paso irreversible que no va a dar sabor a los alimentos pero que va a ser el precursor de aromas y sabores. Se va a producir la isomerización de los aminoazúcares que se han obtenido en la fase anterior.

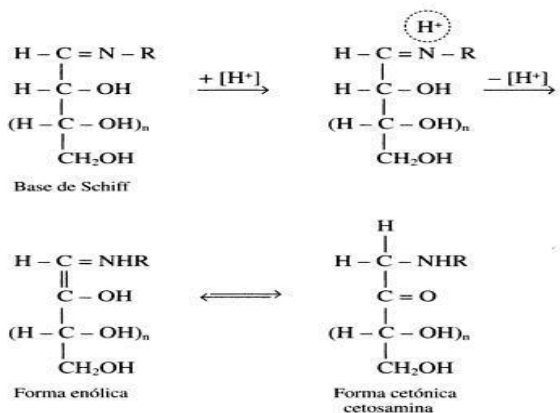


Figura 3. Etapa transposición

Si ha participado una aldosa ocurre la Transposición de Amadori. Se va a producir la isomerización de un N-glicosido de una aldosa para dar lugar a una cetosamina.

Cuando participa una cetosa ocurre la Transposición de Heyns donde la cetosa se isomeriza y da lugar a una aldosamina.

1.1.3 Formación de estructuras insaturadas, degradaciones y escisiones

Las cetosaminas y aldosaminas obtenidas en la fase anterior se transforman en desoxiosonas que son compuestos dicarbonílicos insaturados que por procesos de deshidratación dará lugar a compuestos furfural que será el primer compuesto con coloración (color amarillo ligero) y que presenta un sabor amargo. En la degradación de Strecker aparecen aldehídos de Strecker (compuestos aromáticos) y derivados de pirazina.

1.1.4 Formación de melanoidinas

Es la etapa final de polimerizaciones y se van a producir compuestos de alto peso molecular y de coloraciones pardas. Se produce en esta etapa la disminución de aminoácidos esenciales, menor digestibilidad de proteínas y la formación de compuestos antinutritivos y en algunos casos tóxicos como la acrilamida.

1.2 Factores que afectan a la reacción

Existen bastantes factores que inciden tanto en la velocidad como en la extensión de la reacción. Es necesario que esté presente un aldehído o una cetona y una amina. Las proteínas suponen una buena fuente de aminas. Las pentosas reaccionan a una mayor velocidad que las hexosas mientras que los monosacáridos reaccionan también con mayor velocidad que los disacáridos. La galactosa se ha visto que es la hexosa más reactiva [1].

La velocidad de la reacción aumenta de forma exponencial a medida que se incrementa la actividad del agua. Autores como A. Barreiro et al. [2] determinaron que la reacción se favorecía entre los rango de actividad de agua que oscila entre 0,6 y 0,7. Actividades más altas provocan el descenso de la velocidad de la reacción.

La reacción de Maillard no requiere temperaturas elevadas pero la velocidad de la reacción aumenta con la temperatura, cada 10 grados se duplica o incluso triplica. También se da a temperaturas bajas como las que se observa en la refrigeración. Autores como Requena et al. [3] destacan la importancia de la temperatura en esta reacción. Los mecanismos de reacción que se producen dependen de si el calentamiento al que están sometidos sea suave o fuerte al igual que esto va a condicionar la aparición de compuestos.

Los alimentos con pH ácido son menos susceptibles de sufrir la reacción, como es el caso de los zumos y concentrados de frutas ácidas que tienen un pH que oscila entre 2,5 y 3,5. Alimentos como los huevos, la leche, los cereales, la carne y el pescado tienen un pH entre 6 y 8 y son más susceptibles de sufrir la reacción.

1.3 Importancia de la reacción

La reacción de Maillard mejora las propiedades organolépticas de muchos alimentos, otorgándoles un sabor y textura únicos. Esta reacción proporciona grandes cambios tecnológicos en el alimento (color, textura, aroma) mejorando sus propiedades organolépticas aunque también va a modificar el aspecto nutricional, la actividad antioxidante y antimicrobiana del alimento.

Los alimentos no procesados, como sería el caso de la leche materna, la harina o los piensos presentan cantidades considerables del compuesto de Amadori. Los productos intermediarios de esta reacción se encuentran en todos los alimentos procesados. Es importante considerar que hoy en día se consume mucha comida precocinada por falta de tiempo para cocinar y por el estrés de la vida moderna.

Cerny [7] estableció que los productos intermedios y finales de la reacción de Maillard permiten el tostado del café, la elaboración del chocolate, la cerveza y el té, el horneado de productos de panadería, la fritura de patatas y el procesado de carne y pescado. El sabor de las patatas fritas se debe a compuestos como las piracinas, furfural y reductonas, aldehídos etc. Además, proporciona la formación de productos con actividad antioxidante y antimicrobiana, como es el caso de la arginina, histidina y xilosa en productos horneados como las galletas.

A pesar de todas estas grandes ventajas, también es importante destacar que esta reacción también aporta resultados no deseables en los alimentos. Va a provocar la disminución del valor nutritivo del alimento al verse disminuido la biodisponibilidad de las proteínas. Esto ocurre debido a que en la reacción, los aminoácidos van a quedar retenidos por la acción de las sustancias obtenidas en la descomposición de los productos de Amadori y este provoca que estos aminoácidos no puedan ser absorbidos. Otro motivo también se debe a que durante la reacción algunas proteínas varían su estructura.

En esta reacción se producen sustancias tóxicas como es el caso de las melanoidinas y las pirazinas. Las melanoidinas aparecen en las etapas finales de la reacción que pueden ser tóxicas a determinadas temperaturas.

2. CONCLUSIONES

1.- La reacción de Maillard implica un conjunto de procesos complejos (la condensación de azúcar- aminoácido, la transposición de los productos condensados, formación de estructuras insaturadas y la polimerización que produce melanoidinas) que pueden ser controlados mediante la variación de temperatura, pH, actividad del agua y tipo de sustratos.

2.- La reacción de Maillard proporciona una gran mejora de las propiedades organolépticas de ciertos alimentos que hacen que sean muy consumidos en la población además de que proporciona actividad antioxidante y antimicrobiana.

3.- Es necesario controlar esta reacción y saber en qué situaciones aumentarla y en qué disminuirla porque disminuye la biodisponibilidad de proteínas del alimento afectado y se producen compuestos que a altas temperaturas son tóxicos (melanoidinas).

REFERENCIAS

- [1] N. Bolaños, *Química de los Alimentos: Manual de laboratorio*. Universidad de Costa Rica, pp. 19. 2003
- [2] J. A. Barreiro, *Operaciones de conservación de alimentos por bajas temperaturas*. Venezuela: Equinoccio, pp. 35-36. 2006.
- [3] A. Requena, *Triadas: Nuevas Lecturas en Ciencia y Tecnología*. España: Netbibio, pp. 11-12. 2008
- [4] J. Bello, *Ciencia Bromatológica. Principios Generales de los Alimentos*. Madrid: Diaz de Santos, pp.347-351. 2000
- [5] M. Hernández, *Tratado de Nutrición*. Madrid: Diaz de Santos, pp. 453-454. 1999.
- [6] Web del Instituto Pascual. [http:// www.institutomaspascual.es](http://www.institutomaspascual.es)
- [7] C. Cerny. *The Aroma Side of the Maillard Reaction*. Wiley Online Library. Ann N Y Acad Sci.2008 Apr; 1126:66-71. 2007



Hannah del Río Paterson se graduó en Nutrición Humana y Dietética por la Universidad Pablo de Olavide en el año 2012 y actualmente cursa 2º de Biotecnología en la misma universidad. Entre los años 2011 y 2012 ha realizado prácticas de empresa en el Instituto de la Grasa (CSIC) y en el Hospital Universitario Virgen Macarena. Su trabajo Fin de Grado lo enfocó en la relación de la enfermedad de Parkinson y los problemas nutricionales que conlleva la enfermedad.

Las HDAC en la regulación de la expresión génica y el cáncer

Alejandro Belmonte Fernández

Resumen—Las HDAC son un grupo de enzimas que desempeñan una función esencial en la regulación de la expresión génica por medio de la desacetilación de histonas. Cuando las HDACs son reguladas erróneamente impiden la expresión de ciertos genes, como los supresores de tumores. En estas circunstancias, las células son especialmente propensas a su conversión en célula cancerosa. Por ello se están desarrollando múltiples medicamentos orientados a la inhibición de las HDAC mal reguladas para así frenar el avance de esta enfermedad.

Palabras Claves—Acetilación, Cáncer, Expresión génica, HDAC, Inhibidores.

1. INTRODUCCIÓN

El genoma de un organismo, es decir, la cantidad total de ADN que posee, codifica la información necesaria para la síntesis de las proteínas que requiere ese individuo para mantenerse. Esta información es heredable, puesto que pasa del organismo a sus descendientes. La información que, por ejemplo una célula, hereda de su progenitora no se limita a la mera secuencia de nucleótidos de sus genes, sino que también incluye numerosos aspectos epigenéticos. La epigenética abarca de un modo general todos los procesos y mecanismos moleculares que afectan a la regulación y expresión de los genes y que, pese a no estar inscritos en la secuencia de ADN, son heredables de unos organismos a otros. Los mecanismos de regulación epigenética más comunes en humanos y en otros mamíferos son la metilación del ADN y, sobre todo, las modificaciones post-traduccionales que pueden presentar las proteínas histonas que se asocian con él, entre las que cabría destacar la fosforilación, la metilación y la acetilación.

2. HAT Y HDAC

De los mecanismos antes citados, la acetilación de histonas juega un papel fundamental en la regulación de la expresión de los genes. Existen unas enzimas denominadas lisina acetiltransferasas (KAT; la K equivale al aminoácido lisina en código de una letra) que se encargan de añadir grupos acetilos a los residuos de lisina de proteínas específicas, como parte del proceso de maduración post-traduccionales que estas sufren hasta llegar a ser activas. Debido a la importancia que tiene este proceso de adición de grupos acetilo en las histonas, las KAT suelen llamarse de modo genérico HAT (histonas acetiltransferasas), pese a que su acción no se restringe de modo exclusivo a esas proteínas.

El proceso inverso al llevado a cabo por las HAT es realizado por las enzimas denominadas lisina desacetilasas

(KDAC), más conocidas como histona desacetilasas (HDAC). Estas enzimas se encargan de la eliminación de los grupos acetilos presente en los residuos de lisina de proteínas concreta, siendo especialmente relevante su papel en la modificación de las histonas. La importancia del proceso de acetilación de histonas radica en que está asociado a la regulación de la transcripción de los genes donde tiene lugar, pues en esos puntos ocurre una importante remodelación de la estructura de la cromatina.

El ADN tiene carga negativa debido a la presencia de enlaces fosfodiéster a lo largo de toda su estructura, mientras que las proteínas histónicas que se asocian a él tienen carga positiva por la abundante presencia de residuos de lisina. Esto hace que entre el ADN y las histonas se creen fuerzas de atracción electrostática que los mantiene unidos y estructuran la cromatina. En aquellas regiones en las que las colas de las histonas asociadas con el ADN están acetiladas se presenta la cromatina en un estado de condensación bajo, más laxa que en otras zonas, lo que permite que entre sin problemas la maquinaria molecular necesaria para la transcripción de genes y, por tanto, puedan transcribirse. Esto se debe a que los grupos acetilo neutrales que se adicionan modifican y reducen la carga positiva intrínseca de los múltiples residuos de lisina que tienen las proteínas histónicas, lo que reduce la afinidad de estas por el ADN y provoca una relajación de la unión histonas-ADN en esas zonas. Por el contrario, en aquellas zonas en las que han actuado enzimas HDAC (por lo tanto carentes de grupos acetilo), la estructura de la cromatina es mucho más compacta, lo que impide que entre la maquinaria transcripcional y, por tanto, anula la expresión de dichos genes. Esto ocurre porque, al eliminarse los grupos acetilo, se restauran las cargas positivas originales de las lisinas de las histonas, con lo que aumentan las interacciones electrostáticas entre estas proteínas y el ADN, compactándose todo el conjunto de la cromatina. Por lo tanto, a modo de resumen, diremos que la hiperacetilación de las histonas se asocia con la expresión de genes, con la activación de la transcripción, mientras que la hipoaacetilación de histonas se asocia con la represión o el silenciamiento.

miento de genes, pues se vuelve imposible la transcripción, como se aprecia en la siguiente representación:

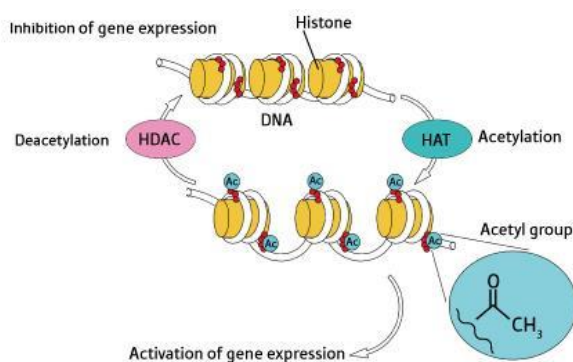


Fig. 1. Regulación de la estructura de la cromatina por parte de las HDAC.

Vemos, pues, que las HDAC pueden regular la expresión génica actuando directamente sobre la cromatina, y afectando por ello a su estructura. No obstante, esta no la única forma en que regulan la transcripción de genes. Otro modo sería mediante la unión directa HDAC - factores de transcripción, tales como STAT3, NF- κ B, p53, TFIIIE, E2f, o la proteína del retinoblastoma, entre otros, alterando así su funcionalidad. También en ocasiones las HDAC se unen a receptores nucleares, en ausencia de ligandos para ellos, y forma así complejos correpresores de la transcripción.

3. CLASIFICACIÓN Y FUNCIONES BIOLÓGICAS

Las HDAC identificadas hasta el momento se agrupan en cuatro subclases o categorías: clase I, II, III y IV. El criterio de clasificación es la similitud en sus secuencias que presentan estas HDAC en comparación con sus respectivas homologas en levaduras: en estos organismos, la proteína Rpd3 equivale a las HDAC clase I, la Hda1 equivale a las de clase II y las Sir2 se corresponden con las de clase III; (las de clase IV no tienen homólogos reconocidos en levaduras). Las HDAC de los grupos I, II y IV son conocidas como las HDAC "clásicas", mientras que las de tipo III son denominadas *sirtuinas*. Esta diferenciación se basa en que las HDAC clásicas y las sirtuinas poseen diferentes mecanismos catalíticos: las clásicas poseen un "bolsillo" catalítico en cuya base se alberga un átomo de Zn^{2+} necesario para su actividad (ver figura 2); son por tanto enzimas dependientes de Zn , lo que podemos comprobar usando agentes quelatantes de Zn^{2+} , como los ácidos hidroxámicos, que provocan la anulación de su actividad enzimática. En contraste con estas, las sirtuinas poseen un mecanismo catalítico que requiere la presencia de NAD^+ , que actúa como cofactor.

Todas las HDAC desempeñan múltiples funciones celulares de gran importancia. La clase I abarca las HDAC 1, 2, 3 y 8, siendo este último subgrupo de HDAC el menos conocido. Las HDAC 1, 2, 3 forman parte de complejos multiproteicos nucleares cuya principal función es la represión de la transcripción y la participación en procesos de regulación epigenética. También intervienen en los

procesos de proliferación de células madre embrionarias, en la regulación del ciclo celular, en la expresión de los inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina, en ciertas rutas metabólicas y en el desarrollo correcto de órganos como el hígado.

La clase II, que a su vez suele subdividirse en clase IIA (HDAC 4, 5, 7, 9) y clase IIB (HDAC 6, 10), abarca HDACs que, tras ser fosforiladas, desempeñan funciones muy importantes en varias rutas de señalización. Además, regulan el tráfico entre el citoplasma y el núcleo de ciertas proteínas, así como la movilidad celular, la adhesión y la función de las chaperonas.

Con respecto a la clase IV, que tan solo comprende el conjunto de las HDAC 11, poco puede decirse, ya que no se dispone mucha información aun sobre sus funciones y expresión.

Por otro lado, tenemos las sirtuinas (HADC clase III), que, en algunas especies de animales, llevan a cabo funciones tan destacables como el retraso del envejecimiento. Además de su papel en la regulación genética y epigenética del ADN, en la respuesta celular al estrés, en la reparación del ADN, la apoptosis, la regulación del ciclo celular o la proliferación, en los últimos años se ha señalado que estas proteínas podrían participar en los procesos de aprendizaje y formación de memoria puesto que ayudan a mantener y reparar los contactos sinápticos entre neuronas en el cerebro. En este sentido, podrían suponer un factor muy a tener en cuenta en el desarrollo de medicamentos contra el Parkinson, el Alzheimer o la enfermedad de Huntington.

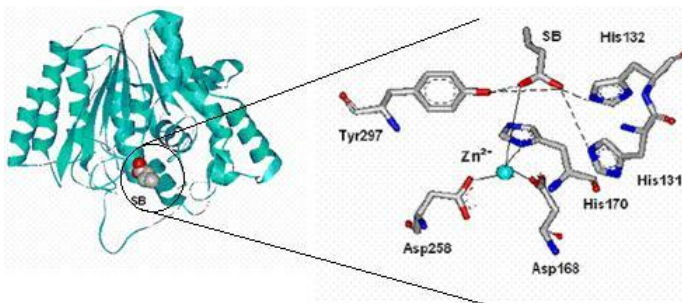


Fig. 2. HDAC clásica con ampliación de su centro catalítico en el que observamos el átomo de Zn^{2+} .

4. HDAC Y CÁNCER

El cáncer es una de las enfermedades que, por su variedad de formas y frecuencia de aparición, centra las investigaciones de científicos de todos los ámbitos y especialidades. De entre los factores que propician su origen, la actividad alterada de las HDAC (y en ciertos casos de las HAT) ocupa un papel que se muestra cada día más importante.

La regulación anormal de la transcripción de ciertos genes es una de las características típicas de los cánceres humanos. Se relaciona con la metilación del ADN y muy especialmente con la acetilación de histonas. En efecto, una

pérdida de acetilación en el residuo de lisina 16 y de trimetilación del residuo 20 (también de lisina), ambos de la histona 4, son acontecimientos que podemos encontrar de manera recurrente en la mayoría de cánceres, pues ocurren en las etapas tempranas de la formación de un tumor. En algunos casos, la desacetilación de histonas no interviene de manera directa en el desarrollo del tumor, pero sí en la expansión y metástasis del mismo.

La disminución de los niveles normales de acetilación de histonas puede deberse tanto a un descenso de la actividad de las HAT (por mutaciones o translocaciones cromosómicas) o a un incremento o alteración en la actividad de las HDAC, siendo esta última causa la más estudiada. Un ejemplo de actividad aberrante de las HDAC lo encontramos en aquellos cánceres en los que, como en la leucemia promielocítica aguda, se producen translocaciones de grandes secciones de genes. Como resultado de estas translocaciones, al transcribir el gen híbrido resultante y traducirlo se obtienen proteínas de fusión que reclutan HDAC para formar así complejos represores de genes. Estos complejos tienden a unirse a los promotores de genes que regulan la diferenciación y proliferación de células mieloides causando una disminución de su expresión y, por tanto, dando lugar al desarrollo del tumor.

En casos como el anterior, la relación que existe entre las HDACs y la formación del tumor no se debe a una alteración de los niveles de expresión de las HDACs sino a que su acción se da en lugares erróneos. No obstante, también se han encontrado numerosos casos en los que estas enzimas se expresan como no deberían, propiciando así la aparición del cáncer. Por ejemplo, un incremento en la actividad de la HDAC1 está presente en cánceres de estómago, de próstata, de colon y de mama; la sobreexpresión de la HDAC2 se da en el cáncer de cuello de útero y de estómago; las HDAC3 y 6 también se expresan de forma anómala en tumores de mama y de colon... La sobreexpresión de estas HDACs, así como su reclutamiento aberrante sobre promotores específicos, provoca en muchos casos la represión de genes supresores de tumores al desacetilar las histonas que estos presentan, induciendo así la compactación de la cromatina de esa zona y por lo tanto el silenciamiento del gen. Esto propicia la aparición y el desarrollo del tumor.

En el cáncer también es importante el papel que desempeñan las HDACs en la acetilación de proteínas no histónicas. Un ejemplo típico de esto lo encontramos en la HDAC1, que actúa sobre el factor supresor de tumores p53 desacetilándolo. Cuando este factor se encuentra acetilado en residuos de lisina concretos, su estabilidad es mayor, favoreciendo el control del ciclo de división celular y la muerte celular en las condiciones en que debe darse. Al ser desacetilado por la HDAC1 en momentos de sobreexpresión de esta, p53 pierde las funciones que hemos señalado, favoreciendo así dos características básicas de las células tumorales: la división descontrolada y la resistencia ante señales pro-apoptóticas.

Las sirtuinas (HDAC clase III), como vimos anteriormen-

te, participan en la regulación de la expresión génica, el crecimiento celular y la proliferación. Por tanto, es de suponer que también tendrán un papel importante en los procesos cancerosos. Una de las familias de este grupo, las SIRT1, regula tanto la acetilación de múltiples factores de transcripción como los niveles de acetilación de las histonas H4 y H3 en el ADN. La relación de estas sirtuinas con el cáncer es un hecho, pues se han observado casos de una expresión excesiva o anómala en cánceres de pulmón, de próstata y en varias leucemias. En estos tumores, los niveles de acetilación de las histonas sustrato de las SIRT1 están alterados, siendo una de las causas directas de la aparición y desarrollo del tumor.

5. INHIBIDORES DE LAS HDAC COMO TRATAMIENTOS ANTICANCERÍGENOS

Con todas las funciones celulares en las cuales las HDAC intervienen, y dado su papel en los procesos cancerosos, uno de los campos de investigación más importantes para los tratamientos contra el cáncer se basa en el desarrollo de moléculas que puedan inhibir la actividad de las HDAC, de tal manera que se recupere la expresión normal de los genes y proteínas afectadas por ella. Compuestos tales como los ácidos hidroxámicos, los ácidos carboxílicos, epóxidos o benzamidas son capaces de interferir en la acción de las HDACs, inhibiéndolas. Los más investigados son, probablemente, los ácidos hidroxámicos. Estos compuestos, como explicamos anteriormente, actúan como agentes quelatantes de Zn^{2+} directamente sobre el sitio activo de las HDACs clásicas, las cuales poseen un átomo de este metal en él, unido con enlaces coordinados a la estructura aminoacídica y necesario para la correcta acción catalítica de la enzima. Entre los fármacos basados en el uso de ácidos hidroxámicos hasta ahora desarrollados podemos destacar por su importancia Vorinostat, que fue el primero de este tipo en ser desarrollado con actividad anticancerígena efectiva, o la Tricostatina A. Seguidamente se representan las fórmulas esqueléticas de ambos compuestos:

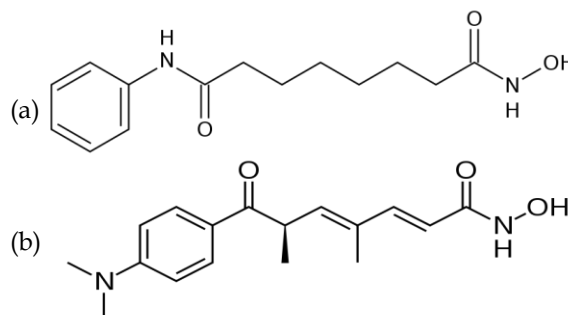


Fig. 3. Fórmulas del Vorinostat (a) y de la Tricostatina A (b).

Ambos medicamentos afectan a la actividad de las HDAC que regulan varios miles de genes en humanos, siendo efectivos para tratar ciertos tipos de tumores en los que determinados genes están silenciados por la actividad anormal de las HDACs. Con estos inhibidores se logra reexpresar en la medida correcta los genes silenciados y, al mismo tiempo, frenar la proliferación celular e inducir

la diferenciación de las células.

Otro efecto de estos inhibidores radica en que las HDACs intervienen en la replicación y reparación del ADN: si se inhibiesen, las células tumorales no podrían reparar su ADN de manera correcta, por lo que serían más sensibles a los tratamientos con quimioterapia que se basan en dañar su material genético.

No obstante, existe cierta problemática entorno al uso de estos inhibidores. Debido a que el sitio activo de las HDACs está altamente conservado de una isoforma a otra, estos inhibidores no tienen una actividad tan específica como se cabría esperar, puesto que en algunos casos inhiben más de un tipo de HDAC de manera simultánea, lo cual podría causar aún más desajustes en la actividad celular.

6. CONCLUSIONES

Como hemos visto, las HDAC intervienen en múltiples procesos celulares relacionados con la regulación de la expresión génica, fundamentalmente. A través de la desacetilación de histonas se logra que el ADN pase a un estado de silenciamiento transcripcional: la cromatina se condensa y por tanto el gen no se expresa. En condiciones normales, esta actividad está controlada por la célula y forma parte de su ciclo habitual; no obstante, existen situaciones en las que la actividad de la HDACs no se regula de un modo correcto, lo que puede traer consigo consecuencias fatales para la célula, como su transformación en célula cancerosa. Por ello, el tratamiento contra el cáncer usando inhibidores de HDACs se perfila como una posible solución de múltiples casos de esta enfermedad. No obstante, aún no se ha profundizado tanto como se debería en este terreno: las investigaciones comienzan a aflorar y se van desarrollando nuevos fármacos orientados a la inhibición de las HDACs, como Vorinostat o Tricostatina A. Sin embargo, debido a la baja especificidad de acción de estos medicamentos, se producen efectos secundarios en las células tratadas que pueden ser bastante severos. Por todo ello, aún queda por delante un prometedor camino en la investigación y perfeccionamiento de nuevos fármacos inhibidores de HDACs más selectivos, que puedan de un modo eficaz y seguro, acabar con las células mutadas propias de un tumor.

REFERENCIAS

- [1] Web de CancerQuest en español. <http://www.cancerquest.org/index.cfm?page=5822&lang=spanish>
- [2] S. Ropero, M. Esteller, "The role of histone deacetylases (HDACs) in human cancer", *Molecular Oncology*, no. 1, pp. 19-25, 7 Mar 2007, doi: 10.1016/j.molonc.2007.01.001.
- [3] O. Witt, H.E. Deubzer, T. Milde, I. Oehme, "HDAC family: What are the cancer relevant targets?", *Cancer Letters*, no. 277, pp. 8-21, 8 May 2009, doi: 10.1016/j.canlet.2008.08.016.

- [4] J. Fraczek, T. Vanhaecke, V. Rogiers, "Toxicological and metabolic considerations for histone deacetylase inhibitors", *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, vol. 9, no. 4, pp. 441-457, Abr 2013, doi: 10.1517/17425255.2013.754011.
- [5] V. Carafa, M. Miceli, L. Altucci, A. Nebbioso, "Histone deacetylase inhibitors: A patent review (2009 - 2011)", *Expert Opinion on Therapeutic Patentes*, vol. 23, no. 1, pp. 1-17, Ene 2013, doi: 10.1517/13543776.2013.736493.
- [6] J.E. Bolden, M.J. Peart, R.W. Jonhstone, "Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors", *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 5, no. 9, pp. 769-784, Sep 2006, doi:10.1038/nrd2133.
- [7] A.J.M. De Ruijter, A.H. Van Gennip, H.N. Caron, S. Kemp, A.B.P. Van Kuilenburg, "Histone deacetylases (HDACs): Characterization of the classical HDAC family", *Biochemical Journal*, vol. 370, no. 3, pp. 737-749, 15 Mar 2003, doi:10.1042/BJ20021321.



Alejandro Belmonte Fernández estudia actualmente el primer curso del Grado en Biotecnología en la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad Pablo de Olavide, en Sevilla.

Cáncer cerebral. Tratamiento experimental

Sergio Sánchez Rivas

Resumen— Existen diferencias significativas en cuanto al tratamiento del cáncer en el cerebro en relación a cualquier otra parte del cuerpo. Las características del sistema nervioso central, así como de las zonas que lo integran, inducen a la creación de una nueva generación de fármacos y tratamientos que puedan, de algún modo, solventar los estragos que provoca esta enfermedad. Actualmente uno de los principales productos utilizados es el denominado Bevacizumab (Avastin), un antiangiogénico que impide la formación de nuevos vasos sanguíneos, actuando específicamente sobre células tumorales. Sin embargo, este no es su único uso, ya que se aplica también frente a una gran variedad de tumores, siendo su dosis, así como los periodos de aplicación de la misma, específicos para cada paciente.

Palabras Claves— Metástasis, Vascularización, Resección, Isoforma, Recidivar, Humanizar, Sinergia, Aclaramiento.

1. INTRODUCCIÓN: TUMORES CEREBRALES

Los cánceres cerebrales, generalmente conocidos como tumores cerebrales, son un conjunto de células que presentan anomalías en su sistema de división, lo que provoca una proliferación descontrolada de las mismas. Dependiendo del crecimiento que presente el tejido alterado, los tumores pueden definirse como: **benignos** (no invaden tejidos; están localizados) o **malignos** (agresivos; se disgregan y provocan metástasis).

Si el tumor procede directamente de células cerebrales se denomina **primario**. En el caso en que las células tumorales procedan de otras áreas del organismo y hallan llegado al cerebro, recibe el nombre de metastásico.

El *meningioma* es el ejemplo más común de tumor cerebral primario benigno. Se origina en los tejidos que recubren el cerebro (meninges). El cáncer de pulmón, el de mama y el melanoma de piel, son los que más frecuentemente llevan a cabo metástasis cerebral.

1.1. Síntomas

Los síntomas generados por los tumores cerebrales se clasifican en: focales (locales), entre los que se incluyen parálisis (parasias), dificultades lingüísticas (afasias), incapacidades musculares (apraxias), alteraciones de la memoria (agnosias), y generales, como cefaleas, náuseas, vómitos, convulsiones, trastornos mentales, etc. Los síntomas del primer tipo son producidos por la masa tumoral y también por el edema peritumoral (líquido que rodea al tumor), mientras que los generales se atribuyen a un aumento de la presión intracraneal producida por ejemplo: la obstrucción del flujo del LCR (líquido cefalorraquídeo) o del sistema venoso cerebral.

Somnolencia y alteraciones en la lucidez mental, temblor de manos, debilidad, entumecimiento u hormigueo en un lado del cuerpo, falta de equilibrio y coordinación en los movimientos así como alteraciones de los sentidos y en la capacidad para percibir ciertos estímulos (cambios de temperatura, dolor...) son otros

síntomas que pueden hacer sospechar la presencia de un tumor

1.2. Diagnóstico

Cuando se sospecha la presencia de tumores en el cerebro es de vital importancia llevar a cabo un análisis diferencial, que consiste en la exclusión de otros posibles procesos capaces de producir aquellos síntomas focales neurológicos como las hemorragias, los quistes, las malformaciones vasculares, etc.

Las técnicas de diagnosis más empleadas son la resonancia magnética de imagen (RMI) y la tomografía axial computarizada (TAC), que permiten obtener una imagen del tumor diferenciándolo del edema circundante. La angiografía (análisis de los vasos sanguíneos), los potenciales evocados (prueba que consiste en registrar y procesar las respuestas del cerebro a diversos estímulos sensitivos), y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) son otros tres sistemas utilizados en la detección de tumores. Sin embargo, la biopsia del tejido alterado es fundamental para confirmar el diagnóstico.

2. DIFERENCIAS DEL CÁNCER DE CEREBRO CON RESPECTO A OTROS TIPOS DE CÁNCERES

Los tumores cerebrales son una parte muy interesante de la oncología. Se diferencian del resto de cánceres en varios aspectos, siendo uno de los principales que no dan metástasis a distancia, a diferencia del resto de tumores de otras localizaciones. Se clasifican según una escala anatomopatológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 4 grados siendo los G 3-4 los más agresivos y letales y los G1-2 los de comportamiento más benigno, estos con la simple cirugía se curarían.

El Glioblastoma (GBM), o glioma de grado IV según el sistema de clasificación de la OMS, es el tumor cerebral primario más común en adultos, así como uno de los tumores humanos que presentan mayor grado de vascularización. El tratamiento estándar frente a este tipo de diagnóstico consiste en la resección del tejido afectado.

tado seguida de radioterapia concomitante con Temozolomida (agente quelante). No obstante, la media de supervivencia para la mayoría de los pacientes no supera los 15 meses; menos del 10% de los diagnosticados llega a los 5 años de supervivencia [1].

3. ANGIOGENESIS Y SISTEMAS RELACIONADOS

La angiogénesis es un complejo proceso dinámico que consiste en la creación de nuevas redes vasculares (vasos sanguíneos) a partir de las ya existentes. Este proceso se inicia con la migración y proliferación de células endoteliales, a una zona determinada, en donde se organizan en grupos formando estructuras tubulares. Tras la unión entre varias de estas estructuras y finalizado un periodo de maduración de las mismas, se generan vasos sanguíneos estables [2].

La angiogénesis ocurre durante el crecimiento de todos los tumores sólidos que presentan unas dimensiones mayores a 2-3mm. La creación de nuevas redes vasculares (neo-angiogénesis) en la zona en la que se halla el tumor tiene como objetivo el transportar nutrientes y oxígeno a la misma, lo que mantiene activo su crecimiento [3].

Judah Folkman hipotetizó en los años 70 que: “si el tumor requería de la neo-angiogénesis para poder crecer más allá de 1-2 mm entonces, al inhibir la angiogénesis, la expansión tumoral debería regresar por lo menos a un tamaño de 1-2 mm”; de esta manera la inhibición del proceso se ha convertido en los últimos años en una meta a alcanzar por numerosos grupos de investigación con el fin de conseguir obtener un nuevo agente quimioterapéutico.

3.1. Factor de crecimiento endotelial vascular o VEGF

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ha sido identificado como un regulador esencial en la síntesis de vasos sanguíneos, tanto en circunstancias normales como en las anormales (las producidas principalmente en el microambiente del tumor), siendo este último caso la razón por la que actualmente se estén estudiando nuevos mecanismos que posean una función anti-VEGF, de manera que se normalice la vasculatura del tumor y se inhiba la formación de nuevos vasos.

Se han identificado cinco isoformas de VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, y el factor de crecimiento derivado de placenta, PlGF), de entre las que la citosina más estudiada es el VEGF-A, debido a que se halla relacionada estructuralmente con el factor de crecimiento derivado de la placenta, además de ser la principal propulsora de la angiogénesis fisiológica y del tumor [4].

VEGF-A es una glucoproteína homodimérica de unión a heparina de 45 kDa codificada por un gen organiza-

do en 8 exones separados por 7 intrones [5]. VEGF-A se une a los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 utilizando sitios de unión simétricos que se hallan en cada polo del dímero, de manera que puede generar heterodímeros entre estos dos receptores. [1]

4. MEDICAMENTOS Y TRATAMIENTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN Y PUEBA

En cuanto a los medicamentos en investigación en lo referente a tumores cerebrales, principalmente se estudian para los de alto grados G 3-4, como en glioblastomas y astrocitomas anaplasicos que, a pesar de operarse, tienden a recaer. En estos se utilizan como agentes quimioterápicos sobre todo las nitrosoureas, pero cabe destacar un fármaco muy novedoso que se está investigando, el Bevacizumab, un agente antiangiogénesis que impide la formación de nuevos vasos sanguíneos en los tumores.

4.1. Bevacizumab (Avastin)

En circunstancias normales, la activación de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular en humanos induce la fosforilación de una tirosina, lo que inicia una serie de eventos de transducción de señales que provocan la inducción de una actividad mitogénica de las células vasculares endoteliales.

El Bevacizumab (o Avastin) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado con un peso molecular de 149 kDa, que se une de forma selectiva y con una alta afinidad a todas las isoformas de VEGF humano, impidiendo, mediante bloqueo estérico, la unión de VEGF (VEGF-A) a sus receptores VEGFR-1 (Flt 1) y VEGFR-2 (KDR), que se encuentran en la superficie de las células endoteliales. De esta forma se neutraliza la actividad biológica de VEGF y se reduce con ello la vascularización de los tumores, provocando la inhibición del crecimiento del tumor (hipoxia y disminución de la disponibilidad de nutrientes), mejorando además la introducción de compuestos citotóxicos al tumor al reducir la presión intratumoral. [6],[1].

4.2. Precursor del Avastin

A4.6.1, el anticuerpo precursor de Avastin, es un AcMo anti-VEGF humano producido en ratones. Sin embargo, A4.6.1 no tiene efecto sobre el VEGF del huésped (es decir, el producido por el ratón). El A4.6.1 se une en un punto específico dentro de la molécula del VEGF, reconociendo una secuencia de aminoácidos situada dentro de la lámina β del bucle sobresaliente $\beta 5$ - $\beta 6$. Esta neutralización impide que el VEGF se una y active sus receptores, inhibiendo así la angiogénesis. A4.6.1 se une al VEGF con gran afinidad (constante de disociación [Kd] de 8×10^{-10} M) [6].

4.3. Producción de Avastin. Humanización del precursor A4.6.1

Cuando hablamos de “humanizar” el precursor A4.6.1 hacemos referencia al proceso que consiste en adecuar-

lo de tal forma que pueda ser utilizado en el ser humano. A pesar de que las pruebas realizadas in vitro aseguran su capacidad para inhibir el crecimiento tumoral así como el desarrollo de metástasis, al ser una proteína murina, podría generar una respuesta inmunitaria y disminuir su biodisponibilidad o incluso provocar un shock anafiláctico [6]

Para la producción de Avastin se requirió del uso de técnicas de mutagénesis dirigida de una estructura de ADN humano [4]. En este proceso, las seis regiones que determinan la especificidad de la unión del A4.6.1 fueron transferidas a una estructura humana. Además, para conseguir una afinidad de unión equivalente, se cambiaron siete residuos de aminoácidos de la estructura por los correspondientes murinos.

Con esto se consiguió una versión humanizada del A4.6.1 o Avastin, que es un 93% humano y un 7% murino en origen (Figura 1).



Figura 1. Representación de la molécula de Avastin en la que se muestran, en verde, los dominios de unión humano y los murinos, en morado.

4.4. Especificidad de Avastin

Avastin bloquea la unión de todas las isoformas del VEGF con sus receptores. En los ensayos de unión se ha demostrado que Avastin se une al VEGF humano con una Kd de 1,8 nM, lo que significa que su afinidad de unión es similar a la del anticuerpo original A4.6.1 [6].

5. COMBINACION DE AVASTIN CON QUIMIOTERAPIA O RADIOTERAPIA.

En los modelos preclínicos Avastin también ha demostrado actividad sinérgica en combinación con quimioterapia (Figura 3), tanto con el agente citotóxico paclitaxel como con Herceptin® (inhibidor del receptor HER2).

5.1. Datos preclínicos de toxicidad

En general, los datos preclínicos de toxicidad indican que es muy probable que Avastin se tolere bien, tanto si se administra en dosis únicas como en dosis repetidas de hasta 50 mg/kg durante 6 meses. Se observaron efectos sobre la fertilidad femenina, debido a la inhibición de la maduración de los folículos ováricos y a la disminución de la formación del cuerpo lúteo, la cura-

ción de heridas y el crecimiento óseo, tal y como se esperaba considerando el mecanismo de acción del VEGF.

Después de la satisfactoria terminación de los estudios preclínicos, Avastin fue evaluado en dos ensayos fase I y posteriormente en un programa de ensayos clínicos fase II y fase III. Actualmente, se han tratado más de 3.000 pacientes en ensayos clínicos de Avastin.

6. MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN DEL AVASTIN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

6.1. Farmacocinética de Avastin

Avastin está compuesto por una inmunoglobulina humana G1 (IgG1: 93%) y 6 regiones procedentes de un anticuerpo monoclonal de roedor que se une a VEGF (7% de secuencias de murino).

Las dosis recomendadas varían dependiendo tanto de la persona como del tipo de cáncer a tratar y del estadio del mismo. En general, se usa de manera experimental como tratamiento de Gliomas de alto grado (GAG: tumores letales de mal pronóstico), entre los que se incluyen todos los tumores cerebrales y de entre los que el Glioblastoma, como ya se ha mencionado anteriormente, es el más común. Para GAG recurrentes se recomiendan dosis cada dos semanas de 10mg/kg de peso corporal o dosis de 7,5 a 15 mg/kg cada 3 semanas durante el tiempo que se estime oportuno sin superar nunca el umbral de toxicidad del medicamento. [6],[4].

La forma en que se ha llevado a cabo la administración del Bevacizumab en los ensayos clínicos hasta ahora ha sido por infusión intravenosa. Dependiendo de las características de cada paciente la velocidad de infusión varía, siendo generalmente de 90 minutos al inicio del tratamiento y pudiendo reducirse este tiempo a 60 minutos (2º dosis) ó 30 minutos (3ª dosis y posteriores), dependiendo de la tolerabilidad de los sujetos [3].

El Avastin es una sustancia transparente o ligeramente opalescente que presenta un pH de 6.2 en la solución destinada para perfusión intravenosa. En lo referente a su administración se recomienda hasta que se produzca la progresión de la enfermedad subyacente [6].

En otros estudios llevados a cabo en humanos el aclaramiento de Avastin fue de 0,231 L/día, lo que, junto con el volumen del compartimento central (Vc), corresponde a una vida media inicial de 1,4 días y a una vida media terminal de aproximadamente 20 días, datos que coinciden con la vida media de eliminación terminal de IgG endógena humana (18-23 días).

7. BEVACIZUMAB EN OTROS TIPOS DE CÁNCERES

Siendo el Glioblastoma el tumor que mayores perspec-

tivas ofrece ante las futuras aplicaciones del producto, no es el único tipo de cáncer con el que se trabaja y estudia la actividad del Bevacizumab. Esta fue la primera terapia anti-VEGF aprobada por la FDA, en 2004, y por la EMA, en 2005, para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Desde entonces, su uso también es aceptado como terapia contra el cáncer de pulmón no microcítico avanzado, de carcinoma metastásico de células renales, cancer mama metastásico (con paclitaxel) y cáncer de ovario avanzado.

8. CONCLUSIONES

Avastin es el primer agente anti-angiogénico con eficacia antitumoral demostrada en ensayos fase III [6].

El análisis de los datos recabado mediante el estudio de Avastin sugiere que el Bevacizumab no genera ningún tipo de beneficio cuando es suministrado como monoterapia. Sin embargo, y a pesar de que se sigue trabajado con él sin recombinarlo con otros fármacos, tiene la propiedad de aumentar la eficacia así como la sensibilidad de aquellas terapias convencionales con las que se combine, ya que es capaz de inducir citotoxicidad en determinadas células malignas, activar respuesta inmune anti-tumoral y suprimir, en células hemotopoyéticas, la actividad pro-angiogénica [4].

La ventaja de supervivencia de Avastin en combinación con quimioterapia se amplía a todos los subgrupos de pacientes predefinidos y no le afecta el nivel de expresión de VEGF.

Avastin no aumenta la incidencia de toxicidades relacionadas con la quimioterapia, y la mayoría de los efectos adversos relacionados con Avastin son de gravedad leve a moderada y pueden controlarse con tratamiento estándar [5],[7].

Los tratamientos antiangiogénicos juegan un papel importante en la vía de tratamiento de estos tumores muy malignos, aunque son necesarios futuros ensayos clínicos que hagan frente a una serie de preguntas que, por ahora, no tienen respuesta.

Los VEGF-C y VEGF-D intervienen en el proceso de diseminación metastásica cuando son liberados por las células tumorales, por lo que sería importante llevar a cabo un estudio con el que se consiga vislumbrar si la inhibición de estos factores proporciona a los pacientes con cáncer beneficios terapéuticos.

REFERENCIAS

- [1] Bevacizumab for the Treatment of Glioblastoma. Miguel J. Gil-Gill, Carlos Mesia¹, Montserrat Rey² and Jordi Bruna³. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2013;7:123-135. doi: 10.4137/CMO.S850389.
- [2] Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003;9:653-60.
- [3] Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and

development of bevacizumab, an anti- VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391-400.

- [4] Bevacizumab in high-grade gliomas: a review of its uses, toxicity assessment, and future treatment challenges. Gazanfar Rahmathulla, Elizabeth J Hovey, Neda Hashemi-Sadraei, Manmeet S Ahluwalia. This article was published in the following Dove Press journal: *Onco Targets and Therapy*. 13 April 2013.
- [5] Thomas AL, Morgan B, Dreves J, et al. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: PTK787/ZK 222584. *Semin Oncol* 2003;30(3 Suppl. 6):32-8.
- [6] Avastin® (bevacizumab): Primer anticuerpo monoclonal anti-VEGF eficaz para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. 05,06-AVA-M02. www.oncoVEGF.com
- [7] The oncologist Is There a Role for Bevacizumab in the Treatment of Glioblastoma. MARC C. CHAMBERLAIN, ANDREW S. Center, Seattle Cancer Care Alliance, University of Washington



Sergio Sánchez Rivas. Estudiante de tercero de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide en 2013.

Anestesia, esa gran desconocida

Rocío Espinosa Portero

Resumen— La anestesia general está causada por anestésicos que se unen a distintos sitios moleculares para llevar a cabo su acción. Todo esto supone aún un misterio para la ciencia, y por ello existen diversas teorías e hipótesis que intentan resolverlo.

Palabras Claves— Anestesia, Anestésicos, xenón, mecanismos de acción, liposubilidad.



1. INTRODUCCIÓN

La anestesia es un acto médico controlado en el que se usan fármacos para bloquear la sensibilidad táctil y dolorosa de un paciente, sea en todo o parte de su cuerpo y sea con o sin compromiso de conciencia.^[1] Sin embargo, aunque es un concepto muy extendido, sus mecanismos siguen siendo desconocidos. A pesar de que no podemos concebir gran parte de la medicina sin ella, ya que, ¿quién se plantearía un trasplante de corazón, o incluso una sencilla operación de apendicitis, sin anestesiarse?, ¿saben los científicos cómo funciona realmente?

¿Qué tipo de brujería es la anestesia? Esta palabra viene del griego, significa pérdida de sensibilidad. Aunque no es el único efecto que tiene sobre nuestro cuerpo: amnesia, anulación de reflejos, parálisis y relajación de los músculos,... ¿Cómo una sustancia química puede conse-

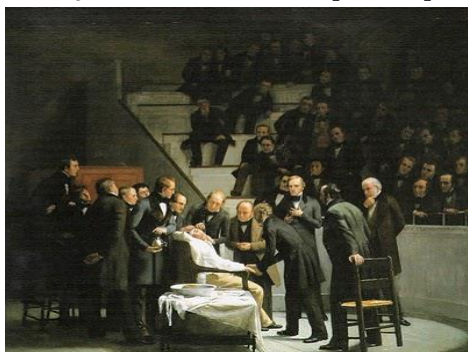


Fig. 1. "Primera anestesia con éter". Robert C. Hinckley
¿cómo puede conseguir este hechizo?

Antes de profundizar en los mecanismos de actuación de la anestesia, vamos a introducir brevemente su historia. En el año 50 D.C., el médico griego Dioscórides empleó por primera vez la palabra anestesia para describir los efectos de la mandrágora. Es en el siglo XVII cuando en Inglaterra se intenta inyectar opio intravenoso, lográndose grandes avances en el desarrollo de las técnicas de inyección intravenosa. Los descubrimientos en química sobre los gases, y los nuevos conocimientos sobre la biología y la fisiología dan lugar, en el siglo XIX, a un ambiente más que propicio para desarrollar la anestesia. En 1800 Humphry Davy produce óxido nitroso y sugiere sus

efectos analgésicos al mezclarlo con oxígeno. Su alumno, Michael Faraday comprobó que los efectos de los vapores de éter mezclado con aire eran similares a los del óxido nitroso. Ambos científicos abrieron las puertas al desarrollo de la anestesia, y a partir de ese momento se suceden los intentos para probar exitosamente los efectos de los anestésicos. La primera demostración pública para ucir anestesia quirúrgica con dietiléter fue llevada a cabo por Willian T. G. Morton, quien en 1846 extirpó un tumor del cuello sin dolor, tal y como podemos ver en la figura 1. En 1847, a raíz de las pruebas realizadas en años anteriores, se populariza entonces el uso del éter en distintos países como Francia, Inglaterra, Rusia, Polonia, España, a la vez que se van descubriendo nuevos anestésicos. Ya en el siglo XX se idea la palabra anestesiología, para definir la ciencia de la anestesia, y se perfeccionan los métodos.^[2]

2. ANESTÉSICOS GENERALES

Los anestésicos están constituido por un grupo farmacológico utilizado para deprimir el sistema nervioso central, aquellos denominados generales, o para prevenir y aliviar el dolor mediante el bloqueo de la conducción nerviosa localmente en el tejido nervioso, los llamados locales. Este artículo sólo se va a referir a la anestesia general, ya que de lo contrario el campo abarcado por este tema sería demasiado extenso. Los anestésicos generales, que proporcionan un estado reversible de inconsciencia, se dividen en dos grupos descritos a continuación.^[3]

2.1. Anestésicos inhalables

Un agente anestésico ideal inhalable es aquel vapor o gas no inflamable, no explosivo y liposoluble. Debe poseer además baja presión en sangre y no ser tóxico para ningún órgano, además de no ser metabolizado ni irritante para las vías respiratorias del paciente. Por tanto son hidrófobos, líquidos volátiles, que suelen mezclarse con oxígeno, o gases.

En el pasado se usaban como anestésicos inhalables el cloroformo, el halotano, el ciclopropano, el dietil éter,... Actualmente se emplean éteres halogenados, como el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano, o gases como el óxido nitroso. También está en investigación el xenón.^[5]

2.2. Anestésicos intravenosos

Los anestésicos intravenosos se utilizan para inducir y

mantener el estado de inconsciencia. La vía intravenosa es la preferida por los anestesiólogos por ser más rápida, menos dolorosa por lo general, y más fiable que las inyecciones intramusculares o subcutáneas.

Los agentes más usados son el propofol, el etomidato, los barbitúricos (derivados del ácido barbitúrico), las benzodiazepinas, y la ketamina.^[6]

3. EL FUNCIONAMIENTO DE LA ANESTESIA

En el artículo científico "Current assessment of targets and theories of anaesthesia"^[7] se resumen los contenidos discutidos en la Sexta Conferencia Internacional sobre los Mecanismos Básicos y Moleculares de la Anestesia (MAC2001), realizada en 2001. Se habla a continuación de las teorías y mecanismos y sitios de acción de la anestesia.

3.1. Sitios de acción

Hay numerosos sitios de acción para los anestésicos que se integran dentro de todo el Sistema Nervioso Central (SNC). Alrededor de 1900, Meyer y Overton publicaron por separado artículos sobre la correlación entre la acción de un anestésico y su liposolubilidad. Este descubrimiento apuntó que los anestésicos son moléculas cuyos sitios de acción principales son las membranas plasmáticas, así como sus proteínas y receptores.

Dependiendo de la naturaleza físico-química del agente, éste puede unirse al espacio entre la bicapa y la fase

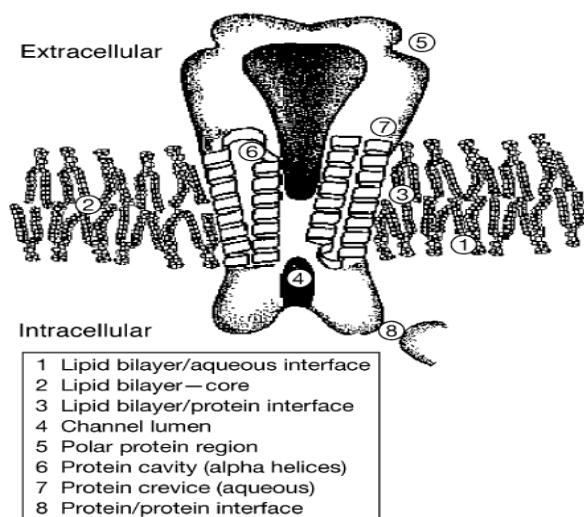


Fig. 2. Dianas moleculares de los anestésicos.^[7]

acuosa o entre lípidos y proteínas de membrana, a la parte hidrofílica o hidrofóbica (por ejemplo α hélices) de una proteína, o al interior de un canal iónico. Los anestésicos afectan a todas las familias y subtipos de canales iónicos. En la figura 2 (sitios de unión directos e indirectos para anestésicos en un canal iónico) se observan los distintos lugares de interacción entre los anestésicos y los componentes de la membrana plasmática. También se cree que los anestésicos pueden interferir en las interacciones entre las subunidades de una proteína o entre diferentes proteínas, ya sea a través de aminoácidos o de carbohidratos unidos covalentemente. Se sabe además que la interacción

con anestésicos está mucho más favorecida por los componentes anfipáticos o lipofílicos. Los anestésicos pueden actuar en los axones, en las dendritas, en las membranas pre- o postsinápticas, o en las membranas somáticas de las neuronas o neuroglías. Funcionan interaccionando con estructuras intracelulares: el sistema de liberación de neurotransmisores, la homeostasis del calcio, los sistemas tampón, las mitocondrias, o las cascadas de segundos mensajeros.

3.2. Mecanismos de acción

El primer mecanismo en el que nos detenemos es el de los receptores, unas macromoléculas que sólo se consideran como tales si se definen como sitios de unión con una correlación funcional, si la ocupación de este sitio de unión altera su función. Farmacológicamente, los receptores específicos están caracterizados por sus ligandos. Un ligero cambio estérico puede cancelar la unión entre la droga y el receptor. Por ejemplo, dos esteroisómeros de un mismo anestésico puede producir distintos cambios funcionales en el receptor, lo que provee evidencias de que dicha droga actúa a través de receptores. Esto parece ser cierto para anestésicos intravenosos, pero no para los inhalables, como puede ser el isoflurano. Con éste se ha probado que su potencia es muy similar tanto en la activación de canales de potasio como en la de otros tipos. La débil interacción entre un receptor específico y anestésicos inhalables puede explicarse por su capacidad para formar puentes de hidrógeno.

Las cavidades dentro de las proteínas pueden funcionar como sitios de unión para anestésicos inhalables, ya que hay una considerable cantidad de pruebas experimentales que apoyan que pequeñas moléculas puedan unirse a cavidades existentes entre α hélices y proteínas. El efecto de la unión entre una proteína y un anestésico depende del tamaño de la cavidad: si ésta es de tamaño intermedio provoca la desestabilización de la proteína; por el contrario, si ésta es grande, la proteína se estabiliza. El tamaño de la cavidad puede cambiar con la conformación de la proteína.

Los anestésicos pueden entrar por difusión a través del lumen de un canal iónico, por disolverse con la membrana plasmática, o por la formación de un anillo entre el anestésico, la bicapa, los dominios transmembrana de la proteína y la capa de agua. Esto se debe a que el agua que se cuele en las grietas de proteína al cambiar la conformación debe salir de forma energéticamente favorable.

Las proteínas cambian la estructura de la membrana plasmática para llevar a cabo su función. Si esta membrana es modificada por un anestésico, estos cambios dependen de la naturaleza físico-química del mismo, también se ve afectada la función de las proteínas de membrana. Los anestésicos también pueden interferir con la función de las proteínas al actuar entre la unión de las subunidades de una o entre distintas proteínas.

Por tanto, los anestésicos pueden bloquear canales iónicos, competir por los ligandos o interaccionar con receptores.

3.3. Teorías de la Anestesia General

En 1975 se planteó la pregunta: ¿cómo funciona la anestesia? ¿Cómo pasamos de un anestésico molecular a efectos clínicos observables? Hay varias teorías planteadas que pretenden resolver estas preguntas. Estas preguntas se ilustran en la figura 3.

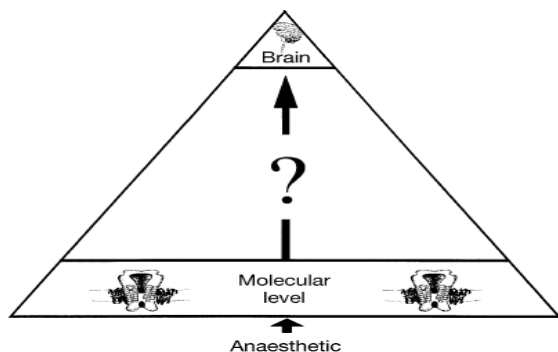


Fig. 3. ¿Cómo modifican los anestésicos moleculares las funciones del cerebro?^[7]

Las teorías moleculares y celulares se basan en los mecanismos de la anestesia a un nivel molecular o celular, justificándose en la siguiente reflexión propuesta en la 1ª Conferencia Internacional de los Mecanismos Moleculares de la Anestesia: “incluso en un sistema tan complicado como el cuerpo humano se puede observar el curso de una sola reacción si el paso que la determina es un fenómeno medible”. La 1ª teoría fue propuesta por Meyer y Overton, diciendo que el estado normal de una célula se alteraba por la absorción de compuestos extraños, que interactúan con la lecitina y el colesterol, a través de la membrana plasmática. Por una parte se creía que era el número de moléculas el que controlaba el efecto celular, mientras que otros contemplaban que el causante fuese el volumen. De todas formas, ninguno de los defensores explica cómo un cambio en las propiedades de las células de las neuronas se traducía en efectos clínicos observables. Otras opciones se planteaban la unión del agente a proteínas (tanto directa como indirectamente), interfiriendo así con su función; o la disolución de los anestésicos en la bicapa lipídica con los cambios consecuentes de sus propiedades físico-químicas. En cualquier caso, estas teorías se han mantenido incompletas por la controversia entre las pruebas realizadas *in vitro* e *in vivo*, al no relacionarse con áreas concretas del SNC ni con los demás efectos clínicos de la anestesia.

Las teorías de componentes contemplan cada componente de la anestesia (amnesia, analgesia, supresión de estrés ante estímulos dañinos,...) de forma independiente para simplificar el problema de tener que explicarlos todos ellos en conjunto. Esta justificación se basa en que la anestesia, junto con el sueño, la memoria, el dolor y la consciencia, son procesos que comparten estados del cerebro y funciones cognitivas y que suponen un desafío enorme para las neurociencias. El problema de estas teorías es que estos componentes interactúan entre sí.

Las teorías integradas, por el contrario, tratan a los componentes de la anestesia general como un todo, integrándolos en la base de su explicación. Existen varias hi-

pótesis, la hipótesis del sueño compara los estados del cerebro durante el sueño y la anestesia, la hipótesis de la respuesta preprogramada sugiere que hay un mecanismo determinado por la evolución para responder al tipo de sustancias que son los anestésicos. Esto se explica por el hecho de que los anestésicos causan un proceso de “apagamiento” en el cuerpo, desconectando las funciones no vitales al tiempo que mantiene las vitales. La hipótesis LIPOID (del inglés, *Lipophilic Intrusion Protection Organization-Integrative Design*) postula que la anestesia general es producida por el papel de los anestésicos lipofílicos, como desencadenantes de varios mecanismos de control inexplorados sobre las sustancias lipofílicas de un organismo. Estas sustancias lipofílicas endógenas son, por ejemplo, los esteroides, el CO₂, el CO, el ión amino, la urea,... Pueden penetrar fácilmente a través de las membranas plasmáticas e interrumpir su función, así como la de las proteínas contenidas. Los ácidos grasos unidos a amidas son ligandos endógenos para el reconocimiento de anestésicos en el SNC. Esta hipótesis es muy especulativa pero sirve para ilustrar el hecho de que es muy probable que haya una combinación de acciones simultáneas para dar lugar a la anestesia general.

4. CONCLUSIONES

Hasta ahora, la busca de mecanismos simples o unificantes de la anestesia ha sido inconcluyente. Considerando los múltiples y variados efectos de la anestesia descubiertos *in vitro* e *in vivo*, podemos finalizar el artículo con dos respuestas a la pregunta planteada inicialmente. La primera es continuar la búsqueda de mecanismos simples, para conseguir pruebas de que sólo unos pocos sitios de unión y acciones de anestésicos son verdaderamente relevantes. La segunda es seguir adelante con las explicaciones que integran todas las dianas y acciones encontradas en un organismo.

El hecho de que aún no se haya aceptado una hipótesis para los mecanismos de actuación de la anestesia general no quiere decir que no se haya intentando resolver el problema, sino que refleja su gran complejidad. Por tanto, aún se requieren nuevas investigaciones y estudios clínicos que, usando distintos procedimientos de anestesia general, prueben las teorías actuales. Es necesario conocer los mecanismos de acción de los anestésicos para optimizar su uso.

REFERENCIAS

- [1] Anestesia en Wikipedia. <http://es.wikipedia.org/wiki/Anestesia>
- [2] Cronología. <http://www.anestesia.com.mx/histor2.html>
- [3] Anestésicos. www.ecured.cu/index.php/Anest%C3%A9sico
- [4] W.-K. Chen, *Linear Networks and Systems*. Belmont, Calif.: Wadsworth, pp. 123-135, 1993.
- [5] Anestésicos inhalables <http://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100341>
- [6] H. Lüllman, K. Mohr and L. Hein, “Farmacología, Texto y Atlas”. Ed. Médica Panamericana. 6ª Edición.
- [7] B. W. Urban, “Current assessment of targets and theories of anaesthesia”, *British Journal of Anaesthesia*, vol 89, pp. 167-183, 2002.

2014, Año Internacional de la Cristalografía

Claudia Millán

Resumen—2014 ha sido declarado por la Asamblea General de las Naciones Unidas como el Año Internacional de la Cristalografía (IYCr2014), y por ello, a nivel mundial, numerosas actividades e iniciativas van a llevarse a cabo para hacer llegar a todos la importancia que esta disciplina ha tenido y tiene en nuestras vidas. Veamos porqué.

Palabras Claves—Cristalografía, Divulgación.



1. INTRODUCCIÓN

En artículos previos en esta sección hemos intentado empezar a dar una idea de hasta que punto la cristalografía está presente de forma cotidiana en nuestro día a día, a través de los materiales que empleamos y de la comprensión que nos proporciona sobre nuestro mundo. 2014 no ha sido escogido al azar, se cumplen 100 años de la concesión del premio Nobel de Física a Max von Laue por su descubrimiento del fenómeno de difracción de rayos X en cristales. Y es por eso que también quiero comenzar este artículo con una anécdota que él protagonizó. Von Laue, de nacionalidad germana, se oponía al régimen nacionalsocialista y por ello, y en previsión de lo que pudiera ocurrir con la medalla de oro que se otorga junto con el Premio Nobel, decidió enviarla al instituto Niels Bohr, en Copenhagen. Dicho instituto colaboraba, desde 1933, en la protección de científicos alemanes judíos. Esta es la razón por la cual, en 1940, cuando los Nazis entraron en Copenhagen, y en vista de que sacar oro de Alemania por aquel entonces era ilegal, el químico George de Hevesy, que trabajaba en el instituto, decidió disolver la medalla de Max Von Laue y la de James Franck, otro laureado, en la disolución ácida conocida como aqua regia. Esta solución, compuesta de ácido nítrico y ácido clorhídrico, es capaz de disolver el oro, por lo que las medallas quedaron reducidas a un líquido amarillo-verdoso que pudo ser almacenado junto con otros químicos en el instituto sin despertar sospechas. Años más tarde, la Nobel Society volvió a moldear las medallas con el oro original.



Fig. 1. Oro disolviéndose en una solución de Aqua Regia.

Además de Laue, otros investigadores que le siguieron ayudaron a sentar las bases de la cristalografía, como el remarcable trabajo de Bragg padre e hijo, que recibieron, un año más tarde, en 1915, el premio Nobel por sus estudios sobre la aplicación de la difracción de rayos X a la determinación de

estructuras cristalinas. Toda una serie de investigadores, e investigadoras (la cristalografía es y ha sido una disciplina inusualmente abierta al trabajo de las mujeres en investigación) han seguido desarrollando la cristalografía y llevándola hasta lo que es hoy, que será muy distinto a lo que veremos dentro de otros 100 años, pues los retos y las formas de afrontarlos han cambiado radicalmente desde aquel 1914.

No obstante, mi intención con este artículo no es hacer un resumen de lo que ha ocurrido en todo este tiempo, sino abrir una ventana para que os acerquéis a todo lo que hemos descubierto y lo que aún nos queda por descubrir, y al papel que ha jugado y juega España en ello. Para ello, empezaré por explicaros aquellas iniciativas que se están llevando a cabo para acercar la cristalografía a los más jóvenes. Gracias al esfuerzo conjunto de La Factoría de Cristalización y el Grupo Español de Cristalografía y Crecimiento Cristalino (GE3C), este año, el **Concurso de Cristalización en La Escuela**, que anteriormente solo se había llevado a cabo a nivel regional, va a ser a nivel estatal, incluyendo 7 zonas territoriales que tendrán su final regional, y una final nacional en Madrid, en la sede del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. En este concurso, grupos de estudiantes de secundaria participan, junto con sus profesores, en la realización de un proyecto completo de cristalización. Digo completo, porque, efectivamente, no participan solo obteniendo un cristal y presentándolo, sino que se les evalúa todo el proceso creativo y de ejecución. Los profesores representantes asisten al curso “Cristalografía en la Escuela”, impartido en las distintas sedes del concurso, donde se les ofrecen los conocimientos prácticos y las herramientas para que puedan apoyar a sus estudiantes durante el concurso. Los estudiantes presentan, además de su trabajo experimental, un poster en formato científico y su cuaderno de laboratorio, y si lo desean, vídeos. Pueden escoger entre varias categorías de cristalización, y decidir, por ejemplo, si obtener una bella geoda o cristalizar sal Maldon. Al final del proceso, les evalúan por su creatividad, el plan de trabajo realizado, la exposición, y por supuesto, el cristal o los cristales presentados. Ediciones anteriores ya han demostrado que tanto para los estudiantes como para los profesores, la participación en la competición supone no sólo la posibilidad de ganar el concurso sino de disfrutar de una experiencia muy completa que les acerca no sólo a la cristalografía sino también al trabajo en equipo, al método científico y a la presentación de resultados.



Fig. 2. Geoda finalista en el Concurso de Cristalización en la Escuela. Una geoda es una cavidad con minerales cristalizados en su interior, que se forman de manera natural en rocas, y que se pueden reproducir en el laboratorio tal y como han hecho los concursantes.

Para aquellos que ya han encontrado su vocación en la cristalografía, este año tienen lugar en España dos escuelas, la Macromolecular Crystallography School, en Madrid, y la International School of Crystallization, en Granada. Mientras que la primera repasa los fundamentos de la cristalografía y su aplicación a la determinación de estructuras de macromoléculas (proteínas, ADN), la segunda está orientada a la cristalización de moléculas pequeñas.

En la faceta más artística de este año de la cristalografía encontramos la obra de teatro creada por el profesor Celerino Abad Zapatero que ilustra el paralelismo que existe entre ciencia y arte, recreando un encuentro entre Picasso y John D. Bernal, una de las grandes figuras de la cristalografía. Además de los dos personajes principales, otros muy relevantes al mundo de la cristalografía se entrecruzan en la historia, tales como Fourier, Bragg o Franklin. Celerino Abad es un cristalógrafo macromolecular afincado en la Universidad de Illinois en Chicago, con gran experiencia en la divulgación científica, y la obra ya ha sido leída tanto en Estados Unidos como en España, aunque aún se está preparando su puesta en escena tanto al inglés como en su adaptación al español.

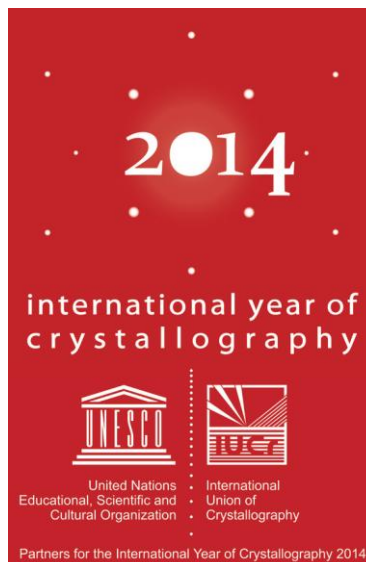
Por último, y considerando que cada una de las contribuciones merecería de por sí un solo artículo, querría daros unas pinceladas de qué estamos estudiando en España en cristalografía en este 2014. Contamos con grupos distribuidos a lo largo de todo el país, y dedicados a muy diversas facetas de la cristalografía. Hay quienes trabajan intentando atrapar ciertas sustancias químicas en estructuras cristalinas para así retirar contaminantes, o para catalizar reacciones de nuestro interés. Hay quienes intentan encontrar nuevos medicamentos más específicos que no sólo interaccionan con aquello a lo que deben atacar, sino que además se mantengan de la forma más estable posible y que los absorbamos correctamente. Otros

usan las técnicas cristalográficas para estudiar y proteger nuestro patrimonio histórico. Hay quienes trabajan intentando comprender todo tipo de procesos celulares a través de sus principales actores: las proteínas y el ADN. Y claro, también estamos los que intentamos proporcionar herramientas para determinar las estructuras de dichos actores. Pero es que la cristalografía está inmersa en tantas actividades cotidianas, y sus objetos de estudio son tantos, que desgranarlos todos hoy aquí se hace imposible. Piensa que en tu reloj tienes un cristal de cuarzo, que sólo en tu cocina y en tu cuarto de baño encuentras cristales en cosas tan cotidianas como la pasta de dientes, el azúcar, el chocolate. Las pantallas de numerosos dispositivos tecnológicos están también basadas en cristales, así como los materiales semiconductores que en ellos se encuentran. Cuando tomas un paracetamol estás tomando una forma cristalina específica de dicho compuesto, y si la vacuna que te has puesto contra la gripe hace efecto es porque tiene la estructura complementaria a aquello que va a atacar, esto es, porque conocemos, gracias a la cristalografía, la estructura del virus.



Fig. 3. Cristales de azúcar.

Como veis, son muchos los motivos por los que no sólo en este año, sino en todos los que están por venir, merece la pena acercarse al papel de la cristalografía en nuestro día a día. ¡Feliz IYCr2014!



MÁS INFORMACIÓN

MCS Madrid www.xtal.iqfr.csic.es/MCS2014

Escuela Granada www.iscgranada.org

IYCr2014 Internacional www.iycr2014.org

IYCr2014 en España www.iycr2014.info

Concurso de Cristalización www.lec.csic.es/concurso

Bernal's Picasso www.uic.edu/labs/caz/picasso

REFERENCIAS

- [1] Hevesy, George (1962), "Adventures in radioisotope research", New York: Pergamon press, p.27.
- [2] "Crystallographers in Spain", IUCr Newsletter, Volume 13, Number 3.



Claudia Millán recibió el título de Licenciada en Biotecnología por la Universidad Pablo de Olavide en 2011, y de Máster en Cristalografía y Cristalización en 2012 por la Universidad Internacional Menéndez Pelayo. Desde 2004 hasta 2007 fue Personal Docente e Investigador de la Universidad de Sevilla.

Desde entonces trabaja como investigadora en el grupo de la Doctora Isabel Usón, en el Instituto de Biología Molecular de Barcelona, perteneciente al CSIC. Su principal interés investigador es el desarrollo de métodos de resolución de estructuras macromoleculares en un entorno de supercomputación. La divulgación científica es otro de sus intereses, y por ello es a su vez la editora de la sección MoleQla Cristalina.

Aleación, “¿Te acuerdas de tu forma?”

Manuel Álvarez de las Heras

Resumen— Desde que se observó por primera vez en 1951 la curiosa propiedad de las llamadas aleaciones con memoria de forma (AMF) (en inglés SMA) la pregunta del título esconde mucha ciencia.

Por ejemplo, si una cinta de aleación de níquel y titanio (NiTi), en forma de semicírculo, se aproxima a una llama, pronto empieza a enderezarse hasta ponerse recta. A continuación se sumerge en agua y súbitamente se curva para tomar su forma inicial de semicírculo.

El experimento se repite una y otra vez, y la cinta invariablemente “recuerda” que cuando está a 60°C debe estar recta, y que cuando está a una temperatura de 20°C debe tomar forma de semicírculo.

La aleación de níquel-titanio no es la única que tiene esta propiedad. Existen otras aleaciones como las de cobre-cinc-aluminio (CuZnAl) o cobre-aluminio-níquel (CuAlNi). Además, muchas de estas AMF tienen múltiples aplicaciones en varios sectores, desde la industria hasta en el campo de la medicina, así como ciertos inconvenientes.

Palabras Claves— Aleación, Austenítica, Forma, Martensítica, Memoria.

----- u -----

1. UN POCO DE HISTORIA

En 1951 el efecto de memoria de forma fue observado en varias barras de AuCd. Sin embargo, no fue sino hasta 1962 cuando Buehler y asociados descubrieron y mostraron realmente el efecto en el níquel-titanio (NiTi) en los laboratorios de la marina de EE.UU, llevando su nombre en referencia a los laboratorios de dicha institución: Nitinol (Níquel Titanium Naval Ordnance Laboratories) (Figura 1).

El estudio de estas aleaciones con memoria ha continuado incrementándose desde entonces. Solo aquellas aleaciones que son capaces de recobrar una sustancial tensión o generar una significativa fuerza son de interés comercial. Como dato, estas han sido aleaciones de níquel-titanio y aleaciones a base de cobre tales como cobre-cinc-aluminio (CuZnAl) y cobre-aluminio-níquel (CuAlNi).



Fig. 1. Aleación NiTi

2. FUNDAMENTO CIENTÍFICO

El efecto de memoria de forma se refiere a la capacidad que poseen algunos materiales para recuperar la forma que tienen inicialmente, incluso tras haber sufrido grandes deformaciones; y se basa en la transición que se produce entre dos fases sólidas, una de baja temperatura o martensítica y otra de alta temperatura o austenítica. Es decir, es un cambio de sólido a sólido en el que se produce una modificación de forma.

Aunque los términos de martensita y austenita originalmente se referían solo a fases del acero, se han extendido los términos refiriéndose no solo al material, sino también al tipo de transformación.

Estas aleaciones pueden ser deformadas a bajas temperaturas, en fase martensítica (estructura de laminillas, sumamente entretrejidas y dispuestas en cortes alternados que puede ser fácilmente deformable), pero cuando son calentadas vuelven a la fase austenítica (fase generatriz y de estructura cúbica) y a su forma inicial.

Por ello en estas aleaciones tenemos una serie de temperaturas determinantes: Ms (Martensite Start) y Mf (Martensite finish), que se refieren a las temperaturas de inicio y de fin de la fase martensítica, y As y Af se refieren a las temperaturas de inicio y de fin de la fase austenítica.

En otras palabras, Ms es la temperatura a la que, enfriando desde altas temperaturas, empieza a formarse martensita. Entre Ms y Mf coexisten las dos fases (martensita y austenita) y a temperaturas por debajo de Mf tenemos 100% de martensita. Pasa lo mismo con las temperaturas As y Af pero respecto a la fase austenítica y calentado a partir de la martensita (Figura 2).

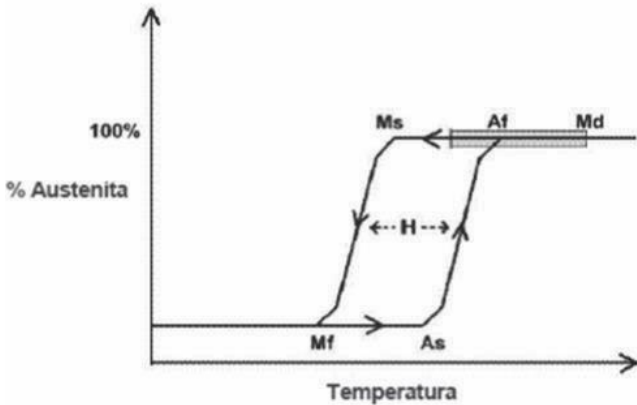


Fig. 2. Ejemplo de gráfica de transición de estados martensítica-austenítica

De esta gráfica observamos que en general, no existe una determinada temperatura para la transición, sino un rango de temperaturas en el que se produce el cambio, el cual es establecido por cada fabricante.

Esta transición de una fase a otra implica un cambio en la estructura cristalográfica por deformación y acomodación de los átomos. Por lo tanto, es el resultado de un movimiento cooperativo de los átomos.

Esta transformación suele ser displasiva (no se produce un movimiento de los átomos excesivo, por lo que se redistribuyen de manera coordinada en una nueva forma cristalina más estable que la anterior).

Dentro de esta propiedad podemos encontrar dos variantes: el efecto de memoria de forma simple o de forma doble.

El efecto de memoria de forma simple se basa en que un material en fase martensítica, después de ser deformado plásticamente, puede permanecer deformado hasta que se calienta a una temperatura superior a Af, de manera que la martensita se transforma en austenita, recuperando la forma inicial (Figura 3).

En el efecto de memoria de forma doble, el material tiene la capacidad de recordar dos formas, la forma de alta temperatura ($T > Af$) en el estado austenítico, y la forma de baja temperatura ($T < Mf$) en el estado martensítico.

Este efecto no es una característica intrínseca de las aleaciones con memoria de forma y necesita tratamientos termomecánicos iniciales (tratamientos de educación) para adquirir la memoria doble.

Estos tratamientos se basan en la repetición de ciclos termomecánicos en la región de transformación: se colocan en fase martensítica, se calientan para pasar a fase austenítica y se enfrían para volver a la fase martensítica.

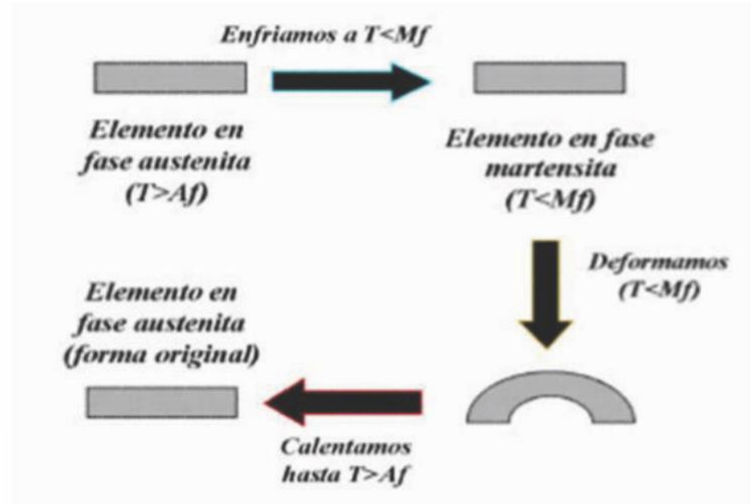


Fig.3. Esquema del efecto de memoria de forma simple

3. APLICACIONES DE LAS ALEACIONES CON MEMORIA DE FORMA

Entre las aplicaciones que existen, podemos citar las siguientes:

- Ø Cirugía cardiovascular: La aleación NiTi se emplea para fabricar stents coronarios. Los stents son generalmente implantes permanentes, que son insertados con la ayuda de un catéter que mantiene el dispositivo a una temperatura por debajo de As, y en fase martensítica, hasta el momento del despliegue. Cuando el stent sale del catéter es calentado por el medio fisiológico y cambia de forma. El principio de los stents cardiovasculares es mantener las arterias coronarias abiertas, cuando estas se encuentran obstruidas, y así normalizar la circulación sanguínea (Figura 4).

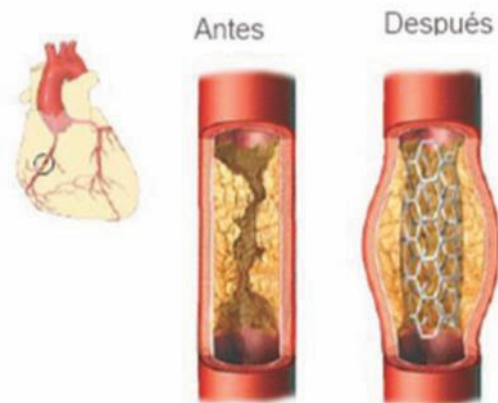


Fig.4. Stent coronario introducido en arteria obstruida

Ø **Grapas de fijación ósea para juntar partes de huesos fracturados:** Se fabrican en su forma original (estado austenítico). En frío, es decir, en estado martensítico, la grapa está deformada, está abierta, y se inserta en ambos lados de la fractura sin aplicar fuerza. Por el calor del cuerpo, la grapa vuelve a tener su forma inicial austenítica, de modo que se cierra y junta así las dos partes del hueso fracturado (Figura 5). Se suele emplear la aleación NiTi.

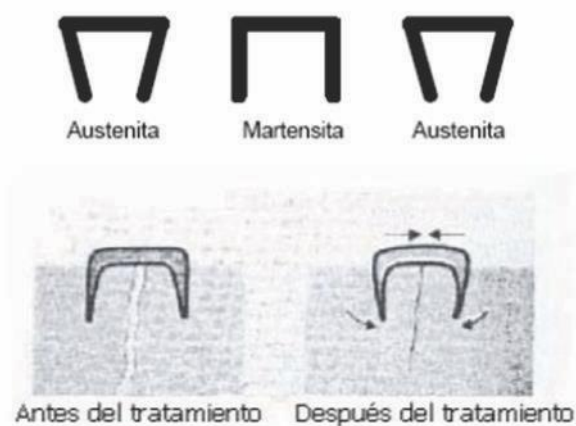


Fig.5. Esquema de las grapas de fijación ósea

Ø **Uniones de tubos para aplicaciones aéreas y marinas:** Se mecaniza un acoplamiento con un diámetro interior 3% menos que el diámetro del tubo al que será unido. Se enfría hasta estado martensítico, se expande radialmente un 8% y, ya colocado, se calienta hasta el contacto, desarrollando una enorme fuerza de unión.

4. INCONVENIENTES DE LAS AMF

Aunque las aplicaciones de estas aleaciones son cada vez más extensas y populares, aún existen muchas limitaciones en su uso y producción.

Por ejemplo, falta investigación y económicamente tienen un costo elevado. Además, el tema de las AMF está básicamente concentrado en pocos especialistas como Japón o Estados Unidos. Debido a esto, y como gran limitante para el crecimiento de esta tecnología está la falta de normalización (normas de fabricación, composición, aplicaciones y mecanizados).

Es importante también prestar una especial atención a los procesos, pues en ellos hay contaminantes que pueden modificar la temperatura de transformación y degradar las propiedades mecánicas de la aleación. Por ello, se deben desarrollar procesos de producción adecuados que con-

duzcan a materiales que posean las propiedades correctas.

REFERENCIAS

- [1] Trabajo "Metales con memoria", Universidad Nacional de la Plata. Facultad de Ingeniería
- [2] Wikipedia.org: Efecto térmico de memoria metales
- [3] Revista 36 metalactual: aleaciones con memoria.pdf
- [4] Trabajo aleaciones con memoria de forma, Silvia de la Flor.pdf
- [5] Proyecto Memoria PFC, Álvaro Pedro Pontigas.pdf
- [6] <http://ingenieriademateriales.wordpress.com/2010/03/07/materiales-con-memoria-de-forma-i-termicos/>



Manuel Álvarez de las Heras, estudiante del primer curso de biotecnología en la universidad Pablo de Olavide.

Tratamiento de aguas ácidas en las refinerías de petróleo (O cómo la química ayuda al medioambiente)

Daniel Ventosa Villalobos

Resumen—Las aguas ácidas que se generan en los procesos de refino del petróleo deben recibir un tratamiento especial dado que contienen productos altamente tóxicos y contaminantes y son un peligro para la salud de las personas y el medioambiente.

Palabras Claves— Aguas ácidas, Tratamiento, Amoníaco, Sulfhídrico, Stripper.

1. INTRODUCCIÓN

En los procesos de refino del petróleo, siempre que se condensa vapor, como se produce al mismo tiempo que la condensación de hidrocarburos líquidos, aparecen cantidades variables de ácido sulfhídrico (H_2S), amoníaco (NH_3), anhídrido carbónico (CO_2), cianuros volátiles y fenoles entre otros.

Después de separar los hidrocarburos líquidos, el vapor condensado que queda contiene agentes contaminantes que deben ser eliminados. A este efluente se le llama **agua ácida**.

La cantidad de estos contaminantes en la corriente de aguas ácidas depende del tipo de proceso de refino, del tipo de crudo empleado en el proceso, de la fuente del agua y del nivel de presión a la que se condensó el vapor dentro del proceso.

Estas aguas presentan un elevado caudal y una elevada contaminación. La composición de las aguas ácidas, de forma general, es la mostrada en la *tabla 1*.

Contaminante	Rango (ppm)	PH
Sulfhídrico	400 - 650	4,7-6,7
Amoníaco	150 - 6.500	
Fenoles	100 - 900	
Cianuros, tiocianatos, polisulfuros, mercaptanos y dióxido de carbono		

El tratamiento de estas aguas, se realiza en las refinerías en unidades de proceso llamadas strippers de aguas ácidas. La finalidad de estas unidades es la de eliminar los principales contaminantes, ácido sulfhídrico y amoníaco, a fin de que se puedan enviar estas aguas a otras unidades de proceso, para usos posteriores, o a la planta de tratamiento biológico de aguas residuales.

2. ¿CÓMO ES UN STRIPPER?

Existen diferentes modelos de strippers, la mayoría de ellos son columnas o torres construidas de acero al carbono con alta resistencia a la corrosión, equipadas con

una serie de platos perforados que separan las diferentes secciones.

El agua ácida se introduce en la columna por la parte superior y el vapor de agua se introduce por el fondo de la torre. El flujo ascendente de vapor elimina el sulfhídrico y amoníaco libres de la corriente de agua ácida que fluye hacia abajo (*Figura 1*).

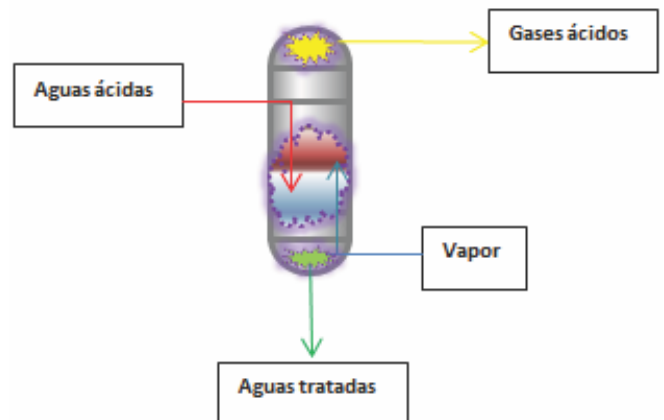


Figura 1: Esquema del funcionamiento de un stripper

Para eliminar aproximadamente un 90% de amoníaco se requiere una temperatura de $110^{\circ}C$ como mínimo, sin embargo, el 90% del ácido sulfhídrico puede eliminarse a una temperatura de $37^{\circ}C$, si no existe amoníaco presente, o si se fija éste en forma de una sal, como un cloruro o sulfato lo que permite reducir la temperatura del proceso pero presenta una desventaja y es que el amoníaco no se elimina, queda como sal que hay que tratar y además se producen problemas de corrosión.

3. TEORÍA DEL STRIPPING

El stripping o desorción de gases es la operación inversa a la absorción de gases y es empleada para transferir uno o más componentes de una mezcla de líquidos hacia un gas.

Para el diseño de un stripper es necesario conocer las relaciones de equilibrio líquido/vapor del sistema, para determinar la cantidad de vapor de stripping necesario para eliminar los componentes volátiles del líquido.

La solubilidad de los gases en el disolvente será más alta cuanto mayor sea la similitud entre el disolvente y el soluto. Para definir la solubilidad, se necesitan datos de temperatura, concentración, presión del soluto gaseoso en la fase gas y presión total en el sistema.

En el caso de presiones bajas, el dato de la presión total del sistema no tiene mucha importancia a la hora de determinar la solubilidad del gas en el líquido. Sin embargo, a medida que se incrementa la presión total puede haber efectos significativos en la solubilidad.

En general, puede comprobarse que la solubilidad del gas en el disolvente líquido disminuye al aumentar la temperatura del sistema y aumenta al aumentar la presión total del mismo.

4. FÍSICO-QUÍMICA DEL PROCESO

Un stripping eficiente de aguas ácidas puede eliminar el 98-99% de H₂S y el 90-97% de NH₃, también elimina fenoles pero en cantidades pequeñas, inferiores al 65%.

El ácido sulfhídrico y el amoníaco están presentes en disoluciones acuosas como HSNH₄, que es una sal de una base débil (NH₄OH) y ácido débil (H₂S). En disolución, esta sal sufre una hidrólisis fuerte que devuelve el amoníaco y el ácido libre. El equilibrio puede escribirse como:

El principio del stripping de agua ácida está basado en la aplicación de calor para reducir la solubilidad del NH₄⁺ y HS⁻ en la fase acuosa, más la dilución y agotamiento de los gases del NH₃ y H₂S con vapor de agua.

En cada plato de la columna se establece un doble equilibrio, uno líquido-vapor y un equilibrio de disociación en fase acuosa. La función del stripper es conseguir que el resultado neto sea el desplazamiento del equilibrio hacia la derecha.

Como ya hemos mencionado, el NH₃ fijado en el agua ácida puede ser retirado por adición de una solución de sosa cáustica al agua ácida del stripper. La reacción que se da es:

5. EJEMPLO REAL DEL PROCESO DE STRIPPING.

En la Refinería Gibraltar-San Roque de la compañía CEPSA SAU ubicada en San Roque, Cádiz, existen varias unidades de strippers para el tratamiento de las aguas ácidas.

En la figura 2 podemos ver el esquema real de la unidad del stripper de aguas ácidas 5.

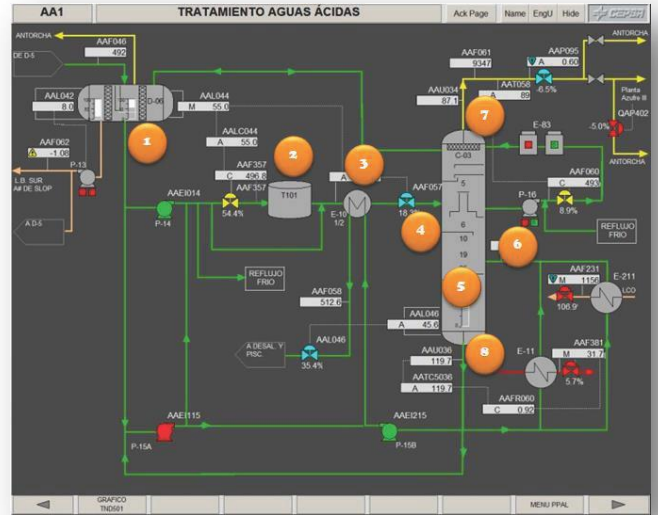


Figura 2: Esquema de la unidad de stripper de aguas ácidas - 5. Refinería Gibraltar-San Roque.

El proceso con cierto detalle es el siguiente: las aguas ácidas de las diferentes unidades son recogidas en un botellón (Fig. 2.1) donde se separan los aceites en un botellón (Fig. 2.1) donde se separan los aceites en un botellón; luego pasan al tanque T 101 (Fig. 2.2) donde se homogenizan y luego se envían al stripper; en el trayecto el agua ácida se calienta a su paso por los tubos de un cambiador de calor (Fig. 2.3) y finalmente entra a la altura del plato 7 del stripper-5 a una presión de 1,7Kg/cm²g (Fig. 2.4).

El agua comienza a descender por la columna y entra en contacto con la corriente de vapor ascendente desde el fondo de la columna (Fig. 2.5) que ha sido generado en los reboilers, que son termosifones que calientan agua para formar el vapor de stripping.

Como ya se ha comentado, para fijar NH₃, se puede utilizar sosa cáustica en este proceso, la inyección se hace en los platos 21, 23 y 27 (Fig. 2.6) y sólo cuando el contenido de amoníaco en el agua es superior a 50 ppm debido a los problemas de corrosión que supone su utilización.

Tras el proceso de stripping, por la zona de la cabeza del stripper sale el gas ácido (Fig. 2.7) que se ha separado del agua y que es enviado hacia las plantas de azufre donde es tratado y por el fondo de la torre sale el agua tratada (Fig. 2.8) libre de contaminantes que es enfriada a su paso por los tubos de los cambiadores de calor y que es distribuida a los distintos destinos finales en refinería: planta de ISOMAX, desalado de Crudo y Planta de Tratamiento de Aguas Residuales.

6. LAS AGUAS ÁCIDAS Y EL MEDIOAMBIENTE Y LA SALUD.

Como ya hemos comentado, las aguas ácidas tienen una serie de productos altamente contaminantes entre los que destacan el ácido sulfhídrico y el amoníaco.

El ácido sulfhídrico es un compuesto químico extremadamente peligroso. Es tóxico a muy bajas concentraciones y es altamente combustible.

El H₂S es un gas incoloro con un olor característico a huevos podridos que puede ser detectado a concentraciones por debajo de 0,1 ppm y su principal

peligro es que sus efectos son muy rápidos a determinadas concentraciones. Una exposición corta, desde unos pocos segundos a 2 minutos, a 500-600 ppm, ocasiona la incapacidad de control del sistema nervioso afectando al sistema respiratorio. Una dosis masiva puede causar la muerte en el acto.

Al ser más pesado que el aire, en un espacio cerrado y sin ventilación se estancará en el fondo y formará un gas letal.

Una exposición prolongada a bajas concentraciones afecta al sentido olfativo haciendo que parezca que el olor desaparece. Por lo tanto, el olfato es una manifestación muy irreal de protección contra una sobreexposición y crea una falsa sensación de seguridad.

Por su parte el amoníaco (NH_3) también es un gas tóxico e incoloro y también es combustible. Las mezclas gas-aire son explosivas.

En cuanto a su toxicidad para el ser humano, por inhalación produce picores de garganta, tos y respiración dificultosa cuya gravedad depende sobre todo de la concentración, pudiendo llegar a causar asfixia en concentraciones superiores a 1500 ppm. También es corrosivo al contacto con la piel produciendo serias quemaduras.

Además se han producido algunos desastres medioambientales en las industrias y en el transporte de estas sustancias.

Hace años la legislación era más permisiva en cuanto al tratamiento y vertido de las aguas industriales lo que dio lugar a que las áreas circundantes a los complejos petroquímicos fueran zonas con alta contaminación y con ausencia de flora y fauna.

Hoy en día, sobre todo en los países desarrollados, los controles de los vertidos son muy rigurosos, lo que ha obligado a las industrias a mejorar el tratamiento de las aguas residuales industriales.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al personal del Departamento de Combustibles de la Refinería Gibraltar-San Roque su ayuda y colaboración así como el acceso al Manual de operación del Stripper de Aguas ácidas - 5 en el que está basado el presente artículo.

Daniel Ventosa Villalobos. Estudiante de 1º en el grado en Biotecnología en la universidad Pablo de Olavide.



EL MAL DE MONTAÑA, UNA CONSECUENCIA DE LA LEY DE LE CHATELIER

María Coronada García Hidalgo

Resumen—La hipoxia, deficiencia de oxígeno en el cuerpo completo o en un tejido, está normalmente asociada a las alturas elevadas, en las que se produce la reducción del oxígeno atmosférico. Cuando llega menos oxígeno a la sangre no se produce oxihemoglobina (reacción regulada por un equilibrio químico), con lo que se reduce la funcionalidad de los tejidos. El organismo puede aclimatarse a esta situación si se produce la suficiente hemoglobina, con lo que también se producirá oxihemoglobina, hecho que se deriva de la Ley de le Chatelier.

Palabras Claves—Mal de montaña, Hipoxia, oxígeno, hemoglobina/oxihemoglobina, Ley de le Chatelier, eritropoyetina.

----- u -----

1. INTRODUCCIÓN

El mal de montaña, también conocido como mal de altura, es una enfermedad que se deriva de la falta de adaptación del organismo a la hipoxia que provoca la altitud. La hipoxia, causa de la enfermedad, es un estado en el que el cuerpo completo o un tejido se ve privado del suministro adecuado de oxígeno. Esta reducción de la cantidad de oxígeno se debe a que a elevadas alturas la presión atmosférica disminuye y al mismo tiempo también lo hace la presión parcial de oxígeno, mientras que a nivel del mar la presión parcial de oxígeno es de 0,2 atm, a una altura de 7000 metros es de 0,07 atm. Así, la concentración de oxígeno en la atmósfera y, en consecuencia, en nuestra sangre disminuye en gran medida con la altitud.

La gravedad depende de la velocidad del ascenso y la altitud alcanzada. Ocurre normalmente a partir de los 2.400 metros de altitud, hasta la denominada "Zona de la muerte", a los 8.000 metros de altitud, en esta zona no es posible la vida ni la aclimatación a la hipoxia.

Esta enfermedad es más habitual en menores de cincuenta años, puesto que su sistema nervioso es menos maduro, y en sujetos que residen habitualmente a menos de 900 m de altitud.

Los síntomas son los siguientes:

- a. Ahogo.
- b. Mareos.
- c. Agotamiento físico.
- d. Falta de apetito.
- e. Dolor de cabeza.
- f. Náuseas o vómitos.
- g. Trastornos del sueño: insomnio o somnolencia.
- h. Hemorragia retiniana (de la retina).
- i. Inflamación de manos, piel y cara.
- j. Edema pulmonar de las alturas: acumulación de líquido en el pulmón. Puede provocar la muerte.
- k. Edema cerebral de las alturas: en el cerebro se acumula líquido. Es el más grave de los síntomas.

Comienza con la desorientación y la falta de percepción del enfermo y termina con su muerte.

El mal de altura leve suele desaparecer en uno o dos días, solo necesitando administrar gran cantidad de líquidos y respirar el aire seco. Si el paciente tiene dolor de cabeza, debe tomar ibuprofeno.



Fig. 1. Alpinistas trasladando a un afectado por el mal de montaña

Sin embargo, cuando se presentan síntomas del edema pulmonar y cerebral, el paciente debe ser trasladado inmediatamente a una altura inferior. Una vez recuperada la presión de oxígeno normal el paciente mejora. Si el traslado inmediato no es posible, puede emplearse un instrumento, bolsa hiperbárica, que aumenta la presión del aire y simula un descenso de altitud.

2. ORIGEN QUÍMICO DEL MAL DE MONTAÑA

2.1. Homeostasis

Nuestros cuerpos para su correcto funcionamiento se ven obligados a mantener ciertos parámetros relativamente

constantes, como la temperatura, el pH...

Este ambiente beneficioso se mantiene a través del proceso de homeostasis, capacidad de mantener una condición interna estable. La homeostasis es un equilibrio dinámico, ya que hay leves variaciones por encima y por debajo de un punto deseado. Sin embargo, responde a cambios de la misma manera que un sistema en equilibrio químico, es decir, según la Ley de Le Chatelier. Este se puede enunciar de la forma: "Si en un sistema en equilibrio se modifica alguno de los factores que influyen en el mismo, el sistema evoluciona en el sentido en el que se contrarreste dicha modificación". En nuestro caso, el factor modificado es la concentración de oxígeno.

2.2. Absorción y transporte de oxígeno como proceso homeostático

El transporte de oxígeno es un proceso biológico homeostático. La mayoría del oxígeno que entra por los alvéolos y va a parar a la sangre es transportado por la hemoglobina (Hb). La combinación del oxígeno con la Hb es una reacción compleja, pero que se puede representar de la siguiente forma:

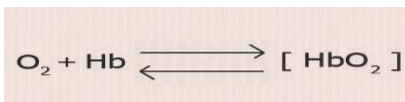


Fig. 2. Reacción simplificada del oxígeno con la hemoglobina

Donde HbO₂ es la oxihemoglobina, complejo oxigenado de la hemoglobina que es el encargado del transporte de oxígeno a los distintos tejidos.

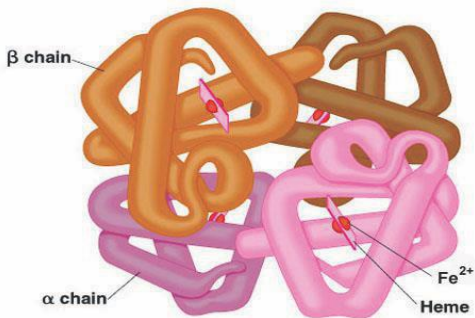


Fig. 3. Estructura de la hemoglobina

Si aumentamos la altitud bruscamente disminuirá la presión parcial de oxígeno y, con ello, su concentración. Según el principio de Le Chatelier, esto hará que el equilibrio se desplace hacia la izquierda y que se reduzca la producción de oxihemoglobina. Sin oxihemoglobina el oxígeno no llegará a los tejidos y, por tanto, se producirá la hipoxia.

Sin embargo, si damos suficiente tiempo (días o semanas en función de la altitud) para que el organismo se aclimate, este desarrollará una serie de mecanismos para evitar el mal de altura. Así la reducción de oxígeno en los tejidos activará una serie de moléculas, como la adrenalina, que estimularán la producción de la

eritropoyetina, hormona glucoproteica producida en el riñón e hígado. La eritropoyetina actuará estimulando a las células madres de la médula ósea y, con ello, se aumentará la cantidad de glóbulos rojos en sangre. De esta forma, también se aumenta la hemoglobina, lo que hace desplazarse el equilibrio gradualmente hacia la derecha, de nuevo hacia la formación de oxihemoglobina. Así, la hipoxia desaparece.

2.3. Hipoxia intermitente

Se trata de una técnica en la cual de forma cíclica y por espacios cortos de tiempo, el individuo inhala aire pobre en oxígeno intercalando en cada ciclo recuperaciones con aire ambiente. Para este proceso se utilizan sofisticadas y caros aparatos (cámaras hipóxicas) que, mediante filtros especiales, generan aire con bajas concentraciones de oxígeno, simulando estancias que llegan a ser de hasta 7500 metros de altitud.

Con esta técnica se consigue la aclimatación de la que antes hemos hablado. Al no ser un cambio brusco el organismo tiene tiempo de responder aumentando el hematocrito (porcentaje de glóbulos rojos en sangre) y haciendo desaparecer la hipoxia.

3. IMPORTANCIA DE LA HIPOXIA INTERMITENTE EN EL DEPORTE

La hipoxia intermitente es una técnica de entrenamiento aplicada a deportistas con el objetivo de mejorar el transporte de oxígeno, y en consecuencia el rendimiento deportivo. El método de la hipoxia intermitente es también empleado con éxito entre alpinistas que se van a enfrentar a grandes alturas, en los cuales la estancia en alturas extremas requiere de un buen preacondicionamiento a la falta de oxígeno.

Mediante las cámaras hipóxicas antes mencionadas se hace que los deportistas se sometan a intervalos de hipoxia y a intervalos en los que la cantidad de oxígeno es normal. Así se consigue que en condiciones normales, el nivel de eritrocitos sea muy alto y, por tanto, se aumenta el rendimiento deportivo.

Este tratamiento, mediante el cual se consigue un aumento del hematocrito mediante mecanismos naturales del cuerpo humano, es legal y está aprobado por la Agencia Mundial Antidopaje. Sin embargo, la inyección de EPO (eritropoyetina), que tiene el mismo efecto pero de manera instantánea y momentánea, se considera dopaje.

Este método de mejora del rendimiento físico está muy extendido entre deportistas de alto nivel, como fondista y ciclistas. Incluso muchos futbolistas reconocen haber usado cámaras hipóxicas.

4. CONCLUSIÓN

En conclusión, una enfermedad que tanto se relaciona con el deporte tiene un origen químico basado en la Ley de Le Chatelier. Esta enfermedad se puede evitar evitando los cambios bruscos en la presión y concentración del oxígeno.

4. REFERENCIAS

- [1] Artículo hipoxia cerebral en MedlinePlus (fuente Health Illustrated Encyclopedia de A.D.A.M.).
- [2] Mal de altura. Prevención y tratamiento. Javier Botella de Maglia. Ediciones desnivel.
- [3] Manual Merck de Información Médica para el hogar. Sección 24. Capítulo 282.
- [4] Tema 5: Equilibrio Químico. Química 2º Bachillerato. Editorial McGrawHill.
- [5] Principios de Química. Los caminos del descubrimiento. Tercera Edición. Peter Atkins y Loretta Jones. Editorial Médica Panamericana. P. 356.

María Coronada García Hidalgo Estudiante de 1º del grado de Biotecnología de la Universidad Pablo de Olavide.

Importancia de la Proteómica en la Salud

Jossep Alvarez Villa

Resumen—Desde el comienzo de la historia el hombre ha tratado de vencer a sus propias enfermedades; primero con el uso de plantas, luego con sustancias químicas y ahora se van a utilizar sus propias proteínas. Es aquí donde la proteómica juega un papel muy importante en la investigación de la salud, ya que permitirá un mejor entendimiento de la fisiología humana, y así poder predecir y dar cura a enfermedades y patologías de manera personalizada, es decir, adaptándose a cada paciente o persona.

Palabras Clave—Proteómica, Medicina Personalizada, Enfermedades, Prognosis

1. INTRODUCCIÓN

Para entender qué es la proteómica, lo primero que se debe saber es: ¿Qué es la genómica?. La genómica es el conjunto de ciencias que estudian los genes que componen nuestro cuerpo. Así la proteómica se encarga de estudiar las proteínas que esos genes codifican. Las proteínas son elementos que se utilizan para la construcción de nuestro organismo, para su mejor entendimiento podemos decir que son como los materiales de construcción de nuestro organismo o que son los robots que ejecutan dichas funciones. En el proceso de formación de dichas proteínas muchas veces se sufren anomalías, es así como se producen las enfermedades, por tanto, es muy importante el diseño de fármacos que permitan evitar estas enfermedades.

2. PROTEÓMICA EN LA CURA DE ENFERMEDADES

Actualmente se está poniendo mucho esfuerzo en el Proyecto del Proteoma Humano, que trata de descifrar las proteínas que codifican los genes de nuestro cuerpo utilizando Espectrometría de Masas (análisis que permite identificar cada proteína). Esto permitirá a investigadores de todo el mundo detectar y cuantificar cualquier proteína humana de cualquier muestra biológica (Tejidos, células, líquidos fisiológicos)[2]. Una mejor comprensión de la función de las proteínas es fundamental porque podrá ayudar a la medicina a desarrollar tratamientos más eficaces para la cura de enfermedades. Así se identificaran las proteínas que intervienen en las diversas etapas de una enfermedad, sin olvidarse de los genes, ya que de forma complementaria con las proteínas es clave para el entendimiento de las enfermedades permitiendo así diagnósticos más precoces y más certeros para poder prevenirlas. El descubrimiento de nuevas proteínas facilitará el desarrollo de fármacos para enfermedades que por el momento no tienen cura y se podrá desarrollar tratamientos personalizados.

3. LA MEDICINA EN EL FUTURO

En un futuro próximo la medicina cambiará, tanto en la prevención, en el tratamiento, en el diagnóstico y en la predicción de enfermedades. Se calcula que dentro de pocos años una persona podrá obtener por 1000 dólares aproximadamente, su mapa genético en tan solo cuatro minutos y así incorporarlo a su historial clínico. Por tanto un paciente podrá conocer su genoma, y con todas las tecnologías proteómicas, genómicas y metabolómicas que están en proceso se dará un paso muy importante para el entendimiento de las enfermedades.

En el futuro se pretende que una persona no acuda al médico sólo por estar enfermo, si no que acuda para

Los Pacientes pueden responder de manera distinta a un mismo medicamento

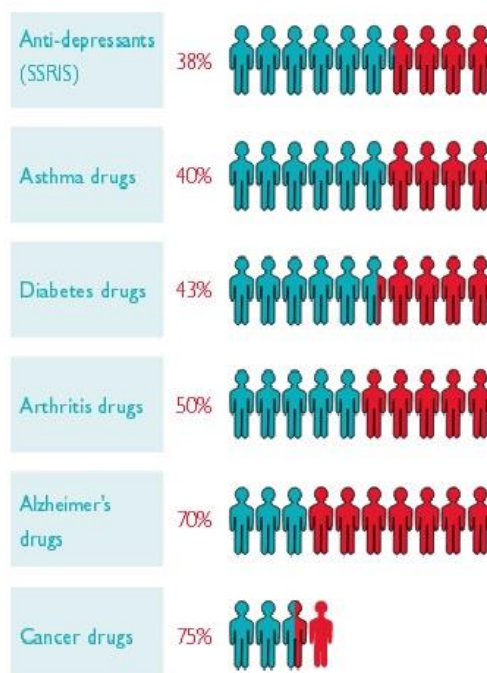


Figura 1: Eficacia de los fármacos

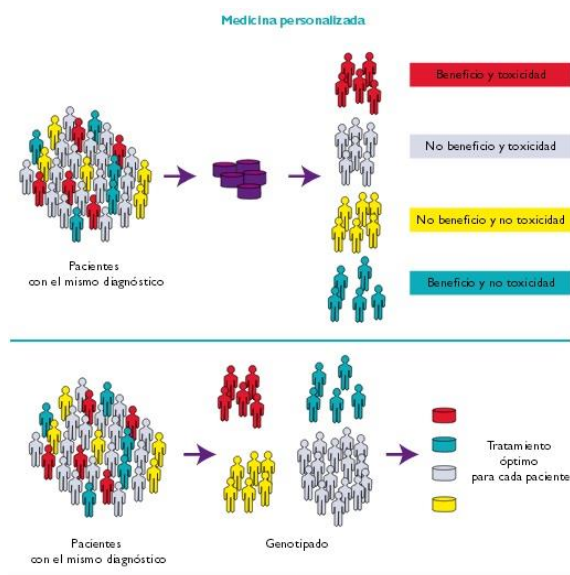


Figura 2: Comparación de la Medicina Clásica, que utiliza el mismo fármaco para todos los pacientes de una misma enfermedad(imagen superior), frente a la utilizada en la Medicina Personalizada(imagen inferior)

poder prevenir y diagnosticar enfermedades a tiempo (Prognosis), ya que una enfermedad no será un conjunto de síntomas sino que será un conjunto de genes, proteínas y moléculas que serán identificables. El diagnóstico será en función de estos, por tanto, será determinante para saber que medicamentos tomar y cuáles no, también se podrá predecir nuestra sensibilidad o nuestra resistencia a padecer enfermedades o nuestra sensibilidad y resistencia a la acción de los fármacos tanto beneficiosos como nocivos, por tanto hablaremos de medicina personalizada[1].

Las estadísticas dicen que un 60% de las recetas que se hacen en el mundo tienen un beneficio el otro 40% no sirven para nada o hacen daño, si hablamos de dinero, en EEUU se calcula que en el año 2002, las pérdidas en recetas sin beneficio fueron de 65000 millones de dólares (Figura 1).

Por tanto la medicina del futuro será la denominada MEDICINA 4P: Preventiva, predictiva, personalizada y participativa. Es preventiva, porque podrán diseñarse fármacos terapéuticos/preventivos. Es predictiva porque se podrán hacer estimaciones de la probabilidad de sufrir o no una enfermedad. Es personalizada porque de acuerdo a la información de su secuencia genética y la secuencia de proteínas que la componen, se orientará su tratamiento. Y finalmente, es participativa porque los pacientes participarán y entenderán las opciones que toman los médicos, los cuales deben actuar como integradores de la información total.

4. CONCLUSIONES

La proteómica en un futuro próximo será imprescindible para el diagnóstico y cura de enfermedades, también para el diseño de fármacos personalizados. Este avance para la medicina Humana será de

vital importancia para mejorar la vida de los seres humanos y porque no, el poder vivir muchos años más; dichos avances, desde el punto de vista informático, se obtendrán con el uso de herramientas computacionales y técnicas de minería de datos, que permiten procesar la información proteómica y genómica. También es imprescindible poder descubrir el mapa de las proteínas que secuencian los genes (Proyecto Proteoma Humano), así con la ayuda de la genómica y de las tecnologías antes mencionadas se lograrán dichos avances.

REFERENCIAS

- [1] Anastasios E. Germenis, Anna Patrikidou, Proteomics challenging medicine, Haema 2005; 8(2): 183-192
- [2] George Chambers, Laura Lawrie, Phil Cash, Graeme I. Murray, Proteomics: a new approach to the study of disease, The Journal of Pathology; November 2000; 280-288



Josep Alvarez Villa Estudiante del Grado de Ingeniería Informática en Sistemas de Información.

Introducción a RNA-Seq

Jose M^a Bernet Fernandez

Resumen—La secuenciación del ARN supone un gran paso en el Análisis de expresión génica así como en la bioinformática. Esta nueva técnica permite a los investigadores extraer de una muestra de ADN complementario unas lecturas digitales más objetivas y en más profundidad que con Microarrays.

Palabras Clave—ARN, Microarray, NGS, RNA-Seq, Secuenciación.

1. INTRODUCCIÓN

En este artículo se hará una introducción de la tecnología RNA-Seq (Secuenciación del ARN).

En primer lugar se hará una breve introducción del contexto biológico en el que RNA-Seq se desenvuelve, seguido de una introducción a la secuenciación así como los tipos de secuenciación que existen actualmente.

Después se definirá lo que supone RNA-Seq para la Bioinformática, la descripción del proceso y las ventajas de RNA-Seq frente a otras tecnologías.

2. CONTEXTO BIOLÓGICO

La Bioinformática abarca numerosas áreas de investigación, entre ellas se encuentra la del Análisis de expresión génica.

Podemos definirla como el análisis del proceso por medio del cual todos los organismos procariontes y células eucariotas transforman la información codificada por los ácidos nucleicos en las proteínas necesarias para su desarrollo y funcionamiento.

La expresión génica es un proceso en el que se transforma la información de una secuencia de ADN en proteínas. Dentro de la expresión génica se dan una serie de mecanismos, conocidos como: Transcripción, Procesamiento del ARN, Maduración del ARN no codificante, Exportación de ARN, Síntesis de proteínas. En la figura 1 podemos ver los mecanismos que se dan lugar en el proceso de expresión génica.

Durante este proceso se pueden aplicar numerosas herramientas para poder sacar algún tipo de información valiosa, la secuenciación es una de ellas.

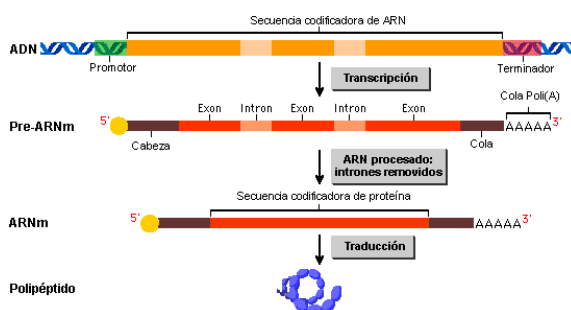


Figura 1. Proceso de expresión génica

2.1. Secuenciación

En genética y bioquímica, la secuenciación significa determinar la estructura primaria de un biopolímero sin ramificar. Los resultados de la secuenciación son representaciones lineales simbólicas conocidas como secuencias las cuales resumen en gran parte la estructura a nivel atómico de la molécula secuenciada.

Las técnicas actuales permiten secuenciar ADN a gran velocidad, lo cual ha sido de gran importancia para proyectos a gran escala como el Proyecto Genoma Humano [6].

Podemos clasificar la secuenciación en función de cómo se desarrolle el proceso de secuenciado: métodos básicos, métodos avanzados (Novo sequencing) y métodos de próxima generación (Next Generation Sequencing). A continuación, los diferentes métodos y algunos de los tipos de secuenciación usados actualmente:

- Métodos Básicos:
 - Secuenciación de Maxam-Gilbert.
 - Secuenciación de terminación de la cadena.
- Métodos avanzados:
 - Secuenciación Shotgun
 - Secuenciación puente PCR
- Métodos de próxima generación (NGS):
 - Secuenciación de alto rendimiento.

- Secuenciación de una única molécula de ADN

3. TECNOLOGIA RNA-SEQ

RNA-Seq (o secuenciación de ARN) es un potente método desarrollado recientemente basado en secuenciación de alto rendimiento (NGS). Permite analizar un conjunto de ARN mensajero transcrito (transcriptoma). Este método de secuenciación de ARN está reemplazando rápidamente a los actuales procedimientos para el análisis de expresión génica como son los Microarrays (ver sección 3.1). Uno de los primeros retos biológicos en los que se usó RNA-Seq fue en estudios de enfermedades como el cáncer [5].

Hasta hace unos años solo se secuenciaba ADN, sin embargo, el secuenciar ARN nos permite conocer más información sobre las muestras, como por ejemplo análisis de isoformas alternativas o el hecho de interpretar mutaciones que no tendrían un efecto tan obvio en la secuencia proteínica.

Además la implantación de esta tecnología no debe de suponer un gran coste, ya que en principio cualquier tecnología de secuenciación de ADN de alto rendimiento puede usarse para secuenciar ARN (RNA-Seq). Algunas de los grandes empresas que ya han usado su tecnología para secuenciar ARN son Illumina, Applied Biosystems o 454 Life Science.

El fin del RNA-Seq es permitir a los investigadores descubrir, identificar y cuantificar este ARN que tomá bamos al principio de un modo mucho más extenso al que nos permiten otras técnicas como los Microarrays.

3.1. RNA-Seq vs Microarrays

A pesar de ser una tecnología aun en desarrollo, RNA-Seq nos ofrece numerosas ventajas frente a tecnologías más usadas actualmente y de más fácil acceso como los Microarrays.

- Al ser una tecnología basada en la secuenciación ofrece más precisión a la hora de cuantificar los niveles de expresión en comparación con los Microarrays.
- Al contrario que los Microarrays los cuales se limitan a detectar transcripciones que corresponden con secuencias génicas conocidas previamente, RNA-seq puede usarse para determinar secuencias aun no conocidas [9].
- Mientras que los Microarrays son soportes sólidos (vidrio, plástico o membranas) la

tecnología RNA-seq trabaja con lecturas digitales, lo cual facilita en gran medida la labor de los investigadores así como la reusabilidad de las muestras.

- Los datos obtenidos mediante RNA-Seq están sometidos a un nivel de distorsión (ruido) menor que en Microarrays ya que las secuencias de ADN pueden ser mapeadas ambiguamente a regiones únicas del genoma.

3.2. RNA-Seq: Workflow general

A grandes rasgos, podemos decir que este procedimiento toma diversos tipos de ARN (ARNr, ARNt, ARNm, ARNi y miARN) obtenidos al codificar el ADN, para convertirlo en ADN complementario y posteriormente ser secuenciado mediante secuenciación de alto rendimiento (NGS). RNA-Seq, además, cuenta con la posibilidad de secuenciar el ARN en pequeñas cantidades, esto significa que no es necesario un transcriptoma entero para poder secuenciar.

Cabe destacar que no es una tecnología singular, sino que hay diferentes formas de realizar un análisis de ARN y cada forma tiene distintos requerimientos y metas. Definimos a continuación un workflow general de lo que puede ser el proceso:

El primer paso sería preparar las muestras de ARN sobre las que trabajaremos. Cuando tengamos las muestras de ARN a usar, este se convierte en ARN mensajero a través de un proceso de enriquecimiento de secuencias.

Después se procede a sintetizar el ARN mensajero obtenido para convertirlo en una librería de fragmentos de ADN Complementario (ADNc).

Cuando se obtiene el ADNc, cada molécula perteneciente a la librería es secuenciada usando tecnologías de secuenciación de alto rendimiento (NGS). Este proceso de secuenciación las convierte en pequeñas secuencias de nucleótidos (lecturas) que corresponden con las terminaciones de los fragmentos de ADNc. Podemos observar el procedimiento a nivel biológico en la figura 2.

Estas lecturas son alineadas a un genoma o transcriptoma, dependiendo de la finalidad de nuestro estudio usaremos una herramienta específica para el alineamiento de las lecturas, por ejemplo si estamos estudiando análisis de expresión podemos usar la herramienta Cufflinks [7] o si estamos estudiando detección de fusiones podemos usar Defuse [8].

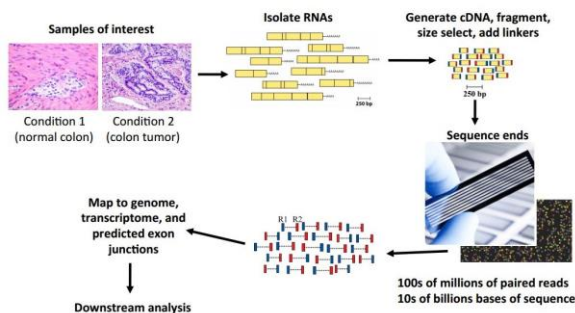


Figura 2. RNA-Seq a nivel biológico

Una vez obtenidos los resultados de los alineamientos se importan los datos a un software específico que pueda trabajar la información como Cytoscape o Ingenuity. Podemos ver en la figura 3 el Workflow desde un punto de vista más bioinformático.

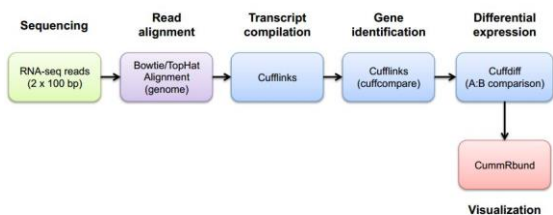


Figura 3. RNA-Seq Workflow

Por último usaremos nuestros datos de una manera u otra, en función de la finalidad que queramos darle al estudio (creando lista de genes, priorizando candidatos para validación, etc).

4. CONCLUSIONES

Podemos decir que la secuenciación del ARN ofrece muchas posibilidades a la bioinformática. Numerosas empresas del sector cuentan ya con la tecnología adecuada para llevar a cabo este tipo de secuenciación.

Esta nueva técnica para el análisis de expresión génica es superior en numerosos aspectos a las ya conocidas. Cabe destacar, por un lado el uso de datos digitales frente al uso de medios físicos como son los Microarrays, por otro lado, la objetividad en los resultados al no necesitar secuencias génicas conocidas previamente como si ocurre en los Microarrays.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a la Universidad Pablo de Olavide así como a la Escuela Politécnica Superior la oportunidad de conocer la Bioinformática y además dejarme aportar mi pequeño grano de arena en forma de artículo para la revista MoleQla.

REFERENCIAS

- [1] Illumina, Inc. „RNA-Seq Data Comparison with Gene Expression Microarrays”, preprint, 10 Ago. 2011, Pub. No. 470-2011-004.
- [2] Yuanyan Xiong, Xiaoshu Chen, Zhidong Chen, Xunzhang Wang, Suhua Shi, Xueqin Wang, Jianzhi Zhang y Xionglei He, RNA sequencing shows no dosage compensation of the active X-chromosome”, Nature Genetics, vol.42, no.12, Dec.2010, doi:10.1038/ng.711.
- [3] Lisa M Chung, John P Ferguson, Wei Zheng, Feng Qian, Vincent Bruno, Ruth R Montgomery y Hongyu Zhao, ”Differential expression analysis for paired RNA-seq data”, BMC Bioinformatics 2013, 14:110 doi:10.1186/1471-2105-14-110.
- [4] Ugrappa Nagalakshmi, Karl Waern y Michael Snyder, RNA-Seq: A Method for Comprehensive Transcriptome Analysis”, Current Protocols in Molecular Biology 4.11.1-4.11.13, January 2010, DOI: 10.1002/0471142727.mb0411s89
- [5] Christopher A. Maher, Chandan Kumar-Sinha, Xuhong Cao, Shanker Kalyana-Sundaram, Bo Han, Xiaojun Jing, Lee Sam, Terrence Barrette, Nallasivam Palanisamy y Arul M. Chinnaiyan, ”Transcriptome Sequencing to Detect Gene Fusions in Cancer”, Nature. 2009 March 5, 97:101. doi: 10.1038.
- [6] Eric S. Lander et al, Initial sequencing and analysis of the human genome”, Nature 409, 860-921 (15 February 2001), doi:10.1038/35057062.
- [7] Cole Trapnell, Brian A Williams, Geo Pertea, Ali Mortazavi, Gordon Kwan, Marijke J van Baren, Steven L Salzberg, Barbara J Wold y Lior Pachter, ”Transcript assembly and quantification by RNA-Seq reveals unannotated transcripts and isoform switching during cell differentiation”, Nature Biotechnology 28, doi:10.1038/nbt.1621
- [8] Andrew McPherson, Fereyoun Hormozdiari, Abdalnasser Zayed et al, ”deFuse: An Algorithm for Gene Fusion Discovery in Tumor RNA-Seq Data”, PLoS Comput Biol. 2011 May; 7(5): e1001138, doi:10.1371/journal.pcbi.1001138
- [9] Zhong Wang, Mark Gerstein, and Michael Snyder, RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics”, Nat Rev Genet. 2009 January, doi:10.1038/nrg2484.



Jose Mária Bernet Fernandez estudiante de tercer curso del Grado en Ingeniería Informática en Sistemas de Información en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

Análisis de SwarmDock: un servicio web para el acoplamiento de proteínas

José Luis Louviert González

Resumen—Las interacciones de las proteínas son esenciales para las funciones biológicas. Estas funciones, serán generadas dependiendo de la estructura que adquiera la proteína en cuestión, o de su acoplamiento con otro elemento. Por esta última causa, en el presente artículo, se explica el funcionamiento de SwarmDock, un servicio web dedicado al acoplamiento de proteínas, utilizado para la predicción de los lugares de interacción entre una proteína receptora y un ligando.

Palabras Clave—acoplamiento, ligando, proteína, receptor, servicio web, SwarmDock.



1. INTRODUCCIÓN

La gran mayoría de las funciones biológicas están mediadas por la interacción de proteínas, puesto que físicamente, las proteínas pueden acoplarse. Sin embargo, la actividad que surge en ellas puede hacer variar su función, dependiendo de dicho acoplamiento.

Es por esto, que existen servidores como SwarmDock[1], que será analizado en este artículo. Es un servicio web que, haciendo uso ciertos de datos, es capaz de predecir las posiciones más probables de interacción entre el receptor, una proteína, y el ligando, que puede ser también una proteína o cualquier otro elemento, como por ejemplo, hebras de ADN o átomos.

Este servicio ha dado buenos resultados en las pruebas a las que fue sometido, y también fue comparado con ClusPro, el servidor de acoplamiento más popular hasta el momento. Comparación que será comentada en este mismo artículo, y en la cual alcanzó un alto nivel de éxito, según los experimentos realizados.

2. SERVIDOR SWARMDOCK

El servidor SwarmDock es un servicio web, dedicado al acoplamiento proteínico mediante la aplicación de un algoritmo. Este servicio, de cara al usuario, funciona de la siguiente manera:

1. El servidor espera que se le proporcionen dos archivos: uno con la información estructural del ligando, y el otro con la del receptor. Estos archivos pueden ser obtenidos de Protein Data Bank[2].

2. El servidor lleva a cabo un pre-procesado, que consiste en realizar correcciones sobre los datos de dichos archivos proporcionados.

3. Se ejecuta el algoritmo en el servidor. Es realizado el acoplamiento, y cuando este termina, se lleva a cabo

un post-procesado, de manera que se realizan agrupamientos de las posiciones del ligando aspirantes a ser solución del acoplamiento.

4. Por último, devuelve varios ficheros, con los agrupamientos realizados, y las estructuras proporcionadas ya refinadas, tanto del receptor como del ligando.

3. DESCRIPCIÓN DEL ALGORITMO

El algoritmo aplicado por el servidor, recibe el nombre de Particle Swarm Optimization[3], optimización de enjambre de partículas. Consiste en un proceso iterativo que opera sobre un cúmulo de partículas, y la posición de cada una de ellas representa una solución potencial al problema que se debe resolver.

En este caso, dichas partículas serán las posiciones, candidatas a ser solución, del ligando alrededor del receptor. El algoritmo se encarga, por tanto, de tratar estas partículas y optimizar su posicionamiento, acorde a la velocidad que pueda alcanzar una partícula en cada movimiento.

Una vez que concluye el acoplamiento, es decir, que alrededor de la proteína receptora, se obtienen las partículas mejor posicionadas de todo el enjambre. Se lleva a cabo el post-procesado, que consiste en agrupar dichas partículas ya optimizadas.

Todo este procedimiento, se puede observar mejor en pseudocódigo (Figura 1). Donde S es el conjunto de partículas, la variable i es utilizada para referirse a la partícula actual, y k para la iteración. Por otro lado, x representa la posición de la partícula iterada, V es un vector donde se almacena su velocidad en cada movimiento, P_{best} es la mejor posición encontrada por la partícula actual hasta el momento, G_{best} almacena la mejor solución de entre todas las partículas del cúmulo, y w representa el factor inercia, que ayuda a controlar el excesivo crecimiento de las velocidades durante la ejecución del algoritmo.

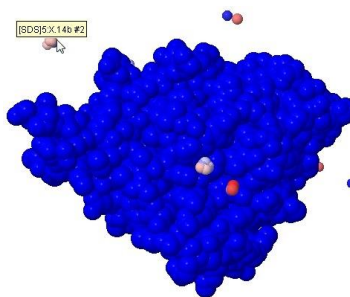
Initialization (for $k = 0$)For $i = 1$ to N Assign particles randomly in solution space (x_i^k)Generate initial solutions $S(x_i^k)$ Assign $Pbest_i =$ initial solutions $S(x_i^k)$ Assign $Gbest_i =$ the obtained best solution among all particlesGenerate initial velocities randomly (V_i^k)Add velocities to the corresponding particles (x_i^{k+1})**Improve the solution (for $k = 1$ to $iter_{max}$)**Determine the inertia weight (w_i)For $i = 1$ to N Update velocities (V_i^k)Modify the current positions (x_i^{k+1})Update the $Pbest_i$ Update the $Gbest_i$ **Finalize the algorithm ($k = iter_{max}$)**Assign the $Gbest_i = Solution$ and stop

Figura 3.

5. PRUEBAS Y COMPARATIVA

En esta sección se hará referencia a algunas pruebas, y a la comparativa realizada entre SwarmDock y ClusPro, el servidor de acoplamiento más popular hasta la fecha, y que siempre ha participado en CAPRI[5].

Antes se debe destacar, que el acoplamiento, realmente, puede realizarse de dos formas. La primera sería de manera restringida, en la cual se conoce información sobre la interfaz de residuos¹, y por tanto se puede acotar el espacio de búsqueda. La segunda, es completamente a ciegas, cuando no se sabe nada acerca de dicha interfaz.

Para el modo ciego, las pruebas fueron realizadas siguiendo las más recientes marcas de referencia en algoritmos de acoplamiento (Benchmark 4.0[4]). Obteniendo un éxito del 71.6% al considerar todas las soluciones, y del 36.4% al considerar sólo las 10 mejores.

Respecto a la comparación con ClusPro, fue elegido un conjunto de estructuras, formado por 19 complejos de dificultad media y máxima, de la versión Benchmark 4.0, además de 10 complejos de cuerpo rígido, elegidos uniformemente. En siete de los casos, ninguno de los dos devolvió la solución, y en nueve de ellos, SwarmDock encontró la solución, mientras que ClusPro no pudo; de los demás, no hubo caso en los que ClusPro encontrara una solución, y SwarmDock no pudiera.

6. CONCLUSIÓN

El servidor SwarmDock, es una herramienta utilizada para la predicción del acoplamiento de proteínas. Las estructuras que son proporcionadas por el usuario, del receptor y el ligando, son reparadas automáticamente, y el servicio proporcionado es robusto y sencillo de usar. Además, según los experimentos llevados a cabo, los resultados fueron positivos, estando a la altura de ClusPro, el servidor de acoplamiento más destacado hasta el momento.

Por lo que finalmente, sabiendo la importancia que tiene hoy en día el acoplamiento de proteínas para las

Figura 1.

4. RESULTADOS

Tras la ejecución del algoritmo, lo que se obtiene son los lugares de interacción más probables, del ligando con el receptor. Dicha solución, es devuelta en varios archivos que contienen los clústeres de las mejores posiciones donde pueden tener lugar interacciones, junto con las estructuras que fueron proporcionadas al servidor, ya refinadas. Además, son ofrecidas dos visualizaciones de las partículas en el espacio.

La primera vista presenta todas las partículas posicionadas alrededor del receptor (Figura 2). La segunda, sólo muestra las diez mejor posicionadas (Figura 3). Las partículas del ligando, son representadas por colores, según su potencial interacción con el receptor, de azul a rojo; es decir, de más bajo potencial a más alto, respectivamente. Si se coloca el cursor sobre alguna partícula, se pueden observar su identificador y el clúster al que pertenece, siendo posible contrastar esta información con la de los archivos que componen la solución generada.

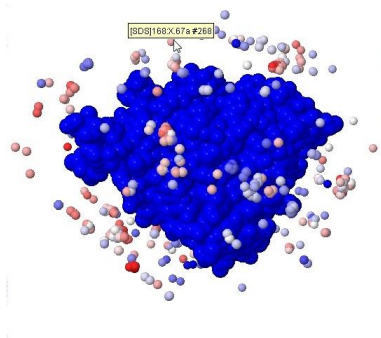


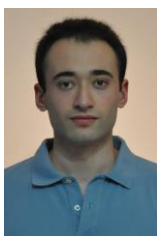
Figura 2.

1. Nucleótidos y aminoácidos que son definidos en un archivo, con el formato utilizado en Protein Data Bank.

funciones biológicas, puesto que según la variación en dicho acoplamiento, la proteína en cuestión puede desempeñar una función totalmente distinta, o bien dejar de funcionar correctamente. El avance en técnicas de predicción y herramientas como este servicio, supone un alto desarrollo en la progresión de este campo, ya que ayuda al biólogo ahorrando tiempo, y alcanzando mayor precisión en sus investigaciones.

REFERENCIAS

- [1] M. Torchala, I. H. Moal, R. A. G. Chaleil, J. Fernandez-Recio, P. A. Bates. SwarmDock: a server for flexible protein-protein docking, *Bioinformatics* 29, 807-809 (2013)
- [2] Berman, HM; Westbrook, J; Feng, Z; et al. The Protein Data Bank, *Nucleic Acids Research*, Volume 28 Issue 1, Jan 2000, 235-242
- [3] Semih, Umut R. and Bilgehan. A particle swarm optimization algorithm for the multiple-level warehouse layout design problem, *Computers and Industrial Engineering*, Volume 54 Issue 4, May, 2008, 783-799
- [4] Hwang, H., Vreven, T., Janin, J. and Weng, Z. Protein-protein docking benchmark version 4.0, *Proteins*. 2010, 78:3111-3114
- [5] Janin J, Henrick K, Moult J, Eyck LT, Sternberg MJ, Vajda S, Vakser I, Wodak SJ. CAPRI: a Critical Assessment of PRedicted Interactions, *Proteins*. 2003 Jul 1; 52(1):2-9



José Luis Louviert González Estudiante del Grado de Ingeniería Informática en Sistemas de Información.

Playing with Liquid Nitrogen

Sandra Faulí Perpiñá

Abstract—Liquid nitrogen is a substance that, although is unnoticed at first sight, is present in our daily life. Its properties make it a very useful element, but they are also the reasons that make it so dangerous.

Keywords— Nitrogen, Liquid nitrogen, Frostbite, Risky habits.

Nitrogen and its derived compounds can be found all around us. It corresponds to 3% of the elemental composition of the human body, it is a main component in fertilizers, venoms and explosives, and is the reason why we can find the red, orange, green, blue and violet colours in the sky, at twilight or dawn. It is essential and a primordial biological compound for life and has a very important role in nature due to the nitrogen cycle, where bacteria make inert nitrogen obtainable by plants and, through ingestion of plants, animals can get hold of it.

In our daily life we can find it as, for example, ammonia which is the most bestselling form of nitrogen. From it, there are several derivations of nitrogen compounds, as urea, which has a very strong role in ranching and fertilizers production. Other interesting ways of finding nitrogen are nitrous oxide, also known as laughing gas.

But this article has a stronger focus on liquid nitrogen, whose boiling point is so low that the element is not found in this state on earth. It can be man-made, however, by intense refrigeration, and thanks to that it has a lot of interesting and useful applications, from medicine to cooking. First, it is necessary to have some nitrogen basic concepts clear in order to understand better.

2. NITROGEN HISTORY

The name “nitrogen” comes from the Latin “nitrium” that referred to compounds of sodium and platinum that contained nitrogen, and -gen, from the greek γενν-, which means “generate”.

Although during the Middle Ages nitrogen was used by alchemists as nitric acid (“Aqua fortis”), it did not appear formally until the chemist and botanist Daniel Rutherford discovered it in 1772 by removing the oxygen and carbon dioxide from the air, proving this way that the residual gas was useless for combustion and for living beings. Moreover, other scientists such as Cavendish, Priestley or Scheele (who isolated it) contributed to nitrogen research and understanding.

Nitrogen is considered as a very inert gas that Lavoisier referred to as “azote or azoe” which means “not sustaining life [1]”, or unbreathable [2].

3. NITROGEN CHARACTERISTICS

Nitrogen (N) is a chemical compound with an atomic number of 7 and usually, at normal conditions, is a diatomic gas which makes up around 80% of the air we breathe. It is a non-metal gas, odorless, insipid and colorless, considered an inert element. It can be obtained by liquefaction or fractional distillation and, furthermore, our atmosphere is an endless source of nitrogen.

It has a high electronegativity (3.04 in Pauling scale) and when it has neutral charge (5 electrons in its most external level) it behaves as a trivalent in most stable molecules.

Some other characteristics are:

- Atomic weight: 14.0067u
- Melting point: -210°C
- Boiling point: -195.79°C.

Due to this last characteristic, liquid nitrogen is used for lots of purposes, but because it is so chillingly cold can be a very dangerous compound if it is not used with appropriate care.

4. LIQUID NITROGEN

4.1. Physical properties

Liquid Nitrogen is odorless, colorless, noncorrosive, nonflammable, inert and extremely cold. As nitrogen has such a low boiling point, in order to keep it liquid it must be refrigerated and kept in cryogenic cylinders (Fig.1). That is why liquid nitrogen is considered a cryogenic liquid.



Fig 1. Nitrogen Cryogenic Liquid Cylinder or Cryogenic Storage Tank. [3]

4.2. Applications

Liquid nitrogen is used in many fields, mainly in low-temperature-related applications.

In the food field, it is used for freezing, conservation and transport of food and it is also used in preparation of dishes in 'haute cuisine'. In addition, a Nitrogen Workshop is being held, where experts are trying to establish novel nitrogen applications with applications in food security that would promote political stability and economic growth. [6]

It can be used in public works to fix water leaks, for tunnel constructions beneath water or underground applying it within the fissures where water is seeping by freezing it and giving time for apply other more permanent sealing materials or substances.

It is also used in biology for sample conservation, cryofracture and in cryogenics, and in medicine fields it is used for freezing warts and in cryobiology, for transplantation organ and transfusion blood conservation as it frostbites the tissues instantaneously avoiding structural damage.

4.3. Dangers

Although liquid nitrogen is noncorrosive and non-flammable, given that its existence is limited to very low temperatures, it may produce dangerous burns and when immersing a body limb in it, it can cause instantaneous freezing and detachment of the limb from the body.

As nitrogen is an inert gas, when liquid nitrogen is exposed to normal conditions it starts to evaporate, and can be asphyxiant when breathing it as it displaces oxygen in the lungs. This avoids the arrival of oxygen to the alveoli and, for instance, its distribution through the body. So, when nitrogen is breathed, carbon dioxide is exhaled without resupplying oxygen. As nitrogen is colorless, odorless and tasteless, it cannot be detected, what makes it even more dangerous, because the victim who is inhaling it is led to asphyxiation without the traumatic and painful feeling of suffocation. In 1999, a lab assistant in Scotland died because of this.

As it was mentioned, liquid nitrogen has many applications, and one of them is to produce impressive gusts of vapour when it evaporates at room temperature. But using it for fun can take its toll. This is what happened in a swimming pool in Mexico: a group of teenagers tried to make a party more exciting pouring some liquid nitrogen inside the pool, but as a result people suffered suffocation and the ambulance had to be called. [8]

As it was said before, nowadays liquid nitrogen has an important role in food conservation and cooking, and one way of using it in this field is by cocktail preparation. It makes the drink attractive, but if a bit of liquid nitrogen remains and is ingested, it may have tragic consequences. This is the story of a british girl whose stomach had to be removed after consuming a cocktail with liquid nitrogen. This caused her a stomach perforation, so the doctors, to save her life, had to remove it.

[7]

5. CONCLUSIONS

This research about what handling liquid nitrogen involves is important because as it seems to be a harmless gas or liquid, and sometimes it seems pretty funny to play with, either in drinks, swimming pools or food, it can cause serious injuries and even death when used in an irresponsible way.

However, when making good use of this element it can contribute to a change for the better of the economy and social progress.

REFERENCES

- [1] Asimov, Isaac (1999). 'Momentos estelares de la Ciencia'. Alianza. 842063980X
- [2] Salvat, Juan (1970). 'Diccionario Enciclopédico Salvat Universal'. Salvat. 8434532212
- [3] University of Vermont webpage. *Safety in laboratories, Cryogenics*: <http://www.uvm.edu/safety/lab/cryogens>
- [4] 'Ojo científico' webpage: 'Características del nitrógeno': <http://www.ojocientifico.com/4371/caracteristicas-del-nitrogeno>
- [5] Airproducts website: *Liquid Nitrogen*: <http://www.airproducts.com/-/media/Files/PDF/company/safetygram-7.pdf>
- [6] Nitrogen Workshop website: <http://www.nitrogenworkshop.com/>
- [7] 'El Mundo' website: 'Una joven británica pierde su estómago tras beber un cóctel con nitrógeno líquido': <http://www.elmundo.es/elmundo/2012/10/08/internacional/1349716450.html>
- [8] 'Unvision' website. 'Joven permanece en coma tras inhalar nitrógeno en "pool party"': <http://noticias.univision.com/article/1572804/2013-06-18/mexico/noticias/nueve-jovenes-mexico-resultan-intoxicados-con-nitrogeno-en-pool-party>



Sandra Faulí Perpiñá is a student from the first course of Biotechnology degree in Pablo de Olavide university, Seville.

Cough Medicine and active ingredient Guaifenesin

Carolina Sierra

Abstract— Guaifenesin is a potent antitussive and expectorant found in cough tablets. This important pharmaceutical can be synthesized through the Williamson ether synthesis.

Keywords— Cough medicine, Guaifenesin, Williamson ether synthesis, nucleophilic bimolecular substitution.



1. INTRODUCTION

Cough medicine is a medicinal drug used to treat coughing and related symptoms based on their conditions. Viral infections commonly affect the larynx, bronchi and trachea. The virus that produces the symptoms comes in various strains depending if it is a chesty cough or a dry cough (Fig. 1). The dry cough is produced by an unproductive virus, where the symptoms are commonly without congestion. The coughing can be aggressive and painful if the patient also suffers from sore throat. This is treated with simple linctus or with suppressants that reduce the cough reflex. A chesty cough on the other hand is produced due to viral bronchial congestion. A common symptom is mucus that sits on the chest and the coughing up of phlegm. This can be treated with expectorants which loosen the phlegm and clear the air ways; guaifenesin is a common ingredient for this. Most infections clear easily, but a secondary infection can occur and may cause pneumonia so it is important to be aware of symptoms worsening over time or a persistent infection over 4 weeks. In this article there will be a greater focus on the uses of cough medicine, active ingredients like guaifenesin and its synthesis, and substance abuse.



Figure 1. The common cold virus; © Sebastian Kaulitzki | Dreamstime.com.

Expectorants are medications that help bring up mucus and other materials from the lung, bronchi and trachea. Guaifenesin (Fig. 2), IUPAC name (RS)-3-(2-methoxyphenoxy)propane-1,2-diol, is a potent antitussive and expectorant found in over-the-counter (OTC)

cough tablets. Guaifenesin increases the volume and reduces the viscosity of secretions in the trachea and bronchi, stimulates the respiratory tract secretion allowing ciliary movement to carry the loosened secretion upward the pharynx, increasing efficiency of the cough reflex and facilitate removal of secretion.

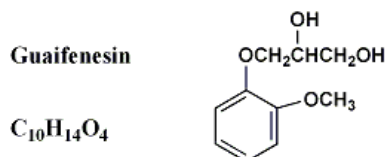


Figure 2. Molecular formula and structure of Guaifenesin.

2. SYNTHESIS OF GUAIFENESIN

Currently, 60% of medical chemicals used are extracted from nature, mostly from marine organisms. Guaifenesin can be isolated from the Guaiacum tree. Once a new compound is isolated, NMR (nuclear magnetic resonance) spectroscopy and mass spectrometry between others are used to elucidate the chemical structure. If a synthetic method can be derived to produce the compound, it can be obtained in greater amounts allowing it to be tested for antimicrobial, antibacterial, antiviral and anticancer properties. Synthesis of Guaifenesin is possible through the Williamson ether synthesis, an S_N2 nucleophilic bimolecular substitution involving 2-methoxyphenol isolated from samples of creosote or turpentine [1]. In the process a nucleophile backside attacks an unhindered sp^3 carbon which possesses a good leaving group. A new bond is formed between the nucleophile and carbon while simultaneously the bond between carbon and the leaving group is broken (Fig. 3).

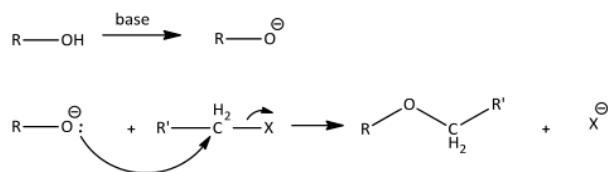


Figure 3. General mechanism of the Williamson Ether Synthesis.

The Williamson ether synthesis utilizes phenoxides and alkoxides as nucleophiles due to the highly charged oxygen atoms. This synthetic process is very important in today's world to assure the continuous production of an important pharmaceutical even or if the natural origin is no longer available or on the brink of extinction. Quality control of the product can be checked by High-Performance Liquid Chromatography [2].

3. INGREDIENTS AND ABUSES OF COUGH MEDICINE

The main ingredients of cough syrups are dextromethorphan, an antitussive (cough suppressant), which relieves cough by blocking the cough reflex system in the brain and guaifenesin, which adds expectorant properties to the formulation. The latter compound has two enantiomers, although the 50:50 mixture of enantiomers is used in both the syrup and the tablet. In fact, no studies have been done to assess the pharmacological effects and toxicity of each of the enantiomers separately. Both dextromethorphan and guaifenesin act as the active ingredients and the excess absorption of dextromethorphan is the cause of the abused side effects of hallucination. Further ingredients are the pharmacologically inactive sodium benzoate found in small amounts to preserve acidity of syrup and saccharin as sweetening agent.

Recently scientific findings have shown that treating cough symptoms with OTC cough syrup to minors under 6 can cause it to become an ineffective treatment and can cause terrible symptoms like allergy, hallucinations and nausea [3]. OTC syrups are generally safe if taken at a reasonable or recommended level, but they have side effects when consumed in large quantities such as hallucination or dissociative behaviors. The 2006 National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) states that 3.1 million persons aged 12-25 (5.3%) had misused an OTC cough and cold medication to alter the state of mind. Robitussin DM is the most misused cough syrup due to the high dextromethorphan percentage.

REFERENCES

- [1] S_N2 Reaction: The Williamson Synthesis of Guaifenesin." Lab Manual. N.p., n.d. Web.
- [2] Adwoa Adjekum and Redeat Kebede. "Analysis of De X Trome-thorphan, Guaifenesin, Benzoate and Saccharin in Cough Syrup Using High - Performance Liquid Chromatography." Journal of Analytical Chemistry 2. Concordia College, n.d. Web.
- [3] Gavura, Scott. "Science-Based Medicine." What's with the New Cough and Cold Products? N.p., n.d. Web. 15 May 2013.

Carolina Sierra studies at University of New England and completed in the course of her studies Organic Chemistry II in the spring term of 2013 at University Pablo de Olavide.

Microalgae as an option for the production of xylitol

Francisco Javier Lobo Cabrera

Abstract— The current synthesis of the sweetener xylitol involves use of high pressures and toxic chemicals. Microorganisms, especially microalgae, arise instead as a potentially economical alternative to carry out the whole process. On the other hand, biological production of xylitol needs to face its own challenges. In this article, we will explore research on this subject.

Keywords— Chloroplasts, Cultures, Microalgae, Xylitol, Yield.

Xylitol (Figure 1) is a widely-used sweetener. It is present as an additive in products related to odontology, foods and drugs. Moreover, its consumption is continuously increasing due to the high demand for sugar-free products.

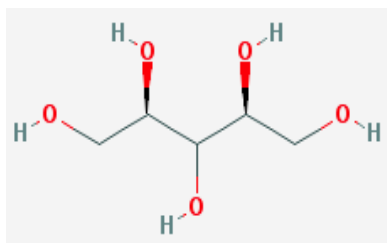


Fig. 1. Structure of xylitol

The industries involved in the creation of xylitol base their activity on the substrate xylose (Figure 2). Xylose is a sugar obtained from lignocellulosics [1] and it is transformed into xylitol through hydrogenation. The reaction of hydrogenation is expensive and has to be performed applying strict security measures. In this panorama, microorganisms have emerged as an alternative approach for the synthesis of xylitol.

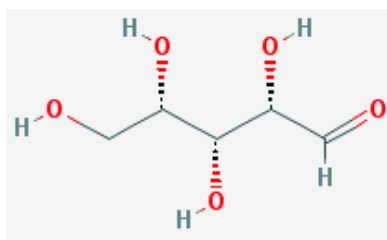


Fig. 2. Structure of xylose.

Biotechnological use of microalgae presents several advantages over that of other kinds of microorganisms. Among these advantages, microalgae stand out for being able to use CO₂ and solar light as carbon and energy sources, respectively. These properties of microalgae imply that their growth culture media cost is remarkably

low [2]. In addition, the fact that they contain chloroplasts makes it possible to arrange the expression of heterologous proteins in a much larger quantity than transformation of nuclear DNA would allow [3].

One example of microalga being studied for xylitol synthesis is *Chlamydomonas reinhardtii*. This species' chloroplasts have been shown to tolerate high production of recombinant proteins [4]. Therefore, a plausible strategy to make it produce xylitol would be to transform its chloroplast genome with a cassette containing a xylose reductase (XR) gene under the control of a strong promoter. Then the microalga would be cultured in a medium containing xylose. The XR enzyme catalyzes the conversion of xylose to xylitol, and so with this tactic the microalga would theoretically create xylitol in great quantities (Figure 3). The XR gene inserted was actually from the fungus *Neurospora crassa* because *C. reinhardtii* does not have its own XR gene.

In order to incorporate the *N. Crassa* XR gene into the chloroplast genome of *C. reinhardtii*, it was necessary to use Gun Bombardment of the plasmids containing the gene. Three different plasmids were used (atpA-XR, atpA-optXR and 16S/atpA-optXR) each of which having their own characteristics.

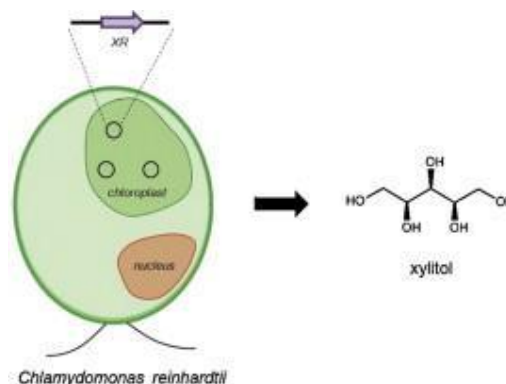


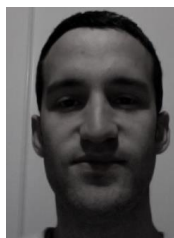
Fig. 3. Overview of the process.

Once the recombinant microalgae had been isolated, they

were cultured in a medium containing xylose and then finally harvested. At that point, they underwent lysis by sonication and their content in both the XR enzyme and xylitol was tested. The levels of the XR protein were measured by Western Blot analysis and those of xylitol's by HPLC.

The results were positive, but not spectacular. The transformant *C. reinhardtii* did synthesize the XR enzyme, which represented a maximum of 2.2% of its soluble protein content. As far as the reaction yield was concerned, at most 0.05 g of xylitol per gram of xylose were converted in the culture medium. Similar studies on xylitol production by other microorganisms such as yeast have been reported, in which the yield obtained was much bigger (0.92 g xylitol/g xylose). And so, what could it be that elicits this low yield? One possibility is that both the plasmatic and chloroplastic membranes of the microalga lack specific xylose transporters and that slows down the intake of xylose from the medium. Another explanation might be that the concentration of the NAD(P)H cofactor (which is necessary for the activity of the XR enzyme) is not high enough in *C. reinhardtii* chloroplasts [2].

The low yield explained above and also the difficulty to recover xylitol from the culture [1] are impediments to the profitable use of microalgae for industrial xylitol production. Nonetheless, technology employing microalgae continues improving and there could be major advances soon.



Francisco J. Lobo Cabrera is an undergraduate student in Biotechnology at Pablo de Olavide University. Currently he researches expression of recombinant peptides in *Pichia pastoris*.

REFERENCES

- [9] Misra S, Gupta P, Raghuwanshi S, Dutt K, Saxena R. *Comparative study on different strategies involved for xylitol purification from culture media fermented by Candida tropicalis*. Separation and Purification Technology 2011 Apr 78(3):266-273.
- [10] Pourmir A, Noor-Mohammadi S, Johannes T. *Production of xylitol by recombinant microalgae*. J Biotechnol 2013 Jun 10;165(3-4):178-83.
- [11] Wang H, Yin W, Hu Z. *Advances in chloroplast engineering* Journal of Genetics and Genomics 2009 Jul 36(7):387-398.
- [12] Xu F, Ma W, Zhu X. *Introducing pyruvate oxidase into the chloroplast of Chlamydomonas reinhardtii increases oxygen consumption and promotes hydrogen production*. Original Research Article International Journal of Hydrogen Energy 2011 Aug 36(17):10648-10654.
- [13] National Center for Biotechnology Information. PubChem (xylitol and xylose structures),

¿Qué es un disolvente verde? Un marco global para la evaluación ambiental de disolventes

M. Ángeles Blasco Silva

Resumen— Los disolventes son protagonistas en los procesos de la industria química, y un mal uso de ellos puede conllevar importantes problemas de salud y de seguridad. La idea de “disolventes verdes” tiene la finalidad de reducir el impacto ambiental que resulta de la utilización de disolventes en la producción química.

Palabras Claves— Análisis del Ciclo de Vida (ACV), Disolvente verde, Software EHS.

1. INTRODUCCIÓN

Los disolventes verdes tienen como finalidad minimizar el impacto ambiental derivado de la utilización de disolventes en la producción química [1].

Hoy en día, los disolventes se utilizan en grandes cantidades en la industria química-farmacéutica. Por lo tanto, se plantea la cuestión de cómo medir “lo verde” de un disolvente. Se propone un marco para la evaluación de los disolventes que abarca como principales aspectos la minimización del impacto ambiental, así como de los riesgos de salud y seguridad que provoca su uso en la industria química.

Este marco comprende la aplicación de dos métodos de evaluación ambiental con diferentes alcances, ya que es una herramienta útil para la selección de disolventes verdes o mezclas de disolventes menos perjudiciales para el medio ambiente.

Existe una extensa diversidad de disolventes que se usan en el sector industrial, desde los disolventes convencionales hasta los disolventes neotéricos [2].

2. MÉTODOS

2.1. Métodos propuestos para la evaluación de disolventes

El marco propuesto para llevar a cabo la evaluación de ciertos disolventes industriales consiste en tres métodos o seguimientos cuya finalidad es la misma en los tres casos, la de cuantificar y estudiar la repercusión que presenta estos disolventes en el entorno:

- (1) Evaluación del disolvente o mezcla de disolvente utilizando la herramienta de EHS.
- (2) Evaluación del ciclo de vida (ACV), utilizando la herramienta Ecosolvent.
- (3) La combinación de los dos resultados ambientales

con el fin de evaluar el riesgo potencial mediante la perspectiva del ciclo de vida.

2.2. Evaluación del marco propuesto

El método de EHS consiste en la identificación de los potenciales peligrosos de las propias sustancias. El uso de disolventes en la industria química está relacionado con una serie de riesgos inherentes a las propiedades del disolvente. Por ejemplo, los disolventes orgánicos pueden ser inflamables, explosivos, tóxicos y muy persistentes. El método de evaluación de EHS se caracteriza por ser un método de cribado que identifica posibles peligros de las sustancias químicas en las primeras fases del diseño del proceso químico. Este método depende en gran medida de la disponibilidad de los datos de las propiedades, como la toxicidad, propiedades ambientales y aspectos físicos y químicos de seguridad de las sustancias que deben evaluarse. En el método simplificado de EHS, evalúa sustancias en nueve categorías diferentes de los efectos que pueden ocasionar: potencial fuga, incendio, explosión y reacciones químicas, descomposición, aguda toxicidad, irritación y toxicidad crónica, persistencia, riesgos en el aire y el agua [3]. Para cada categoría de los efectos, un índice entre cero y uno se calcula, lo que resulta en una puntuación global entre cero y nueve para cada producto químico.

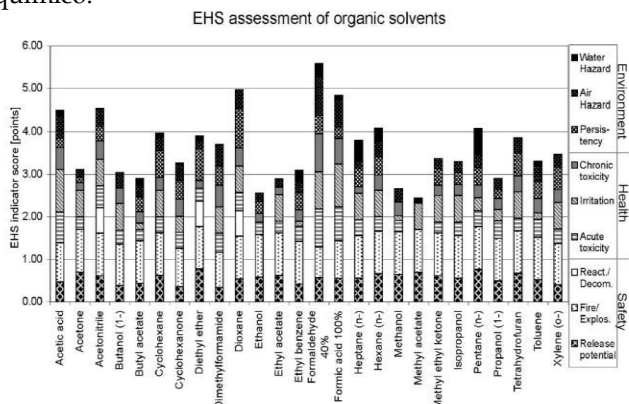
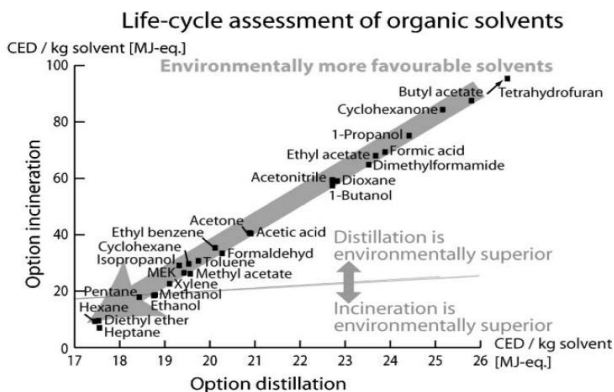
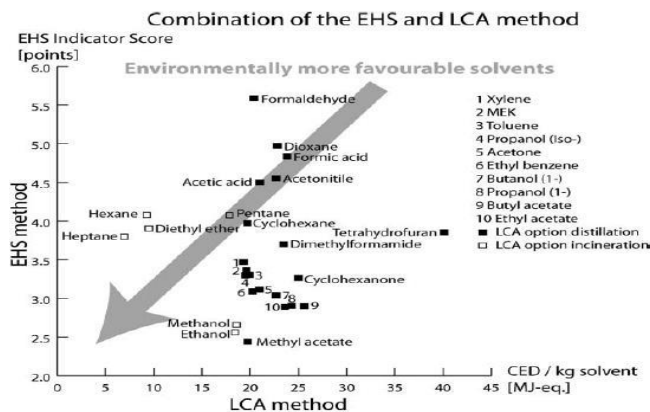


Fig. 1. Evaluación de disolventes orgánicos con EHS.

El método de análisis del ciclo de vida (ACV) cuantifica las emisiones y el uso de los recursos durante el ciclo de vida completo de un disolvente, es decir, desde que el disolvente es generado hasta el final de vida de ese producto, ya sea por destrucción o reciclaje del mismo. El uso de disolventes en la industria química está asociado a numerosos impactos ambientales indirectos; por ello, el objetivo es cuantificar esos impactos y los efectos que provocan al medio. Para calcular el impacto ambiental de un disolvente específico o una mezcla de disolventes, se hace uso de la herramienta de software Ecosolvent, que combina inventarios de ciclos de vida de la producción petroquímica de 45 disolventes orgánicos y de sus tratamientos, ya sea usando procesos de destilación o en peligrosos procesos de incineración de plantas de residuos [3].



3. APLICACIÓN DEL MARCO DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS DE DISOLVENTES

Las nuevas tecnologías de los disolventes muestran ventajas ambientales frente a los disolventes convencionales. Por ejemplo, baja presión de vapor (líquidos iónicos), CO₂ neutralidad (CO₂ supercrítico) [3]. Sin embargo, con el fin de evaluar la forma en que estas tecnologías verdes son disolventes, se deben considerar más aspectos, como los impactos ambientales derivados de la producción industrial, el reciclado y los procesos de eliminación, así como las propias características de EHS. Para tal valoración ambiental integral, los resultados de una evaluación del ciclo de vida se puede combinar con indicadores de EHS en la misma manera como se presenta en este marco. Las herramientas que se presentan tanto EHS como Ecosolvente se emplean para cuantificar y detectar los focos que causan un impacto ambiental.

La combinación de ambos métodos tiene la finalidad de evaluar el riesgo potencial mediante la perspectiva del ciclo de vida. Esta combinación conduce a una situación de Pareto, es decir, por una parte determinados compuestos como el metanol, etanol, o acetato de metilo se estudian a partir del método EHS, y otros compuestos como el hexano, heptano o éter dietílico son estudiados por la evaluación del ciclo de vida. Tras esta combinación de métodos, se llega a conocer cuáles son los disolventes más o menos recomendables desde el punto de vista medioambiental. Como puede verse en la Figura 3, el dioxano, acetonitrilo, ácidos, formaldehído, y tetrahydrofurano son disolventes dañinos para el medio ambiente. También, el pentano, ciclohexano, dimetilformamida, y ciclohexanona muestran un impacto ambiental negativo muy significativo en comparación a otros disolventes.

En el caso que se ha empleado la combinación de ambos métodos, se usa la incineración. Como se observa en la Figura 4, se revela que la mezcla de metanol-etanol no es recomendable desde un punto de vista medioambiental.

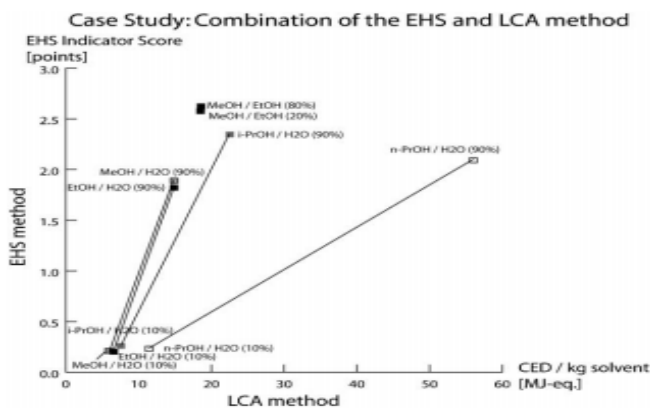


Fig.4. Combinación de los métodos EHS y LCA en el caso de estudio.

Hasta ahora, en disolventes orgánicos se han empleado tecnologías de tratamiento de disolventes, tales como la destilación o la incineración de residuos peligrosos. En cuanto a las nuevas tecnologías de los disolventes, actualmente hay una importante falta de datos. Pero, por ejemplo, los primeros resultados en la investigación de los líquidos iónicos muestran que la producción de un alquilimidazolio es muy intensiva en energía, por lo menos a escala de laboratorio (aprox. 1.000 MJ-eq. por kg de Cloruro de 1-alquil-3-metilimidazolio) [3]. Además, se ha comprobado que líquidos iónicos con cationes imidazolio se someten a pobres niveles de biodegradación y los datos toxicológicos adicionales son necesarios, ya que casi no hay información sobre la carcinogenicidad, genotoxicidad o efectos teratológicos que pueden llegar a causar. Por ello, es necesaria una evaluación de las nuevas tecnologías de los disolventes para obtener conclusiones y resultados fiables sobre su uso y manejo en el sector industrial.



M. Ángeles blasco Silva actualmente está cursando cuarto de grado de Ciencias Ambientales en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).

5. CONCLUSIONES

La aplicación de estos métodos de evaluación concluye la necesidad de sustituir los procesos con disolventes convencionales por la química verde. Por ello, se está investigando sobre nuevos procesos que permitan el uso de disolventes medioambientalmente más sostenibles. Aunque, una de las causas fundamentales por las que estos procesos no se llevan a cabo es sin duda, el elevado coste que les supone a las distintas industrias invertir en la implementación y adaptación de nuevos procesos más respetuosos con el medio ambiente, ya sea para eliminar los disolventes convencionales o bien para incrementar el protagonismo de los disolventes verdes en estos procesos. El método de EHS se centra en los riesgos inherentes a los disolventes, mientras que el método de análisis del ciclo de vida (ACV) cuantifica el uso de la energía que se relaciona con la producción y purificación de disolventes. Por ello, se debe enfatizar en la combinación de ambos métodos.

El marco propuesto en este trabajo permite evaluar y estudiar las emisiones procedentes del uso de los disolventes en la industria química, que contaminan el medio ambiente.

REFERENCIAS

- [1] <http://practicauno.blogspot.com.es/2009/04/solventesverdes.html> (Enlace Web)
- [2] http://es.wikibooks.org/wiki/Disolventes_en_la_Industria_Qu%C3%ADmica/Utilidad_de_los_disolventes (Enlace Web)
- [3] Christian Capello, Ulrich Fischery y Konrad Hungerbuhler. "What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessmet of solvents"

Química verde: cambios y oportunidades

M.^a Ángeles Cenizo Salvago

Resumen—Este artículo muestra las oportunidades que brindan las tecnologías limpias y la química verde en la industria química. Además, pretende concienciar sobre la importancia de ciertas áreas de la química, que deben desarrollarse como herramienta para lograr la protección del medio ambiente y la mejora de la calidad de vida.

Palabras Claves— Oxidaciones parciales, química verde, reacciones de ácidos catalíticos, residuos, síntesis ideal.

1. INTRODUCCIÓN

Química verde se define como la química que engloba métodos fundamentales e innovadores para prevenir la contaminación a través de la reducción o eliminación de sustancias peligrosas [1]. Desde la Universidad de York, centro de investigación líder en el mundo de la química verde, el profesor Clark revisó los cambios que supondría la aplicación de la química verde en la industria [2,3].

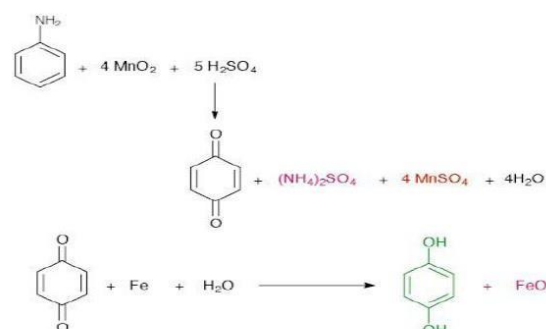
Los productos químicos y la química en general son percibidos por muchos como los responsables de algunos de los problemas medioambientales y de salud. Este prejuicio se debe a que la fabricación de muchos de estos productos químicos conduce a grandes cantidades de residuos, muchos de ellos peligrosos. Sin embargo, la realidad es que la química puede ser una herramienta para mejorar nuestra calidad de vida y proteger el medio ambiente. La aplicación de la química verde puede ser una oportunidad para descubrir y aplicar un nuevo tipo de química, así como para mejorar la economía de fabricación de los productos químicos y la imagen de la industria química. El gran objetivo es lograr la unión del éxito económico de la industria química con una mejora en el desempeño ambiental.

Para conseguir este objetivo, la industria debe ir encaminada a lograr una síntesis ideal; es decir, una síntesis química no contaminante.

2. QUÍMICA VERDE EN LA PRÁCTICA

Un conocido ejemplo de la aplicación de la química verde en la industria es la ruta de la hidroquinona, que es un intermediario muy usado en la fabricación de materiales poliméricos.

La ruta clásica de la hidroquinona se caracteriza por una baja eficiencia atómica y por la producción de enormes cantidades de residuos. Para la obtención de un mol de hidroquinona se generan como subproductos un mol de sulfato de amonio, un mol de óxido de hierro (II) y además, cuatro moles de sulfato de manganeso, que es un residuo peligroso (Figura 1).



Overall the chemistry involved can be represented as:

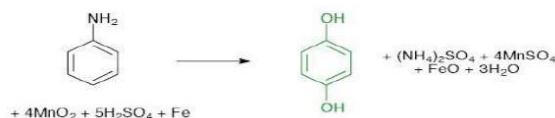


Fig. 1. Ruta clásica de la hidroquinona.

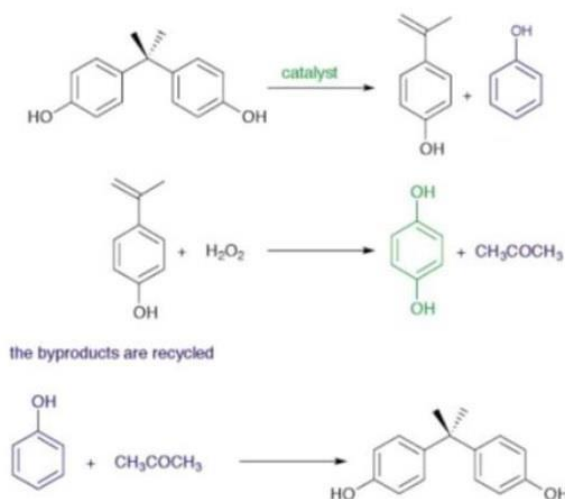


Fig. 2. Nueva ruta de la hidroquinona.

residuo en forma de acetona, que es de baja toxicidad [4] (Figura 2).

3. IMPORTANTES ÁREAS DE LA QUÍMICA

3.1. Reacciones de ácidos catalíticos

Los ácidos catalíticos son muy usados en todos los sectores de la industria química y farmacéutica, aunque en el sector en el que son más empleados es en la industria petroquímica. En general, los procesos en los que intervienen estos ácidos se generan considerablemente más residuos que productos.

Los ácidos catalíticos más usados son los ácidos fuertes Bronsted (sobre todo ácido sulfúrico y ácido fluorhídrico) y los ácidos solubles Lewis (sobre todo tricloruro de aluminio y trifluoruro de boro).

Las principales ventajas de estos ácidos es que son baratos, accesibles y activos. Mientras que las principales desventajas son que son difíciles de separar de los productos orgánicos y que en los procesos en los que intervienen se generan grandes cantidades de residuos peligrosos.

Por ello, uno de los objetivos es el uso de nuevos ácidos más aceptables desde el punto de vista ambiental. Como son el caso de ácidos sólidos (zeolitas, arcillas), óxidos de metales mezclados, materiales compuestos orgánicos-inorgánicos, polímeros funcionalizados y líquidos iónicos.

3.2. Oxidaciones parciales

Las oxidaciones parciales de moléculas orgánicas (sobre todo hidrocarburos) son ampliamente utilizadas en la industria química, como las farmacéuticas, agroquímicas y en la fabricación de monómeros. Los métodos de fabricación más empleados en esta área de la química están basados en sistemas de ácido-bromuro de cobalto-acético, cuyos inconvenientes son su naturaleza corrosiva y los grandes volúmenes de reacción. Además, se suelen emplear como reactivos peróxidos, que son peligrosos, y metales como agentes oxidantes, como cromo (VI) y manganeso (VII), lo que genera grandes cantidades de residuos metálicos tóxicos. Por ello, es necesaria la mejora de los sistemas de reacción catalíticos de las oxidaciones parciales.

En el típico proceso de oxidación parcial basado en cromo (VI) estequiométrico se introduce en el reactor una fuente de cromo (VI), ácido, solventes orgánicos y el sustrato orgánico (Figura 3).



Fig. 3. Típico proceso de oxidación parcial.

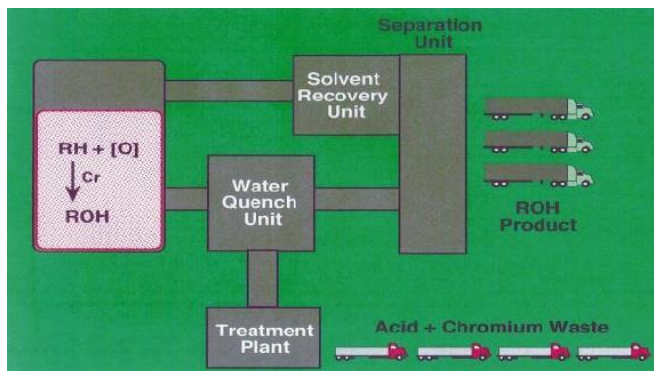


Fig. 4. Elaboración y recuperación del producto en una oxidación parcial típica.

La mezcla debe ser refrigerada con agua para así liberar el producto y la gran cantidad de residuos de ácidos y cromo. Además, la combinación de metal tóxico, ácido y residuos orgánicos representa una gran dificultad, ya que éstos deben ser tratados antes de ser eliminados. En definitiva, este proceso genera más cantidad de residuos que de productos (Figura 4).

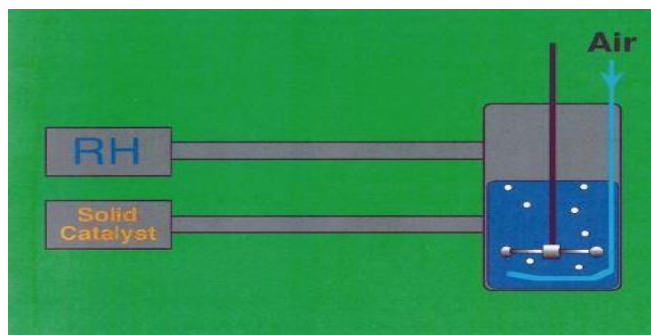


Fig. 5. Oxidación parcial ideal.

Sin embargo, el proceso de oxidación parcial ideal consiste en introducir en el reactor solo el sustrato orgánico, aire y un catalizador selectivo y activo. El aire es la fuente de oxígeno más aceptable ambientalmente, ya que sólo se obtendrá nitrógeno como residuo (Figura 5).

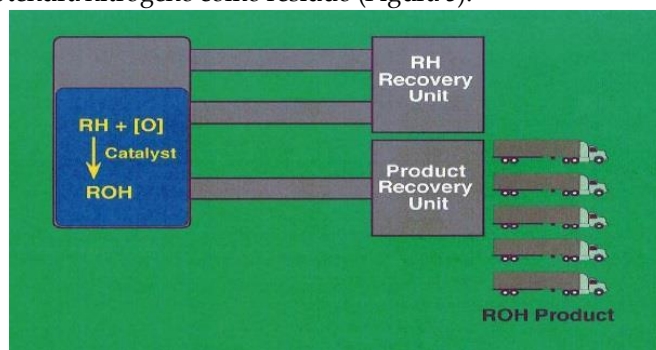


Fig. 6. Elaboración y recuperación del producto en una oxidación parcial ideal.

En este caso, si el catalizador se puede retener en el reactor de alguna forma entonces, tan sólo habría que recuperar el producto y reciclar el sustrato que haya quedado sin reaccionar (Figura 6).

4. CONCLUSIONES

El impulso hacia una tecnología limpia y la aplicación de la química verde en la industria es algo muy difícil de conseguir a corto plazo. Para lograr esta meta, son imprescindibles la mejora y el desarrollo de procesos y productos innovadores para la industria química, energética, alimentaria, farmacéutica, entre otras. Además, el éxito de las empresas e industrias se basará en gran parte en su capacidad para explotar una imagen de tecnologías verdes y limpias.

Con el fin de conseguir este objetivo en el futuro, son muy importantes la educación, la formación y la investigación en este campo. Además, es necesaria una estrecha colaboración de la química verde con la industria para ofrecer soluciones que sean más rentables y con menos desechos perjudiciales para el medio ambiente y la salud de las personas.

REFERENCIAS

- [1] US Environmental Protection Agency, EPA
- [2] Green Chemistry: challenges and opportunities, James H. Clark, Department of Chemistry, University of York, UK 1998.
- [3] Web del departamento de química de la Universidad de York: <http://www.york.ac.uk/chemistry/research/green/>
- [4] Web de una ficha de datos de seguridad de la acetona: <http://www.dideval.com/pdf/seguridad/ACETONA.pdf>



M.ª Ángeles Cenizo Salvago, estudiante de cuarto curso de Grado en Ciencias Ambientales en la Universidad Pablo de Olavide, Sevi-lla.

Síntesis libres de disolventes haciendo uso de microondas y reactivos de apoyo

Sonia Arévalo Rey

Resumen— Los recientes descubrimientos realizados en esta materia, constituyen una revolución para el contexto verde en el que se engloban. La base de este método es el uso de microondas en conjunto con reactivos de apoyo, que no son más que catalizadores de origen mineral, por las cuales se evita el uso de disolventes en reacciones, que por lo general serían indispensables para que pudieran llevarse a cabo. Las características más destacadas de los protocolos en dichas reacciones de alto rendimiento son: las mejoradas velocidades de reacción, un incremento de la selectividad y la facilidad de manipulación a la hora de realizar el procedimiento experimental. Como nombramos con anterioridad, el uso de óxidos minerales reciclables o reactivos de apoyo son necesarios; algunos de los más utilizados experimentalmente pueden ser: Fe (NO₃)₃(Clayfen), Cu (NO₃)₂ (Claycop), NH₄NO₃ (Clayan), NH₂OH, PhI(OAc)₂ -alúmina, NaIO₄-sílice, CrO₃ -alúmina, MnO₂-sílice, NaBH₄, etc. Dichos reactivos son los destacados para llevar a cabo las reacciones de desprotección, condensación, ciclación, oxidación, reducción, reordenamiento y síntesis de compuestos heterocíclicos a partir de intermedios generados *in situ*.

Palabras Claves— Desprotección, Condensación, Oxidación, Reducción, Selectividad.



1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones orgánicas heterogéneas han demostrado ser enormemente útiles para la química en el laboratorio, así como en el contexto industrial. Estas reacciones se llevan a cabo gracias a reactivos inmovilizados en soportes sólidos porosos en conjunto con microondas (MW) y tienen ventajas sobre la solución convencional, donde se realizan reacciones de fase debido a una buena dispersión que activa sitios reactivos, y en la que existe una alta selectividad asociada que facilita la manipulación experimentalmente.

El descubrimiento que tuvo un gran impacto en este tipo de reacciones, es el uso de irradiación con microondas para mejorar la cinética de dichas reacciones orgánicas junto con el uso de reactivos de apoyo tales como: Fe (NO₃)₃ (Clayfen), Cu (NO₃)₂ (Claycop), NH₄NO₃ (Clayan), NH₂OH, PhI(OAc)₂ -alúmina, NaIO₄-sílice, CrO₃ -alúmina, MnO₂-sílice, NaBH₄, entre otros. La creación de esta técnica radica en la necesidad de prescindir de disolventes, que por lo general generan pérdidas, las cuales producen la contaminación. Por el contrario el reactivo de apoyo inorgánico o catalizador generalmente pueden ser recuperados con un alto rendimiento, por lo que tanto económicamente como ecológicamente conviene, y se someten a reacciones fáciles de proporcionar altos rendimientos de productos puros reduciendo así al mínimo el uso de disolventes orgánicos.

Las reacciones de microondas implican una absorción selectiva de energía por la polaridad de las moléculas, ya que las no polares son inertes a la pérdida dieléctrica de MW.

Los experimentos iniciales se centraron en el uso de disolventes altamente dieléctricos tales como sulfóxido de

dimetilo (DMSO) y dimetilformamida (DMF). La notable mejora de las tasas en estas reacciones, se cree que es debido a que los disolventes polares alcanzan altas temperaturas en poco tiempo. Sin embargo, el desarrollo de altas presiones y el uso de grandes tanques de teflón sellados, pueden considerarse como alguna de las limitaciones en estas técnicas.

Los experimentos en los que se centra el artículo son bastante recientes, teniendo en cuenta que hace poco más de una década que se escribió. En las reacciones que se describirán en apartados siguientes, los compuestos orgánicos se adsorben en la superficie de los óxidos inorgánicos, tales como la alúmina o la sílice, que ayudan a absorber las microondas mientras que el soporte sólido no las absorbe y/o restringe su transmisión.

La temperatura global en dichas reacciones es relativamente baja aunque durante la irradiación de MW se pueden alcanzar temperaturas bastante más elevadas.

En definitiva, cabe resaltar que las reacciones asistidas con MW, ofrecen la oportunidad de trabajar con recipientes abiertos evitando así el riesgo de accidentes que va ligado a las altas presiones, y mejorando también la comodidad a la hora de trabajar con ellas.

2. REACCIONES LIBRES DE DISOLVENTES ACELERADAS CON MICROONDAS

Es evidente que este enfoque afecta en gran parte, y por supuesto, positivamente, a la industria química, un sector bastante importante en el desarrollo de la economía de cualquier entorno. Son numerosas las reacciones que pueden llevarse a cabo gracias a los protocolos generados a partir del procedimiento experimental, que en este artículo que se comenta, aconteció. Algunas de las reacciones viables mediante dichos protocolos son las de: **protec-**

ción/desprotección, condensación, oxidación, reducción, transposición y síntesis de compuestos heterocíclicos sobre soportes sólidos inorgánicos. Lo que procederemos a exponer será un pequeño resumen con nociones básicas para cada tipo de reacción y una breve descripción de cómo se llevan a cabo. No sólo se expone la síntesis o formación de productos finales, sino también de **intermediarios**, tales como, **enonas, iminas, enaminas, nitroalquenos, y compuestos heterociclos de azufre oxidado.** Casi en su totalidad, las reacciones descritas en el artículo y resumidas aquí, se llevan a cabo en recipientes de vidrio abierto (tubos de ensayo, probetas graduadas y matraces de fondo redondo) usando reactivos netos en hornos de MW sin modificar o un microondas centrado en un foco que funciona a 2450 MHz. En numerosos casos, se han realizado comparaciones realizando las mismas reacciones, con la misma temperatura, pero con la diferencia de que se hallan sumergidas en un baño de aceite.

El uso de disolvente, al igual que los problemas que del uso derivan, se ven minimizados y la recuperación de estos catalizadores se explica brevemente en los siguientes apartados. Los procedimientos son bastante simples; únicamente implican: la mezcla de reactivos ordenadas con el catalizador / promotor, o en su defecto la adsorción en minerales de apoyo.

2.1. Reacciones de protección/desprotección

Son parte importante de manipulaciones orgánicas, tales como la preparación de monómeros, productos químicos y precursores para la industria farmacéutica, ámbitos que implican a menudo, el uso de reactivos básicos y peligrosos, ácidos corrosivos y metales tóxicos.

Las **reacciones de N-Alquilación** son un buen ejemplo para explicar la técnica del microondas en este tipo de reacciones. En esta reacción se incluyen también reactivos de transferencia de fase como son el **tetrabutilamonio** que se somete a las radiaciones de MW. Las más importantes nombradas en el artículo son las de **N-alkilación de ftalimidas** o las de su sal de potasio en presenciado de carbonato potásico. Este descubrimiento se ha aplicado también a una variedad de sistemas heterocíclicos, como es el caso del carbazol, haciendo uso también de K_2CO_3/KOH . Los tiempos son muy reducidos (de 4 a 10 min) y el rendimiento de la reacción varía del 49-95%; aunque es un rango bastante amplio, los rendimientos que se pueden alcanzar son muy altos.

Otras reacciones que se exponen son las siguientes:

- **La formación de acetales y dioxolano.**
- **La escisión de diacetatos aldehído.**
- **Desbenzilación de ésteres carboxílicos.**
- **La escisión selectiva de grupo N - terc - butoxi-carbonilo.**
- **Reacciones de desililación.**
- **Reacciones de desacilación.**
- **Reacción de dethioacetalización.**
- **Reacciones de desoximación.**
- **La escisión de semicarbazonas y fenilhidrazonas.**

- **Dethiocarbonilación.**

2.2. Reacciones de oxidación: oxidación de alcoholes y sulfuros

El uso de reactivos en base metálica es bastante común en la síntesis orgánica, con sus problemas asociados. Aunque son de gran utilidad en la transformación oxidativa, su eficacia se ve comprometida debido a la toxicidad inherente de los mismos, seguido de una difícil preparación, y del peligro potencial por explosión. El manejo de sus complejos produce también dificultades, en cuanto al aislamiento del producto y la eliminación de residuos. La utilización de reactivos metálicos en soportes sólidos ha conseguido evitar algunos de estos problemas y ha proporcionado una alternativa atractiva para la síntesis orgánica debido a la selectividad y la facilidad de manipulación asociada, además de que se evita la lixiviación del compuesto gracias a la inmovilización de dichos metales.

Las reacciones con **dióxido de manganeso-silica activado**, son una buena elección para explicar esta aplicación en reacciones de oxidación. Esta reacción tiene un alto rendimiento (del 67 al 96%) para alcanzar compuestos de carbonilo. Para alcanzar estos compuestos de carbonilo se utilizan alcoholes de benzilo haciendo uso de 35% de MnO_2 -silica, y aplicando radiaciones de microondas. Para alcanzar estos reactivos sólo son necesarios segundos (de 20 a 60 s).

Otras reacciones que se trabajan son las siguientes:

- **La oxidación selectiva y sin disolventes con clayfen.**
- **Peróxido Claycop-hidrógeno.**
- **Trióxido de cromo-alúmina.**
- **Oxidantes no metálicos-yodobenceno de acteta-to-alúmina.**
- **Sulfato de cobre-aluminio o Oxone®-aluminio húmedo.**
- **Peryodato de sodio en sílice-oxidación de sulfuros a sulfoxidos y sulfonas.**
- **Diacetato de yodobenceno-alúmina.**
- **La oxidación de enaminas.**
- **La oxidación de arenos con permanganato**

2.3. Reacciones de condensación.

Procesos que comúnmente necesitarían del uso de compuesto aromáticos, de los cuales es conocida su toxicidad, para realizar la eliminación azeotrópica del agua, en el caso de la **síntesis de iminas, enaminas y nitroalquenos**, puede realizarse utilizando simplemente la técnica de microondas y el reactivo de apoyo Envirocat reagent EPZG®.

En el caso de la **"Condensación de Knoevenagel"** **síntesis de cumarina**, nos encontramos con la misma solución. Mediante la síntesis de intermediarios como 5-nitrofurfurylidina, obtenidos a partir de la condensación de 5-nitrofurfuraldehído. Mediante esta técnica de condensación alcanzaron a sintetizarse piperidinas, para alcanzar la síntesis de cumarinas.

2.4. Reacciones de reducción

En casos como la **reducción de compuestos de carbonilo a alcoholes**, se utilizaban borohidruros y quetonas, que al mezclarlas con disolventes las reacciones eran demasiado largas, y tomaban alrededor de 5 días. Es por ello que la reducción de aldehídos y quetonas es más rápida si utilizamos alumina como reactivo de soporte y microondas.

Otras reacciones que se comentan en el artículo son:

- **La alquilación reductora de aminas.**
- **La reducción de compuestos de carbonilo con alcóxidos de aluminio.**

2.5. Reacciones de transposición

La transposición **pinacol – pinacolona**, también es posible realizarla con dicha técnica. El proceso consiste en La irradiación de las gemas-dioles con el reactivo de apoyo aluminio 3-montmorillonita K-10, que propician la transposición con unos rendimientos del 98-99%. La reacción toma alrededor de 15 minutos, lo que es relativamente poco tiempo.

Otra reacción que fue comentada es la de la **transposición de Beckmann**.

2.6. Síntesis de compuestos heterocíclicos.

La síntesis de **Aziridinas** con microondas en condiciones "secas" es especialmente remarcable. Con ella se consigue prescindir de la reacción predominante; la adición de Michael. Los resultados son comparados con el clásico calentamiento bajo las mismas condiciones.

Otras reacciones que se explican en dicho artículo son:

- **Síntesis de benzimidazoles.**
- **Síntesis de Isoflav-3-enos.**
- **Heterociclos de nitrógeno.**
- **Síntesis de 2-oxazolininas.**
- **Síntesis de tiazoles sustituidos.**
- **Síntesis de 2 – aroylbenzofuranos.**
- **Síntesis de Flavonas.**
- **Síntesis de 2 -aril-1, 2, 3, 4-tetrahidro- 4 -quinolonas.**

2.7. Otras reacciones

Entre las cuales cabe destacar la **transformación de aldehídos aromáticos a nitrilos**. Aunque en la mayoría de los casos la aldoxima, un intermediario, es preparada y deshidratada con numerosos reactivos, lo que necesita de un largo periodo de tiempo aún utilizando un sólo recipiente, y haciendo uso de la técnica convencional. En el caso del microondas, haciendo uso de hidroxilamina en K10, ha sido posible realizar la misma reacción con un único paso. Los aldehídos se convirtieron rápidamente con un rendimiento del 89-95% con clorohidrato de hidroxilamina en ausencia de disolventes. El rendimiento en lo que a la obtención de nitrilos se refiere, tiene el mismo porcentaje de rendimiento que anteriormente se señala.

Otras reacciones que se llevan a cabo son:

- **La conversión de aldehídos a alcoholes en estado sólido (Reacción de canizzaro).**

- **Nitración de la cadena lateral de estirenos-preparación de -nitroestirenos.**
- **Acoplamiento oxidativo de B- naftoles.**
- **Isomerización de eugenol.**
- **Síntesis y la isomerización de octylthiocyanato.**
- **Metilación de 3,4- dihidroxibenzaldehído.**
- **Síntesis de compuestos radiomarcados de intercambio.**

3. CONCLUSIONES

Como se demuestra en el desarrollo del artículo este enfoque abre numerosas puertas a la realización de reacciones químicas orgánicas selectivas, pudiendo transformar así grupos funcionales de manera más eficiente, usando una variedad de reactivos de apoyo en óxidos minerales. El propio autor del artículo realizó las reacciones utilizando un microondas convencional, del que se puede encontrar en cualquier casa, lo que demuestra lo práctico y asequible que resulta este proceso a escala de laboratorio. Algunos trabajos recientes no señalan las ventajas de la utilización de sistemas monomodo con ondas electromagnéticas focalizadas (Prolabo), donde no sólo es posible el control mejorado de la temperatura o la potencia, sino que pueden realizarse a escala relativamente grande (1L), y que permiten una operación continua de las mismas. Las principales aplicaciones en lo industrial se refieren a la preparación de cianuro de hidrógeno, a una planta de cloración, al secado de polvos farmacéuticos y a la pasteurización de productos alimenticios. Son claras las ventajas de estos protocolos, ya que se elimina la necesidad de utilizar disolventes orgánicos, contaminantes bastante peligrosos, desde la fuente, que es la producción, por lo que se prevé antes que corregir. Aunque no ha sido completamente contrastado, las mejoras de la velocidad de reacción logradas pueden ser atribuibles a efectos no térmicos. La síntesis quimio- regio- o estereoselectiva debería llamar la atención de equipos químicos para darle la importancia que se merece a esta técnica e invertir tiempo y capital en diseñar reactores con microondas más grandes y poder explotar por completo el potencial de esta técnica tan versátil de la química verde.

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a Sofia Calero y Juan Antonio Anta, profesores de la asignatura optativa Química Verde, que he tenido el placer de disfrutar durante este semestre, y que han hecho de esta asignatura una de las más gratificantes de este periodo.

REFERENCIAS

- [1] Rajender S. Varma, "Solvent-free organic syntheses", Sam Houston State University, 1998.
- [2] R. S. Varma and R. Dahiya, Synlett, 1997, 1245.
- [3] A. Saoudi, J. Hamelin and H. Benhaoua, J. Chem. Res. (S), 1996, 492.
- [4] M. Miller and G. Loudon, J. Org. Chem., 1975, 40, 126.
- [5] D. Villemin, M. Lalaoui and A. B. Alloum, Chem. Ind. (Lon-

don), 1991, 176.

[6] R. S. Varma and K. P. Naicker, *Molecules Online*, 1998, 2, 94.



Sonia Arévalo Rey. Actualmente cursando Grado en Ciencias Ambientales en la universidad Pablo de Olavide.

DRX y su aplicación en el estudio de elementos del Patrimonio Histórico

Julia Benítez Jiménez

Resumen— Los rayos x cuentan, entre sus aplicaciones más conocidas, con las relacionadas con la Medicina, como radiografías, tomografías, etc., pero también puede aplicarse en otras áreas, como puede ser el estudio del Patrimonio Histórico, mediante diversas técnicas. Una de ellas es la Difracción de Rayos X o DRX, una técnica que ofrece información sobre las fases cristalinas presentes en las obras objeto de estudio, que ayuda a caracterizar los materiales constitutivos de las mismas, y determinar así, el estado de conservación de éstas.

Palabras Claves— Análisis, Difracción, Patrimonio, Rayos x, Técnica.

1. INTRODUCCIÓN

En 1895, el científico alemán Röntgen [1], descubrió un tipo de radiación desconocida hasta la fecha, que era capaz de penetrar en los cuerpos opacos. Acababa de descubrir los rayos x.

Estos rayos son un tipo de radiación electromagnética, con una naturaleza similar a la de la luz, si bien se caracteriza por tener una longitud de onda entre 10 y 0.1nm, y que en el espectro electromagnético se encuentra entre la radiación UV y los rayos gamma.

En cuanto a sus aplicaciones, las más conocidas están relacionadas con la Medicina, aunque a día de hoy su utilización está muy extendida, abarcando campos muy variados.

En el caso del Patrimonio Histórico, existen diversas técnicas que utilizan rayos x para realizar estudios científico - técnicos en obras de interés histórico. Una de ellas y en la que profundizaremos a continuación, es la Difracción de Rayos x o DRX.

2. FUNDAMENTOS

La difracción es un fenómeno característico de todas las ondas, consistente en la dispersión de éstas al interactuar con un objeto ordenado. Cuando un haz de rayos x incide sobre una muestra, éste es dispersado, formando un patrón de difracción específico relacionado con la estructura interna de la muestra [2].

La difracción de rayos x (DRX) permite saber cuáles son los minerales que componen una pieza. En concreto, proporciona información sobre aquellos materiales que son cristalinos, es decir, que tienen una estructura ordenada en el espacio.

La técnica se basa en la Ley de Bragg, que mide la interferencia de ondas al focalizar un haz de rayos x sobre una muestra. Para que la interferencia sea positiva, es necesario que la distancia que recorran las ondas, sea un número de veces de longitud de onda, y esto es lo que se conoce como Ley de Bragg.

$$n\lambda = 2d_{hkl}\sin\theta \quad (1)$$

Conociendo la longitud de onda (λ) y el ángulo de difracción (θ), se puede obtener el espaciado interplanar (d_{hkl}) y a partir de él, conocer los minerales presentes en la pieza que se está estudiando [3].

3. MÉTODOS DE TRABAJO

3.1. Método de Polvo

La muestra se encuentra pulverizada y contiene cristales al azar que abarcan todas las orientaciones del espacio, de esta forma algunos de los ángulos de orientación satisfarán la igualdad de Bragg, y se producirá la difracción. La detección (Figura 1) se realiza mediante el método de Debye - Scherrer (fotográficamente) o con un Difractómetro automático de polvo (paper).

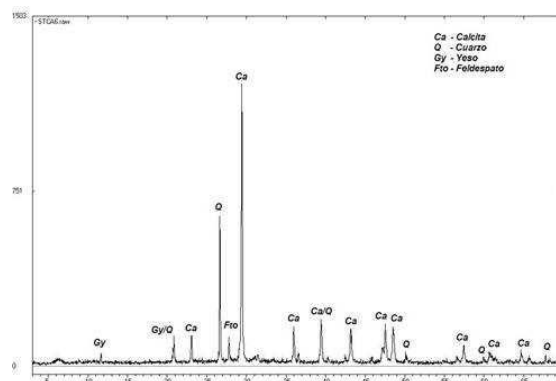


Fig. 1. Difractograma.

3.2. Método Monocristal.

Permite el análisis directo de la superficie de la muestra en distintos puntos, proporcionando información sobre la composición mineralógica de la misma. Está basado en el uso de colimadores, cuya función es reducir el tamaño del haz de rayos x que incide sobre la muestra.

Es una técnica no destructiva cuya información complementa la de otras técnicas analíticas, y muy importante a la hora de valorar el estado de conservación de una obra de arte.

3. APLICACIONES EN EL ESTUDIO DE DISTINTOS ELEMENTOS DEL PATRIMONIO HISTÓRICO

3.1. Cabeza de Divinidad Femenina

De acuerdo a los estudios de Bouza et al. (2009), esta pieza escultórica (Figura 2) fue hallada durante unos trabajos arqueológicos realizados en Santiponce, (Sevilla). La cabeza de mármol blanco tiene medidas de 45cm x 35cm x 35cm y presenta un ennegrecimiento que abarca casi la mitad de la pieza.



Fig. 2. Cabeza de divinidad femenina.(Bouza et al., 2009)

Mediante DRX se han analizado muestras de mármol blanco para intentar establecer su procedencia, así como de la tierra adherida a la pieza, del propio yacimiento y de la zona oscurecida del rostro, por si se pudiera establecer el origen de éste.

Con los resultados obtenidos (Tabla 1) se ha podido determinar que la cabeza es de mármol calcítico muy puro y que la presencia de minerales minoritarios es muy escasa. La tierra adherida a la pieza coincide en composición con la tierra del yacimiento. Es un suelo arcilloso, rico en silicatos y carbonatos.

TABLA 1
COMPOSICIÓN MINERALÓGICA EXPRESADA EN %
(BOUZA ET AL., 2009)

	Calcita	Cuarzo	Filosilicatos	Dolomita	Feldesp. K	Plag
CBI-1	100	Ind	-	-	-	-
CBI-2	100	Ind	-	-	-	-
CBI-3	22	26	40	<5	7	<5
CBI-4	88	10	-	-	<5	-
CBI-5	25	16	47	<5	8	<5
CBI-6	100	Ind	-	-	-	-
CBI-7	100	Ind	-	-	-	-

Calcita: CaCO₃; Cuarzo: SiO₂; Filosilicatos: Silicatos aluminicos con cationes de Na, K, Ca, Fe Mg; Dolomita: CaMg(CO₃)₂; Feldesp K: silicato aluminico de K; Plag: Plagioclasa (de Na/Ca)

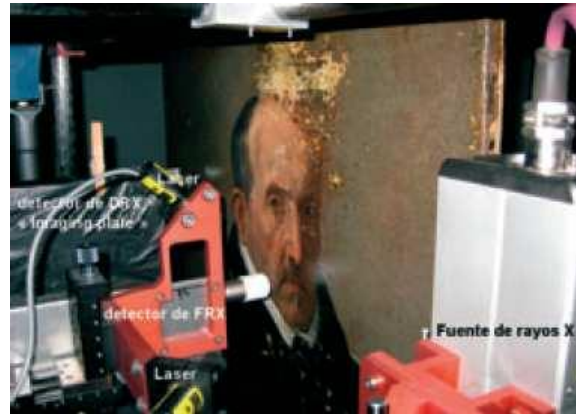
En cuanto al ennegrecimiento, no se ha podido establecer de forma clara su origen, si bien, al no detectarse en la tierra compuestos que indiquen que en la zona del yacimiento se produjera un aumento de temperatura suficiente para generar transformaciones mineralógicas, esta posibilidad ha sido descartada [4].

3.2. Retrato De Don Luis De Góngora y Argote

Diego Velázquez es el autor de este retrato de Góngora, realizado en su primer viaje a Madrid en 1622. Fue tal el reconocimiento de la obra en la capital, que se hicieron varias copias o réplicas de ella, sin que haya a día de hoy, unanimidad en cuanto a qué versión es la original.

La obra restaurada en el IAPH, pertenece a la Fundación Lázaro Galdiano, adquirida por don José Lázaro (1862-1947), entre 1912 y 1913, según los estudios de Nuñez et al., (2009).

En este caso se ha utilizado, entre otras técnicas, un equi-



po portátil (Figura 3) que combina DRX con fluorescencia de rayos x, lo que ha permitido un análisis químico y estructural no invasivo de la obra.

Fig. 3. Equipo de DRX y FRX portátil diseñado y construido en el Centre de Recherche et de Restauration des Musées de France. (Nuñez et al., 2009)

Mediante DRX se han identificado los pigmentos y minerales utilizados en la realización del retrato.

Los blancos están compuestos exclusivamente por blanco de plomo. Se ha identificado el bermellón como pigmento responsable del color en las carnaciones. Otros elementos identificados son calcita y hematite, utilizados en el fondo y en las capas preparatorias de la pintura, así como cuarzo y pequeñas cantidades de yeso presentes en la zona del traje y las carnaciones.

Esta información, unida a la extraída mediante otras técnicas, ha permitido la recuperación de la obra y los matices más llamativos del rostro [5].

3.3. Estudio De Costras y Depósitos

El equipo formado por Ortiz et al. (2012) ha estudiado 25 iglesias de la ciudad de Sevilla, Para conocer sus costras y depósitos, se aplicó la técnica de DRX, entre otras, para investigar las características mineralógicas y petrográficas de los materiales de construcción y los productos de alteración.

Los materiales de construcción utilizados se clasifican en 4 grupos (Figura 4) en función de la proporción calcita-dolomita-cuarzo obtenida por DRX.

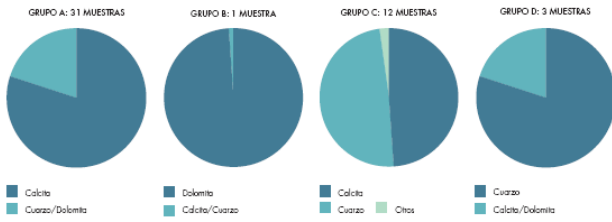


Fig. 4. Clasificación de los materiales de construcción según la proporción de calcita-dolomita-cuarzo. (Ortiz et al., 2012)

En relación a los indicadores de alteración superficiales, costras negras (Figura 5) y depósitos, el análisis con DRX revela presencia de yeso ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) en el 25% de las muestras estudiadas, principal producto de neoformación en estas patologías, debido al ataque de los óxidos de azufre a la matriz carbonatada de las rocas [6].



Fig. 5. Costras negras en el basamento de la pilastra izquierda en la portada lateral de la iglesia de San José. (Ortiz et al., 2012)

Gracias a la combinación de DRX con distintas técnicas, y teniendo en cuenta la intensidad del tráfico rodado en las inmediaciones de las iglesias estudiadas, se puede establecer una relación entre las alteraciones superficiales y la contaminación atmosférica, y tomar las medidas adecuadas a favor de la conservación del patrimonio.

4. CONCLUSIONES

A día de hoy, el estudio del Patrimonio Histórico y la ciencia van de la mano, de forma que los profesionales dedicados a su protección y conservación cuentan cada día con herramientas más completas, precisas, y lo que es más importante aun, menos invasivas para desarrollar su trabajo.

El abanico de técnicas analíticas disponibles es amplio y con usos combinados se pueden complementar resultados, de forma que la información obtenida sea la mayor posible. En este aspecto, la DRX es una técnica potente e indispensable a la hora de obtener información semicuantitativa de la composición mineralógica, lo que es fundamental en los estudios relacionados con elementos del Patrimonio Histórico.

REFERENCIAS

- [1] Del Cura, J.L., Pedraza, S., Gayate, A. (2009): *Radiología Esencial Tomo I*, Médica Panamericana, Buenos Aires.
- [2] Pérez Pérez, J. «Difracción de Rayos x», www.upct.es/~minaees/difracción_rayosx.pdf, 2014.
- [3] Fernandez Ruiz, E., Gómez Morón, A., Guerrero Montes, M.A., Martín Ramirez J.M., Ortiz Calderón, P., Ortiz Calderón, R., Polvorinos Del Río, A., Santos Madrid, J.M., Vázquez Gonzalez, M.A. (2011-2012): ``FRX y DRX`` en Curso en Técnicas no Destructivas aplicadas a la conservación del Patrimonio Histórico, básico, IV edición, Universidad Pablo de Olavide, 1-13.
- [4] Bouzas Abad, A., Espinosa Gaitán, J., Jiménez, A., Baglioni, R., Fernandez Ruiz, E., en colaboración con Institut Català D'Arqueologia Clàssica (ICAC). (2009): «*Memoria final de intervención de una cabeza de divinidad femenina de Itálica (Santiponce, Sevilla)*», www.iaph.es/export/sites/default/galerias/conservación-y-restauración/intervenciones/documentos/1286190030880_cabeza_itxilica.pdf, 2014.
- [5] Nuñez Casares, L., Martín García, L., Ferreras Romero, G., Gómez Morón, A., Castaing, J., Durán Benito, A., Polvorinos Del Río, A.J. (2009): ``*La tecnología unida a la restauración para el estudio de Retrato del poeta D. Luis de Góngora y Argote*`` , Revista ph nº 72, pp 110-125.
- [6] Ortiz Calderón, R., Ortiz Calderón P., Abad Ros M.S., MARTÍN Ramirez, J.M., Gómez Morón, A., Vázquez González, M.A. (2012): ``*Estudio estratigráfico de costras y depósitos en templos del casco histórico de Sevilla*`` , Revista ph nº 83, pp 50-61.



Julia Benítez Jiménez recibió el título de Licenciada en Ciencias Ambientales por la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla en Septiembre de 2012. Actualmente cursa el Máster en Diagnóstico del Estado de Conservación del Patrimonio Histórico en la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.

Componentes inorgánicos de las tintas metalogógicas. Su nomenclatura en las fuentes originales, y algunas notas sobre su comercio y extracción

Gemma María Contreras Zamorano

Resumen—Las tintas metalogógicas se vienen usando para la escritura desde la Alta Edad Media. Numerosas son las fuentes que describen su elaboración pero es muy complicada la determinación de los componentes metálicos por la confusión terminológica. Los análisis elementales con SEM/EDX pueden determinar exactamente el componente en cada caso. Otro tipo de documentación histórica ofrece, además, información sobre el proceso de elaboración y el comercio de los sulfatos naturales.

Palabras Claves— tintas metalogógicas, comercio del hierro, sulfato de hierro, sulfato de cobre, transformación metales

1. INTRODUCCIÓN

EL sulfato de hierro es uno de los componentes principales de las tintas metalogógicas que, si bien se conocían desde la Antigüedad, su uso se difundió a partir de inicio de la Alta Edad Media hasta el siglo XIX con muy pocas variaciones en su composición. Y no sólo fueron las culturas occidentales que más cercanas tenemos, sino que también la escritura árabe usó este tipo de compuestos para la escritura [1].

El color negro de la tinta se adquiere de la reacción de los taninos presentes, principalmente, en las agallas del roble con el sulfato de hierro, puro o con pequeñas trazas de cobre o cinc. Se conservan numerosas recetas que describen el modo de elaboración de la tinta, de entre las que podemos obtener información sobre los demás elementos de su composición. Los más importantes eran la goma arábica (aunque en ocasiones se hizo tinta útil sin ella, y muchas veces procedía de frutales), y agua o vino blanco (muy común en las recetas valencianas localizadas y las tintas analizadas) [2].

Además, hemos localizado una larga lista de hasta más de treinta componentes como aditivos a la elaboración de estas tintas, entre los que destacan: el alumbre, el azúcar cande, vinagre, cerveza, corteza de granada, mirra, añil, azul de Prusia o palo Campeche.

2. EL SULFATO DE HIERRO, COMPUESTO PRINCIPAL DE LAS TINTAS METALOGÓMICAS

2.1. El problema de la nomenclatura en las fuentes originales

Tal y como hemos apuntado, el sulfato de hierro es un componente fundamental en la elaboración de las tintas metalogógicas. Sin embargo, se utilizaron también otros

sulfatos naturales o transformados para este menester, como el sulfato de cobre (aunque debía tener un 15-20 % de impurezas de hierro para poder alcanzar el color y la reacción de la tinta [3], y el sulfato de cinc.

En la documentación histórica es difícil determinar la naturaleza de este compuesto porque existe una enorme confusión en la nomenclatura. Aceche y caparrosa son los términos más comunes. El primero proviene del árabe az-zaj, y suele relacionarse con el sulfato de hierro [4]. Para la caparrosa, Sánchez Gómez [5] lo asocia al sulfato de cobre, mientras que los recetarios antiguos y Mellado [6] lo asignan al sulfato de hierro.

Bien es verdad que en muchas recetas estos nombres llevan un epíteto que ayude a aclarar su procedencia, como el color: verde (hierro), azul (cobre) o blanco (cinc), pero no en todas es tan clarificador.

Otro vocablo abundante en la documentación es el vitriolo al que Barba, en su obra de 1770 [7], asocia al sulfato de hierro. Sin embargo otros autores [8], atribuyen este nombre a cualquiera de los sulfatos minerales mencionados. También es muy común la utilización de apelativos añadidos al vitriolo, los mismos colores mencionados con anterioridad, y algunos de procedencia: vitriolo marcial [9], de Marte o de Inglaterra (hierro) [6]; vitriolo de Chipre (cobre) [9]; vitriolo Gostlar (cinc) [9].

2.2. Procesos de extracción y elaboración

Estos sulfatos hidratados de hierro, cobre o cinc, están asociados a depósitos metasulfurosos de piritas y marcasitas y se forman como minerales secundarios.

Las minas más famosas de la Península Ibérica son las de Rio Tinto en Huelva, pero la documentación histórica habla de otras regiones ricas en yacimientos ferrosos como "Ferraria" (cabo de la Nao [10]), el cabo de Gata, la Sierra de Javalambre y Vizcaya. Aunque Pérez Vargas [11] ya apuntaba en 1569 el mejor era el extraído de la isla

de Elba ya que no necesitaba ser tratado ni purificado al fuego para su uso.

La obtención de este material para la elaboración de la tinta respondía a la aplicación de diversos procedimientos que Barba [7] resume en relación al vitriolo azul de este modo: "se obtiene por la evaporación sea de las aguas minerales que contiene o acidifican de sulfuro de cobre nativo, por la exposición a la acción del aire húmedo, o quemando azufre a una temperatura elevada". El primer sistema natural consiste en la evaporación del líquido formado por la descomposición espontánea de piritas [8]; y la cocción con azufre temperaturas elevadas se realizaba en calderas de cobre o plomo [5]. Bien este proceso o la utilización de utensilios de escritura de plomo podían explicar la presencia de este elemento en el análisis de algunas tintas.

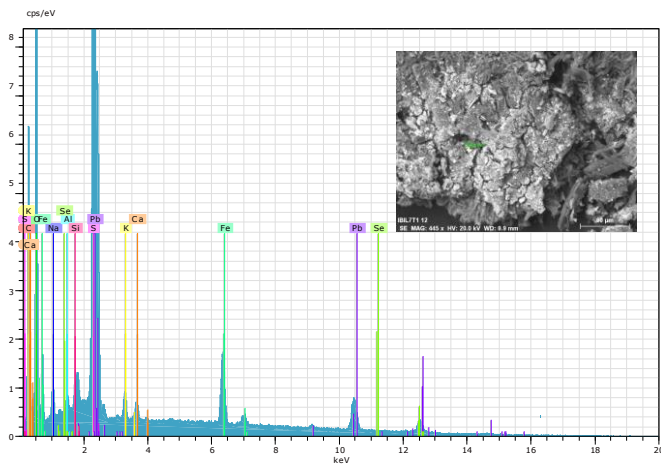


Fig. 1: Análisis de muestra de tinta de manuscrito del Archivo Municipal de Ibi, mano de Clavería, 1578. a), imagen de la muestra con SEM/EDX ; b) espectro SEM/EDX.

Por lo que se refiere al vitriolo de hierro o de Marte, Barba [7] apunta que "se obtiene comúnmente por la oxidación espontánea de sulfuros de hierro naturales, y subsiguientemente por lixiviación y cristalización; en este caso nunca es perfectamente puro, y contiene con frecuencia cinc o cobre o sulfato de albúmina.

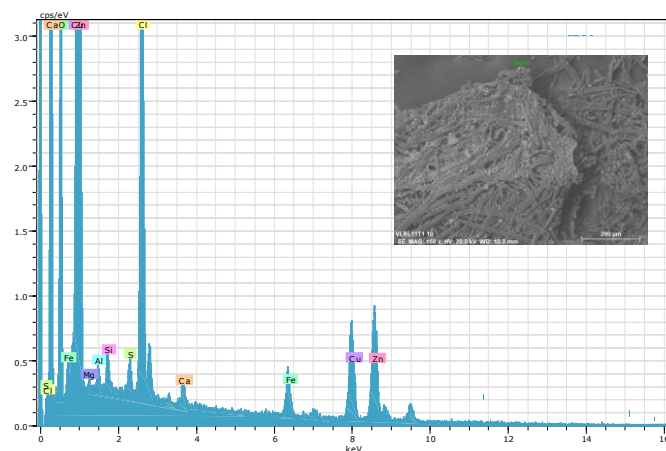


Fig. 2: Análisis de muestra de tinta de manuscrito del Archivo Municipal de Vila Real, llibre de Clavería del Consell, 1449. a), imagen de la muestra con SEM/EDX ; b) espectro SEM/EDX.

El cobre presente puede separarse poniendo solución algo de hierro metálico; pero no tenemos ningún medio de separar el cinc... para obtener lo más puro conviene prepararlo por la disolución directa de hierro en ácido extendido de agua... hay también algunas localidades apartadas de los sitios abundantes en sulfuro de hierro, donde se fabrica directamente la caparrosa verde, haciendo obrar directamente ácido sulfúrico extendido sobre hierros viejos".

Tal y como nos lo describen las fuentes históricas, había varias formas de obtener de estos sulfatos: de manera natural haciendo evaporar el líquido, acidificando con azufre a altas temperaturas, o con ácido sulfúrico directamente sobre hierros antiguos.

2.3. Algunas notas sobre su comercio

El hierro era un mineral muy apreciado y protegido en la Edad Media. A pesar de que el comercio con los reinos musulmanes estaba prohibido, se sabe que con frecuencia se toleraba [12]. En la corona de Aragón, durante el siglo XV, se grababa con un 10%, mientras que el resto de mercancías tenían el 5%. Se llevaba a Barcelona desde Bielsa, Navarra y Xarez [13]; y desde Vizcaya a Brujas, Inglaterra y Valencia "ferre de Viscaya acostuma a venir a quintarades, e três quintars de allà son quetre de València" S. XV ARV Real num. 644, fo. 130vº [12]. Un hecho curioso resulta de los procuradores reales del Rosellón que prohíbe la exportación a Francia del mineral de hierro porque en las fraguas de dicho país se mezclaban con falso mineral y esto repercutiría en la reputación de los hierros catalanes [12]. De esta y otras noticias conocemos la importancia del comercio catalán de este mineral hacia Francia y otras zonas de expansión del Mediterráneo.

Desde otras partes de Europa, Pulche [14] describe como el mejor sulfato de hierro viene de Inglaterra e Italia; el azul de Alemania, y el azul celeste, con un alto contenido en cobre, de Chipre y Hungría. Ya hemos comentado la excelencia del producto de la isla de Elba [8].

3. CONCLUSIONES

Al estudiar las antiguas recetas sobre tintas escritura, resulta difícil determinar en muchas fuentes, por la confusión en la terminología, el sulfato natural utilizado para su elaboración. No obstante, sabemos que sulfato de hierro en combinación con las taninos es el que proporciona la reacción adecuada y el color negro; en el caso de usar sulfato de cobre, es necesario entre un 15 o 20% de impurezas de hierro para poder conseguir la tinta; y en el caso de cinc no hemos encontrado en las analíticas realizadas ningún ejemplo de este compuesto de forma aislada, sino como impureza junto al cobre o solo en el sulfato de hierro.

Sin embargo, los epítetos que a menudo acompañan a vocablos como vitriolo, caparrosa o aceche, bien sea por el

color o lugar de procedencia, si que advierten de su posible naturaleza.

Las formas de obtención de sulfato de hierro y cobre, bien descritas en las fuentes, constatan tres procesos fundamentales: la evaporación del líquido formado por la descomposición espontánea de las piritas, la acidificación a altas temperaturas con azufre o simplemente derramar ácido sulfúrico sobre hierros viejos.

En el caso del hierro, se conserva abundante documentación del tráfico que se realizaba desde el centro y norte de Europa y por el Mediterráneo, y conocemos incluso la procedencia de los materiales más recomendados, como el vitriolo azul celeste con mucha presencia de cobre que producían las minas de Chipre y Hungría.



Gemma Mª Contreras Zamorano es licenciada en Geografía e Historia, especialidad Historia del Arte (UV), y en Bellas Artes, especialidad Conservación y Restauración de Bienes Culturales (UPV). Desde 1999 trabaja como restauradora de obra gráfica y material de archivo y en 2009 es nombrada Jefa de sección de dicha especialidad en el Instituto Valenciano de Conservación y Restauración de Bienes Culturales (CulturArts Generalitat). Ha impartido curso en diversas universidades españolas e Iberoamericanas y escrito numerosos artículos sobre intervención en libros y documentos. Actualmente está concluyendo su tesis doctoral sobre las tintas de escritura en los manuscritos valencianos (1250-1600).

REFERENCIAS

- [1] H. M. al-Abbādi, *Las artes del libro en el Al-Andalus y el Magreb (siglos IV H/X dC - VIII H/XV dC)*. Ediciones el Viso, pp. 38-71, 2005.
- [2] D. Romera, J. Sancenón, M. Gamón, G.M. Contreras, G. Fernández, D.Juanes, "La espectrometría de masas en tándem. Aplicación a la caracterización de las tintas en manuscritos del s.XV al s. XIX, *La Ciencia y el Arte IV. Ciencias experimentales y conservación del patrimonio*, Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, pp. 70-93, 2013.
- [3] S. Kroustallis, "Escribir en el siglo XVI: recetas de tinta negra española", *Boletín de la Real Sociedad Matricense de Amigos de País*, 48, pp. 99-112, 2002.
- [4] J. Sánchez Gómez, *Minería y metalurgia en la Edad Moderna*. Akal. Hª de la Ciencia y de la técnica, v.16, 1997.
- [5] J. Sánchez Gómez, "La minería no férrica en el Reino de Castilla: 1540-1610", *De minería, metalurgia y comercio de metales*. Universidad de Salamanca e IGME, nº 65, 1989.
- [6] F.P. Mellado, *Diccionario Universal de literatura, ciencias, artes, agricultura, industria y comercio*, v.7, 1851.
- [7] A. A. Barba, *Arte de los metales que enseña el verdadero beneficio de los de oro, y plata por azogue*. Viuda de Manuel Fernández, 1770.
- [8] A. Caffaro. *Scrivere in oro. Ricettari medievali d'arte e artigianato (secoli IX-XI)*. Codici di Lucca e Ivrea. Napoli, Liguori Editore, 2003.
- [9] F. Fourcroy, *Elementos de la historia natural y de química*, traducido de la 5ª edición de 1792 por DTLVA. Tomo III. Madrid, por Antonio de Espinosa, 1795.
- [10] C. Domenge, *Catalogue des mines et des fonderies antiques de la Péninsule Ibérique*, Casa Velázquez, 1987.
- [11] B. Pérez de las Vargas, *De Re metálica, en la qual se tratan muchos y diversos secretos del conocimiento en toda suerte de minerales*, Madrid, 1569.
- [12] M. Gual Camarena, "El hierro en el Medioevo español", *La minería Hispana e Iberoamericana*, vol.1, 1970.
- [13] Falcón Pérez, *Actas de las I Jornadas sobre minería y tecnología en la Edad Media Peninsular*, 1996.
- [14] A. N. Pluche, *Espectáculo de la naturaleza, o conversaciones a cerca de las particularidades de la historia natural, que han parecido más a propósito para excitar una curiosidad útil, y formarles la razón a los jóvenes lectores*, Madrid, imprenta de Pedro Marín, 1771.

Contaminantes ambientales en el interior de los museos

Carlos Ruiz

Resumen—Los contaminantes ambientales en los museos pueden ser muy perjudiciales tanto para las personas que trabajan y visitan los mismos, como para las colecciones que se guardan en su interior. Estos contaminantes suelen provenir de muy diversas fuentes y generalmente existe una relación entre la contaminación interior y exterior en un museo. Es por ello que proponemos en este artículo una revisión de la bibliografía existente sobre este tema para poder comprender mejor la naturaleza de los mismos y sus efectos en los fondos museísticos. También se introduce el concepto de la conservación preventiva en los museos y se argumenta la necesidad de la creación de planes que la apliquen.

Palabras Clave—Contaminantes, ambientales, museos.

1. INTRODUCCIÓN

Los efectos de los contaminantes en el interior de las edificaciones son conocidos desde la Antigüedad e incluso son mencionados en el Canto XIX de la Odisea de Homero, cuando se refiere a las armas que deja Odiseo en su casa y que encuentra deterioradas a su regreso 20 años después: “... *Las he retirado del fuego, pues ya no se parecen a las que dejó Odiseo cuando marchó a Troya, que están ennegrecidas hasta donde les ha alcanzado el aliento del fuego*”[1].

Aún hoy día, numerosos museos dan más importancia al confort de los visitantes que a la conservación de las obras. Las condiciones atmosféricas exteriores [2] [3], los materiales empleados en la construcción del museo [4] [5], el mobiliario del mismo [5], los productos empleados en la conservación de las obras [2], la actividad humana [5] [3], e incluso la radiactividad [4] son fuentes continuas de contaminación en el interior de los museos.

Estas partículas contaminantes se adhieren a las superficies de las obras de arte con consecuencias negativas para las mismas a una determinada velocidad de deposición [6], similares a las que pudieran producirse de estar en el exterior [7], que van desde la corrupción de los elementos almacenados, el cultivo de microorganismos y la aparición de pátinas que afectan visualmente a los elementos [7]. Así mismo, la exposición de los seres humanos a estas partículas también puede tener efectos negativos en la salud [8].

Con todos estos problemas, los gestores de los museos deben proporcionar unas adecuadas condiciones bioclimáticas y de reducción de impacto de los contaminantes que resulten confortables a las personas y sean mínimamente dañinas para los objetos expuestos.

2. CONTAMINANTES

Conocer los niveles de concentración de contaminantes en un museo es importante para entender los riesgos a los que se ven expuestas tanto las personas como las obras albergadas. Un análisis en profundidad de los resultados es necesario para elaborar un plan de conservación integral del museo [8].

La mayor parte de los contaminantes en los museos se encuentran localizados en los archivos, los fondos de almacén y eventualmente en las vitrinas expositoras, todos ellos lugares con poca ventilación y tendentes a la acumulación de partículas [4]. También se pueden hallar con frecuencia adheridos a los suelos enmoquetados, donde además se acumula una gran cantidad de humedad que favorece la formación de colonias de microorganismos (estos hongos y bacterias pueden ser introducidos en el calzado de los visitantes). Estas colonias son unas diez veces superiores en tamaño en museos donde hay alfombras o moquetas respecto de aquellos donde se emplea otro tipo de pavimentación por lo que se considera que el empleo de alfombras y moquetas poco recomendado para un museo. Incluso el empleo de aspiradoras en este tipo de pavimentos puede volver a poner en suspensión partículas que ya estaban asentadas [5].

2.1. Tipos de contaminantes

Podemos clasificar los contaminantes de muy diversas maneras, optaremos no obstante por clasificarlos en orgánicos, inorgánicos y radiactivos.

Los contaminantes orgánicos más comunes son el ácido fórmico, el ácido acético y diversos formaldehídos que generalmente se encuentran o bien en suspensión o bien formando depósitos en cualquier superficie del museo. Estos contaminantes pueden provenir de las propias obras de arte que al haber sido tratadas con estos compuestos para su conservación,

pueden emitirlos a su vez. Esta circunstancia es habitualmente desconocida por muchos conservadores, que manejan obras de arte con un cierto grado de desconocimiento del sistema de conservación más conveniente para ellas [4]. Por otro lado, los propios materiales de construcción del museo en sí, añadido al mobiliario del mismo, son fuentes de emisión de estos contaminantes [5]. Para minimizar los efectos de la contaminación producida por el mobiliario en sí, hoy día existen gamas de productos de imprimación que limitan la difusión de contaminantes o bien en algunos otros museos se ha optado por la sustitución de ciertos elementos por otros menos emisores. En el caso de los materiales de construcción, es recomendable esperar un tiempo una vez construido el museo o ampliación, antes de mostrar en esas nuevas dependencias objetos valiosos [4].

En cuanto a los contaminantes inorgánicos podemos destacar el ozono (O_3), los óxidos de Nitrógeno (NO_x), el dióxido de Azufre (SO_2), el ácido sulfídrico (H_2S) y el peróxido de Hidrógeno (H_2O_2) formando partículas en suspensión, y compuestos de Cloro (Cl), Arsénico (As) y Plomo (Pb) como polvo asentado [4]. En el caso las partículas en suspensión provienen de los gases emitidos por la industria, el transporte y el acondicionamiento de recintos y se dan con más frecuencia en ambientes urbanos [6]. El empleo de filtros modernos no basados en el ozono (O_3) (ya que aunque puede filtrar con gran eficacia, es muy perjudicial para las obras de arte en general) en los sistemas de climatización puede llegar a reducir hasta en un 90% el acceso al museo de las partículas presentes en la atmósfera cuyo diámetro sea mayor de 2 nm. No obstante, el 20% de las partículas en suspensión tiene un diámetro menor, por lo que el ambiente exterior es de momento una fuente de contaminación [7]. Otro factor emisor de este tipo de contaminantes son las personas que visitan y trabajan en el museo, que emiten gases de diversas maneras y que contienen compuestos inorgánicos [3]. Por último, el empleo de biocidas para control de plagas y hongos ha generado concentraciones de polvo asentado en suelos, almacenes de museos e incluso sobre las obras expuestas, perjudicando a las mismas y a la salud de los trabajadores y visitantes [8].

Como ya se ha comentado, puede darse el caso de la existencia de la presencia de radioactividad en algunos museos, especialmente en el caso de aquellos que albergan colecciones minerales. Algunas especies como zeunerita ($Cu(UO_2)_2(AsO_4)_2$) o la antunita ($KFe_3(SO_4)_2(OH)_6$) son radioactivas y no se encuentran adecuadamente confinadas [4].

2.2. Efectos de los contaminantes

En el Cuadro 1 se pueden ver los principales efectos de cada contaminante en función del material al que alteran [2] [7]. Este cuadro no es exhaustivo puesto

que la interacción de diversos contaminantes puede crear otros nuevos que afecten a otro tipo de materiales de los indicados [6].

SO_2	+ H_2O = ácido sulfúrico (H_2SO_4) - Deslustra el Hierro (Fe) y el acero - Daña al carbonato cálcico ($CaCO_3$) - Daña a la celulosa (papel, algodón, lino) - Daña a la seda - Daña al cuero - Ataca a los materiales fotográficos
H_2S	- Deslustra metales - Ataca a los materiales fotográficos
NO_2	+ H_2O = ácido nítrico (HNO_3). Es volátil - Daña a los colorantes en los textiles - Reduce la resistencia de los textiles - Daña a las películas fotográficas
O_3	- Rigidiza los materiales elásticos - Oxida el Hierro (Fe) y la Plata (Ag) - Rompe los dobles enlaces del Carbono (C) - Daña pigmentos - Daña el papel - Ataca a los materiales fotográficos
H_2O_2	- Decolora fotografías
$HCOH$	- Daña fotografías - Daña metales
Ácidos orgánicos	- Daña metales como el Plomo (Pb)
Disolventes	- Dañan pinturas y barnices

Cuadro 1
Efectos de los contaminantes inorgánicos

En cuanto a la salud de las personas, la presencia de contaminantes puede tener efectos negativos sobre la misma, aunque no se han realizado mediciones en las que la concentración de partículas contaminantes presenten un riesgo importante para la salud. Así, con la presencia de humedad, muchos de ellos favorecen la aparición de hongos en suspensión a alturas de hasta un metro. La presencia de dicloro difenil tricloretano (DDT), lindeno y otros biocidas también tiene efectos negativos en la salud de los visitantes y trabajadores [8]. Por último, la presencia de radioactividad puede acarrear efectos adversos principalmente en los trabajadores, ya que están expuestos a la misma por periodos prolongados [4].

2.3. Productores de contaminantes

Hay que partir de la base de que es imposible eliminar por completo la producción de contaminantes en los museos ya que hasta los mismos objetos expuestos y las personas que interactúan con ellos los emiten. En el Cuadro 2 se relacionan los contaminantes más comunes con sus fuentes de producción en el interior de los museos [2].

SO_2	- Climatización y calefacción
H_2S	- Envejecimiento de pintura y colas - Aportación humana
NO_2	- Consolidantes a base de piroxilina - Descomposición del nitrato de celulosa - Climatización y calefacción - Cocina (en museos con restaurantes)
O_3	- Maquinaria eléctrica y fotocopiadoras
H_2O_2	- Pinturas con base alquida
$HCOH$	- Espumas - Pegamentos - Cartón
Ácidos orgánicos	- Maderas - Pegamentos - Barnices
Disolventes	- Productos de limpieza

Cuadro 2

Fuentes de contaminantes en el interior de un museo

2.4. Interacciones entre los contaminantes

Cuando varios contaminantes actúan simultáneamente como suele ser lo habitual, las velocidades de deposición de los mismos sobre los objetos artísticos varían sustancialmente. Así mismo, dependiendo de los contaminantes, algunos pueden llegar a desaparecer o transformarse en otros nuevos en un ambiente gaseoso.

La mayor parte de los experimentos sobre estas interacciones se han realizado con unas grandes concentraciones de contaminantes del orden de hasta 3 veces superiores a las reales encontradas en el ambiente interior de los museos o en atmósferas cerradas con el objetivo de obtener datos con prontitud o favorecer la deposición y por lo tanto sus resultados no se pueden considerar como concluyentes [6].

3. CONSERVACIÓN PREVENTIVA

Por todo lo visto anteriormente podemos decir que es conveniente por tanto, alejar en la medida de lo posible las fuentes de contaminantes de los objetos contaminables mediante el anteriormente mencionado plan de conservación integral del museo, el cual no sólo debe contemplar los problemas de la contaminación, sino que debe proporcionar una visión global de los riesgos a los que se enfrentan los fondos de los museos y ponga en práctica protocolos y medidas para paliarlos. Existen actualmente diversos museos en los que se están implantando este tipo de planes de conservación preventiva como el Guggenheim de Bilbao en España [9].

4. CONCLUSIONES

Como ha podido comprobarse existe una gran cantidad de contaminantes presentes en el interior de los museos. Éstos tienen naturalezas muy diversas, efectos variados y focos de emisión distintos, pudiendo ser incluso las mismas obras de arte o los propios materiales de construcción del museo. Generalmente se encuentran en mayor proporción en ambientes cerrados y con falta de ventilación. La mayoría conllevan riesgos tanto para los fondos museísticos como para la salud de las personas que están expuestas a ellos.

Por cómo se han realizado los experimentos, consideramos que es preciso seguir investigando en el campo de las interacciones de contaminantes en los museos con el objeto de obtener valores de velocidades de deposición y transformación de contaminantes más veraces.

Se aprecia como totalmente necesario que los museos elaboren planes integrales de conservación de los mismos, donde se analicen entre otras cosas, las causas de la presencia de agentes contaminantes, el tipo de agentes y las medidas correctoras destinadas a minimizar los riesgos para las personas y los fondos.

REFERENCIAS

- [1] Homero, *La Odisea*, ser. Biblioteca Edafe de bolsillo. Editorial Edafe, S.L., 1981.
- [2] P. Brimblecombe, "The composition of museum atmospheres," *Atmospheric Environment. Part B. Urban Atmosphere*, vol. 24, no. 1, pp. 1 – 8, 1990.
- [3] H. A. Ankersmit, N. H. Tennent, and S. F. Watts, "Hydrogen sulfide and carbonyl sulfide in the museum environment - part 1," *Atmospheric Environment*, vol. 39, no. 4, pp. 695 – 707, 2005.
- [4] A. Schieweck, B. Lohrengel, N. Siwinski, C. Genning, and T. Salthammer, "Organic and inorganic pollutants in storage rooms of the Lower Saxony State Museum Hanover, Germany," *Atmospheric Environment*, vol. 39, no. 33, pp. 6098 – 6108, 2005.
- [5] D. Camuffo, R. V. Grieken, H.-J. Busse, G. Sturaro, A. Valentino, A. Bernardi, N. Blades, D. Shooter, K. Gysels, F. Deutsch, M. Wieser, O. Kim, and U. Ulrych, "Environmental monitoring in four european museums," *Atmospheric Environment*, vol. 35, Supplement 1, no. 0, pp. S127 – S140, 2001, selected Papers Presented at the Venice Conference.
- [6] N. Katsanos, F. D. Santis, A. Cordoba, F. Roubani-Kalantzopoulou, and D. Pasella, "Corrosive effects from the deposition of gaseous pollutants on surfaces of cultural and artistic value inside museums," *Journal of Hazardous Materials*, vol. 64, no. 1, pp. 21 – 36, 1999.
- [7] G. Pavlogeorgatos, "Environmental parameters in museums," *Building and Environment*, vol. 38, no. 12, pp. 1457 – 1462, 2003.
- [8] A. Schieweck, W. Delius, N. Siwinski, W. Vogtenrath, C. Genning, and T. Salthammer, "Occurrence of organic and inorganic biocides in the museum environment," *Atmospheric Environment*, vol. 41, no. 15, pp. 3266 – 3275, 2007, indoor Air 2005 - 10th International Conference on Indoor Air Quality and Climate (Part I).
- [9] <http://www.guggenheim-bilbao.es/la-coleccion/conservacion/>, 2014.

Nanocomplejos sanguíneos: Robots eritrocíticos

Francisco José Paniagua Balbuena

Resumen—En este artículo trataremos los distintos nanocomplejos que se han desarrollado en los últimos años como sustitutos de los hematíes, haciendo especial hincapié en las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos, que determinan la búsqueda continua de mejores opciones.

Palabras Claves—Eritrocito, hemoglobina, nanocomplejo, liposoma, sangre.

1. INTRODUCCIÓN

Es común que cada pocos meses aparezcan en los medios de comunicación noticias sobre catástrofes que, desgraciadamente, ocurren con demasiada frecuencia a lo largo del mundo.

En los países afectados se producen estados de emergencia en lo que escasea una gran cantidad de productos básicos. El agua y el alimento son los ejemplos más evidentes, pero también las medicinas o la sangre para transfusiones son bienes muy valiosos que pueden salvar la vida de muchas personas.

Se da además la circunstancia de que en aquellos países en los que estas catástrofes son más comunes, la tasa de donación es menor (de un 0,23% de la población según un informe de la Organización Mundial de la Salud, OMS, [1]). Este hecho, sumado a la necesidad de analizar y mantener la sangre bien conservada, y a la obligatoria complementariedad de los grupos sanguíneos de donante y receptor, hace que la disponibilidad de sangre para atender a los heridos de las catástrofes sea a menudo tan baja que algunas personas no pueden ser tratadas.

Ante este problema la nanobiotecnología nos ofrece la posibilidad de crear un sustituto sanguíneo cuya disponibilidad no dependa de oscilaciones en las donaciones o del grupo sanguíneo del receptor.

2. POLYHB

Una de las soluciones más intuitivas a la hora de solucionar el problema de las transfusiones sanguíneas, y evitar rechazos, es emplear de forma directa la hemoglobina de los glóbulos rojos. Sin embargo, esto presenta un enorme problema, la hemoglobina está compuesta por dos dímeros que en los hematíes permanecen unidos, pero si sale a la sangre se escinden adquiriendo un alto grado de toxicidad debido a la acción vasoconstrictora por secuestro de monóxido de nitrógeno.

La solución a este problema fue hallada por Thomas Ming Swi Chang [2] quien consiguió encapsular

hemoglobina (Hb) en microcápsulas poliméricas semipermeables que, posteriormente, se unen por entrecruzamiento (PolyHb).

Aunque la PolyHb presenta un poder de transporte de oxígeno cuatro veces inferior a la hemoglobina normal, es decir una molécula de oxígeno frente a cuatro, sirve para resolver el problema de la toxicidad de la hemoglobina. Sin embargo, ahora se nos presenta uno nuevo. Se trata del metabolismo de los radicales libres de oxígeno, que pueden causar graves daños oxidativos.

En condiciones normales los eritrocitos contienen catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD), dos enzimas que degradan los radicales libres y evitan los daños oxidativos. Sin embargo, en ocasiones, estas enzimas que poseen de forma natural las células sanguíneas no bastan para evitarlos, en especial en condiciones de isquemia, es decir, de deficiencia de riego sanguíneo. Además, algunos tipos de PolyHb se sintetizan a partir de Hb muy purificada y por lo tanto no poseen estas enzimas. No obstante, podemos usar de nuevo la estrategia del encapsulamiento/entrecruzamiento para crear una PolyHb-CAT-SOD (fig. 1).

Este nanocomplejo puede evitar los daños oxidativos incluso en mayor medida de lo que lo hace la sangre, ya que, por una parte, podemos añadir numerosas enzimas CAT y SOD a cada PolyHb, y por otra parte la unión de estas enzimas a la PolyHb, las hace mucho más estables, hasta el punto que la polyHb-CAT tarda 7 días en perder el 50% de su actividad enzimática, mientras que la CAT en sangre hace lo propio en 1 día [3].

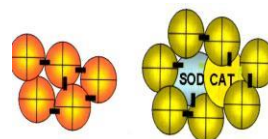


Figura 1. PolyHb y PolyHb-SOD-CAT respectivamente.

A pesar de las bondades de este nanocomplejo, y aunque puede ser útil en determinadas circunstancias, su eficiencia como transportador no es muy alta, como se ha mencionado anteriormente. Además, no permanece más

de 24 h en sangre sin ser eliminado por el sistema retículo-endotelial (RES), por lo que es necesario buscar otras alternativas para poder conseguir un producto que podamos llamar "sangre sintética".

3. ERITROCITOS ARTIFICIALES

3.1. PRIMERA GENERACIÓN. NYLON Y COLODIÓN.

El primer paso para la creación de glóbulos rojos artificiales es encapsular el contenido de un glóbulo rojo en una membrana sintética. En efecto este complejo poseería, entre otros componentes, hemoglobina, que le permitiría transportar oxígeno; anhidrasa carbónica, que le conferiría la capacidad de transportar el CO₂ y catalasa, fundamental para evitar daños oxidativos. En pocas palabras, al poseer todas las enzimas de un glóbulo rojo debería, en teoría, poder cumplir todas sus funciones. Por ello se pensó en realizar el encapsulamiento de estas enzimas en membranas de nylon o colodión (nitrocelulosa en agua y alcohol). Sin embargo esta idea, que podría parecer simple e intuitiva, presenta más problemas de los que se aprecian en un principio.

El primer problema con el que se encuentran los investigadores es que las membranas artificiales de nylon y colodión no presentan la capacidad natural de los glóbulos rojos de comprimirse y deformarse para poder pasar por los capilares de menor diámetro. Esto se traduce en un rápido descenso de la presión arterial y un aumento de la presión venosa que en poco tiempo produce una embolia pulmonar. La solución a este problema es, sin embargo, sencilla: fabricar complejos más pequeños, del orden del nanómetro, para que quepan por los capilares. Sin embargo, el organismo reconoce estos nanocompuestos como agentes infecciosos y rápidamente los desecha a través del riñón, el hígado o el bazo.

Investigaciones posteriores demostraron que eliminar el ácido neuramínico y su derivado, el ácido siálico de la membrana de los glóbulos rojos provocaba la rápida eliminación de estos como agentes extraños. Tras comprobar que este fenómeno se debía, al menos en parte, a la carga negativa que estos mucopolisacáridos aportan a la membrana, se trató de proporcionar dicha carga a la membrana de nylon mediante sulfonación primero, y por adición del mucopolisacárido heparina después. En ambos casos se consiguió incrementar el tiempo de circulación de los eritrocitos artificiales, aunque no de forma suficientemente significativa.

3.2. SEGUNDA GENERACIÓN. LÍPIDOS.

A partir de la década de 1990 comenzaron a desarrollarse los llamados LEH (hemoglobina encapsulada en lípidos) o HbV (vesículas de hemoglobina), consistentes en, como su propio nombre indica, el encapsulamiento en membranas lipídicas de la hemoglobina y el resto de las enzimas propias de los glóbulos rojos, formando liposomas.

Tras probar con varios tipos de membrana lipídica de composición y tamaño variable, se llegó a la conclusión de que estos liposomas deben tener un diámetro en torno a 200 nm, pues uno mayor o mucho menor provoca la rápida eliminación de la circulación por parte del hígado, el riñón y el bazo (RES). Además, deben estar compuestos de colesterol y, en su mayor parte, fosfolípidos aniónicos, que son aquellos que ofrecen una mejor relación entre la cantidad de lípidos de la membrana (que debe ser mínima) y la eficacia de la hemoglobina encapsulada. El empleo de ácido 1,5-dipalmitoleil-N-succínico evita que la membrana del liposoma sea atacada por el sistema del complemento, compensando la mayor atracción de este por los lípidos aniónicos. Por último, la adición de polietilenglicol (PEG) a la membrana evita que agregen los liposomas por interacciones hidrofóbicas, e incrementa considerablemente el tiempo de circulación de los mismos [4] (fig. 2).

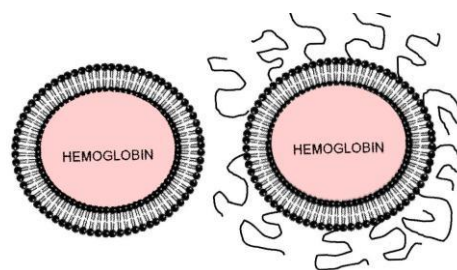


Figura 2. LEH sin (izquierda) y con (derecha) PEG.

Estos liposomas, que se encuentran en fase de ensayos preclínicos, pueden permanecer en sangre una media de entre 12 y 20 horas en ratas, y se estima que, debido a la menor actividad del sistema retículo-endotelial humano, en nuestra especie este tiempo pueda incrementarse hasta las 40-60 horas. Esto los convierte en una herramienta muy valiosa en numerosos cuadros clínicos, gracias a su capacidad de mantener varios días con vida a un paciente mientras su sistema circulatorio se encuentra incapacitado para realizar su función. Sin embargo, hay otros cuadros en los que estos liposomas resultan inútiles o incluso dañinos para el organismo.

Hay que tener en cuenta que el hecho de que un eritrocito tenga un diámetro medio de varias micras, mientras que un liposoma que intenta sustituirlo presente uno nanométrico, implica que para realizar el mismo transporte de oxígeno, es decir, contener la misma hemoglobina, los LEH tienen del orden de 10 veces más lípidos. Esto provoca tres problemas fundamentales. En primer lugar los lípidos de la membrana de los liposomas tienen tendencia a sufrir daños oxidativos. En segundo lugar, una concentración excesiva de lípidos en sangre provoca una disminución de la actividad de los fagocitos del RES. En condiciones normales estos dos inconvenientes no suponen un impedimento suficientemente importante como para producir daños significativos en el organismo, pero precisamente en casos de isquemia es cuando más se necesita tanto los LEH, para mantener el riego de oxígeno, como los fagocitos del

RES, para que eliminen los patógenos que pueden colonizar fácilmente el débil organismo.

En tercer lugar está el problema de la metahemoglobina. Esta es una forma oxidada de la hemoglobina que presenta gran afinidad por las moléculas de oxígeno, hasta tal punto que no lo cede en los tejidos. La metahemoglobina es, por tanto, inútil para el organismo. En los glóbulos rojos este problema de la hemoglobina se corrige con la entrada desde la sangre de moléculas reductoras (que no pueden atravesar la membrana de los LEH), así como gracias al sistema enzimático de la metahemoglobina reductasa. Esta enzima sí puede incluirse en los LEH, pero requiere de glucosa, que igualmente no puede atravesar la membrana. Por tanto, es necesario dar un paso más allá para alcanzar el sustituto sanguíneo definitivo.

3.3. TERCERA GENERACIÓN. POLIÉSTER.

En esta tercera generación, que aún se encuentra en fases mucho más tempranas de investigación, se ha intentado utilizar los conocimientos adquiridos con los liposomas LEH sobre el tiempo de circulación, tratando de eliminar los inconvenientes de los lípidos y mejorando las características de los nanocomplejos.

La molécula elegida con este fin han sido poliésteres tales como el ácido poliláctico (PLA) y el ácido poliglicólico. Hasta ahora los nanocomplejos con membranas formada de estos polímeros han dado resultados esperanzadores en los primeros ensayos con ratas [5].

La primera ventaja que presentan estos compuestos frente a los lípidos de los liposomas LEH es que no solo pueden ser degradados sin suponer un riesgo para el organismo, cosa que no puede decirse de los nanocomplejos de nylon, sino que el ácido láctico resultante puede ser eliminado por el organismo con gran facilidad, hasta tal punto que una suspensión de un litro de nanocomplejos de PLA apenas representa un 4% de la capacidad diaria de eliminación de este compuesto por parte del organismo (fig. 3).

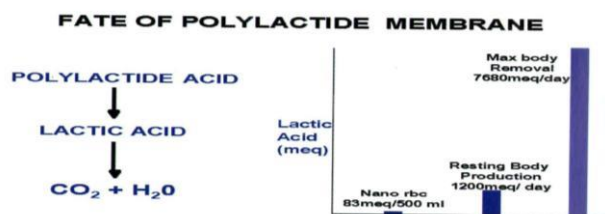


Figura 3. Vía de degradación del PLA y representación de la cantidad del mismo que degrada el organismo en comparación con la que aportarían los nanocompuestos PLA.

Esto implica que las membranas de estos nanocomplejos son mucho más finas y su tamaño mucho menor (80 nm frente a 200 nm de los anteriores) que las

de los LEH. Concretamente presentan entre un 30 y un 50% menos de material en la membrana (fig. 4), gracias a la mayor fortaleza y porosidad de los poliésteres frente a los lípidos. Este hecho también permite que tanto la glucosa como factores reductores (NADH, glutatión, ascórbico) del plasma sanguíneo puedan entrar en los nanocomplejos y eviten la formación de metahemoglobina con solo incluir metahemoglobina reductasa en el nanocomplejo inicial.

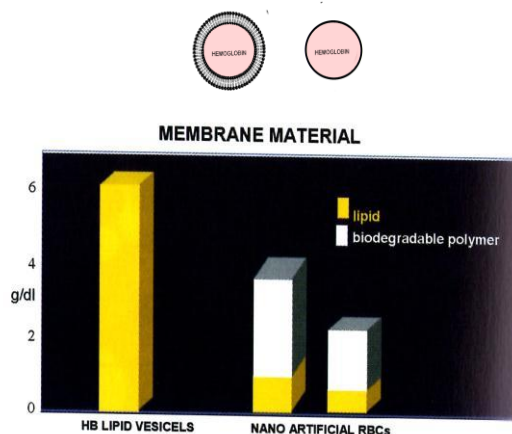


Figura 4. La cantidad de material de membrana es mucho menor en los PLA que en los LEH.

Por último, estos nanocomplejos han demostrado tener una capacidad superior a los LEH para encapsular la hemoglobina, así como para mantener su afinidad por el oxígeno a niveles semejantes a los de la sangre (figura 5).

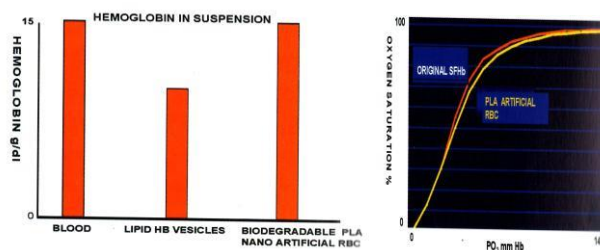


Figura 5. Representación de la capacidad de los PLA para encapsular hemoglobina (izquierda) y para mantener la afinidad de la Hb por el oxígeno (derecha).

El talón de Aquiles vuelve a estar en el tiempo que estos nanocomplejos son capaces de permanecer en sangre sin ser eliminados por el RES. En los primeros estudios la eliminación era absoluta en pocos minutos, pero últimamente, y aplicando técnicas propias de los LEH, como la adición de PEG, se han conseguido nanocomplejos que pueden permanecer hasta 24 horas en ratas, y se sigue investigando para aumentar este tiempo teniendo en cuenta las múltiples variables que determinan este fenómeno (tamaño, grosor de la membrana, moléculas de recubrimiento, etc).

4. CONCLUSIONES

En este artículo se han expuesto los distintos nanocompuestos que se han ido desarrollando a lo largo de los años para sustituir a los glóbulos rojos. Sin embargo, esto es solo una muestra de las ingentes posibilidades que nos ofrece la nanotecnología a este respecto. En el futuro podrían crearse nanocomplejos con muchos otros fines: enzimáticos, defensivos... que no solo podrían sustituir células defectuosas del organismo, sino que, además, podrían desempeñar nuevas funciones que permitieran mejorar, por ejemplo, la eficacia de la respuesta de un organismo frente a una enfermedad.

En definitiva, se trata de una herramienta muy potente, que solo el tiempo sabe los beneficios que puede aportar a la humanidad a medio y largo plazo.

FIGURAS

La totalidad de las figuras que aparecen en este artículo han sido extraídas de [6].

REFERENCIAS

- [1] OMS "Disponibilidad y seguridad de la sangre a nivel mundial" *Nota descriptiva n° 279*.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs279/es>.
Noviembre de 2009.
- [2] Chang, T.M.S, "Semipermeable microcapsules," *Science*, no. 146, pp. 524-525, 1964.
- [3] Chang, T.M.S, "Stabilisation of enzymes by microencapsulation with a concentrated protein solution or by microencapsulation following by cross-linking with glutaraldehyde", *Biochem Biophys Res Commun*, no 44, pp 1531-1536.
- [4] Philips, W.T., et al. "Polyethylene glycol-modified liposome-encapsulated haemoglobin: a long circulating red cell substitute". *J Pharm Exp Ther* no 288, pp 665-670.
- [5] Chang, T.M.S "New generations of red blood cell substitutes". *J Intern Med* no 253 pp 527-535
- [6] Chang, T.M.S, *Artificial cells*, World scientific Publishing 2007.



Francisco José Paniagua Balbuena cursó la ESO y el bachillerato en el Instituto de Educación Secundaria La Campiña de Arahal, Sevilla, donde obtuvo matrícula de honor y mejor expediente académico de la promoción 2012/2013. Posteriormente obtuvo el Premio extraordinario de Bachillerato por la Comunidad Autónoma de Andalucía. Actualmente cursa el primer año del grado en Biotecnología de la universidad Pablo de Olavide de Sevilla.

Fullerenos: mucho más que estructuras sorprendentes

Manuel Gutiérrez Becerra

Resumen—Los fullerenos son un conjunto de moléculas formadas por ciclos de carbono que adquieren curiosas formas. Pero su espectacularidad no sólo reside en su asombrosa estructura, sino también en sus múltiples aplicaciones industriales y médicas, la mayoría aún en desarrollo.

Palabras Claves—Fullerenos, cáncer, superconductor, VIH.

1. INTRODUCCIÓN

Los fullerenos son una de las formas alotrópicas (distintas agrupaciones de átomos) del carbono. Otras formas alotrópicas del mismo elemento son el diamante y el grafito.

Los fullerenos pueden estar compuestos por distinta cantidad de átomos de carbono (desde 20 hasta miles), pero la estructura que dio nombre al conjunto de estas moléculas tiene 60 átomos de carbono. Su nombre proviene del arquitecto Buckminster Fuller, quien diseñó una cúpula para la exposición universal de Montreal muy similar a esta estructura.

2. DESCUBRIMIENTO Y ESTRUCTURA

Robert Curl, Richard Smalley y Harold Kroto [1] realizaron el hallazgo en 1985, mientras buscaban cadenas carbonadas de gran tamaño experimentando con grafito. Para ello, expusieron la muestra a un haz láser, obteniendo vapor de carbono que se cristalizó mediante una corriente de helio.

Entre los cristales obtenidos se encontró una gran cantidad de fullerenos, especialmente en su forma más estable, la formada por 60 átomos de carbono (o C60). La estructura de este fullereno tan representativo, que es muy parecida a la de un balón de fútbol (Fig. 1), está formada por 32 caras (12 pentágonos y 20 hexágonos), y sus átomos de carbono tienen hibridación sp^2 (se unen a otros 3 átomos de C). Los ciclos hexagonales poseen la estructura aromática del benceno, sin embargo, los pentagonales no.

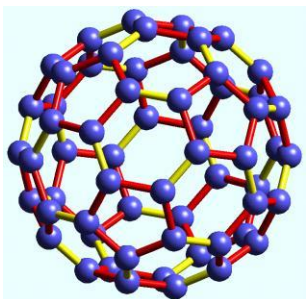


Figura 1. Estructura tridimensional del fullereno C60 (imagen tomada de <http://www.godunov.com/Bucky/fullerene.html>).

El fullereno C60, también se originan unas curiosas estructuras formadas por fullerenos superiores que engloban a otros menores, acertadamente denominadas “nanocebollas”.

3. APLICACIONES

Los fullerenos están destinados a ser una pieza clave en el desarrollo de tratamientos antitumorales y en aplicaciones en la industria electrónica, además de en otros usos aún por descubrir en el campo de la nanotecnología.

3.1. Aplicaciones biomédicas

Sorprendentemente, los fullerenos sustituidos constituyen una pieza clave en el desarrollo de la investigación contra el cáncer y el SIDA. Algunos ejemplos de aplicaciones biomédicas son:

- Acción contra el virus del SIDA: La estructura y propiedades de algunos derivados del fullereno, especialmente aquellos sustituidos con aminoácidos, permiten que estos se unan al centro activo de la proteasa del VIH mediante puentes de hidrógeno, inhibiendo la replicación vírica (Fig. 2).

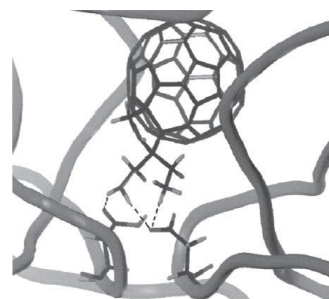


Figura 2. Complejo fullereno sustituido – VIH-proteasa (imagen tomada de la ref. 2).

- Diagnóstico: La estructura de “jaula” de los fullerenos permite encapsular en su interior radioisótopos inestables (como el ^{99m}Tc), facilitando su transporte y direccionamiento en sistemas biológicos para su uso en aplicaciones de diagnóstico.

- Mantenimiento de cultivos celulares: Los derivados solubles en agua del fullereno, como el fullerol, penetran

Además de las formas superiores e inferiores del fulle-

con facilidad la membrana celular y se localizan preferentemente en la mitocondria. Allí actúan como “esponjas” que se unen a los radicales libres impidiendo que estos causen daño oxidativo en la célula, y evitando también la apoptosis [2].

- Tratamiento contra el cáncer y antibacteriano: Los fullerenos pueden direccionarse a células cancerosas conjugándolos a agentes de direccionamiento adecuados. Una vez en el interior celular, al irradiarlos con luz UV (son fotosensibles) transfieren energía al oxígeno presente generando radicales libres que inducen la apoptosis de la célula. Un proceso similar de fotosensibilización se sigue en la eliminación de bacterias (especialmente de las Gram positivas, debido a su pared celular monoestratificada) [3].

3.2. Aplicaciones industriales

Entre las aplicaciones más destacadas podemos resaltar su uso como superconductor. Ya se había demostrado que, aunque el fullereno C₆₀ es aislante, su dopaje con uno o varios átomos alcalinos, como el K, genera una estructura superconductora (K₃C₆₀) gracias a la transferencia de carga de los átomos alcalinos. Sin embargo, esta alta conductividad aumenta en un 79% si los complejos superconductores se disponen en forma de nanotubos (Fig. 3) [4].

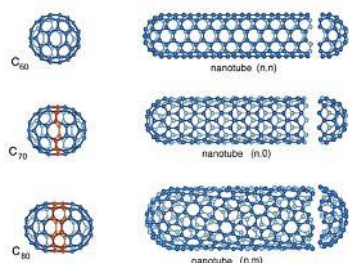


Figura 3. Tipos de nanotubos según tamaño (Imagen tomada de <http://aulas.iesjorgemanrique.com/calculus/jmol/c70/fullerenos.png>).

Por otra parte, aprovechando la fotosensibilidad del fullereno, se está experimentando con ellos para mejorar el rendimiento de placas fotovoltaicas. Mediante diferentes técnicas de alta sensibilidad (fluorescencia ultrarrápida, mapeado nanoscópico, tomografía y microscopía electrónica de barrido), se ha concluido que se alcanza una composición óptima en placas con dominios formados por fullerenos y polímeros [5].

4. AUMENTO DEL TIEMPO DE VIDA

Uno de los hallazgos más curiosos de este particular conjunto de estructuras es el de su efecto de retraso del envejecimiento. Aunque su toxicidad ha sido un tema polémico desde su descubrimiento (debido a su capacidad de unirse a proteínas y a otras posibles fuentes de daño celular), cada vez son más los estudios que avalan no sólo su inocuidad, sino a sus posibles sus beneficios.

Las investigaciones de Gao y colaboradores [6] han

mostrado que los polihidrofullerenos (en una concentración superior a cierta concentración umbral) aumentan el tiempo de vida de organismos como las dafnias (pulgas de agua) retrasando proporcionalmente su crecimiento (Fig. 4) y estimulando su reproducción. La principal explicación a este fenómeno radica en la ya mencionada capacidad de estas estructuras para unirse a radicales libres, responsables en parte del envejecimiento del organismo.

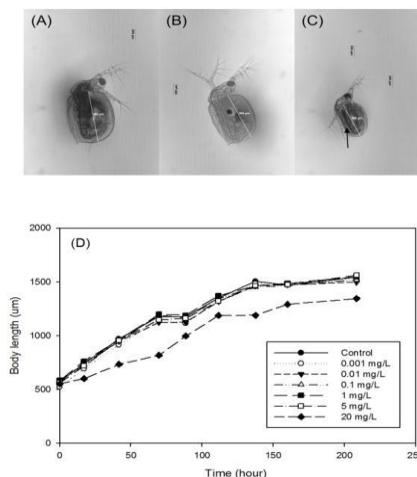


Figura 4. Dafnias y gráfica de crecimiento respecto al tiempo (imagen tomada de la ref.6).

5. CONCLUSIONES

Los fullerenos son mucho más que bellas estructuras. El amplio rango de utilidades y funciones que presentan, la mayoría de ellas en desarrollo actualmente, aún no se ha estudiado en profundidad. A pesar de esto, en apenas 29 años desde su descubrimiento se ha conseguido avanzar hasta realizar ensayos preclínicos. Esta tendencia hace suponer que, tarde o temprano, las aplicaciones de los fullerenos se harán una realidad y, aunque éstas sean tantas y tan variadas, la investigación se centra en gran medida en la lucha contra el VIH y el cáncer. Sin embargo, esto no descarta la aparición de novedosos usos en otras áreas de estudio. ¿Qué más funcionalidades guarda esta curiosa “caja de sorpresas”?

REFERENCIAS

- [1] Web del Colegio Oficial de Doctores y Licenciados en Filosofía y Letras y en Ciencias de la Comunidad de Madrid <http://www.cdlmadrid.org/cdl/archivospdf/ciencias/estructuras-carbono.pdf>
- [2] Bakry R, Vallant RM, Najam-ul-Haq M, Rainer M, Szabo Z, Huck CW, Bonn GK "Medicinal applications of fullerenes" International Journal of Nanomedicine. 2007; 2(4):639-49
- [3] Huang L, Wang M, Sharma SK, Sperandio FF, Maragani S, Nayka S, Chang J, Hamblin MR, Chiang LY "Decacationic [70] Fullerene Approach for Efficient Photokilling of Infectious Bacteria and Cancer Cells" ECS Trans. 2013; 45(20) doi: 10.1149/04520.0065ecst
- [4] Hiroyuki Takeya, Kunichi Miyazawa, Ryoei Kato, Takatsugu Wakahara, Toshinori Ozaki, Hiroyuki Okazaki, Takahide Yamaguchi, Yoshihiko Takano "Superconducting Fullerene

Nanowhiskers" *Molecules*. 2012 Apr 26; 17(5):4851-9. doi: 10.3390/molecules17054851

- [5] Hedley GJ, Ward AJ, Alekseev A, Howells CT, Martins ER, Serrano LA, Cooke G, Ruseckas A, Samuel ID "Determining the optimum morphology in high-performance polymer-fullerene organic photovoltaic cells" *Nat Commun*. 2013; 4:2867. doi: 10.1038/ncomms3867
- [6] Gao J, Wang Y, Folta KM, Krishna V, Bai W, Indeglia P, Georgieva A, Nakamura H, Koopman B, Moudgil B "Polyhydroxy fullerenes (fullerols or fullerenols): beneficial effects on growth and lifespan in diverse biological models" *PLoS One*. 2011; 6(5):e19976. doi: 10.1371/journal.pone.0019976



Manuel Gutiérrez Becerra, estudiante de 1º de Biotecnología de la universidad Pablo de Olavide



REVISTA MOLEQLA
ISSN: 2173-0903
FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES
UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE