

Los virus como motor de vida y evolución

José Antonio López Guerrero



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors

BARCELONA - 1914



José Antonio López Guerrero (Madrid 1962) es catedrático de microbiología de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), En esta universidad realizó sus estudios de biología, doctorándose con premio extraordinario (Departamento de Bioquímica y Biología Molecular) en 1989. Tras un primer Posdoctoral en el Centro de Investigaciones Biológicas (1990-1993) sobre modelos de rata de artritis reumatoide, se trasladó al Centro Alemán de Investigaciones Oncológicas (Heidelberg, 1993-1996) donde estudió los aspectos moleculares de la infección por parvovirus. Tras su regreso a la UAM continuó su investigación en virología con el virus de la poliomielitis y, posteriormente, con el virus herpes como posible agente implicado en patologías neurodegenerativas. Junto a sus labores docentes, en la actualidad es el director del grupo de NeuroVirología de la UAM y del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO). Su investigación se centra en la neuropatología asociada al virus herpes simplex tipo 1, el de las calenturas. Asimismo, tras el comienzo de la pandemia por SARS-CoV-2, ha establecido otra línea de investigación sobre la capacidad viricida y antiviral de compuestos tanto naturales como de nueva síntesis contra diversos virus. Como amante de la divulgación científica, colabora activamente en programas de radio (Radio 1, Radio 5, Radio Exterior), TV (TVE, La Sexta, Cuatro) y prensa escrita. Es autor y/o editor de 15 libros y de más de 300 artículos tanto científicos internacionales como de divulgación. Ha organizado o participado en programas y jornadas de divulgación científica en países como Alemania, Suecia, México, Argentina, Chile o Marruecos. En 2021 fue invitado como representante de la virología en Europa en el Foro Global FunGlode en República Dominicana.

Los virus como motor de vida y evolución

Excmo. Sr. Dr. D. José Antonio López Guerrero

Los virus como motor de vida y evolución

Discurso de ingreso en la Real Academia Europea de Doctores, como
Académico de Número, en el acto de su recepción
el 2 de octubre de 2025

por el

Excmo. Sr. Dr. D. José Antonio López Guerrero
Doctor en Ciencias Biológicas (Bioquímica y Biología Molecular)

y contestación de la Académica de Número

Excma. Sra. Dra. M. Àngels Calvo Torras
Doctora en Veterinaria y en Farmacia

COLECCIÓN REAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORES



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors

BARCELONA - 1914

www.raed.academy

© JOSÉ ANTONIO LÓPEZ GUERRERO
© REAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORES

La Real Academia Europea de Doctores, respetando como criterio de autor las opiniones expuestas en sus publicaciones, no se hace ni responsable ni solidaria.

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del *Copyright*, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante cualquier medio o préstamo público.

ISBN:

DL:

Impreso en España - Printed in Spain- Barcelona

Fecha de publicación: octubre 2025

A Alex

ÍNDICE

PRÓLOGO	11
---------------	----

DISCURSO DE INGRESO

EL CONTEXTO PERSONAL.....	15
---------------------------	----

Mi infancia.....	15
------------------	----

Mi primer peregrinaje germano	18
-------------------------------------	----

Vuelta a España: comienza la universidad	21
--	----

MI VIDA COMO VIRÓLOGO	25
-----------------------------	----

Inmunovirología.....	23
----------------------	----

Autoinmunidad	29
---------------------	----

Oncovirología.....	34
--------------------	----

Neurovirología: Investigación presente	42
--	----

Grupo de Neurovirología: HSV-1 y la Esclerosis Múltiple	45
---	----

Antivirales pospandémicos	59
---------------------------------	----

La pandemia desde el prisma de un divulgador científico	64
---	----

LOS VIRUS COMO MOTOR DE VIDA Y PROGRESO	67
---	----

Desfaciendo entuertos.....	67
----------------------------	----

Virus tras la determinación del ADN	70
---	----

Virus en el desarrollo de la secuenciación genética.....	73
--	----

Retrotranscriptasa.....	75
-------------------------	----

Virus (fagos) para leer genes.....	78
------------------------------------	----

Virus y transgénesis	79
----------------------------	----

Virus modificados para salvar nuestras cosechas	82
---	----

Virus y vacunas.....	83
----------------------	----

Virus en terapias génicas.....	88
--------------------------------	----

Virus en la evolución de nuestra especie.....	92
---	----

Virus para formar nuestro cerebro	97
---	----

Bacteriófagos: virus vitales comedores de bacterias	98
---	----

Bacteriófagos y el clima	100
--------------------------------	-----

ALGUNA ABREVIATURA, REFERENCIA Y DISTINCIÓN	105
---	-----

Términos y siglas	105
-------------------------	-----

Alguna referencia y distinción	111
--------------------------------------	-----

Breve bibliografía de los últimos cinco años.....	112
---	-----

Distinciones.....	115
-------------------	-----

DISCURSO DE CONTESTACIÓN.....	117
-------------------------------	-----

PUBLICACIONES DE LA REAL ACADEMIA DE DOCTORES	128
--	-----

❧ PRÓLOGO

**Excelentísimo Señor Presidente de la Real
Academia Europea de Doctores.
Excelentísimos Señoras y Señores Miembros
de la Junta de Gobierno de la Academia.
Excelentísimos Señoras y Señores Académicos.
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades.
Queridas y queridos compañeros y amigos.
Queridos hijos, querida familia.
Señoras y Señores.**

En primer lugar, como no puede ser de otro modo, expresar mi satisfacción y el gran honor que me supone el ingreso en la Real Academia Europea de Doctores (RAED) como Académico Numerario. Compartir un espacio y un tiempo con una legendaria y centenaria institución repleta de magníficos y destacados —utilizaré el masculino como género neutro inclusivo— científicos, muchos de ellos distinguidos con el Premio Nobel siempre es un soñado reconocimiento a toda una vida —que espero que así continúe— dedicada a los cuatro pilares que, considero, constituyen el templo universitario: docencia, investigación, divulgación y gestión.

Agradezco, por ello, a la Junta Directiva de la RAED que, con fecha 23 de diciembre de 2024 —un año después de mi matrimonio—, me comunicara la votación favorable como miembro —en ese momento electo— de la Academia. También quiero agradecer personalmente a la Excma. Sra. Dra. Doña Mari Àngels Calvo por sus continuas muestras de afecto y por aceptar responder a mi discurso en nombre de la RAED.

Permítanme, por favor, que el resto del discurso lo pronuncie utilizando la primera persona del singular. Descartada mi autoridad mayestática, tampoco me he decidido por el plural de modestia o el asociativo. La grandeza del presente acto y el orgullo que siento al participar en él me alientan a desterrar una falsa modestia.

Por ello, a lo largo de mi discurso querría deslizarme por tres vertientes bien definidas: un breve recorrido por mi vida como marco de la corriente que acabó arrastrándome al mundo de la virología y su comunicación social; la investigación ilusionante llevada a cabo por mi grupo de Neurovirología de la Universidad Autónoma de Madrid y la desmitificación del término «virus» como sinónimo de enfermedad o muerte, aunque etimológicamente hablando, el concepto proceda del latín *virus*, veneno, al referirnos hace más de un siglo a aquellos nanoorganismos que sí causaban patologías y que eran capaces de atravesar filtros de cerámica que retenían a las bacterias, los verdaderos microorganismos causantes de enfermedades conocidos desde finales del siglo XIX.

Según Peter Medawar, biólogo, inmunólogo, ensayista, crítico literario y divulgador científico, premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1960, «los virus son un conjunto de “malas noticias envueltas en proteínas”». Está claro que esta definición, carente del rigor científico —existen agentes infecciosos sin proteínas y otros que solo están constituidos por estas—, presenta una intencionalidad meramente social con vigencia renovada tras la última pandemia mundial de SARS-CoV-2. Sin embargo, estadística y evolutivamente no puede estar más errada. No puedo aceptarla como válida. En el conjunto de la Virofera, el universo de estos nanoorganismos —con una media de tamaño inferior a los 100 nanómetros—, solo un porcentaje muy inferior al uno por ciento tiene connotaciones clínicas, veterinarias o ambientales dañinas.

Finalmente, querría terminar este prólogo-introducción agradeciendo a la empresa Kadans y a la fundación Antama por su patrocinio, y a la editorial Guadalmazán por su confianza en mi trabajo, materializado con la publicación de mis últimos cuatro libros de divulgación. Los dos últimos de los cuales, *Virus, chicas y laboratorios* y *Los buenos virus* constituyen la fuente principal de la documentación que nutren el presente discurso.



⌘ EL CONTEXTO PERSONAL

Mi infancia

Hijo de padres emigrantes —yo mismo lo fui—, mi infancia transcurre en el obrero y humilde barrio de San Fermín, al sur de Madrid. Mi madre —ya jubilada y retornada a su patria—, y los tíos con los que me crié, procedían, como miles de inmigrantes, de un pequeño pueblo extremeño, Esparragalejo. Creo, como cantara Serrat, que, a pesar de las carencias propias de una también humilde familia obrera, tuve una infancia feliz.

Podría haber nacido en la Alemania Federal o en Francia o, según mi madre, si me llegó a adelantar unos días, haber visto la luz en un tren alemán, en territorio francés, camino de Madrid. ¡A saber qué nacionalidad tendría ahora! Mi madre, como cientos de miles de españoles, se fue a la Alemania de la emigración profunda de los 60; a la Alemania de la posguerra tardía, receptora de mano de obra barata, en busca de ese futuro que su existencia en una barriada marginal al sur de Madrid no le garantizaba.

Con poco margen de tiempo, yo nací en el castizo barrio madrileño de Lavapiés. Mientras que mi madre se volvía a trabajar a Hannover, en la República Federal de Alemania, para que con sumo esfuerzo poder ahorrar y enviar todo el dinero posible a Madrid, mis hermanas y yo mismo permanecemos al cuidado de su hermana mayor, mi madre Teresa, y de su marido, mi padre Antonio. Sobre mi padre biológico no tengo mayores recuerdos. Fui un niño prácticamente como cualquier otro. Tan normal como permitía mi inquietud y hambre por devorar toda información sobre el porqué de las cosas, ¿por qué titilaban las estrellas?, ¿por qué va cambiando de forma la luna día a día?, ¿por qué el agua del mar, al tragarla en vacaciones,

estaba tan salada y no así la de los ríos? Era un niño prácticamente como cualquier otro; eso sí, con fórmulas extrañas en mi cabeza: H_2O , C_4H_{10} , en aquel barrio obrero sin asfaltar del sur de Madrid. Era una infancia normal con unos padres, padres-tíos, normales, analfabetos, trabajadores, él, en Barreiros, ella, en casa. Teníamos siempre varios perros durmiendo tras la puerta de la cocina. Perros con los que mi padre Antonio salía al campo con su peña de caza. Teníamos una bicicleta, regalo de mi quinto cumpleaños, que apenas cabía en una casa de 50 metros cuadrados y tres dormitorios.

Era un crío tan feliz como mi memoria me permite recordar; un crío como cualquier otro, con unos padres como cualquier otro. Salvo que no eran mis padres, ¿y qué? Estuvieron en los momentos más importantes de mi vida: cuando me rompí el brazo con ocho años, y también con nueve, jugando en aquella barriada limitada por la larga valla de la empresa Agromán; en mi primera comunión vestido de almirante, celebrándola en la puerta de aquel bloque de protección oficial, bajo la sombra de dos plataneros (*Platanus × hispanica*); tras volver de Alemania, después de unos años de paréntesis en Hannover con mi madre Mercedes; la entrada en la universidad, el fin de la carrera, el comienzo de la tesis, la lectura de dicha tesis doctoral con mi padre Antonio cortando embutido extremeño para hacer las delicias de los asistentes a mi defensa; cuando me fui a vivir con mi primera pareja, Carmen, o cuando tuve que volver a casa tras la separación —los alquileres ya eran prohibitivos para un becado—; durante mi periplo en Heidelberg, en el Centro Alemán de Investigaciones Oncológicas, durante mi segundo posdoctoral con la futura madre de mis dos hijos; mi segunda boda en Madrid, con mi madre Teresa ya bastante enferma. Moría unos años más tarde, la misma noche en la que conocimos que mi segunda hija venía de camino. En su honor, se llama Maite. Maite, con «i» latina, no Mayte, hipocorístico de María Teresa. Maite, derivado del euskera *maite* (amor) o

maitea (amada). ¡Maitechu mía! Al menos, mis tíos-padres sí pudieron conocer a mi hijo Daniel.

Con algún que otro sacrificio y la vital y valiosísima ayuda que llegaba regularmente desde Hannover, de mi madre Mercedes, me pudieron pagar y apostar por una educación algo más «cultivada» en el colegio San Fermín. Allí, un niño inquieto, muy inquieto y ávido de conocimiento, acudía todos los días de la mano de su hermana mayor, mi querida hermana Tere, atravesando barrios tradicionalmente enfrentados entre sí, un viejo cuartel de la guardia civil, un complejo de soportales con algún comercio «de toda la vida» y una fábrica, también de toda la vida de la que nunca supimos, ni nos importó lo más mínimo, su cometido. En el colegio, según me han contado y ya a una temprana edad, empecé a destacar. Con ocho años ya estaba en 5.º de EGB, Educación General Básica. Tuve que repetir curso por mi corta edad. Habría llegado a 8.º con 11 años y, claro, era algo impensable, incluso para aquella época. Al final, lo hice con 12.

Siempre fui un niño muy inquieto. Hambriento de nuevos conocimientos y, algo que me ha perseguido toda mi vida, de comunicárselo a mis amigos. Me recuerdo con un palo —los españoles hemos hecho maravillas con un palo—, seguramente de algún polo de hielo, que tanto me valía para hacer «regatas» de improvisadas embarcaciones a lo largo de cualquier miniarroyo surgido tras las lluvias, como de tiza, con la que escribir fórmulas recién aprendidas en el colegio con Don Enrique, hijo. Con él aprendí la fórmula del agua y cómo esos átomos se colocaban según la estructura de hielo, líquido o gas, la del butano o la de cualquier combinación entre halógenos y metales para formar sales, o así me lo explicaron.

Siempre fui un niño inquieto, hablándoles a mis amigos, a medida que iba cumpliendo años y conocimientos, de reacciones básicas químicas, ecuaciones de segundo grado, mitosis celulares o posible formación de la Tierra y la Luna. No

obstante, cuando se me presentó la ocasión de irme unos años a Hannover con mi madre Mercedes no lo dudé. La idea de aprender más, empezando por un nuevo idioma más allá del francés, me pareció una oportunidad que quería experimentar. El viaje a Alemania se hacía en una caravana de autobuses —hoy día no serían adecuados ni como urbanos— que, a lo largo de dos largos días y sus noches, salía de España por Irún, atravesaba Francia, Bélgica y recorría, ya en territorio germano, diferentes pueblos, muchos de ellos separados cientos de kilómetros en cualquier dirección, dejando emigrantes, especialmente gallegos, andaluces y extremeños, de vuelta a su rutina laboral de la emigración profunda.

Mi primer peregrinaje germano: Hannover durante los profundos años 70

Si la memoria no me falla, salí de España en torno a aquella época del mensaje de un señor, en blanco y negro, diciendo entre lágrimas algo cuyo alcance tardé unos años en comprender en toda su magnitud:

—«Españoles... Franco... ¡ha muerto!»—. Ya en ese primer viaje a Hannover, en invierno con mi madre, pude poner a prueba mis conocimientos lingüísticos al tener que hacer de traductor improvisado en una comisaría francesa a pocos kilómetros de la frontera española, cuando los gendarmes pararon y desviaron el autobús donde viajábamos porque, según entendí, se había pagado algún peaje con francos falsos. Tras siete horas y ya «enamorado» de una de las viajeras de aquel convoy, retomábamos el viaje a través de La France.

Llegamos ya de noche a mi nueva casa, en la Ricklingstrasse, en el barrio de Schwarzer Bär, sobre la tienda de Antonio el murciano, «Spanische Spezialitäten», aquel crudo invierno alemán donde se alcanzaron temperaturas por debajo de los -20

grados Celsius. Llegamos con una nevada de cerca de un metro en las calles y con carámbanos de hielo colgando de los cables eléctricos del tranvía, de la línea 3 y 7 del U-Bahn, algo así como el suburbano de Madrid. En la Casa de España, antiguo Consulado General, llevé a cabo mis estudios de BUP. Entre clase y clase, trabajaba en la tienda de comestibles de El Murciano. En su tienda, y como anécdota que cuento en mis clases de virología, vendíamos jamón de Parma, italiano, o francés, muy salado y sin ninguna comparación posible con el ibérico, de cebo o bellota español, que tenía prohibida su exportación, como la del resto de productos porcinos, por el virus de la peste porcina africana, VPPA, endémico en nuestro país desde los 60 hasta mediados de los 90. De jueves a domingo, además de las viandas fijas, vendíamos pescado fresco recién traído de San Pauli, puerto de Hamburgo, uno de los principales del mar del Norte conocido, además de por su lonja, por su actividad de ocio nocturno, juego y prostitución.

Mi vida en Hannover, objetivamente, distaba mucho de ser idílica. Mañanas de clases alemanas, correr para atender en la tienda de ultramarinos multifuncional; hacia las 16:30 h, noche cerrada a partir de noviembre, coger el U-bahn para ir a las clases españolas de bachillerato. A las 20:00 h, volver a correr para llegar de nuevo y recoger las cajas de frutas expuestas en la puerta de aquella tienda de la Ricklingerstrasse 16. Cena y, tras ayudar a recoger el miniapartamento-hogar donde vivíamos, ponerme a estudiar hasta altas horas de la madrugada. Muchas veces, en verano, cuando los mirlos ya empiezan su canto al despuntar el día hacia las cuatro de la mañana, mi madre subía de su habitación —un minúsculo habitáculo de metro y medio de alto con un ventanal enorme— para desayunar algo rápido antes de irse a hacer su partida definida de correas de motores de camiones en la Continental AG y, tras su marcha, verme todavía ultimando algún tema de historia, biología o matemáticas. Sin embargo, me recuerdo niño, me visualizo adolescente

con mucha nostalgia. Con la perspectiva que dan más de 40 años en el tiempo, nuevamente creo que fui feliz.

Al poco tiempo de empezar mis clases en el Bonifatiussschule, recién incorporado a la colectividad emigrante del norte de Alemania, con mis compañeros de clase de biología, recuerdo aquella noche donde nuestro profesor, el jesuita —que no ejercía de tal— Jesús Castañeda, me preguntó por las fases de la mitosis celular. Teníamos todos el libro abierto. Castañeda me pidió simplemente que leyera el texto con la descripción. No obstante, a mí siempre me gustó mucho la biología celular, comprender cómo una célula puede dar lugar a otra prácticamente idéntica, cómo los cromosomas hacen copias de sí mismos y se reparten distribuyéndose a ambos polos de la célula. Por ello, no me resultó complicado contestar mirándole directamente a los ojos: profase, metafase, anafase y telofase. Curiosamente, la reacción, que nunca me habría imaginado, fue de asombro. Se puso en pie y me espetó:

—«Y tú, ¿de qué pueblo te has escapado?»—.

No tuve muy claro a qué obedecía aquella pregunta, pero, ya puestos a continuar aquel loco diálogo exclamé:

—«¿Yo?, de Esparragalejo»—.

Pocas veces una respuesta tan espontánea, que técnicamente incluso era incorrecta, ha tenido tan drástica consecuencia, al menos para mí. «Esparragalejo» se convirtió en el grito de guerra de mis amigos. Grito que al final acabó acortándose hasta «esparra» y, de aquí, a «sparra», con «s» líquida germana. José Antonio López Guerrero fue un estudiante más. Quizás un buen estudiante, algo anodino. Sparra, sin embargo, se convirtió en toda una institución. Poco a poco, el cariñoso apelativo dejó de ser tal para convertirse, en la memoria colectiva de mis amigos emigrantes, en mi apellido. Aún hoy, más de cuatro décadas después, nadie recuerda a José Antonio, pero todavía resuena el nombre de Sparra en el Club Juvenil Español o en el Centro Gallego de la «plaza Rosalía de Castro» de

Hannover. Y en Hannover, aprovechando que seguía inscrito en el registro del consulado español, me casaba un 30 de octubre de 1993. Finalmente, comentar que hace un par de años volví a Hannover para constatar el declive de su comunidad española. Como es lógico, la tercera y cuarta generación de aquellos emigrantes de los 60 ya están totalmente integrados en la cultura germana. El consulado, la Casa de España, el club juvenil, el centro gallego y otros antiguos oasis de encuentro patrio han desaparecido. La tienda del murciano se convirtió en una tienda turca para, actualmente, haberse refundado simplemente como apartamento. Ni rastro del trasiego de gallegos, andaluces, extremeños o de otros emigrantes buscando jamón de Parma o francés. También las líneas 3 y 7 del U-bahn han modificado su recorrido, triplicándose la red de suburbanos.

Vuelta a España: comienza la universidad

Con 16 años regresé a Madrid, donde sigo viviendo, para terminar el bachillerato (BUP y COU) y comenzar la licenciatura de biología, algo que decidí casi *in extremis* tras aprobar el examen de selectividad. Regresé a España justo para empezar 3.º de BUP y continuar estudiando alemán en el Goethe-Institut. Al no tener ningún familiar germano, no pude ingresar en el Colegio Alemán, junto al parque de Berlín, para terminar mis estudios preuniversitarios en un formato bilingüe. También *in extremis* consiguió mi madre matricularme en las clases nocturnas del instituto Cervantes. Al matricularme en este horario disponía de toda la mañana para sacar algún dinero extra y asfixiar económicamente algo menos a mis padres y su titánico esfuerzo por y para mi educación. Así las cosas, iba a la glorieta de Embajadores por las tardes, a clases de ciencias puras, y a repartir publicidad por las calles madrileñas para la empresa «Los Recaderos», por las mañanas. Un doble beneficio

me supuso este trabajo callejero: sacarme 500 pesetillas diarias y aprenderme el nombre de las principales calles de la capital.

Fui un joven afortunado en notas, en compañeros, en amigos. No obstante, y sobre mi formación preuniversitaria, cometí un lamentable error que pagaría años más tarde. Entre las asignaturas optativas del IES Cervantes, estaba la de «idioma extranjero». De las tres opciones ofertadas, francés, inglés o alemán, elegí la tercera. Lógicamente, no me fue difícil demostrar a mi profesor mis conocimientos de la lengua y algo de cultura germana de forma que, tras un par de clases, me eximió de seguir acudiendo, máxime sabiendo que por las mañanas iba al Instituto Alemán, garantizándome el sobresaliente en la calificación final. No tuve que esperar muchos años para darme cuenta de que el haber eludido el inglés me iba a pasar factura. Tres meses tardé en poder traducir y entender mi primer artículo científico, mi primer *paper*, tras incorporarme, al comenzar 4.º de Biología, a un laboratorio de virología del recientemente inaugurado Centro de Biología Molecular (CBM). Aun hoy día, tras haber publicado cerca de un centenar de artículos científicos, impartido docencia o haber debatido de virología, en inglés, en congresos internacionales, tengo serias dificultades para obtener el rendimiento fluido que la comunicación científica internacional requiere.

Recuerdo mis tres primeros años de licenciatura, antes de elegir especialidad, como una etapa académicamente tranquila y reconfortante. Era, o así se me consideraba, un buen estudiante. Siempre me gustó la zoología. Concretamente, la entomología. Me fascinaban los escarabajos, su aparente robustez, la diversidad del orden *Coleoptera* con cerca de 400 000 especies descritas —quizás cinco veces más por descubrir—. Es el orden con mayor número de especies del reino animal, muy por delante de dípteros o lepidópteros. No era raro verme en el campo, de cuclillas, buscando escarabajos o analizándolos bajo la lupa antes de soltarlos, viendo los artejos o élitros, a modo de

estuche, que protegen las finas y transparentes alas. Tenía claro que quería entrar en algún laboratorio de zoología para estudiar a estos variados y versátiles insectos. Una tarde de mayo de 1983, antes de entrar en clase, fui al despacho de la profesora Pilar, experta entomóloga, a solicitarle, con mis buenas notas bajo el brazo, entrar en su grupo. ¡No la localicé! Pues bien, ya que hablamos de insectos, señalar que este insignificante hecho puntual —seguramente estaría comiendo—, algo así como un pequeño aleteo de mariposa, significó un drástico tsunami en mi vida. A partir de ese preciso instante se selló mi destino como futuro profesor e investigador del Departamento de Biología Molecular. Inconsciente de tan trascendente serendipia, comencé mis clases, como todas las tardes, en alguna aula de algún módulo, dentro del faraónico edificio de la actual avenida Tomás y Valiente —en memoria del profesor asesinado en aquel luctuoso atentado terrorista de 1996— de la Facultad de Ciencias. Creo recordar que antes de comenzar la segunda hora de clase, microbiología, el profesor, el premio Príncipe de Asturias David Vázquez, mirando una lista de alumnos con buen expediente dijo mi nombre en voz alta. Sorprendido, y aunque siempre me sentaba en la primera fila —a partir de la segunda ya no me alcanzaba la vista a la pizarra— levanté la mano.

—«¿A qué esperas para recoger tus credenciales para entrar en el CBM?»—, me espetó.

¿Cómo? ¿CBM? Sinceramente, no sabía de qué me estaba hablando. Más de la mitad de la clase estaba ya pendiente de ese magnífico centro de investigación, puntero, en biología molecular y yo seguía absorto y pensando en mis escarabajos. No tenía la menor idea de qué futuro me aguardaba tras aquellas siglas.

✠ MI VIDA COMO VIRÓLOGO

Inmunovirología

En 1983, tras terminar 3.º de CC Biológicas, entré, con una pequeña beca INAPE, en el CBM —actualmente CBM Severo Ochoa—, en el laboratorio 206 del profesor Luis Carrasco, bajo la dirección del también profesor Manuel Fresno. En principio, mi proyecto científico consistiría en caracterizar el efecto del Interferón (IFN) en la infección de líneas celulares inmuno-competentes por diversos virus. Estos compuestos, puesto que hay varias familias, los Interferones, fueron descubiertos unas pocas décadas antes, en 1957, por los virólogos Jean Lindenmann y Alick Isaacs, en Inglaterra. El interferón se convirtió en una molécula fundamental en la denominada inmunidad innata humoral en la lucha contra las infecciones virales. En la reciente pandemia por coronavirus, una de las controversias que han supuesto ríos de tinta en artículos científicos, fue dilucidar si, realmente, el IFN jugaba un papel o no en la patogenicidad del SARS-CoV-2 o si, por el contrario, el virus se las había ingeniado para deshacerse de esta molécula vigilante antiviral. Al final, al parecer, la realidad se decantó por un término intermedio. Algunas variantes de coronavirus eran más sensibles que otras al efecto protector del IFN.

Mi primer experimento consistió en la infección de varias líneas celulares establecidas —líneas de células transformadas, tumorales, inmortales, que se utilizan en investigación en cualquier laboratorio del mundo—, líneas inmunocompetentes, derivadas de células que antes de malignificarse jugaban un papel en la respuesta inmunológica, que, como digo, tuve que infectar con diferentes virus que teníamos en el laboratorio: poliovirus, herpesvirus, virus del bosque de Semliki o

vaccinia —virus vacunal—, entre otros. Los resultados fueron portada de una revista científica internacional. En general, pudimos constatar que las líneas celulares inmunocompetentes eran menos sensibles a la infección viral que otras líneas control, como la famosa línea humana HeLa —derivada de una joven que falleció de un carcinoma de cuello de útero— o la derivada de mono, Vero. Entre todas las células que analizamos, con características de monocitos, linfocitos B o T —tan conocidos últimamente por las vacunas contra el coronavirus y su posible efecto memoria— nos quedamos con U937, células que proceden de monocitos humanos, concretamente de una leucemia mieloide —aislada en 1976 de un paciente de 37 años con un linfoma histiocítico—, que puede convertirse *in vitro* en células con características de macrófagos de forma fácil y reproducible. Es una de las líneas celulares inmunocompetentes más utilizadas en el mundo y yo me topé con ella en septiembre de 1983 y no nos divorciamos hasta finales del milenio.

Durante aquellos incipientes trabajos como inmunovirólogo pudimos acuñar en nuestro sistema el concepto de «Caballo de Troya». Al margen de las aventuras de Ulises o Ajax, podemos definir aquella capacidad de algunos microorganismos de viajar a salvo por nuestro organismo dentro de determinadas células como «mecanismo caballo de Troya». Este término de la *Odissea* o *Eneida* se acuñó en virología previamente para describir la pintoresca forma que tienen algunos virus, como el Dengue, para dejarse atrapar por anticuerpos, ser capturados por algunas células y luego, en su interior, replicar y expandirse. Pues bien, existe otro virus muy conocido por los que ya pasamos de los 50, el virus de la poliomielitis que, como enterovirus que es, lo ingerimos en alimentos o bebidas contaminadas, va al tracto digestivo, donde produce su infección primaria que no suele entrañar gravedad, hasta que, en ocasiones —en torno al 1 % de los casos—, acaba viajando hasta las astas anteriores de la médula espinal y aquí, tras producir una infección secun-

daria, afectaría a las neuronas motoras del sistema nervioso central, produciendo un debilitamiento progresivo muscular y, finalmente, parálisis aguda flácida. Si afecta a las extremidades —piernas principalmente—, tenemos la típica imagen de nuestra infancia, en el colegio, con aquel compañero aquejado de poliomielitis, con un armazón metálico en una —o ambas— piernas que le permitían medio caminar. En otras ocasiones, la situación era mucho más grave, afectando a la zona bulbar, inicio, de la médula espinal. En estos casos, el paciente acaba perdiendo toda posibilidad de vida independiente, incluso para respirar, necesitando, muchas veces y de por vida, un artificio cilíndrico, metálico, conocido como Pulmón de Acero. Un espejo situado sobre la cabeza del paciente solía ser el único vínculo del afectado con el mundo. La vacuna inactivada, inyectada, de Salk o la atenuada que nos daban como gotitas en un terrón de azúcar de Sabin cambiaron el panorama hasta el punto de que en la actualidad solo un isotipo o cepa de poliovirus, el 1 —el 3 está erradicado y del 2 se ha detectado solo algún caso aislado relacionado con la vacunación—, se resiste a su erradicación debido, en gran medida, a la estupidez humana: desconfianza en la vacuna en algunos países, guerras y bulos o superstición en otros.

Se sabía que el poliovirus podía replicar dentro de algunas células sanguíneas. En 1985, cuando comencé mi tesis doctoral bajo la dirección de Manuel Fresno, apostamos por los monocitos. Por ello, nos decantamos por estudiar la infección del virus en la línea humana U937. Conclusiones destacadas de casi cuatro años de trabajo —más otro a mi vuelta de mi estancia científica germana en 1996— podrían ser las siguientes: U937, como monocitos o diferenciados a macrófagos, se infectaban por poliovirus, pero a unos niveles muy inferiores a como lo hacía la línea control HeLa, epitelial. El virus producía hasta 100 veces menos descendencia al compararlo con HeLa —células con abreviatura de Henrietta Lacks, la mujer mencionada

anteriormente que murió a mediados del siglo pasado por un carcinoma de cuello de útero provocado por el virus del papiloma—. Las células producían moléculas de activación inmunológica como el óxido nítrico o el anión superóxido —que, dicho sea de paso, de poco sirve en experimentos en cultivos en el laboratorio, *in vitro*—. Además, observamos algo que empezó a estudiarse en el ámbito mundial a finales de los 80: el virus inducía apoptosis celular. La apoptosis es una forma celular activa de morir también conocida como suicidio celular. La célula muere gracias a un complicado mecanismo molecular y, lo más curioso, no genera muchos restos extracelulares, mucha «basura», por lo que el sistema inmune no acaba activándose como sí lo haría si la muerte fuera por necrosis. Por lo tanto, poliovirus infecta U937 pero poco, lo suficiente como para que la célula pueda trasladarse —caballo de Troya— hasta la proximidad de la médula espinal y aquí, si acaso, morir «silenciosamente» por apoptosis liberando al virus que podría, por lo tanto, desarrollar la infección secundaria dramática que le proporciona su verdadero nombre: poliomiélitis. El trabajo de mi tesis fue reconocido con el premio extraordinario de doctorado y un buen puñado de publicaciones científicas, alguna de ellas en las mejores revistas de virología molecular del momento.

Huelga decir que acabé olvidándome de los escarabajos, del orden *Coleoptera*, de los subórdenes *Adephaga*, *Archostemata*, *Myxophaga*, *Polyphaga*, de los escarábidos, del *Lucanus cervus*, de los escarabajos Goliat o, ya puestos, de nuestra conocida *Coccinella septempunctata* o mariquita de siete puntos. Tras experimentar la excitación de experimentos de hasta 48 horas seguidas en las campanas o cabinas de flujo laminar de bioseguridad de nivel 2 —los niveles 3 y 4 se restringen al estudio de patógenos realmente peligrosos— me olvidé de los artejos, élitros y otras partes de estos insectos.

Autoinmunidad

Terminé mi tesis doctoral, gracias a una beca predoctoral, en 1989. Por el camino dejé decenas de conferencias, congresos nacionales e internacionales —el pánico a hablar en inglés para eruditos de otros países—, conferencias en foros de virología y de inmunología y los esbozos de mis primeros manuscritos para publicar. Terminé mi licenciatura en junio del 85 y en octubre ya hacía mis pinitos como profesor de prácticas de inmunología. ¡40 años dedicado ya a la docencia universitaria!

Tras doctorarme, a comienzos de 1990 concreté un primer «posdoc» con Carmelo Bernabeu, director del grupo de modelos de artritis del Centro de Investigaciones Biológicas —hoy CIB Margarita Salas—. Iba a ser una aventura-puente hasta conseguir un destino en el extranjero, como mandaban los «cánones» científicos-académicos para los doctores recientes. De hecho, hacer una estancia en algún centro fuera de España era una de las obligaciones para los profesores contratados antes de poder optar a una plaza fija. Yo tenía varias opciones: Estocolmo, en un grupo sobre respuesta humoral, producción de anticuerpos independientes de linfocitos T, a cargo de la española Carmen Fernández, o en mi querida Hannover, en el instituto de inmunología para trabajar con células NK, células «asesinas naturales» que nos defienden, entre otras cosas, de infecciones virales. Iba a ser, mi estancia en el grupo del CIB, breve, un par de experimentos, quizás algún artículo, y listo para viajar al posdoc que «me haría un científico de pro». Al final, conseguí esto último, hacerme un investigador senior, independiente, profesional, pero lo conseguí ya mucho antes de acabar en el DFKZ (*Deutsches Krebsforschungszentrum* o Centro Alemán de Investigaciones Oncológicas) de Heidelberg. De hecho, mi estancia en el grupo de Carmelo se alargó tres productivos años, donde intenté abordar el posible efecto de una proteína bacteriana en la inducción de un modelo de artritis aguda en rata de una

forma, hasta ese momento, inédita: con ¡ratas transgénicas! No lo conseguí, pero me hice un pequeño experto en transgénicos, tanto que mi inicio en el mundo de la literatura divulgativa llevó por título «¿Qué es un transgénico, y las madres que lo parieron?», de la editorial Sirius.

Como ocurre con casi todas las enfermedades autoinmunes, nuestro sistema inmunológico «pierde el norte» y empieza a atacar tejidos y órganos propios. Hay muchas teorías de cómo ocurre esto: componentes genéticos, factores ambientales, como agentes infecciosos que, según la denominada teoría del mimetismo molecular, comparten con nuestras células alguna que otra molécula, algún que otro epítipo. No tiene que ser una identidad total, pero bastaría con que parte de una molécula del patógeno fuera similar a una proteína nuestra para que el sistema inmune confundiera su ataque. En 1990 había mucha literatura que insinuaba que las personas que se habían infectado en el pasado con *Mycobacterium tuberculosis* —que habían tenido tuberculosis— eran más propensas a padecer artritis reumatoide. Se sospechaba de una proteína de micobacteria llamada hsp65 que tenía su homóloga en nosotros (hsp60). Si la teoría del mimetismo molecular fuera confirmada, quizás tratando de «tolerarizarnos» contra hsp65 de la bacteria, podríamos controlar la inducción de la artritis en humanos. Esa, al menos, era la teoría.

Las blancas y esbeltas ratas *Lewis* pertenecían a una cepa genéticamente pura —y por ello débil— de animales susceptibles de desarrollar artritis reactiva —un modelo animal lejano de la artritis reumatoide humana— tras inyectarles adyuvante completo de Freund (ACF), una emulsión de agua en aceite mineral que contenía micobacterias muertas y que era considerado un adyuvante poderoso, o lo que es lo mismo, un inductor de la respuesta inmune potente. El caso es que un pinchacito con ACF, desarrollado, como su nombre indica, por Freund y colegas hacia 1936, en las patas de la rata *Lewis*, inducía a los

pocos días un hinchazón y activación linfocitaria parecida a la observada en las articulaciones de muchos pacientes con artritis reumatoide. ¿Sería la proteína de choque térmico hsp65 de las micobacterias muertas del ACF la culpable de la inducción de artritis en la rata? De ser así, ¿podríamos volver tolerantes a los animales y protegerles de dicha patología? Y, ya puestos, si todo pudiera comprobarse y se verificara que hsp65 es importante en el modelo de rata, ¿podríamos extrapolar la hipótesis a la artritis en humanos?

Estamos a comienzos de la década de los 90. Apenas una década antes empezaron a aparecer en los artículos científicos los primeros modelos de ratones transgénicos. De hecho, se hizo mundialmente famoso (portada de *Nature* de 1982, grupo de Ronald M. Evans) un ratón enorme —tamaño casi de rata pequeña— que tenía insertado en su genoma el gen de la hormona de crecimiento de este otro roedor. Posteriormente empezaron a aparecer ratones transgénicos muy curiosos, como uno verde brillante —transgénico con el gen de la proteína verde fluorescente—, otro que genéticamente tendría que ser «otra» por tener cromosomas de hembra XX, pero que al portar el gen que define el sexo masculino, SRY, era fenotípicamente —con todos los rasgos— macho a pesar de ser genéticamente hembra. También hay un curioso ratoncito, del que tengo un vídeo que hace las delicias de los estudiantes de institutos cuando acudo a darles algún seminario, que porta un gen transgénico, la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), que le permite, al ratón, optimizar el consumo del oxígeno en los músculos a través de la ruta metabólica de la gluconeogénesis y lo convertían en todo un animalito superdotado, capaz de correr sin parar hasta ¡cinco horas! y recorrer unos cinco kilómetros, versus los 200 metros que apenas aguantaba su compañero sin manipular.

Ideamos un plan muy ambicioso para intentar dilucidar el posible origen de la artritis reumatoide. Quisimos elaborar una rata *Lewis* transgénica portadora del gen humano de choque

térmico hsp60, homólogo al de micobacteria hsp65. Nuestra idea era muy simple —lo complicado era la ejecución—: comprobar si una rata transgénica —y por lo tanto tolerante— para hsp60 se volvía resistente a la inducción de artritis mediante ACF. Todo el experimento se llevó a cabo en el CIB. En 1990, este centro estaba situado todavía en la calle Velázquez de Madrid como edificio histórico con la inconfundible estatua de 1951 del escultor Carlos Ferreira de un investigador, o eso quiero imaginarme, sujetando la pared de la ciencia. Pues bien, en el CIB disponíamos de todo tipo de instrumentos para proceder a crear un ratón transgénico: lupas para las pequeñas operaciones de extracción o transferencia de embriones, forjas para la obtención de pipetas de sujeción de los óvulos para transferirles los genes que queremos insertar en el genoma, estimadores magnéticos para elaborar las microagujas capaces de inyectar ese gen transgénico en el núcleo —pronúcleo— del espermatozoide antes de que se fusionara con el del óvulo y comenzar el desarrollo embrionario y, claro está, el complejo microscopio de micromanipulación. Sin embargo, el modelo y manipulación de ratas no tiene nada que ver con el de los ratones, aunque a algunos nos parezcan animales similares. Dos largos, pero apasionantes, años tardé en darme cuenta de que no lo iba a conseguir, de que estaba perdiendo el tiempo y tenía que pensar en otra estrategia, como así hicimos. ¿Por qué no lo conseguimos? Por muchos factores, incluso, imagino, la inexperiencia del manipulador. Elaborar una rata transgénica no tiene absolutamente nada que ver con un ratón. De hecho, a día de hoy, pocos modelos de ratas manipuladas genéticamente, al menos con la técnica de micromanipulación, se han conseguido. Son lo suficientemente grandes como para que no se manejen bien en las lupas utilizadas en las operaciones de los ratones, la superovulación —inducir la generación de muchos óvulos por animal para minimizar el número de ejemplares a utilizar— había que llevarla a cabo no con un par de pin-

chazos, como con ratones, sino con unas pequeñas y complejas cápsulas subcutáneas. Para esto último, y para conseguir machos vasectomizados que participarían en la última etapa del proceso, tuve que desplazarme y hacer un curso acelerado en el Centro de Biología Molecular de Heidelberg. ¡Quién me iba a decir que un par de años más tarde acabaría haciendo un posdoctoral en un centro a escasos metros de este! Por si fuera poco, la microinyección de los óvulos de estas ratas *Lewis* resultó ser tremendamente poco eficiente. Prácticamente todos los óvulos degeneraban al retirar la microaguja de su núcleo. ¿Resultado? Aprendí mucho de transgénicos; tanto como para escribir el que resultó ser mi primer libro de divulgación científica, pero no conseguimos ratas *Lewis* que expresaran el gen humano hsp60. Teníamos un plan B que, curiosamente funcionó a la perfección y conseguimos un éxito notable en menos de un año.

En lugar de elaborar una rata transgénica tolerante a la artritis, ¿por qué no construir una vacuna? Procedimos de forma similar a como, décadas más tarde, el grupo del investigador del Centro Nacional de Biotecnología, Mariano Esteban, utilizó para su vacuna recombinante contra el SARS-CoV-2 consistente, esta última, en el virus vaccinia portando el gen de la proteína de la espícula del coronavirus. Curiosamente, este virus vaccinia se ha hecho recientemente famoso por ser un primo cercano al virus vacunal que nos pusieron, a los que ya tenemos unos años, contra la viruela o, incluso, a la nueva vacuna contra el denominado «Monkeypox» o «Mpox».

Lo que hicimos nosotros fue, de forma similar, construir un virus vaccinia —poxvirus pariente de la viruela— portador del gen humano hsp60. Con este virus, llevamos a cabo dos grupos de experimentos que se convirtieron en dos de los mejores artículos científicos de toda mi carrera, al menos, hasta la fecha. Por una parte, vacunamos a un grupo de ratas antes de inducirles la artritis experimental. El resultado fue claro, tal y como

se muestra en la revista internacional *Arthritis and Rheumatism*: las ratas vacunadas apenas desarrollaron artritis. Estaban «inmunizadas», que no es lo mismo que ser tolerantes como intentamos con la transgénesis, pero respondía igualmente a la pregunta sobre si la proteína hsp60 humana o hsp65 bacteriana jugaban algún papel en la patología. Además, por si fuera poco, por otro lado, cuando inyectábamos la vacuna a las ratas que ya habían sido tratadas con ACF y mostraban signos de artritis, estas se curaban mucho antes. Como conclusión, ¡teníamos una potencial vacuna que protegía y/o curaba la artritis en modelos en ratas! Recibimos un merecido reconocimiento en el congreso internacional ILAR-93, en Barcelona, ante miles de profesionales de la ciencia y clínica en reumatología. Poco después del congreso ILAR-93 de Barcelona partía hacia mi gran periplo científico extranjero en Heidelberg, en el Centro Alemán de Investigaciones Oncológicas o DKFZ.

Oncovirología

El DKFZ era, en 1993, un Centro mundialmente reconocido dirigido por Harald zur Hausen, posterior premio Nobel en Fisiología o Medicina en 2008 por describir la relación entre la infección por algunos virus del papiloma y el cáncer de cuello de útero; premio Nobel que todavía no tenía cuando también tuve con él mi primer contacto, mi primer «desencuentro» por el cobro de una beca de la Unión Europea «*Human Capital and Mobility*» que no terminaba de cuadrarme.

A comienzos de septiembre atravesé, como investigador senior posdoctoral, la puerta y el control del departamento de Virología Tumoral Aplicada (*Angewandte Tumovirologie*), edificio nuevo, color verde-azul pastel, perteneciente al DKFZ, donde me esperaba la experiencia científico-vital de mi vida. Nunca antes, ni después, me he sentido tan vivo como inves-

tigador profesional pleno. Todos mis temores, mis complejos de inferioridad profesional se difuminaron hasta desaparecer por completo a las pocas semanas de entrar en el laboratorio 206 —curiosamente el mismo número que en el que comencé mi tesis doctoral— del departamento de Virología Tumoral del Centro Alemán de Investigaciones Oncológicas (ATV-DKFZ, por sus siglas en alemán). En muy poco tiempo pude comprobar que no tenía nada que envidiar a los investigadores germanos o galos y que podía ofrecer tanto o más conocimiento del que recibía. Curiosamente, producía admiración entre mis compañeros cuando les explicaba que a mis escasos 31 añitos era ya doctor —premio extraordinario—, con un primer posdoctoral, unas 30 publicaciones y un contrato de profesor de universidad. Por ello, cuando a la semana de llegar ya me pidieron que diera, en inglés, un seminario sobre mi trayectoria científica en España y el proyecto que pretendía llevar a cabo con ellos, al contrario de lo que me hubiera imaginado unos meses antes, me supuso un soplo de empoderamiento, de alivio, orgullo y casi presuntuosidad, vanidad. Me vi a mí mismo poderoso científica, organizativa, lingüística y socialmente. Hablaba alemán con mis compañeros —con los que, a la postre, he seguido conservando la amistad—, en inglés oficialmente en los múltiples seminarios semanales y hasta me atrevía con el francés en las tertulias con mis compañeros belgas —el gobierno alemán había intercambiado, con Jean Rommelaere como coordinador, tres laboratorios alemanes con otros tantos de la Universidad Libre de Bruselas—. Daba conferencias de altísima profundidad técnica sobre la investigación que iba desarrollando, diseñaba mis propios experimentos y los de una doctoranda belga, proponía colaboraciones y experimentos al resto del equipo durante, asimismo, sus charlas. Tuve que viajar varias veces a Lille, norte de Francia, a llevar a cabo algunos experimentos con ratones, debido a las trabas burocráticas que imperaban en territorio alemán. Contacté con un biólogo molecular del

Centro de Investigación en Péptidos, de Hannover, con el que llevé a cabo una pequeña colaboración al margen de mi trabajo principal en el DKFZ, que cristalizó en una de mis publicaciones científicas más queridas e, incluso, con una propuesta de dirigir un grupo en la ciudad de mi etapa como emigrante, algo que, como se puede deducir, no acepté.

Me adapté rápidamente al altísimo nivel científico que imperaba en el Centro. El poder económico sí marca claramente la diferencia con los centros de investigación españoles. Tenía mi propio cuarto de cultivo, prácticamente un citómetro de flujo, un aparato para contar células, de varios cientos de miles de euros, a mi disposición; si necesitaba cualquier producto, una llamada telefónica y a las pocas horas ya estaba en el laboratorio. Jornadas intensas, pero nunca agobiantes, de experimentos con gran colaboración del resto de grupos, descansos programados precisos, seminarios enriquecedores, capacidad económica de investigación casi sin límites marcan la diferencia de la Ciencia, con mayúsculas. Está claro que Alemania sí había interiorizado ya en 1993 aquello de que «Sin ciencia no hay futuro» y que «Un país es rico porque investiga y no investiga por ser rico». Tres años en Heidelberg cimentando, consolidando mi status de científico senior elitista publicando otros tantos artículos que, junto al que publiqué en mi segundo posdoctoral sobre la vacuna contra el modelo de artritis en rata, han constituido algunos de mis más relevantes méritos científicos.

Al poco de llegar al laboratorio 203 —más tarde acabaría en el 206— del ATV tuve la correspondiente y oficial entrevista con el *Boss*, Jean Rommelaere, el coordinador de medio departamento, seis laboratorios, para perfilar mi proyecto. Antes de mi llegada, el grupo estaba inmerso en el estudio del parvovirus —familia *Parvoviridae*— H1, un virus muy curioso que infecta roedores, pero también humanos. No suele producir patología alguna. Al contrario, el virus tiene la virtud de necesitar que la célula que infecta esté en división activa. Hay otros virus que

necesitan células en división, células que se estén replicando y, por ello, inducen la división celular activa, ¡cáncer! A estos virus que inducen esta división sin control, la transformación e inmortalización celular se les llama Virus Oncogénicos, virus inductores de tumores. El virus del papiloma humano sería un buen ejemplo, sobre todo, los genotipos 16 y 18, como muchas mujeres que han sufrido carcinoma de cuello de útero bien saben, y contra los que hay una vacuna muy eficaz. Los parvovirus también necesitan que las células estén en división activa, como he comentado, pero, y esto es crucial, ¡no son capaces de inducir la división celular! Pasan de ser un potencial peligroso virus oncogénico a ser un potencial maravilloso Virus Oncolítico u Oncotrópico, esto es, pueden infectar ¡células tumorales! De hecho, ¡lo hacen! Se supone que las mujeres seropositivas para uno de estos virus, el conocido como AAV tienen menos probabilidades de desarrollar ciertos tumores de mama. En modelos animales, además, se había visto que los parvovirus pueden inhibir metástasis. Todo un prodigio que ya en 1993 le llevó a algún grupo chino, tal y como nos lo contaron en algún seminario, a tratar a pacientes con cáncer terminal con el virus H1. Según nos comentaban, aunque los pacientes morían, puesto que ya eran terminales, la media de tiempo de supervivencia era claramente superior que los no tratados. Más de 30 años más tarde, sigue la investigación en este apasionante campo. Como digo, este era el *background* del conocimiento sobre H1 cuando me incorporé al ATV.

H1 es un virus peculiar también en cuanto a estructura. Ahora que todos nos hemos vuelto unos expertos en distinguir virus de ARN, como el coronavirus, de otros ADN, como el herpes, nos encontramos con el parvovirus y su ADN de cadena simple. De hecho, su nombre, parvovirus, significa en latín pequeño, insignificante; un virus cinco veces más pequeño de diámetro que el SARS-CoV-2, compuesto por unas pocas

proteínas formando una cápsida, una cubierta icosaédrica que protege a esta molécula de ADN de cadena simple o ssDNA.

Tal y como comentaba, previamente a mi incorporación al DKFZ, el grupo de Rommelaere había llevado a cabo un descubrimiento muy curioso y sorprendente: Si infectamos con parvovirus células tumorales, como las denominadas K562, y seleccionamos las resistentes —inicialmente no más del 1 % del total—, las crecemos, volvemos a infectar y repetimos el ciclo tres veces, al final, tendremos unas células resistentes a la infección por H1 que, curiosamente, habrán perdido muchas de sus características tumorales. En el argot científico «las células habían revertido el fenotipo tumoral» hacia unas células inmortales, pero no tumorales. Una proteína que supuso todo un reconocimiento como molécula del año —hace ya unas décadas— por la prestigiosa revista *Science*, es la proteína denominada antioncogén p53, un vigilante molecular que si detecta que una célula pierde la regulación de su división y empieza a intentar dividirse sin control, la obligará a que se sacrifique por el colectivo y se suicide; un suicidio programado que también en términos técnicos se denomina «Apoptosis» —creo que su procedencia griega tenía algo que ver con la caída de las hojas en otoño—. Esta forma de morir es toda una proeza y estoicismo celular. Es una forma de morir casi silenciosa, que no llama la atención del sistema inmune para producir un proceso inflamatorio. Es una forma de muerte celular muy activa durante el desarrollo embrionario —para ir moldeando nuestro embrión— y durante, por ejemplo, la maduración del repertorio celular del sistema inmunológico. Muchos virus han conseguido mecanismos para inhibir este tipo de muerte. Otros, en cambio, la favorecen, como algunos virus de ciclo rápido. Cuando una célula se vuelve tumoral, uno de los mecanismos que le permiten este proceso de inmortalidad es el secuestro o degradación de la proteína p53. Los virus que son oncogénicos también tienen mecanismos para inhibir, bloquear o degradar

p53. Las células tumorales K562, eritroleucémicas, procedentes de una leucemia de células sanguíneas muy indiferenciadas, células que estarían en el camino de producir, entre otros, eritrocitos, no expresan p53. Sin embargo, las K562 resistentes a H1, al pequeño parvovirus, ¡sí vuelven a expresarla!

Después de que Rommelaere me presentara tres posibles proyectos para mi segundo posdoc como investigador senior, decidimos abordar la caracterización de la línea monocítica U937 —la misma con la que había realizado mi tesis doctoral—, haciéndola resistente a H1 para estudiar si le pasaba lo mismo que a K562, la reversión fenotípica.

Un mes después de mi incorporación, ya adaptado al ritmo frenético de la investigación de altura, presenté un proyecto detallado a mi coordinadora, Christiane Dinsar. La historia era simple; tras obtener y crecer células tumorales monocíticas U937 resistentes al parvovirus H1 —clones celulares que llamaríamos RU por aquello de «*resistant U937*»— teníamos que estudiar qué es lo que había pasado. Seleccionamos unas células simplemente por hacerse resistentes a un virus. ¿Qué podría significar? ¿habían perdido los receptores para el virus? ¿algún factor necesario para el virus para su replicación? Al tratarse de células inmunoactivas, ¿se habían activado? Esto último es importante, puesto que los monocitos naturales, los de nuestra sangre, nos defienden de la invasión de patógenos produciendo una batería de moléculas, de compuestos proinflamatorios y reguladores.

Tal y como habían publicado previamente —antes de mi llegada—, la selección de células tumorales resistentes a un virus que infecta y mata células tumorales producía cambios profundos. Las células revertían su fenotipo tumoral. Habían dejado de ser, de algún modo, tumorales. Inyectando las células en el lomo de un modelo de ratón inmunodeficiente no éramos capaces de producirles tumores, lo que sí ocurría si las células utilizadas eran las U937 parentales, las que no habían sido

seleccionadas por virus alguno. Curiosamente, cuando analizamos la superproteína vigilante de tumores, p53, que, recordemos, desaparecía en algunas células tumorales, pero reaparecía en las K562 que habían dejarlo de serlo, ¡no veíamos ningún cambio! Las U937 resistentes al parvovirus y que ya no producían tumores en ratones seguían sin expresar p53. ¡Cómo era posible! La biología celular es prodigiosa. Tenemos millones de posibles proteínas que funcionan como una orquesta afinada, tocando al unísono. Si un músico estornuda, se resfría hasta el director. Afortunadamente, también tenemos proteínas que pueden actuar de forma redundante, esto es, algunas moléculas pueden suplir el defecto de otras. Efectivamente, p53, la proteína antioncogénica que vigila que las células no desregulen su ciclo seguía ausente en nuestras células RU que ya no eran tumorales, al menos en ratones. Sin embargo, otra proteína, c-myc, que también regula el ciclo celular y que puede convertirse en lo que se denomina un oncogén, un factor determinante e inductor de algunos tipos de cánceres, sí estaba alterada. Cuando una célula madura y deja de crecer, c-myc suele disminuir su expresión. Sin embargo, en nuestras células resistentes a parvovirus, c-myc había perdido esta capacidad. Resumiendo, habíamos seleccionado unas células que habían dejado de producir tumores, que seguían creciendo con normalidad en cultivos —lo que es inusual— y que mostraban un oncogén, c-myc, desregulado, ¡y todo ello solo utilizando la resistencia a un parvovirus como única presión selectiva!

También descubrimos que las células que morían con este parvovirus solían hacerlo, una vez más, mediante ese mecanismo con nombre griego, apoptosis. Se supone que, en nuestro organismo, si un virus puede elegir cómo matar a las células que infecta, preferiría hacerlo sin llamar la atención del sistema inmunológico, induciendo el suicidio celular programado por apoptosis —algo así como una viruptosis—. También descubrí que las células resistentes a la infección, al ser monocitos,

tenían la capacidad de activarse y producir ciertas moléculas que suelen aparecer en inflamación, como el óxido nítrico o el anión superóxido. Este último, en un momento determinado podría acabar como agua oxigenada. Claro está, la pregunta del millón sería ¿qué ventaja tendría un monocito en un cultivo *in vitro* produciendo moléculas microbicidas que suelen aparecer en una infección natural? ¡No lo sabemos! No está claro que esta producción de moléculas oxidantes protegiera a las células en una placa en un laboratorio de la infección con parvovirus, pero sí podría jugar un papel si estas RU, estas U937 que ya no eran tumorales, estuvieran dentro de nosotros formando parte de nuestro sistema inmunológico. Es decir, estamos ante un efecto colateral muy interesante. Todas estas observaciones acabaron publicándose en dos magníficas revistas internacionales, *Blood* y *Journal of Virology*.

Con todo lo anteriormente expuesto, el balance intelectual, científico y social de mi aventura heidelbergensis —como el *Homo*— no pudo ser más satisfactorio: dos artículos científicos directos con el grupo del ATV-DKFZ y otro, en paralelo, con Ralf Hass, del Centro de Investigación de Péptidos, en Hannover. Este último artículo surgió tras coincidir con Hass en un congreso y ver los buenos resultados que habíamos obtenidos con c-myc. Él quiso demostrar que el resultado era sólido en otro sistema celular; ¡y lo demostramos! Publicamos un *International Journal of Cancer* los dos como únicos autores. Esta publicación es especialmente significativa para mí puesto que se trata de la misma revista donde se publicó la caracterización de las células U937, aisladas de un linfoma histiocítico de un joven de 37 años, en 1976 —por Sundström y Nilsson—. Es un modelo celular, como ha quedado claro, muy utilizado en biomedicina, puesto que son células monocíticas que pueden madurar y diferenciarse hasta macrófago, unas células tremendamente importantes en inmunología, tanto en la respuesta innata —la primera línea de defensa frente a patógenos— como adaptativa,

la más específica con la producción de los efectivos anticuerpos y linfocitos T. Esto último lo consiguen los macrófagos porque, entre las múltiples funciones que ejercen, también son Células Presentadoras de Antígeno: mientras combaten contra los patógenos invasores, procesan un fragmento de dicho agente infeccioso y se lo presentan a los coordinadores de la respuesta inmune, los conocidos como linfocitos T CD4, que son los que distribuyen la artillería entre producción de anticuerpos o de células citotóxicas y que, por desgracia, pueden ser infectados por el VIH produciendo la inmunodeficiencia que constituye una verdadera pandemia total, desde comienzo de los 80, llamada SIDA. Este proceso de presentar fragmentos de agentes extraños o potencialmente dañinos a las células CD4 es conocido como «Presentación de Antígeno», y los macrófagos son buenos APC —*Antigen Presenting Cells*—.

Neurovirología: Investigación presente

En 1996, me reincorporé, con mi plaza de profesor asociado, a mi pequeño laboratorio del CBMSO —Severo Ochoa moría en 1993 y, en su honor, las siglas CBM se ampliaron—. Me incorporé un día infame, ignominioso, terrible para la democracia española, para la memoria universitaria y social colectiva; un día que tendría que haber transcurrido simplemente entre celebraciones de todos los enamorados y enamoradas, pero que amaneció con un horrible asesinato: el 14 de febrero de 1996.

Ese día me incorporaba a mi nuevo laboratorio, el 201, perteneciente al grupo del profesor Luis Carrasco, uno de los grupos históricos del CBMSO. Recuerdo algo que me atormenta desde entonces y que, quizás no tenga relación con los hechos que a continuación relataré: Llegaba a la universidad con mi ya viejo amigo, mi audi 100 de 1000 marcos, adquirido de un compañero de mi etapa posdoctoral en Heidelberg, entrando,

como todos los días, por el acceso más cercano a la residencia de mayores del campus de Cantoblanco. Allí, junto a un paso de cebra, apareció de la nada un muchacho corriendo como si no hubiera un mañana, desapareciendo entre los pinos que hay dirección a la carretera de Colmenar. ¡Está loco!, pensé. No le di mayor importancia. Aparqué mi «tanque» en el estacionamiento subterráneo de la Facultad de Ciencias y me dirigí al Módulo C-V, donde estuvo situado el CBMSO hasta su traslado definitivo en 2008 a su actual ubicación. Entré en el laboratorio 206 —laboratorio donde, como ya se comentó, realicé mi tesis doctoral unos años atrás—. Era el laboratorio de referencia, donde estaban todos los medios, reactivos y aparatos que yo iba «secuestrando» para llevarlos a mi nueva poyata en el 201, unos metros más al fondo del pasillo. Había un silencio literalmente sepulcral. Todo el mundo permanecía de pie, escuchando atónito la información que nos llegaba desde la radio vieja que teníamos en una repisa, junto a un microondas donde calentábamos algunos geles de acrilamida. Apenas una hora antes había sido tiroteado en su despacho de la Facultad de Derecho el profesor Francisco Tomás y Valiente, jurista, historiador y expresidente del Tribunal Constitucional. Acababa de ser asesinado por un joven de la organización terrorista ETA. ¡Un joven! No necesito insistir sobre la concatenación de imágenes que vinieron a mi mente. ¿Estuve a punto de atropellar a un asesino terrorista? Un hecho terrible que un criminal acuñera con la sangre fría suficiente al despacho de un profesor universitario y, tras tirotearle, todavía tuviera la osadía de, tranquilamente, avanzar por los pasillos de la facultad amenazando con su arma a cuanto estudiante y docente encontró a su paso. ¿Sería el mismo que estuve a punto de atropellar con mi audi 100, del 75, mientras se perdía dirección a la autovía? Un hecho terrible el de aquel 14 de febrero de 1996. Un hecho horrible en la historia de nuestra democrática universidad. Poco después,

una de las avenidas principales de la UAM fue rebautizada, en su honor, con el nombre de Tomás y Valiente.

En el laboratorio 201 del CBMSO, en ese periodo de tiempo que fue desde 1996 hasta mediados de 1998 pude terminar con éxito muchos de los frentes abiertos que quedaron como interrogantes durante mi tesis doctoral. Fue un periodo muy productivo, con casi una decena de artículos que seguí escribiendo hasta final del milenio. En 1998 me incorporaba a un grupo de investigación que trabajaba sobre la enfermedad de Alzheimer y que se había hecho eco de las primeras publicaciones y polémicas sobre el papel de un virus muy común, el herpes simplex o HSV-1. Se quería abrir un nuevo frente de investigación, además del genético, sobre el posible papel de factores ambientales, biológicos como un virus, en el inicio y desarrollo de esta terrible enfermedad pandémica que nos borra la memoria y nos hace perder la esencia de lo que somos, del «yo». Cambié de virus, de proyecto, de trayectoria. Volví a modificar mi denominación científica, pasando de ser inmunovirólogo —u oncovirólogo en Heidelberg— a neurovirólogo, algo que nunca más abandonaría —al menos, hasta el momento de escribir estas líneas—.

Entré en el grupo de Fernando Valdivieso a mediados de 1998. Poco después conseguiría mi propio proyecto —el primero como IP o Investigador Principal— de la Comunidad de Madrid para tratar de averiguar qué efectos tenía el HSV-1 en células neuronales y ver el papel de posibles factores de riesgo de Alzheimer. Tuve mi propio despachito y un proyecto de tres millones de pesetas para un año. Sin embargo, todo se truncó, la productividad científica desapareció y en 2001, tras conseguir mi plaza de profesor titular, abandoné el laboratorio para ocupar un despacho en un módulo de matemáticas en el que, tras el parón de mi productividad científica, arrancó con fuerza mi etapa divulgadora con la publicación de mi primer libro «¿Qué es un transgénico? Y las madres que lo parieron», de la

editorial Sirius. Dicen que cuando se cierra una puerta, se abre una ventana. En mi caso, fue todo un pórtico. Ya llevaba años dando conferencias sobre biotecnología, paseando a estudiantes de bachillerato por los pasillos del CBMSO, colaborando con ferias y actos sociales, pero, aquel periodo de ostracismo en el C-XVI de la Facultad de Ciencias de la UAM, fue un catalizador a una carrera paralela culminada, entre otras cosas, con la propuesta del entonces rector Ángel Gabilondo sobre la creación de la Oficina de Cultura Científica de la UAM, OCCUAM, que posteriormente pasó a ser UCCUAM, por Unidad de Cultura Científica UAM, auspiciada por la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) dentro de su Red Nacional de Unidades de Cultura Científica, en 2007, con motivo de la celebración del Año de la Ciencia. Pero, ¡volvamos a hablar de ciencia!

Grupo de Neurovirología: HSV-1 y la Esclerosis Múltiple

Tras mi salida del laboratorio de Fernando Valdivieso, mi participación como profesor de inmunología en el máster de biotecnología de 2002 me permitió continuar tímidamente en investigación. Con una alumna de prácticas de dicho máster comenzamos a considerar la posibilidad de que HSV-1 participara de algún modo en la etiología o, más probablemente, en el desarrollo de algunos procesos desmielinizantes —pérdida de la mielina que protege a nuestros nervios y permite que el impulso nervioso sea muy rápido— como la esclerosis múltiple (EM). Ya existía mucha literatura que asociaba a diferentes agentes biológicos con esta terrible enfermedad discapacitante. De hecho, dentro de la propia familia *Herpesviridae* existen hasta tres especies de virus asociados con esta patología siendo, además del HHV-6 o en menor medida nuestro HSV-1,

el virus Epstein-Barr (EBV) —el virus de la mononucleosis o, en algunos casos, virus asociado con ciertos linfomas como el de Burkitt— el que en la actualidad cuenta con mayor atención científica. No obstante, existen trabajos que apoyan a estas tres especies herpesvirales, EBV, HHV-6 y HSV-1. He participado en congresos específicos donde los partidarios del virus HHV-6 y del EBV se dedicaban más a desmontar la «candidatura» del otro grupo que en apoyar y demostrar la participación de su apuesta viral en el proceso desmielinizante. Curiosamente, el virus HSV-1 no despierta el recelo de ningún colectivo. Teniendo en cuenta que es un virus que podemos llegar a tener en latencia cerca del cerebro hasta el 70 % de la población mundial —y sobre el que ya tenía experiencia como virólogo—, fue finalmente el modelo vírico en el que nos centramos. Llevamos casi 25 años con una nada despreciable productividad científica. Especialmente, a lo largo de la última década, con el apoyo económico decidido y sustancial de un filantrópico empresario canario, dicha productividad se ha disparado hasta situarnos como uno de los grupos de virología-microbiología más productivos «per cápita», por miembro de laboratorio, de España.

De forma necesariamente resumida, la EM es una enfermedad autoinmune, neurodegenerativa, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC): cerebro y médula espinal. El sistema inmunológico celular; concretamente los linfocitos T que están para protegernos de agentes patógenos o amenazas internas —una célula que se vuelve cancerígena, por ejemplo— se activan incorrectamente y atacan a los oligodendrocitos, a las células que producen la vaina de mielina que protege, como el revestimiento de plástico al cobre de un cable eléctrico, a los nervios, permitiendo un tipo de conducción nerviosa conocida como saltatoria. La EM es una cruel enfermedad que puede manifestarse a edades tan tempranas como los 20-40 años —o incluso antes—, pudiéndose manifestar de diversas formas hasta el punto de ser conocida como «la enfermedad de las mil

caras». Sin entrar en detalles, se puede manifestar la EM como Recurrente-Remitente (el 85 % de los casos), con ataques de la enfermedad que aparecen en forma de brotes que luego desaparecen, o Primaria Progresiva (15 % restante), más agresiva donde los síntomas no desaparecen, sino que avanzan produciéndose un empeoramiento de la función neurológica sin tener periodos de remisión, de mejoría, aunque, eso sí, se pueden tener periodos de avance de la enfermedad activos y otros más tranquilos. Entre ambos tipos, existen otras muchas derivaciones, como la forma de EM Secundaria Progresiva, donde tras un periodo de manifestarse la enfermedad como recurrente-remitente, acaba generando un empeoramiento continuo, o la forma Progresiva Recurrente, con una enfermedad continua donde se producen brotes que empeoran sustancialmente el estado del enfermo.

Los síntomas de la EM más frecuente suelen ser problemas motores —dificultad para caminar—, de visión, hormigueo o entumecimiento de extremidades y otras partes del cuerpo, entre otros. Curiosamente, la EM es más común en zonas con menos horas de sol al año, más alejadas del Ecuador, lo que ha acabado estableciendo cierta relación entre la vitamina D —su falta— y la susceptibilidad a padecer la patología. Según la asociación de Esclerosis Múltiple España, aproximadamente 2.5 millones de personas padecen la enfermedad en el mundo, 55 000 de ellas en nuestro país, con una prevalencia de 120 casos y una incidencia anual de en torno a los cuatro casos, todos ellos por cada 100 000 habitantes. Tres de cada cuatro casos son mujeres. No se conoce la causa que la origina, aunque hay varias teorías, por lo que tampoco existe un tratamiento definitivo —como una vacuna, pongamos por caso—, sino paliativos, principalmente inmunomoduladores. En definitiva, y según la Sociedad Española de Neurología, la EM es la segunda causa de discapacidad entre los menores de 40 años, tras los accidentes de tráfico.

¿Por qué es tan difícil estudiar el factor etiológico, iniciador, de esta enfermedad? Por una parte, prácticamente de ninguna enfermedad autoinmune —por la que el sistema inmunológico pierde el norte y ataca a nuestro propio organismo— se conoce el agente o factor que la desencadena. Hay teorías sobre mimetismo molecular, donde, como ya se comentó anteriormente, nuestros linfocitos se activarían correctamente frente a un patógeno, pero, a continuación, debido a que dicho agente invasor podría tener una proteína o parte de su estructura parecida a antígenos propios, de nuestro organismo, los linfocitos podrían acabar «desorientados» y arremeter contra nuestras propias células. También se habla de que algún patógeno pudiera romper las herméticas barreras cerebrales que tenemos y hacer que se active un proceso inflamatorio en el SNC o, como en el caso que nos ocupa, un virus pudiera acceder a este SNC, atacar células neuronales o de la glía —como los oligodendrocitos o astrocitos— y acabar atrayendo a las células inmunoactivas a este entorno privilegiado, generando un complejo proceso inflamatorio con destrucción de tejido propio. Achacar el origen o, como pensamos nosotros, el desarrollo como factor de riesgo de la EM a un virus tan frecuente como el herpes es ciertamente complicado de demostrar, tal y como también ocurría con la posible implicación de estos virus en la enfermedad de Alzheimer; entre otros motivos porque, al final, casi todos los resultados son prácticamente estadísticos: cuando hasta el 70-80 % de la población tiene un virus herpes en latencia, ¿cómo discernir si este o aquel efecto es debido al virus, con lo difícil que se torna encontrar un grupo control sin el virus que manifieste, o no, los síntomas? Aunque existen modelos animales con los que sí podemos «aventurarnos» con ciertos factores, tanto genéticos como epigenéticos y ambientales, ninguno de estos modelos reproduce el desarrollo y efectos de la EM como tal. Como digo, muchos de los indicios de la implicación de

agentes biológicos, concretamente los virus de la familia *Herpesviridae*, en la EM son circunstanciales o estadísticos.

Nuestro sistema nervioso se compone, *grosso modo*, del sistema nervioso central (SNC) con el encéfalo (cerebro, cerebelo y tronco encefálico) y la médula espinal, y del sistema nervioso periférico (SNP) con los nervios y ganglios neuronales. Centrándonos en el SNC, desde el punto de vista celular, este está constituido por neuronas y la denominada glía, que constituye el 90 % de las células —muy por encima del número de neuronas, y eso que tenemos, solo en el cerebro, más de 100 000 millones—. La glía está, a su vez, constituida por los astrocitos, mucho más que células estructurales como se pensaba hasta hace poco, microglía —los macrófagos del SNC—, las células ependimales, que forman el revestimiento de los espacios bañados por el líquido cefalorraquídeo y los oligodendrocitos, las células que estudiamos en nuestro laboratorio y que, como ya se ha comentado, forman la mielina que cubren y protegen a los axones de las neuronas. Otra estructura digna de mención para un laboratorio de neurovirología es la barrera hematoencefálica, formada por células endoteliales y astrocitos que mantienen al SNC razonablemente aislado del exterior, del resto del organismo, permitiendo el paso de algunos compuestos liposolubles como el etanol, la cafeína o, ya puestos, la nicotina, el oxígeno o el dióxido de carbono, mientras que es bastante hermética a otras sustancias con baja liposolubilidad o unidas a proteínas con alta afinidad. Centrándonos en los oligodendrocitos (OLs), tal y como se ha mencionado forman la mielina, una estructura en espiral que está formada por extensiones conocidas como procesos de la membrana plasmática de estos OLs en el SNC con una alta proporción de contenido lipídico y bajo en agua. Algunas de sus proteínas principales, que nos sirven en el laboratorio para comprobar si las células que manejamos son maduras o no, son la Proteína Básica de Mielina (MBP), la Proteína Proteolipídica (PLP) o la Glicoproteína Asociada a

Mielina (MAG). La mielina, además de su papel protector de los nervios, favorecen la denominada «conducción saltatoria», que permite que el impulso nervioso prácticamente salte entre segmentos del axón sin protección de mielina conocidos como Nódulos —o nodos— de Ranvier. De esta forma, por una cuestión de tráfico de iones (sodio y potasio) en los nódulos, la corriente o impulso nervioso es hasta 10 veces más veloz —por encima de los 100 metros por segundo— que en axones que no tienen este sistema o que, directamente, no tienen mielina; axones amielínicos.

Podemos definir dos grandes grupos de estos trastornos: I. los denominados Dismielinizantes, enfermedades donde la mielina se forma de manera anormal a causa de trastornos genéticos conocidos como leucodistrofias. Aquí podemos mencionar a la metacromática, donde una proteína conocida como MAL (*Myelin and Lymphocyte protein*) no funciona adecuadamente. En nuestro laboratorio estamos estudiando a MAL en relación con la infección de HSV-1, puesto que, al parecer, podría jugar algún papel en el transporte viral. Otra enfermedad dismielinizante sería la de Pelizaeus-Merzbacher, donde se produce una deficiencia de la importante proteína PLP de la mielina. Al parecer, algunas mutaciones recesivas ligadas al cromosoma X, o duplicaciones genéticas, podrían estar detrás de esta patología. En nuestro laboratorio también hemos estudiado a PLP, viendo que de algún modo juega un papel en el ciclo viral relacionándose con MAL. II. Otro grupo de enfermedades asociadas a la mielina serían las Desmielinizantes, donde la mielina se forma correctamente, pero, por diversas causas —no todas conocidas— acaba alterándose y/o perdiéndose. Aquí tendríamos a la Encefalomielitis Aguda Diseminada, la Leucoencefalitis Aguda Hemorrágica o, efectivamente, la Esclerosis Múltiple (EM). Finalmente, simplemente mencionar al Síndrome de Guillain-Barré como trastorno desmielinizante agudo que afecta a la mielina del SNP. Lo menciono porque algunos virus,

como el HSV o el EBV —o incluso algunas vacunas en un porcentaje muy pequeño— lo podrían producir.

Tal y como se acaba de presentar, la EM es una enfermedad desmielinizante del SNC caracterizada por un proceso autoinmune que cursa con la pérdida de la mielina. Es una enfermedad crónica e inflamatoria en la que los denominados linfocitos T CD4+, aquellos denominados cooperadores (*Helper*), vitales en la respuesta inmunológica, se activan disparando una errónea respuesta inmune —conocida como respuesta Th1— contra los OLs y su mielina. También se conocen linfocitos B autorreactivos. Las terapias actuales consisten básicamente en moléculas inmunosupresoras no específicas o anticuerpos específicos —por ejemplo, contra la molécula CD20 de la superficie de los linfocitos B— que tratan de impedir la activación de las células inmunoactivas autorreactivas. Por desgracia, hasta que no se conozca la causa última que origina la enfermedad, difícilmente podremos abordar una terapia más contundente.

Hemos enumerado las diferentes formas de la EM, siendo la Recurrente-Remitente la más frecuente, junto a formas crónicas progresivas de peor pronóstico. Es una enfermedad multifactorial donde intervienen factores genéticos, inmunológicos y, claro está, ambientales. En cuanto a las posibles causas, se barajan varias hipótesis, siendo la denominada hipótesis combinada con el ya descrito mimetismo molecular la más aceptada. Cuando un oligodendrocito muere, otro intenta ocupar su lugar a partir de las denominadas células progenitoras oligodendrocíticas (OPCs), que pueden aparecer en gran número rodeando una lesión de desmielinización. Sin embargo, en la EM la remielinización es incompleta, existiendo varias posibles explicaciones del fenómeno, como que las OPCs acaben agotándose, que mueran en exceso por la falta de los factores de crecimiento específicos o porque el axón esté ya alterado e impida esta remielinización. También podría producirse un proceso de inhibición de los OLs inmaduros por diversos moti-

vos, uno de los cuales podría ser el que estamos estudiando en nuestro laboratorio, esto es, que los OLs inmaduros que se pueden generar en la zona subventricular del cerebro para ir a repoblar las zonas dañadas por la EM, a medida que van madurando acaban degenerando y muriendo, ¿por qué? No se sabe, pero nosotros hemos visto cómo el virus HSV-1 infecta principalmente a los OLs a medida que se van diferenciando, que van madurando; incluso podrían inducir su diferenciación para, así, poder replicarse mejor en su interior. Algunos de nuestros colaboradores, médicos neurólogos, se sorprendieron de estos resultados, puesto que ya conocían el fenómeno de la muerte de los OLs mientras maduraban, pero desconocían el por qué. ¡Ahí seguimos!

En cuanto a la posible implicación de algunos virus directamente en el inicio de la EM —como piensan algunos grupos— o el desarrollo —como pensamos la mayoría de los laboratorios—, no hay datos concluyentes —aunque un artículo reciente con soldados norteamericanos pretende insinuar lo contrario—, pero sí muchos indicios más o menos interesantes. En cuanto a las diferentes especies virales presumiblemente implicadas en EM, se ha visto la infección y lisis directa de los OLs en algunos sistemas por varios virus, así como el posible daño causado al sistema inmunológico que también podría afectar a la estabilidad de la mielina. Aquí volveríamos a hablar de «mimetismo molecular», parte de un virus que nuestras células inmunocompetentes acabarían confundiendo con estructuras de nuestro propio cuerpo. Se conocen infecciones víricas tanto naturales como experimentales que causan desmielinización en animales, como el virus de la encefalomiелitis de Theiler, un virus de ARN de la misma familia, *Picornaviridae*, u otros tan conocidos como el poliovirus o el virus del catarro común, ambos de la misma familia. Pero también en humanos se han documentado infecciones por virus que causan desmielinización del SNC, como la encefalopatía multifocal progre-

siva inducida por el virus JC, un poliomavirus, virus de ADN, que pertenece a la familia *Polyomaviridae*. Si nos centramos en la EM, se sabe que pacientes con esta patología presentan respuestas inmunes alteradas frente a ciertos virus, llegándose a aislar algunos viriones, y, al revés, algunas infecciones pueden desencadenar brotes de la enfermedad. Concretamente, se ha propuesto una asociación entre la EM y algunos retrovirus endógenos humanos (HERVs), retrovirus de la misma familia que el VIH, *Retroviridae*, que se han integrado en nuestro ADN y evolutivamente han terminado formando parte de nuestro propio genoma. Un ejemplo de ello sería el conocido como retrovirus asociado a EM o MSRV (*Multiple Sclerosis-Associated Retrovirus*).

Multitud de laboratorios de todo el mundo se ha centrado en el estudio de uno u otro miembro de esta prolífica familia viral, *Herpesviridae*. Ya hemos visto algunas evidencias, directas o indirectas, que relacionan a herpesvirus como el EBV, HHV-6, HSV-I, con la desmielinización, pero también el virus de la varicela-zóster (VZV) podría jugar algún papel. Estos virus son altamente ubicuos y prevalentes en nosotros, causan infecciones latentes y producen reactivaciones por mecanismos y motivos que todavía se están estudiando. Además, se han encontrado anticuerpos de algunos de estos virus en suero y líquido cefalorraquídeo de pacientes con EM, donde algunos brotes han sido asociados con reactivación viral. Y ya que antes mencionábamos a los endorretrovirus, se ha propuesto cierta relación entre estos HERVs y algunos herpesvirus, puesto que ambos agentes parecen codificar factores que son mutuamente transactivadores, lo que quiere decir que uno activaría al otro, pudiendo exacerbar la enfermedad cuando actúan juntos. En su conjunto, se ha relacionado a los virus HSV-I —el labial—, HSV-2 —el herpes genital—, al virus de la varicela —todos ellos pueden infectar y entrar en latencia en neuronas—, o al HHV-6, que puede infectar monocitos y linfocitos T, con ence-

falitis, y a todos ellos, junto al EBV, con neurodegeneración asociada a la desmielinización como la EM. En este sentido, un estudio llevado a cabo por científicos de la Universidad de Harvard durante dos décadas con más de 10 millones de militares estadounidenses llamó la atención tras publicarse en la revista *Science*. Ninguno de los soldados era positivo para el virus EBV ni tenía EM cuando comenzó el estudio. Sin embargo, a lo largo del seguimiento de 20 años, cerca de 1000 —955 en realidad— fueron diagnosticados de EM durante el servicio. Los investigadores analizaron muestras de suero de los soldados tomadas cada dos años. Al parecer, y siempre según los datos del trabajo, la infección por este virus —y no por otros— multiplicaba por 32 el riesgo de padecer la enfermedad desmielinizante. Tras esta publicación, los investigadores responsables del estudio, como Alberto Ascherio, clamaron abiertamente que «los resultados no pueden explicarse por ningún factor de riesgo conocido y sugieren que este virus está tras el origen de la dolencia, lo que se trata de un gran paso, porque sugiere que la mayoría de los casos de esclerosis múltiple podrían prevenirse deteniendo la infección por el virus de Epstein-Barr. Dirigirse directamente a él podría conducir al descubrimiento de una cura para esta patología». No todos los virólogos, ni siquiera los neurovirólogos, compartimos completamente este optimismo y conclusiones. La mayoría de las personas —el 90 % del mundo— están infectadas por este virus tan común desde la infancia y no desarrollan EM, por lo que, por ahora, no es totalmente posible demostrar directamente la casualidad de esta neuropatología desmielinizante en nuestra especie. EBV es un patógeno muy versátil que puede llegar a causar, además de la mononucleosis o enfermedad del beso, algunos tipos de cánceres, pero también en un porcentaje muy pequeño de la población. Ahora, nos encontramos con su más que probable relación con la EM. Sería fantástico que se acabara verificando esta implicación —o de cualquier otro virus— en un proceso autoinmune.

Estaríamos muchos pasos más cerca de combatir a la enfermedad. Ahora, nos centraremos en las investigaciones de mi propio grupo. ¿Por qué HSV-1 podría estar implicado en EM?

Desde hace casi un cuarto de siglo, mi laboratorio de neurovirología está estudiando al HSV-1. Hemos comprobado que este virus infecta oligodendrocitos, OLs, en líneas celulares humanas y tejidos primarios sacados directamente de cerebros de ratones recién nacidos. También se sabe que HSV-1 puede causar desmielinización multifocal en animales, encontrándose OLs infectados por este virus en casos humanos de encefalitis aguda. Asimismo, se ha visto la presencia de ADN y ARN mensajero de HSV-1 en células mononucleares de sangre periférica —monocitos, por ejemplo— de pacientes con EM. Es más, en muestras de cerebro *postmortem* de individuos con EM —que no quiere decir que hayan muerto por esta enfermedad— se han encontrado trazas de HSV-1 y HSV-2. Finalmente, se han observado títulos elevados de anticuerpos contra HSV-1 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes de EM.

En ciencia, todo, absolutamente todo, debe ser verificado —o falsado, según el filósofo de la ciencia de Karl Popper— hasta sus últimas consecuencias. Por ello, al margen de todos estos indicios, donde ninguno por sí solo permitiría jurar la implicación viral en EM, nuestro trabajo se ha centrado principalmente en estudios, *in vitro*, infectando con HSV-1 a la línea oligodendrocítica humana HOG, procedente de un cáncer, oligodendroglioma, extraído de un paciente que falleció hace unas décadas —la descripción de estas células se produjo en 1992 por Dawson y Post—. HOG tiene características de oligodendrocitos inmaduros, pero pueden diferenciarse a un estadio más avanzado productor de mielina fácilmente en el laboratorio. Estudiando estas células ya pudimos observar los dos curiosos efectos de la infección por HSV-1: la infección se incrementaba enormemente en células diferenciadas y el virus era capaz, directamente, de producir esa diferenciación celular.

Este fenómeno podría tener una extrapolación con observaciones en pacientes con EM donde, a medida que se van formando nuevos OLs y van madurando para cubrir las células que van muriendo, van degenerando y desapareciendo. También lo hemos podido constatar en tejido primario de ratón, es decir, en células que no proceden de un tumor. Hemos estudiado, y publicado, muchos de los procesos y posibles componentes virales y celulares implicados en la infección de los OLs por HSV-I, como la molécula MAL, la proteína proteolipídica LPL —una de las principales de la mielina— o RAB27a, una encima implicada, junto a MAL, en el tráfico de vesículas dentro de la célula, algo que ayuda al virus para su transporte desde el núcleo celular —donde replica— hasta el exterior de la célula.

Principalmente, nos hemos centrado en los dos procesos antagónicos de la infección, la entrada y la salida del virus en los oligodendrocitos. Si entendemos y controlamos estos procesos estaremos un paso más cerca de poder impedir la diseminación del HSV-I por el SNC. Para la entrada del virus en la célula se han estudiado varios mecanismos. El virus, que reconoce un número variable de receptores específicos en la superficie de la célula —que pueden variar según el origen de la célula—, puede fusionarse con la membrana plasmática o entrar por mecanismos de endocitosis —la célula produce una invaginación por donde introducir al virión hasta el citoplasma— y, posteriormente, el virus pierde su envoltura lipídica para viajar hasta el núcleo celular, donde inyecta su gran genoma de ADN y comienza el proceso de replicación y generación de la nueva progenie inmadura que tiene que salir del núcleo, hacerse con una nueva envuelta lipídica y salir de la célula infectada para infectar otra célula huésped. Curiosamente, hemos comprobado que HSV-I prefiere, en lugar de acceder al espacio extracelular, pasar directamente de una célula a otra a través de las uniones que estas mantienen entre sí.

La adsorción del HSV-1 a la superficie —y posterior entrada— celular consta de dos eventos principales, la unión inicial a unas glicoproteínas conocidas en muchas células —las denominadas proteoglicano— para que, posteriormente, otras glicoproteínas virales especiales —como la gD, gH y gL— acaben uniéndose al verdadero receptor específico de la superficie celular que pueden ser los conocidos como HveA (HVEM), HveB/C (Nectina) o el 3-O-HS (Heparán sulfato modificado 3-O-sulfotransferasa). Todo este proceso lo estamos estudiando en oligodendrocitos humanos y en células de cerebro de ratón. En cuanto a la salida, existe casi tantas teorías como estudios. Se ha publicado que HSV-1 puede capturar su envuelta lipídica en unos complejos membranosos celulares como el Golgi, en otras formaciones membranosas conocidas como túbulo-vesículas —que vendrían directamente desde la membrana celular— o, como últimamente estamos estudiando, de un proceso conocido como autofagia.

La autofagia es un mecanismo que utiliza la célula para degradar sustancias potencialmente peligrosas como a los virus o, en situación de extrema necesidad, reciclar orgánulos propios, bien por falta de nutrientes o como parte de un «reciclado subcelular». El caso es que tenemos indicios y alguna publicación que apuntan a que, al menos en oligodendrocitos —en otras células cerebrales podría ser distinto— el HSV-1 se ha beneficiado de este sistema de transporte intracelular para madurar, hacerse con la envuelta lipídica y salir al exterior. Pero la autofagia puede ser un proceso peligroso para intentar controlarla. Una vez que el denominado autofagosoma se fusiona con los lisosomas, que tienen enzimas proteolíticas que pueden degradan cualquier patógeno, ya es difícil sobrevivir. Sin embargo, HSV-1 podría inhibir el proceso «perverso» de la autofagia —cuando entran en escena enzimas que degradan las macromoléculas— y simplemente transportarse por el citoplasma. Todo este proyecto iría encaminado a discernir si realmente HSV-1

se comporta de una forma diferente en oligodendrocitos que en otras células, algo que podría justificar su papel patogénico cuando accede al cerebro, al SNC. La pregunta final que subyace sería: si todo se confirma y HSV-1 jugara un papel en el desarrollo de las patologías desmielinizantes como la EM, ¿podríamos hacer algo? La respuesta es sí, ¡y en ello estamos!

Un gran porcentaje de la población mundial sufre, con mayor o menor frecuencia, episodios de aparición y desaparición del fastidioso herpes, nuestro HSV-1, en el labio, nariz o incluso en otras partes del cuerpo. Contra estos desagradables episodios se han ofertado un buen número de antivirales, antiherpéticos, con capacidad de inhibir en mayor o menor medida la replicación del HSV-1 en nuestras células. La mayoría de estos antivirales son análogos de nucleósidos o nucleótidos, las unidades que utiliza el virus para ir conformando su genoma de ADN. Cuando estos compuestos falsos nucleósidos se incorporan en el lugar del componente original, el virus no puede seguir replicando y ahí se acaba su aventura. Por desgracia, muchos de estos compuestos con el tiempo generan resistencia o presentan un potencial teratogénico —malformaciones—, embriotoxicidad o directamente aumentan las probabilidades de desarrollar cáncer. Además, y esto es importante, si quisiéramos utilizar un compuesto antiherpético que luche contra el virus en el cerebro, este deberá penetrar fácilmente en el SNC. Mi grupo de neurovirología está estudiando una molécula, el ácido valproico (VPA) y unos derivados suyos, como la valpromida (VPD) o la valnoctamida (VCD), que ya se utilizan, o se han utilizado, en tratamientos clínicos y que pueden alcanzar con facilidad el SNC, como potenciales antiherpéticos. La idea no es nueva. El VPA ya ha mostrado su potencial antiviral contra otros virus. Aunque en ocasiones muestran graves efectos secundarios, todos estos fármacos han sido utilizados contra trastornos bipolares o como anticonvulsivos, por lo que ya han pasado por la fase de aprobación por las agencias del

medicamento. Son menos teratogénicos y hepatotóxicos que los fármacos actualmente en uso. Por todo ello, nuestro grupo está estudiando —también tenemos varias publicaciones al respecto— el efecto de algunos de estos derivados del VPA como potenciales agentes antiherpéticos contra HSV-1 en oligodendrocitos con buenos y prometedores resultados nuevamente en líneas celulares, cultivos primarios y modelos animales, hasta el punto de que nos hemos atrevido a sugerir que, en un futuro, puedan ser considerados como potenciales fármacos capaces de actuar directamente sobre los oligodendrocitos del SNC.

Antivirales pospandémicos

Mientras abordábamos los frentes de investigación en neurovirología descritos hasta ahora, ¿qué herramientas víricas utilizábamos? Varias: virus atenuados, recombinantes, inactivos o fragmentos víricos, entre otros. Una de estas opciones resultó muy versátil, muy práctica puesto que nos permitía ver a los viriones, a las partículas víricas, moviéndose por las células. De hecho, por su tamaño resultaría imposible ver a un virión en un microscopio convencional, como los que tenemos regularmente en los laboratorios. Hay que procesarlos —fijarlos junto a las células que infectan— y pasarlos como imagen estática por el microscopio electrónico. No obstante, manipulando genéticamente estos viriones, insertándoles junto a los suyos propios el gen de la Proteína Verde Fluorescente (GFP, técnicamente), una proteína que procede de una medusa, marcaremos al virus como si llevara una «antorcha verde» y, así, poder seguir su periplo por las células, tomar imágenes fluorescentes, o directamente hacer videomicroscopía para visualizarlos entrando, moviéndose por el interior o saliendo de la célula. Por ello, con dicho fin, visualizar a los viriones moviéndose por la célula, en el laboratorio disponemos de varias cepas de HSV-1, dos de

ellas asociadas con la GFP. Por un lado, contamos con la cepa F, el virus salvaje sin manipular que utilizamos como control de infección y proliferación viral. También disponemos de la construcción K26GFP, que es un HSV-1 de otra cepa distinta a la F, KOS, pero indistinguible en todo su comportamiento y ciclo viral y que está marcada con la proteína GFP recombinante en la cápside —fusionada con la proteína viral VP26—. También podemos utilizar UL46GFP, construcción similar a la anterior, pero con la proteína recombinante fluorescente fusionada con otra del tegumento viral (UL46) —el tegumento es un conjunto de proteínas que están en el virión entre la cápside y la envuelta lipídica externa; son análogas a las proteínas de matriz de otros virus—. Con estos virus verdes fluorescentes pudimos estudiar la entrada a la célula mediante un mecanismo conocido como *Surfing*, donde el virión iría rodando sobre proyecciones celulares hasta llegar al citoplasma, ver el tránsito del virus hasta el núcleo y, posteriormente de nuevo, seguir la salida hacia el citoplasma para, desde aquí, viajar dentro de diferentes vesículas lipídicas hasta el exterior celular. También pudimos comprobar con esta herramienta, como ya se ha señalado, que el virus prefiere infectar oligodendrocitos maduros antes que indiferenciados, algo que podría ser importante en el desarrollo de la EM. Con esta herramienta tan visual, virus recombinantes con GFP, además de varias tesis doctorales y de decenas de publicaciones pudimos profundizar en los mecanismos moleculares y celulares de la infección por HSV-1 en modelos de laboratorio para estudiar, *in vitro*, lo que en algún momento pudiéramos extrapolar al desarrollo de algunos procesos desmielinizantes como puede ser la EM. Pero llegó la pandemia...

¡Nos confinamos! Hacia finales de marzo del 2020, como director del grupo de investigación recibí una notificación de la universidad informándome de que todas las investigaciones y proyectos científicos y académicos quedaban, como nosotros mismos, confinados, paralizados a excepción de aquellos que

tuvieran que ver directamente con la investigación en SARS-CoV-2, en coronavirus, para lo que podríamos disponer de un salvoconducto. Así, en abril de 2020 empezamos nuevos proyectos —proyectos que hoy son el núcleo de la investigación de nuestro grupo— sobre viricidas, esto es, desinfectantes, y antivirales, o lo que es lo mismo, posibles tratamientos una vez que se ha producido la infección. Esta investigación ha generado en pocos años un buen número de publicaciones en revistas internacionales de primer orden, un par de patentes en las que participa mi laboratorio y una tesis internacional, hasta el momento de escribir estas líneas.

Los viricidas persiguen la inactivación del virus antes de que este entre en contacto con la célula que pretende infectar. Investigamos —en colaboración con mi compañera de la UAM Ángeles Juarranz— un compuesto derivado de plantas del género *Hypericum* que se activaba como viricida en presencia de la luz y que inactivaba al coronavirus catarral humano HCoV-229E. También estudiamos el efecto del cloruro de dióxígeno, un compuesto puro y estable que no dejaba residuos —como sí hace, por ejemplo, la lejía— y que también mostró actividad significativa contra los coronavirus. El cloruro de dióxígeno es socialmente conocido como dióxido de cloro, un compuesto polémico que algunos falsos «chamanes» lo recomiendan de forma totalmente pseudocientífica, sin evidencia científica, como «medicamento» para beber, algo de lo más imprudente y peligroso. Nuestro grupo lo caracterizó como viricida, como desinfectante para inactivar a los viriones coronavirus mediante nebulización de superficies. Para ello, establecimos un convenio de colaboración con una empresa para constatar, tras los certificados de microbiología con acreditación nacional de la inocuidad y efectividad del compuesto en las condiciones y usos a los que iba destinado, los efectos viricidas de unos aparatos que expelían vapor seco con cloruro de dióxígeno. A pesar de todo, y dada mi circunstancial y puntual visibilidad mediática, no pudimos evitar ser

injustamente tratados y criticados por propios y extraños. Al final, y sin que nadie se haya disculpado por el mal causado, en la publicación de la revista *Viruses* donde mostramos los datos, dejamos claro que nunca abandonamos el método científico; pero dio igual, las críticas, descalificativos y los mensajes agresivos y negativos se hacen virales, recalcitrantes, en las Redes y tremendamente difíciles refutar.

En cuanto a los estudios sobre tratamientos con antivirales, la investigación actual y más productiva de mi equipo muestra los efectos esperanzadores de polímeros naturales análogos al heparán sulfato —un polisacárido lineal que se encuentra en la superficie de muchas células— obtenidos de la bacteria *Leuconostoc mesenteroides*. Por ejemplo, tal y como hemos publicado, estos nuevos compuestos podrían consolidarse como potenciales futuros tratamientos contra los coronavirus y otros patógenos transportados por el aire que nos afecten a través de las vías respiratorias —nariz y boca—. Con algunos de ellos, una vez demostrado y verificado su efecto en modelos animales, estamos comenzando la larga senda de buscar socios capitalistas para llevar a cabo las fases clínicas. Para los estudios preclínicos, y análogamente a lo que hemos visto con HSV-1 marcado con la proteína verde fluorescente, utilizamos coronavirus recombinante marcado con GFP; concretamente, el coronavirus catarral 229E-GFP. Otras construcciones con base viral utilizadas fueron los denominados pseudovirus, virus defectuoso para replicarse en las células, pero viables para unirse a su receptor y entrar en el citoplasma y que portan el gen de alguna proteína del patógeno que queremos estudiar. Concretamente, utilizamos partículas lentivirales —derivados de retrovirus— que expresan la proteína de la espícula del coronavirus, la proteína S utilizada en las vacunas de ARN contra SARS-CoV-2. Esta proteína S es el complejo trimérico que utiliza el coronavirus pandémico para entrar en la célula, por lo que podemos ensayar antivirales que inhiban la entrada del virus utilizando un

vector, un lentivirus que exprese la proteína S, algo más seguro que utilizar el coronavirus salvaje y que no requiere trabajar en laboratorios de máxima seguridad, ahorrando tiempo y dinero. Como es lógico, para utilizar estas herramientas necesitamos o bien células que expresen el receptor del SARS-CoV-2, la ACE-2 humana (Enzima Convertidora de Angiotensina 2) o ratones transgénicos humanizados mediante la expresión de ACE-2.

Oficialmente, y aunque el SARS-CoV-2 perdurará en nuestra especie, seguramente como virus estacional, la pandemia global se ha dado por concluida. Los laboratorios de virología vuelven a estar abiertos para el abordaje de otros patógenos intracelulares. Por supuesto, seguimos caracterizando agentes inhibidores de coronavirus, pero, al mismo tiempo, retomamos nuestros estudios con la familia *Herpesviridae*. Sin abandonar los proyectos que arrancaron hace más de 20 años con la caracterización del ciclo viral en oligodendrocitos, hemos aprovechado el «empuje pandémico» de los estudios con antivirales para impulsar este frente también en herpesvirus, centrándonos en dos especies principalmente, HSV-1 y HSV-2. Este último, el herpes genital, está en claro aumento en la población mundial. En este nuevo proyecto, además de abordar el efecto de los derivados del heparán sulfato o del ácido valproico, nos estamos centrando en otros compuestos inhibidores de enzimas virales importantes, como aquellas implicadas en la replicación que se engloban dentro del grupo de los inhibidores de proteínas dependientes de iones metálicos divalentes.

En el tratamiento frente a las infecciones por herpesvirus, los antivirales más extendidos son aquellos análogos de los nucleósidos o nucleótidos que bloquean la actividad polimerasa viral. Hablamos de fármacos tan conocidos como el Aciclovir (ACV) o sus derivados. Sin embargo, con el uso prolongado de estos medicamentos, al igual que ocurre con los antibióticos, se acaba generando, como ya se ha comentado, resistencia viral y, en algunos casos, toxicidad o riesgo de transformación

celular. Por ello, urge encontrar y caracterizar nuevas dianas virales para conseguir compuestos antivirales que, sin dejar de ser específicos y con baja citotoxicidad, sustituyan, o complementen, los actuales antiherpéticos. En ello estamos.

La pandemia desde el prisma de un divulgador científico

La pandemia conmocionó al mundo. Llevo más de 40 años dedicado a la virología y 30 a la divulgación de la ciencia. Como director de cultura científica, primero de la UAM y posteriormente del CBMSO, además de como miembro de la junta directiva de la Sociedad Española de Virología (SEV), he participado en prácticamente todos los medios nacionales, y algún que otro internacional, hablando de las amenazas de la llamada gripe A de 2009, MERS-CoV en 2012, ébola en 2014, varias oleadas de gripe aviaria y, por supuesto, desde 2020 del SARS-CoV-2 y la enfermedad asociada, la COVID-19. Mi primera intervención televisiva fue en febrero del 2020, en un programa nacional en directo. Prácticamente desconocíamos todo sobre este enemigo nanoscópico. Se hablaba de un virus de murciélago supuestamente transmitido por las extrañas costumbres gastronómicas de los chinos. Con mis errores y, quiero pensar, también algún acierto, poco a poco fueron aumentando mis apariciones en público, en televisión, radio, prensa y redes sociales tanto nacionales como internacionales. La espiral creciente de apariciones en público, además de ofrecerme una fama con la que no contaba —y con ella seguidores y detractores acérrimos—, degeneró en un deterioro de mi salud que me llevó cuatro veces a urgencias y a un ingreso hospitalario durante una semana para descartar, según los médicos «alguna patología grave asociadas a mi paulatina pérdida de peso y sudoración nocturna —leucemia, llegaron a insinuar—». Al final, se me diagnosticó una ansiedad crónica que había afectado a mi sis-

tema digestivo. Aprendí, una vez terminada la cuarentena y el confinamiento, a relativizar el estrés y las críticas, y empecé a hacerme asiduo de algunos platós de cadenas televisivas y emisoras de radio. Por supuesto, la salud debe ser siempre, junto a la familia, lo primero. Continué como pude con mi saturación laboral y social controladas: clases, laboratorio, mis programas de RNE desde hace más de dos décadas, platós de televisión y entrevistas telemáticas de toda índole. Debo decir que, con todo placer, sin modestia, y siendo un honor siempre, también llegaron los reconocimientos científicos y sociales. Me seleccionaron como profesor encargado de impartir la importante conferencia universitaria de San Alberto Magno en varias universidades, siendo la mía, la UAM, la primera que me lo propuso. Conferencias por toda España, varios premios como el de «Lupa Escéptica» de la ARP-SAPC (asociación para el pensamiento crítico), o el importante I Premio CSIC-Fundación BBVA de Comunicación Científica que, aunque es un premio destinado a reconocer la labor divulgativa de los científicos, esa primera edición estuvo completamente dedicada a los científicos que habíamos destacados durante la pandemia en los medios. En 2020, asimismo, la revista «Influencers» en su número 24 me destacó como uno de los nombres influyentes que marcaron la ciencia en el año del coronavirus. También se reconoció mi trabajo a través de la Asociación Tertulia XV con una aportación económica para mi laboratorio ofrecida por las cooperativas vitivinícolas de Manzanares —la tierra que vio nacer a mi padre biológico— «Vinícola de Castilla S. A. y Miguel Bellido S. A.». ¡Gracias a todos ellos y a los miles de mecenas anónimos que con sus aportaciones económicas permitieron progresar a mi laboratorio! Sin embargo, si debo desnudarme emocionalmente; si debo ser sincero, nada de ello lo cambiaría por la constatación de haber podido ser profeta en mi no tan pequeña patria chica, Extremadura. Una de las emisoras que con más cariño me trató desde el principio de la pandemia fue

Canal Extremadura. Allí una y otra vez quedó patente que mis declaraciones las hacía en «modo paisano», como extremeño, como esparragalejo. Esparragalejo, pequeño pueblo a la sombra, virtualmente física, de Mérida. Unos 1500 vecinos, muchos familiares y ya todos amigos; los apellidos Guerrero y Robles —el de mi madre Mercedes y su hermana, mi «otra» madre Teresa, y el de mi tío-padre Antonio, respectivamente— están presentes en prácticamente todas las calles. Curiosamente, mi vinculación como virólogo, como científico, como divulgador con mi pueblo se remonta a años previos a la pandemia. En 2019, lejos de imaginarnos el horror que vendría meses más tarde, fui propuesto como pregonero en las fiestas municipales. Una maravillosa encina de plata decora mi casa como recuerdo del entrañable acto. En 2021, tras dos años como tertuliano y divulgador sobre coronavirus, se produjo algo con lo que nunca habría soñado. Algo mágico, algo que aún hoy me cuesta asimilar, pero algo que, espero, perdure en el tiempo sobreviviéndome. A través de una propuesta del consistorio municipal de Esparragalejo y de su alcalde, Francisco José Pajuelo, se decidió ponerle mi nombre al parque que hay frente a la Casa de la Cultura. Mi nombre en un pequeño parque de un pequeño pueblo de un pequeño país de esta pequeña región del universo.

❧ LOS VIRUS COMO MOTOR DE VIDA Y PROGRESO

Desfaciendo entuertos...

Cuando pensamos en un virus, no nos engañemos, ¿qué visualizamos?: enfermedades, hospitales llenos, pandemias... ¡muerte! Ya lo decía en 1977 el matrimonio de biólogos, zoólogos e inmunólogos Jean Shinglewood Medawar, (1913-2005) y Peter Brian Medawar (1915-1987), este último, Premio Nobel de Medicina en 1960: «*A virus is "simply a piece of bad news wrapped up in protein"*» (Un virus es simplemente un pedazo de malas noticias envuelto en proteína). Pues bien, tal y como adelanté al comienzo de mi discurso, no puedo, por menos, que discrepar de esta afirmación. De hecho, no puede ser, en su conjunto, menos acertada. Sí es cierto, claro está, que los virus que más nos interesan, que más nos preocupan, son aquellos que afectan directamente a nuestra salud, o indirectamente a través de los animales y plantas con los que convivimos. Los virus que ocupan portadas —al menos, desde 2020—, literatura, y hasta películas son aquellos que causan tremendas enfermedades, que han provocado algunas de las plagas más mortíferas y devastadoras de la humanidad. Sin ir más lejos, todavía estamos vislumbramos en nuestro pasado reciente, un lustro de pesadilla, donde una sola especie viral nos mantuvo atenazados y enclaustrados en nuestros domicilios, amenazando con desbordar hospitales, cementerios, causando más de siete millones de muertos —cifras oficiales, pero no necesariamente exactas— y 100 veces más contagios, produciendo en poco tiempo un retroceso de la esperanza de vida y de la economía mundial. Todo esto es verdad. No obstante, si pensamos en el conjunto de la Virofera, es decir, del universo de todos los virus, el porcentaje de

virus realmente patogénico, virulento para con nuestro entorno, es despreciable, menos del uno por ciento —incluso diría del 0,1 ó 0,01 %—. En cambio, la mayoría de las especies virales, algo que constituye un valor impresionante del carbono orgánico que existe en nuestro planeta, vive de espaldas a nuestra existencia, habitando todos los ecosistemas donde haya un ser vivo, principalmente en los océanos, donde su interacción con las bacterias es tan descomunal que la liberación del carbono tras la muerte de estas puede, incluso, influir en el clima. Pero hay mucho más, los virus son motor de evolución; lo fueron desde el comienzo de la vida en la Tierra —incluso pudieron ser parte activa de ese comienzo— y lo siguen siendo, hasta el punto de que, como a continuación veremos, han podido ser cruciales para nuestra aparición en la Biosfera como mamíferos placentarios. Portamos en nuestro genoma cerca de un 10 % de ADN de origen viral y, claro está, eso tiene su precio evolutivo, adaptativo, metabólico y fisiológico. En definitiva, si un observador extraterrestre viniera a nuestro planeta a estudiar los virus, dirían muchas cosas de estos nanoorganismos, hablarían de fuerza vital de evolución, de cambios globales incluso en el clima, de regulación de la vida, de la biosfera, de impregnación en el genoma de prácticamente cualquier ser vivo y, lógicamente, en algún capítulo residual, mencionarían las enfermedades que tanto nos preocupan.

Por cierto, tampoco estoy del todo de acuerdo con Peter Medawar en la segunda parte de su afirmación: «envuelto en proteínas». Si consideramos como miembros de la virosfera solo a los virus clásicos que estudiamos o enseñamos en clase, sí estarían formados con su núcleo de ADN o ARN, una capa o cápside (también se admite el término de cápsida) proteica protectora y, si acaso, una envuelta externa lipídica. No obstante, existen otros agentes infeccioso-contagiosos que no siguen este esquema, como los conocidos Viroides, pequeña cadena circular o en forma de varilla de ARN que no se traduce en proteí-

nas y que pueden interferir con el desarrollo de algunas especies vegetales. También debemos considerar a los Priones, proteínas con cierta capacidad de infectar o de producir directamente patologías tan devastadoras como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el Insomnio Familiar Fatal o el Scrapie, entre otras Encefalopatías Espongiformes. Lo que sí es cierto, y no sé si en algún momento lo comentó el matrimonio Medawar, es que los virus tienen dos estados: el extracelular, en el que no es considerado un ser vivo, sino simplemente un complejo de proteínas y genoma que ¡hasta puede cristalizar!, y el intracelular, donde despliega todo su potencial, dado el caso, como patógeno —patógeno intracelular obligado— secuestrando de su hospedador o huésped celular uno de los pocos procesos para ser considerados seres vivos, esto es, el Metabolismo, la capacidad de intercambiar energía libre generando copias de sí mismo y produciendo, también llegado el caso, los efectos biológicos que procedan.

No nos ponemos de acuerdo los virólogos en el origen de los virus; en si todos surgieron de un ancestro inicial, algo así como un «LUCA» —último antepasado común universal o *Last Universal Common Ancestor*— vírico o si las distintas teorías al respecto —una célula que se simplificó y se convirtió en parásito obligado de otra; un fragmento genómico que saltó, como los transposones, y se independizó del genoma principal o, directamente, una pequeña molécula de ARN que adquirió la capacidad de perpetuarse— ofrecen explicaciones independientes para las distintas familias virales.

A lo largo de mi trayectoria como divulgador científico y tras cientos de programas radiofónicos, televisivos, o varios libros dedicados a los efectos más perversos de estos entes en la frontera de la vida y lo orgánicamente inerte, querría abordar esta segunda parte de mi exposición para mi toma de posesión como Académico Numerario de la Real Academia Europea de Doctores, basándome en la documentación aportada en mi

último trabajo literario divulgativo *Los buenos virus* (Editorial Guadalmazán) para «hacer algo de justicia evolutiva» poniendo a los virus en valor en el conjunto de la vida en la Tierra y en la aparición de nuestra propia especie sobre ella. Brevemente detallaré aquellos aspectos donde estos nanoorganismos actúan como herramientas al servicio de nuestro bienestar y progreso como especie, formando parte de la base del proceso de generación de vacunas, vectores en terapias génicas, productos biotecnológicos, terapias en medicina y veterinaria, o como bancos de prueba o de almacenamiento genómico en la mayoría de los laboratorios de biología molecular o biomedicina del mundo.

Virus tras la determinación del ADN como soporte de la herencia

La gran mayoría de los microorganismos —y aquí incluyo a los virus, aunque con el nombre de nanoorganismos— existen de espaldas a nosotros. Viven ajenos a nuestra propia existencia, por muy hegemónicos y dominantes que seamos. La biodiversidad y número de bacterias y virus —especialmente bacteriófagos— que habitan en feliz armonía en los vastos océanos es difícilmente imaginable. Si pusiéramos a todas las partículas virales —con un tamaño medio de 100 nm, es decir, la décima parte de una micra o la diezmilésima parte de un milímetro—, en fila india, la cadena que se formaría llegaría hasta el planeta Próxima Centauri b, el exoplaneta —externo a nuestro Sistema Solar— situado en la zona habitable con opciones de albergar vida de su estrella enana roja Próxima Centauri, la cual es, a su vez, la estrella más cercana a nuestro Sol, a una distancia de solo unos 4.2 años luz o, si lo prefieres, a 40 140 000 000 000 km. Los bacteriófagos son 10 veces más numerosos que las bacterias que habitan en nuestros océanos y estas, a su vez, se pueden contar por millones en solo una cucharada sopera de

agua marina. Pero, además, tenemos más microorganismos en nuestro propio cuerpo que células eucariotas propias. Las bacterias de nuestra microbiota que viven en armonía con sus propios virus nos protegen de posibles invasiones patogénicas, de otros microorganismos generalmente de vida libre. Por ello, tanto si van por libre o asociados a nosotros, la inmensa mayoría de los «animalucos» invisibles a nuestra vista, estos habitantes del mundo de las micras que ya describiera el comerciante neerlandés Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) —conocido como el padre de la microbiología por el invento de primitivos microscopios con lentes magníficamente pulidas—, mantienen el equilibrio estable de la biodiversidad del planeta tal y como la conocemos. A partir de ahora, nos vamos a centrar en aquellos nanoorganismos que, potencialmente patogénicos o no, los hemos sabido domesticar para nuestros fines, ya sean biotecnológicos, sanitarios o, directamente científicos.

Empecemos con el experimento mítico de Hershey y Chase durante la constatación o, mejor dicho, para la constatación de que era el ADN y no las proteínas la base de la herencia. A mediados del siglo pasado ya teníamos mucho camino recorrido en el ámbito de la genética gracias, entre otros, a los míticos experimentos del fraile agustino Gregor Johann Mendel (1822-1884) con guisantes, o del californiano Thomas Hunt Morgan (1866-1945), quien comprobó que los cromosomas eran los portadores de los genes —por lo que recibió el Nobel en Fisiología y Medicina en 1933— trabajando con la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* —ojos rojos, ojos blancos, alas curvadas, lisas, entre otras mutaciones—. Sin embargo, todavía se desconocía cómo estas características genéticas pasaban de una generación a otra; en qué molécula viajaba la información heredable de padres a hijos. No fue hasta el 25 de abril de 1953 cuando se publicó el famoso y corto artículo en la importante revista *Nature* sobre la estructura en doble hélice del ADN por James Dewey Watson (1928-) y su jefe Francis Harry Compton Crick (1916-2004).

Un año antes de la publicación del *Nature* sobre la estructura del ADN, los estadounidenses Alfred Day Hershey (1908-1997) y Martha Cowles Chase (1927-2003) o, si se prefiere, Chase y Hershey, realizaron un experimento muy elegante que confirmó que era el ADN y no las proteínas la base del material genético; algo que a priori no parecía lógico. No parecía lógico puesto que el lenguaje de las proteínas está escrito en código 20; 20 aminoácidos capaces de formar millones de proteínas diferentes conjugándose unos con otros, mientras que el ADN está escrito en base cuatro; cuatro nucleótidos que ahora sabemos que se combinan de tres en tres para formar un codón en el ARN mensajero que, en definitiva, codifica y determina un aminoácido concreto. La estructura en doble hélice antiparalela en complementación de las cuatro bases nitrogenadas componentes de los cuatro nucleótidos —adenina, timina, guanina y citosina (A, T, G, C)— garantiza la conservación de la información cada vez que el ADN, la célula o, en última instancia, el organismo, se dividen. Muy brevemente, el experimento de Chase y Hershey se llevó a cabo con un virus de bacterias, un bacteriófago denominado T₂, un bichito muy complejo, con una cabezota icosaédrica, una cola contráctil y unas patitas alargadas que le permiten fijarse e inyectar su ADN en la bacteria víctima. Esto es lo que sabemos ahora que lo hemos podido incluso observar a través del microscopio electrónico, pero a mediados del siglo pasado, solo se sabía que tenía ADN y proteínas, pero no cuál de ambos componentes se transmitía a la descendencia. Por ello, muy ingeniosamente, ambos investigadores —con desigual fortuna en la vida— marcaron el ADN con fósforo radioactivo, mientras que a las proteínas las identificaron mediante azufre también radioactivo. Infectaron a la bacteria *Escherichia coli*, una bacteria muy socorrida en investigación —y en nuestro intestino— en paralelo con el virus marcado en el ADN o en las proteínas y vieron que solo el primero permanecía en la fracción de las bacterias hijas. Cuando

infectaban con virus marcado en azufre vieron que la marca se perdía cuando purificaban solo a las bacterias hijas. En definitiva, un experimento sencillo y brillante para demostrar que es el ADN el que transmite la herencia.

Por cierto, para hacer honor a la justicia, decir que la sospecha de que el ADN podría ser el portador de la herencia ya se había mencionado en 1944 mediante los experimentos de Avery (1877-1955)-MacLeod (1909-1972)-McCarty (1911-2005), llevados a cabo con neumococos (*Streptococcus pneumoniae*): comprobaron básicamente que solo una fracción de neumococos muertos que contenían ADN era capaz de transformar una bacteria no virulenta en virulenta. Estos experimentos ya estaban a la orden del día y consistieron en mezclar bacterias con restos de otras bacterias y ver qué ocurría, cómo afectaba la mezcla al fenotipo —a las características— bacterianas. Se sabía que algo en esa mezcla (proteínas, ácidos nucleicos, lípidos...) tenía la capacidad de influir en la vida de las bacterias, pero a raíz de este también ingenioso experimento se pudo saber que era el ADN el que tenía el poder de transformación, haciendo que una bacteria pasara de tipo «inocente» a «perversa», pongamos por caso.

Virus en el desarrollo de la secuenciación genética

Corría el año 1975 cuando Frederick Sanger (1918-2013) desarrolló un método de secuenciación, junto a Walter Gilbert (1932-) que lleva su nombre. Señalar que Sanger fue un bioquímico inglés con el gran honor, para él y para la humanidad, de haber sido galardonado dos veces con el Premio Nobel de Química —uno de ellos compartido con Gilbert—, siendo la quinta persona del mundo que lo consigue —ganar dos Nobel, no necesariamente en química— junto a Marie Curie, Linus Pauling —quien luego coqueteó con las pseudociencias—, John

Bardeen y, recientemente, Karl Sharpless. Sanger, previamente, ya había demostrado su habilidad con los programas de secuenciación de proteínas, como puede ser la insulina (1953), algo que ya le supuso su primer Premio Nobel en 1958. Tras este logro se lanzó al descifrado de la secuencia de una de las moléculas más complejas que existen, el ADN, cuya estructura en doble hélice, recordemos, acababa de ser publicada en *Nature* por Watson y Crick. Sin entrar en detalles del método de secuenciación en sí, solo señalar que para esos primeros pasitos del método Sanger y Gilbert se utilizó un virus, un bacteriófago, el Phi-X174 (Φ -X174), con solo una molécula simple de ADN —no doble cadena como ocurre con los verdaderos seres vivos—; ADN monocatenario o ssDNA que pertenece a la familia *Microviridae*. Esta peculiaridad, la de tener solo un cromosoma monocatenario, circular, junto a su mecanismo de replicación, permite insertar un gen exógeno —el que nos interese— e ir viendo cómo se van incorporando pieza a pieza los nuevos nucleótidos. Si marcamos los cuatro tipos existentes de estas unidades genómicas, resumidos con las letras A, T, G y C, podemos ir viendo en qué posición se van insertando; podemos ir «leyendo» la secuencia genética. Así se secuenció manualmente el genoma de Phi-X174, el primer organismo —no ser vivo— secuenciado totalmente (5386 bases o piecitas genómicas).

Mucho han cambiado las cosas desde entonces, automatizándose el proceso, utilizando métodos fluorescentes en lugar de radioactivos y dejando que el trabajo duro lo hagan super-complejos y potentes ordenadores, hasta llegar al ambicioso proyecto de principio del presente siglo conocido como Proyecto Genoma Humano, por el que se ha logrado secuenciar nuestro propio ADN con más de 3000 millones de bases.

Retrotranscriptasa: la herramienta más utilizada en biotecnología de origen vírico

El periodo que fue desde la caracterización de la estructura del ADN, en 1953, hasta la capacidad de secuenciación de Sanger y Gilbert de 1975 que se acaba de mostrar fue especialmente convulso. Se había constatado que el ADN era «el secreto de la vida», como cantara un hiperemocionado Crick en el pub The Eagle, en Cambridge, cerca del laboratorio Cavendish. A partir de ahí, se dispararon los proyectos para el estudio de «la corriente de la vida»: cómo la información codificada en una cadena eterna formada por la repetición caprichosa —o no— de cuatro letras acababa convirtiéndose en una proteína, en una insulina, colágeno, queratina o cualquier otra de los millones de opciones que tenemos. Al final se estipuló que tres procesos moleculares conocidos como replicación, transcripción y traducción daban cuenta de todo lo que somos. La replicación permite que la cadena de ADN constituyente de nuestros cromosomas se transfiera a las células hijas, a nuestros descendientes, mientras que la transcripción constituye el paso intermedio por el cual la información contenida en ese ADN, que está encerrado en el núcleo de las células eucariotas —las que no son bacterias o arqueas— pasa al citoplasma en formato ARN. Allí, en el citoplasma, el ARN contactará y penetrará en los ribosomas, las fábricas de proteínas, donde mediante un proceso conocido como traducción, por un lado entra el ARN y por el otro saldría constituido un péptido, un componente de los millones de proteínas que conforman el conjunto celular de un ser vivo. Esta es en esencia la cadena, la corriente, el dogma de la vida. Del ADN se pasa a ARN y, de este, a la proteína. Inamovible, inviolable, incuestionable esta corriente de la vida hasta que Temin y Baltimore lo revolucionaron todo.

A todos nos resultan familiares los retrovirus, con el VIH o virus del SIDA como uno de sus miembros. Este lentivirus es

un nanoorganismo muy complejo. Es un virus con un tamaño similar al del SARS-CoV-2 y, como este, el virus del SIDA tiene como genoma una molécula de ARN. Ahí termina el parecido. Cuando el VIH infecta una célula, que por desgracia suele ser un linfocito T, el «capitán general» que organiza nuestras defensas inmunes específicas, lo primero que hace es echar por tierra el dogma de la vida descrito anteriormente: convierte su ARN monocatenario en una molécula de ADN bicatenario que viajará y entrará en el núcleo celular y se acabará integrando en el genoma de su huésped. Desde su «escondite» en el genoma nuclear, el virus, ahora sí, irá corriente vital abajo para transcribirse en ARN mensajero y, posteriormente, traducirse en las proteínas de los viriones progenie. Estos nuevos viriones formados acabarán abandonando la célula para infectar otras y comenzar de nuevo el proceso. Este ciclo viral complejo, su capacidad de integrarse en el genoma celular y el hecho de infectar a las células que precisamente nos tienen que defender contra los virus, convierte al VIH en un monstruo muy difícil de combatir y eliminar, al menos y hasta el momento, con vacunas. Por suerte, cada vez van surgiendo nuevos, más completos y eficaces cócteles antirretrovirales que, aunque no consiguen eliminar al virus de su integración con el genoma celular, al menos sí mantienen la carga vírica en sangre prácticamente indetectable, proporcionando una calidad de vida a los pacientes crónicos comparable a la del resto de la población.

La pregunta que se hacían los investigadores sobre los retrovirus era ¿cómo puede convertir un virus su genoma de ARN a ADN? La respuesta supuso un Nobel en Fisiología y Medicina en 1975, la Retrotranscriptasa (Transcriptasa inversa o reversa), una enzima 3XI: 1) puede elongar y sintetizar una molécula de ADN a partir de un molde de ADN, 2) tiene actividad nucleasa (degradadora) contra el ARN viral que permite ir eliminando al genoma inicial de ARN del virus a medida que se va convirtiendo en ADN y, 3) sorprendentemente, también tiene capa-

cidad de sintetizar ADN utilizando como molde una molécula de ARN, es decir, actividad ADN polimerasa dependiente de ARN o actividad retrotranscriptasa. Esta actividad es única, aunque compartida con otras especies virales como es el virus de la hepatitis B.

Esta enzima supuso un hito, un antes y un después como herramienta molecular en los laboratorios de biología molecular, permitiendo convertir moléculas de ARN mensajero frágiles en cadenas dobles de ADN que podemos luego almacenar, pongamos por caso, en plásmidos, pequeñas moléculas de ADN circular fáciles de manejar y utilizar. Podemos, así, sintetizar y producir proteínas a la carta de forma sencilla y por miles de litro —estoy pensando en la insulina humana, la que mantiene sanos a cientos de millones de diabéticos en todo el mundo, producida por ingeniería molecular en la bacteria *E. coli*—. También podemos insertar o introducir estas nuevas moléculas retrotranscritas a ADN en cualquier célula, transformándola o modificándola genéticamente para intentar corregir defectos o añadir una característica nueva o, si lo necesitamos, «fabricar» a la carta nuevos virus, generando incluso librerías genómicas en bacteriófagos. Finalmente, pero no menos importante, tenemos a la variante de la PCR denominada RT-PCR. Una PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) permite amplificar cualquier secuencia de ADN. Podemos pasar desde una simple cadena a miles de millones gracias a un aparato que lleva el mismo nombre —lo que le supuso el Nobel a su inventor, el curioso y casi negacionista Kary Banks Mullis (1944-2019)—. El problema es que una PCR amplifica ADN, no al ARN del coronavirus, por ejemplo. Sin embargo, con la retrotranscriptasa —RP—, en el mismo proceso de amplificación de la PCR podemos pasar el genoma del SARS-CoV-2 a ADN y, a continuación, ver si lo detectamos o no. Si esta enzima hubiera sido descubierta en la época cervantina, el famoso «bálsamo de fierabrás» del Quijote habría sido una retrotranscriptasa.

Virus (fagos) para leer genes

Ya hemos comentado sucintamente cómo los bacteriófagos pueden ser utilizados para almacenar secuencias genéticas de nuestro interés y mantenerlas como si de una biblioteca/librería se tratara. De hecho, se llaman así, Librerías Génicas en fagos; en virus. De hecho, lo normal es pasar, gracias a la retrotranscriptasa, ARN mensajero, la molécula que hace que un gen se convierta en una proteína, a una molécula de ADN bicatenario conocido como ADN complementario, cDNA —por sus siglas en inglés—, puesto que será la secuencia complementaria en ADN a la inicial de ARN. Por ingeniería genética, este cDNA podrá utilizarse para infinidad de propósitos, como hacer transgénicos, transformar células para que expresen de forma extraordinaria una característica que queramos investigar o, como se está comentando, insertarlo en un fago y tenerlo almacenado para lo que necesitemos. Aquí querría desarrollar brevemente dos conceptos: Endonucleasa y Fago Lambda (λ). Las endonucleasas, como su nombre indican: endo-nucle-asas, son enzimas que cortan internamente secuencias de ADN. Existen unas endonucleasas específicas que también supusieron un Premio Nobel en 1978 conocidas como Enzimas de Restricción, las cuales reconocen con gran especificidad y precisión una pequeñísima secuencia de nucleótidos en el ADN —normalmente seis unidades o bases como, por ejemplo, GTTAAC—, tras lo cual, lo cortan. Si cortamos dos cadenas de ADN diferentes con las mismas enzimas de restricción, esas dos cadenas tendrán los mismos extremos, por lo que luego, con otras enzimas denominadas Ligasas podremos «pegar» las dos cadenas de procedencia distintas. Se podrán construir lo que se denominan Secuencias Recombinantes, es decir, un fragmento de ADN que tiene en su interior secuencias de ADN de procedencia diferente. Hablamos, en definitiva, de los maravillosos años 70 que vieron nacer la biotecnología.

Uno de los primeros usos prácticos de esta tecnología del recombinante con enzimas de restricción fue la producción de insulina en bacterias, anteriormente mencionada, algo que hoy agradecen cientos y cientos de millones de diabéticos en todo el mundo. Podemos utilizar un gran número de fagos como «biblioteca», insertando fragmentos variados de ADN exógeno. En este sentido, si hay un fago que, al igual que la bacteria *E. coli* en procariotas, ha representado —y lo sigue haciendo— una de las herramientas más utilizadas en biología molecular desde hace ya más de 50 años es el fago lambda (λ), un fago también compuesto, con una cabeza icosaédrica de proteínas y una larga cola flexible para inyectar su ADN. Las bibliotecas o librerías de fagos permiten utilizar a λ como vector de clonación, es decir, insertarle ADN —siempre teniendo en cuenta que el tamaño y espacio de la cápside del fago no es ilimitada— que luego podemos almacenar o, llegado el caso, amplificar tanto como queramos para tener más y más copias de ese fragmento insertado.

Virus y transgénesis

Terminé mi tesis doctoral en 1989. A continuación, y como casi todos mis compañeros de promoción, me dispuse a buscar un laboratorio en el extranjero para seguir con mi periplo y aprendizaje científico. Tuve dos propuestas interesantes: una desde el Instituto Karolinska de Estocolmo para trabajar con linfocitos B T-independientes, un tipo minoritario pero importante de células productoras de anticuerpos, y otra invitación para incorporarme a un laboratorio de Hannover (Alemania), la ciudad donde pasé gran parte de mi infancia, para trabajar con células *Natural Killer*, NK, unas células mercenarias muy activas capaces de luchar contra células infectadas por virus o también células tumorales, entre otras actividades. Decidí,

inicialmente, incorporarme a este segundo laboratorio en enero de 1990, es decir, unos siete meses después de leer mi trabajo doctoral. ¿Qué hacer hasta entonces? Hablé con Carmelo Bernabeu, director de un grupo de inmunología en el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid y le propuse, en principio, llevar a cabo alguna colaboración puntual hasta comenzar mi periplo germano. Esos meses itinerantes en el laboratorio de Bernabeu se convirtieron en tres años. Me olvidé de Hannover y de las NK, emprendiendo una de mis mejores aventuras científicas —y más productivas—. La idea era muy sencilla, al menos sobre el papel, tal y como ya relaté al comienzo del presente manuscrito: elaborar ratas transgénicas que portaran la proteína denominada HSP60 humana, o su homóloga de micobacteria, para intentar hacerlas tolerantes a los posteriores intentos de inducirles artritis.

Tanto la HSP60 (p60) humana como su homóloga p65 bacteriana son bastante parecidas y con funciones similares. Esto, y el hecho de que, al igual de lo que ocurre con casi todas las enfermedades autoinmunes, no se conoce la etiología, el origen que desencadena la artritis reumatoide, llevó a pensar al líder del grupo, Bernabeu, en la posibilidad de que la artritis autoinmune pudiera producirse como resultado de lo que se denomina «Mimetismo Molecular»: una infección bacteriana desencadena un ataque inmune contra muchas de sus proteínas. Por ello, si artificialmente, mediante transgénesis, insertábamos en el genoma de la rata modelo el gen de p65 o p60, podríamos, pensábamos, generar ratas tolerantes a los intentos de inducción de autoinmunidad. Este resumen ya fue desarrollado en la primera parte de mi «discurso».

Para este fin, la transgénesis de cigotos de rata, se utilizó la metodología estándar de comienzos de los 90: la micromanipulación y microinyección del gen foráneo en los pronúcleos de los roedores. Como ya comenté en su momento, fracasé. Tras casi tres años de intentarlo, aprendí mucho sobre la técnica,

pero no obtuvimos ningún animal manipulado genéticamente. Sea como fuere, hay que señalar que la definición de transgénico abarca a cualquier organismo que porta material genético, genes, de origen externo, ya sea otro miembro de la misma especie, otra especie o, incluso, otro reino o dominio. Por lo tanto, no es del todo cierto que no consiguiéramos hacer transgénicos estrictamente hablando durante aquellos años de principios de los 90. A falta de una rata *Lewis* transgénica, sí conseguimos manipular al virus vaccinia para que expresara p65 y p60. Utilizamos, estrictamente hablando, un virus transgénico. Podemos generar por transgénesis virus manipulados genéticamente con fines clínicos o de investigación: vacunas o construcciones para terapias génicas, virus con fragmentos exógenos para secuenciación como lo que vimos con los bacteriófagos que utilizaron Sanger y Gilbert o, incluso, virus que expresan genes de interés biotecnológico. Finalmente, un virus puede ser también una herramienta en el mismo proceso de transgénesis; en el proceso de inyección e inserción del fragmento de ADN en la célula donde queremos que se integre y pase a la descendencia.

A comienzos del actual milenio se empezó a considerar la posibilidad de utilizar virus en el proceso de transgénesis, en los ensayos de transferencia genética. Los primeros que con más criterio se utilizaron, puesto que pueden integrarse en el núcleo de la célula que infectan, fueron los retrovirus; concretamente, el grupo de esta familia conocido como *Lentivirus*. Por supuesto se eligen lentivirus modificados para poder insertarles el gen que nos interese y que este, a su vez, lo integre en el núcleo de la célula diana embrionaria sin causar ningún estrago. Otros virus utilizados en transgénesis son los de las familias *Adenoviridae*, *Herpesviridae* o *Parvoviridae*. En todos estos casos, los virus son utilizados como instrumentos, herramientas de transferencia génica, lo que técnicamente se conoce como Vectores Virales. De hecho, están considerados como uno de los mecanismos más eficientes para esta transferencia genética.

Virus modificados para salvar nuestras cosechas

Ya sabemos que no todos los organismos modificados genéticamente tienen que pasar por un salto de genes de unas especies a otras; que existe una técnica maravillosa, CRISPR, que no recurre a la transgénesis, y por la que simplemente podemos modificar interna e intrínsecamente parte de un gen y que está suponiendo todo un reto jurídico europeo para dotarla de margen legal propio. En este sentido, un artículo publicado en la internacional *Nature Reviews Bioengineering*, liderado desde el Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas, centro mixto del CSIC y la Universidad Politécnica de Valencia, establece la hoja de ruta para aplicar la tecnología de CRISPR asociada a virus a cultivos, y no solo seguir utilizando esta metodología para crear vacunas o terapias génicas ligadas a enfermedades en el mundo animal. La idea que subyace a la propuesta sería aplicar virus atenuados para mejorar las cualidades de los cultivos, haciéndolos más resistentes a condiciones climáticas extremas y cambiantes o, ya puestos, producir suplementos dietéticos para mejorar la nutrición humana. Utilizando virus modificados genéticamente, inocuos pero efectivos, estaríamos utilizando metodologías más eficientes y sostenibles, modificables según las necesidades y, ya puestos, sin la necesidad de emplear otros compuestos agroquímicos que, bueno, no suelen tener buena prensa dentro del mundo «eco».

Nos acercamos ya peligrosamente a los 10 000 millones de almas en esta Aldea Global. La producción de comida tiene que pasar obligatoriamente por modelos y técnicas que garanticen una mayor eficacia con un menor gasto energético y en un terreno mínimo. Se pretende, según se manifiesta en el artículo publicado, generar nuevos vectores virales, incapaces de generar virulencia, que no solamente no perjudiquen a las plantas, sino que también nos permitan introducir en ellas genes específicos en los cultivos que, por ejemplo, induzcan la floración de las

plantas y aceleren las cosechas o, ya puestos, desarrollar nuevas variantes de cultivos mejorados. Tenemos que, con el cambio climático, ir considerando cultivos adaptados o tolerantes ante la sequía o que nos produzcan directamente moléculas beneficiosas para nuestra salud. La gran revolución verde de Norman Ernest Borlaug (1914-2009) permitió duplicar la producción de trigo en el mundo. Ahora la nueva revolución debe pasar forzosamente por la biotecnología. Curiosamente, dicen los científicos implicados en el estudio presentado, está permitido utilizar virus recombinantes en humanos —ahí tenemos varias de las vacunas contra la COVID, por ejemplo— pero cuando se quiere hacer lo propio en el mundo agrícola todo son pegas y restricciones. Nosotros y nuestras mascotas podemos beneficiarnos de terapias génicas con virus como vectores, pero al parecer no, literalmente, el pan que nos llevamos a la boca. Pero hay algo más, virus manipulados genéticamente ya se sueltan con todos los controles y beneplácitos del mundo en el medio ambiente para, por ejemplo, inmunizar de diferentes enfermedades a animales silvestres como mapaches, coyotes o algo más cercano, zorros. Así, por ejemplo, se ha logrado erradicar la rabia en Europa y EE. UU. Lógicamente, todo tiene que pasar por normativas y controles estrictos, pero al igual que cuando pensamos en nuestra salud, en cuestión de productividad de alimentos seguros, ¿no hay que ponerle puertas al campo!

Virus y vacunas

Ya se ha comentado anteriormente que, durante mi investigación sobre modelos de artritis en rata, utilizamos un virus recombinante, un vaccinia que portaba el gen de la p60 ó p65 humana o microbiana, respectivamente, para inmunizar o tratar ratas *Lewis* a las que queríamos inducir un tipo de artritis

reactiva. Aquí tenemos un ejemplo sobre el uso de virus como herramienta inmunológica preventiva. Hay muchos más casos.

En general, una vacuna ideal debería —y debería de— cumplir una serie de requisitos imprescindibles. Los más importantes serían: ausencia de toxicidad a la dosis efectiva, fácil y barata de diseñar, eficacia en la inmunización de células B y T —respuesta humoral y celular—, protección duradera, fácil de transportar, monodosis, estable a temperatura ambiente, oral y, si vamos más allá, esterilizante, es decir, que no solo vacune contra la enfermedad, sino contra la propia transmisión del virus. ¿Existe algo así? Me temo que no, o al menos no soy consciente de ello.

Si pensamos en vacunas actuales contra virus, además de las dirigidas contra SARS-CoV-2, desarrolladas en tiempo récord, pensamos en la Triple Vírica (Sarampión, Rubeola y Parotiditis). Aunque parezca algo del pasado, al menos desde el prisma de Occidente, solo el sarampión, uno de los agentes infecciosos más transmisibles de la historia, sigue causando miles y miles de muertos al año. A partir de 1960 empezaron a desarrollarse vacunas individuales atenuadas con la lejana, muy lejana, posibilidad de una reversión de la virulencia viral. Por fin, la combinada se incluía en los calendarios de vacunación infantil a principios de 1980 con una sola dosis inyectable. La vacuna tiene una eficacia en torno al 95 % contra sarampión y rubeola y algo menor contra las paperas. Por cierto, ahora que tanto se habla sobre si la vacuna contra el coronavirus es esterilizante o no, permitiendo la infección por SARS-CoV-2 como un argumento para estar a favor o en contra de esta práctica, decir que el sarampión es un virus que se puede contagiar a través de las secreciones nasales y directamente de forma aérea, como el coronavirus; de hecho, tiene una transmisibilidad parecida, algo superior, a la variante Ómicron y, como ella, puede infectar las mucosas oronasales de personas vacunadas aunque, también de igual modo, sin producir enfermedad y limitando

mucho la replicación y avance del virus. No obstante, un solo infectado por sarampión que esté en una clase sería capaz de transmitir el virus a más de 18 compañeros, de media, produciendo enfermedad en aquellos no vacunados o vacunados pero mal inmunizados.

Hablemos ahora brevemente del herpesvirus Varicela-Zóster (VZV). Es un virus que, como todos los herpesvirus, tras una infección aguda, que generalmente hasta los 12 años más o menos cursa como una enfermedad benigna, el virus entra en latencia en los ganglios neuronales sensitivos de la raíz dorsal de la columna vertebral, donde puede permanecer de por vida sin dar más problemas. No obstante, en ocasiones a medida que envejecemos —y nuestro sistema inmunitario también—, circunstancias varias no todas bien definidas pueden hacer que el virus se reactive, haciéndolo con el nombre de zóster. En la década de los 70 se empezó a desarrollar una vacuna atenuada efectiva contra la varicela en Japón y otra específica contra la reactivación del zóster hacia 2006 —actualizada recientemente mediante tecnología recombinante—. Por cierto, en 2024 aparecía publicado en la siempre importante *Nature Medicine* un esperanzador artículo con el título: «la vacuna recombinante contra el zóster está asociada con un menor riesgo de demencia». Los autores, coordinados desde la Universidad de Oxford, en Reino Unido, comprobaron que hombres, y especialmente mujeres, vacunados con la actual vacuna recombinante —distinta a la atenuada utilizada antes— tenían menos riesgo de padecer algunos tipos de demencia. ¿El mecanismo de protección? Pues no está claro. Por un lado, el mero hecho de vacunarnos contra un virus que podría estar relacionado con el riesgo de padecer demencia lógicamente nos debería proteger contra dicha enfermedad, de igual modo que al vacunarnos contra el virus del papiloma nos estaríamos protegiendo contra los tumores producidos por este. Por otra parte, dicen los autores, algún componente de la misma vacuna podría generar cierta reacción

que ralentizara, aunque no previniera totalmente, el inicio de la demencia. Sea como fuere, y puesto que la vacuna del zóster es muy segura, se podría ir pensando en una vacunación masiva a partir de cierta edad.

Para finalizar, dos vacunas especiales que no parten del virus total, sino directamente de algunos de sus antígenos más inmunogénicos, es decir, proteínas específicas con mayor capacidad de activar la respuesta inmune. Aquí tenemos a la vacuna contra la Hepatitis B (HBV) y contra el virus del Papiloma Humano (HPV). Ambas son vacunas estándares fáciles de elaborar, con pocos efectos adversos y de gran efectividad. No soy consciente de ninguna muerte directa por la vacuna contra el papiloma en el mundo, y sí de millones de vidas salvadas en mujeres que no padecerán un cáncer de cuello de útero o vaginal por estar vacunadas, puesto que el virus —algunos genotipos como el 16 ó 18— está relacionado con malignificación y cáncer. Por cierto, desde hace poco se está aprobando en muchos países —incluido el nuestro— incluir en el calendario vacunal la vacuna contra el papiloma también en chicos. Me parece lógico. En cuanto al coronavirus, se han desarrollado cientos de proyectos para elaborar vacunas de todo tipo: atenuadas, inactivadas, recombinantes, proteicas, de ADN y, como ya sabemos, de ARN —lo que ha supuesto un Nobel—.

Todas estas vacunas, ¡todas! tienen sus fortalezas y sus debilidades. Es una cuestión de riesgo-beneficio y, claro está, de confianza en el sistema sanitario. No podemos rechazar un medicamento que salva vidas por el hecho de que, una vez en el mercado, hemos oído hablar de algún efecto puntual adverso tremendamente infrecuente. Primero, cualquier medicamento se ensaya clínicamente en una cohorte de voluntarios que nunca suele pasar, en el mejor de los casos, de unas pocas decenas de miles. Posteriormente, cuando no son miles, sino miles de millones los vacunados, está claro que aparecerán otros efectos no observados en los ensayos reglados. Es, en estos casos,

potestad de las agencias reguladoras del medicamento evaluar si los efectos adversos y su número justifican la retirada o no de la vacuna en relación a sus posibles beneficios. De hecho, curiosamente uno de los argumentos esgrimidos por los antivacunas contra las efectivas vacunas elaboradas durante la pandemia fue que «es imposible elaborar una vacuna en menos de un año». Debo reconocer que es un argumento serio y potencialmente sólido que yo mismo contemplé. No dudo del sistema de vigilancia y aprobación de nuevos medicamentos, de las agencias europeas o nacionales, EMA —Agencia Europea del Medicamento— o AEMPS —Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios—; son las garantías máximas del control de aprobación de vacunas y otros medicamentos. Sin embargo, en 2020 vivimos una anomalía, la pandemia, que puso todo patas arriba y provocó una serie de alteraciones en las instituciones que no habíamos visto en nuestra vida. Por ejemplo, para que un medicamento acabe en el mercado, al margen de los años que pueda llevar elaborarlo en un laboratorio y testarlo en modelos animales, solamente los ensayos clínicos fases I, II y III, pueden suponer años y años —encontrar la cohorte de voluntarios para el ensayo, llevarlo a cabo, elaborar los informes de resultados, que las agencias lo estudien, lo analicen, consulten dudas y problemas varios, burocracia, burocracia, burocracia—. Entonces, ¿qué pasó con el SARS-CoV-2? ¡Mucho y muy rápido! Básicamente, cientos de proyectos se pusieron en marcha simultáneamente a la caza del fármaco milagroso —además de vidas, como se podrá suponer, estaba en juego un goloso mercado mundial de 8000 millones de clientes—, empresas y países pusieron sobre la mesa miles y miles de millones de euros para colaborar en la elaboración de vacunas aun a riesgo de perderlos, ¡y muchos se perdieron! Se fusionaron fases clínicas, es decir, se solaparon las fases I, II y III, también con el riesgo de que mientras realizábamos la fase III, la I fallara y todo se perdiera. Igualmente, se fue evaluando todo el proceso

sin perder el tiempo en burocracia fútil, es decir, todo el engranaje se puso al servicio de estas vacunas, valorando los resultados a medida que se iban produciendo, minuto a minuto, con el riesgo, como he indicado, de que las empresas y los gobiernos perdieran millones si el resultado era negativo. Lo importante, lo vital, es que no solamente no se eliminó ningún mecanismo de seguridad para la sociedad, no se actuó a la ligera —y ahí tenemos la retransmisión casi a tiempo real en todos los medios de cómo ciertas compañías tuvieron que paralizar los ensayos clínicos porque alguno de los voluntarios tuvo cualquier percance—, sino que, incluso, la cohorte de voluntarios empleados fue récord histórico, ¡hasta más de 50 000 personas para un solo ensayo! Ya puestos, tampoco se «improvisó» la forma de vacunarnos con ARN mensajero. Dicha técnica, que supuso el premio Nobel a Katalin Karikó (1955-) y Drew Weissman (1959-) llevaba ya en desarrollo hacía más de 20 años —estabilizar la molécula de ARN, modificaciones para que sea visible por el sistema inmunitario, nanopartículas transportadoras y muchos pormenores más—. Por supuesto, todo lo ocurrido al comienzo de la pandemia, además de sobrecogernos, nos sobrepasó, incluso a los virólogos, que veíamos cómo nos cerraban el laboratorio para todo aquello que no fuera investigar con o sobre el coronavirus.

Virus en terapias génicas

David nació con Inmunodeficiencia Combinada Grave (IDCG), una enfermedad hereditaria que impide tener un sistema inmune robusto, por lo que se está expuesto a cualquier germen/patógeno. En realidad, existen varias subtipos de esta enfermedad: la IDCG-X, ligada al cromosoma X, que solo afecta a los chicos mientras que ellas pueden ser portadoras asintomáticas, o la más conocida IDCG-ADA, enfermedad ligada al déficit de la

enzima ADA (Adenosina Desaminasa), implicada en la síntesis de ADN nuevo y activación de los linfocitos, que son el núcleo de la respuesta inmune específica (adaptativa), por lo que su mutación, de un plumazo, nos deja sin apenas defensas contra cualquier patógeno, virus, bacteria u hongo —aunque estos sean prácticamente inofensivos en un individuo sano—, o contra la transformación de una célula en maligna y su posterior oncogénesis, cáncer. Los síntomas de estas enfermedades suelen aparecer a una edad muy temprana, antes de los seis meses, incluyendo infecciones pulmonares, erupciones cutáneas, diarreas y otros problemas que poco a poco van agravándose. Entre los tratamientos, lógicamente el primero de todos debería ser el preventivo, el diagnóstico precoz, quizás a través de un cribado de los recién nacidos puesto que, en estos casos, cuanto antes se actúe, la probabilidad de éxito será mucho mayor. Una de las opciones más extendidas sigue siendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos —también los conocemos como trasplantes de células pluripotentes—. Sin embargo, actualmente existen otras alternativas más innovadoras.

Una opción sería la terapia de sustitución enzimática con PEG-ADA (ADA modificada con polietilenglicol), que tampoco es completamente efectiva, pero aumenta la supervivencia cuando la comparamos con los trasplantes de médula ósea. Consiste en aportar semanalmente y mediante inyección intramuscular la ADA modificada para que reestablezca la función de la ADA mutada, deficiente, del paciente. Se restablece un entorno metabólico necesario para la recuperación de la función inmunitaria y evitar las infecciones oportunistas. Tratamiento no muy caro, bien tolerado y adecuado para aquellos que no disponían de un donante histocompatible de médula. Pero es una terapia puente, puesto que los efectos desaparecen a largo plazo. Estos tratamientos fueron la antesala de la posterior investigación y tratamientos más ambiciosos de terapia génica, con sus luces y sus sombras.

Como su nombre indica, la terapia génica consiste en «curar» o reemplazar un gen defectuoso por otro sano. Es una terapia que lleva muchos más años en experimentación y ensayos que en clínica, con algunos resultados iniciales modestos y efectos tan graves con inducción de cáncer. La forma de insertar y sustituir al gen mutado es diversa, aunque los virus juegan un papel muy importante, especialmente virus de las familias *Retroviridae* (los Lentivirus primos del VIH), *Herpesviridae* o *Adenoviridae*. Estos virus modificados genéticamente portan en su genoma el fragmento de ADN que codifica la función dañada en el paciente. Algunos de estos virus pueden integrarse en el ADN del huésped —con sus ventajas y desventajas si se insertan en un lugar inadecuado—, pero otros no lo hacen, pudiendo tener un efecto transitorio.

Un estudio relativamente reciente publicado en 2021 en *The New England Journal of Medicine* describía una novedosa terapia génica para restablecer la función ADA en medio centenar de niños. El trabajo, llevado a cabo entre California y Londres, utilizó células de los propios pacientes para restablecer la enzima dañada. Concretamente, obtuvieron de los niños células pluri-potentes hematopoyéticas. *In vitro*, o mejor aún, *ex vivo*, es decir, fuera del cuerpo, las modificaron genéticamente mediante virus con el gen correcto de ADA. A continuación, crecieron y volvieron a inyectar a los pequeños estas células medicamento. Es lo que se denomina una «Terapia Génica Autóloga». ¿Qué virus utilizaron? Un vector lentiviral, un retrovirus modificado para transportar el gen sano. Además, en esta ocasión se evitó molecularmente la integración del gen en el genoma de las células de los pacientes. Según los autores del proyecto, años después de la terapia los pacientes seguían vivos sin haber experimentado efectos adversos habiéndose restaurado, en mayor o menor medida, la efectividad de sus sistemas inmunitarios.

Otro campo donde la terapia génica dependiente de virus está implementándose es, lógicamente, el oncológico. Para que

una célula normal se convierta en un potencial peligro, en una semilla del mal tumoral, necesita varios pasos. Por un lado, se tiene que desregular la división celular: que la célula comience a dividirse sin control; proceso en el que suelen estar implicados los conocidos como oncogenes, genes que pueden tener una función importante, pero que por determinados motivos se convierten en el motor del descontrol del crecimiento celular. No obstante, no es tan fácil que una célula desregule su división sin mayores consecuencias. Tenemos grandes «vigilantes antioncogénicos». Tenemos moléculas que controlan que una célula se ajuste a su ciclo de división establecido. En caso contrario, si se detecta cualquier proceso anómalo, esas moléculas obligan a la célula a suicidarse de una forma muy ordenada conocida como apoptosis. Una de esas moléculas vigilantes es la p53, con la que estuve trabajando durante mi periplo germano en el DKFZ (*Deutsche Krebsforschungszentrum* o Centro Alemán de Investigación Oncológica). En este sentido, China aprobó una terapia génica, con resultados más que modestos, basada en un adenovirus que transfería a la célula una versión correcta del gen supresor de tumores p53. Desde los años 90 se han llevado a cabo cerca de medio millar de ensayos clínicos en todo el mundo, principalmente contra el cáncer, aunque algunas tristes complicaciones —casos de muerte— durante los tratamientos han ido ralentizando el establecimiento de la terapia génica en la sanidad estandarizada mundial.

Aunque también se ha mencionado a los herpesvirus, la gran mayoría de los tratamientos actuales con terapia génica está basada en retrovirus y adenovirus. Para finalizar esta sección, brevemente comentar un tratamiento «*made in Spain*» aparecido en los medios con el titular: «Abril, la primera niña tratada con terapia génica para curar la sordera». Un ensayo clínico basado en terapia génica guiada por un adenovirus cura a niños que nacen sin audición. Una mutación genética impedía que el sonido le llegara al cerebro a una niñita, mientras que su her-

mana se sobresaltaba cada vez que sus padres daban un portazo para comprobar la audición de Abril. Había que intervenir rápidamente, puesto que a partir de los dos años la posibilidad de un retraso en el habla aumenta drásticamente ya que la región del cerebro dedicado a la audición puede reconducirse hacia la potenciación de otras actividades. Los padres de Abril decidieron incluir a su hijita en un nuevo ensayo de terapia génica tal y como ya se había realizado con éxito en varios niños en China. ¡Dicho y hecho! En la clínica universitaria de Navarra, en Pamplona, se llevó a cabo la primera terapia génica denominada DB-OTO para insertar el gen sano OTOF que «rellenara» el vacío que existía entre las piezas del oído interno de la paciente por el cual el sonido no podía ser transmitido hacia el cerebro. OTOF codifica una proteína denominada Otoferlina, presente en el cerebro y en el citoplasma de las células situadas en la cóclea, oído interno, y que desempeña un importante papel en la transmisión nerviosa de la señal acústica hasta el cerebro. En realidad, la terapia como tal, que como digo consistió en un adenovirus recombinante que portaba una copia del gen OTOF funcional, fue desarrollada en la empresa estadounidense Regeneron. El virus, incapaz de causar patología alguna, permite que se exprese otoferlina en las células ciliadas devolviendo la audición. Abril ha sido la primera española tratada, pero técnicas similares ya se llevan a cabo en China, Reino Unido y EE. UU.

Virus en la evolución de nuestra especie

No conozco a ninguna especie consciente de su propia existencia como la nuestra. Sea como fuere, el *Homo sapiens sapiens* es único; capaz de lo más grandioso social, cultural o intelectualmente, pero también de lo más miserable y abominable —mientras escribo estas líneas miles de niños y de personas

inocentes están muriendo, exterminados, en diversas zonas de nuestro planeta—. Términos como «inhumano», o «deshumanizado» salpican los medios de comunicación, las editoriales de periódicos y plataformas, o las tertulias de familiares, vecinos, compañeros o amigos: Sociedad deshumanizada, guerra inhumana —cuando en realidad y por desgracia no hay nada más humano que la guerra—, persona inhumana... Pero, ¿qué es ser inhumano? ¿Cuándo consideramos que algo ha perdido su condición humana; cuándo se ha deshumanizado? Para poder contestar a estas preguntas, primero tendremos que saber lo que es ser humano —que no es lo mismo que Ser (organismo) Humano—. Soy microbiólogo; concretamente virólogo, y será desde este punto de vista desde el que intente aportar algo de luz «zoológica» a dicho concepto: Ser *sapiens*. A comienzos del presente milenio, y con el desarrollo en genética y biología molecular de nuevas técnicas cada vez más potentes para secuenciar, se dio a conocer nuestro libro de instrucciones, nuestro código de vida; la secuencia de nuestro genoma. Más de 3000 millones de piececitas, de bases nitrogenadas (A, T, C, G) o nucleótidos puestas en orden a través de 23 parejas de cromosomas desvelaron muchos de nuestros secretos, y de algún modo puso a nuestra especie en su sitio.

Me estoy refiriendo al Proyecto Genoma Humano. De entrada, el número de genes estimado fue decreciendo desde más de 100 000 hasta un cómputo final de unos 20 000. También se descubrió un gran número de secuencias que aparentemente no tenían mucho sentido, no codificaban proteína alguna, por lo que recibió el equivocado nombre de ADN basura. A mediados de los 90 se empezaron a desarrollar proyectos que permitieron descubrir la importancia de muchas de estas «secuencias basura» (*Junk*) no codificantes. Es más, el porcentaje de este material puede llegar al 90 % de nuestro genoma, por lo que solo un 10-15 % de los 3000 millones de nuestras letras de vida producen proteínas, enzimas, funciones

metabólicas medibles. Vayamos ahora a nuestro origen como mamíferos placentarios.

Hace unos años, un estudio coordinado desde la universidad de Ginebra demostró que nuestra carga de ADN neandertal no es homogénea en todo el planeta, sino que es mucho más abundante en poblaciones del este de Asia, algo bastante extraño ya que, que se sepa, nuestros primos humanos solo vivieron de forma estable en Europa y Oriente Próximo. La explicación a tal observación es variada y no es concluyente: una mayor tasa reproductiva efectiva en Europa que fue «diluyendo» ese ADN neandertal, un aporte en Europa de ADN procedente de otros *Homo sapiens* sin «contaminación» neandertal, o diversos pulsos de introgresión neandertal —aporte de nuevos genes— en Eurasia después de la divergencia inicial entre poblaciones europeas y asiáticas. En cualquier caso, tenemos herencia neandertal en nuestros genes. Mucho antes, millones de años antes, de estos cruces entre *sapiens* y *neanderthalensis*, la infección por ciertos virus, retrovirus que pasaron a ser retrovirus endógenos, Endorretrovirus (HERV) acabaron constituyendo hasta el 8-10 % de nuestro genoma, seguramente antes de que fuéramos mamíferos, durante la evolución de nuestros antepasados protomamíferos.

Los HERV son miembros de la familia *Retroviridae*, virus muy curiosos de ARN como genoma que gracias a la ya descrita retrotranscriptasa pueden convertirlo en ADN que viajará hasta el núcleo de la célula integrándose en su genoma hospedador. Desde ahí, seguirá con su ciclo viral transcribiendo sus genes desde el ADN integrado al ARNm, y de aquí a las proteínas, estructurales o no. Normalmente, cuando el animal infectado muere también lo hacen las secuencias de estos virus que lo pudieran estar infectando; a no ser, ¡a no ser!, que el virus hubiera acabado infectando la línea germinal de su hospedador, esto es, las células que darán lugar a los gametos, en cuyo caso esa secuencia vírica podrá transferirse a la descendencia, aca-

bando en muchos casos formando parte del acervo genético. Por supuesto, con el paso de los años, con el paso de los miles y millones de años, lo normal es que solo sobrevivan trazas del virus, de genes virales; nunca genomas completos del virus que antaño infectara a nuestros ancestros.

Cuando en 2012 leí en un magacín internacional un artículo con el nombre de «Mamíferos hechos por virus» —*Mammals made by viruses*—, todavía no era consciente de la trascendencia de la infección por virus antiquísimos en la evolución humana; y eso que el artículo remitía a unos estudios realizados a comienzo de siglo. Sin embargo, muchos son estos indicios que nos sugieren que ¡si no fuera por los virus, ninguno de nosotros habría nacido nunca! Tal y como se ha mencionado previamente, a comienzos del presente siglo, cuando el proyecto Genoma Humano estaba ya con sus borradores listos para la opinión pública y científica, un equipo de científicos de Boston, EE. UU., caracterizó un peculiar gen en ese borrador de nuestro código genético. El gen codificaba una proteína que solo se expresaba en células de la placenta. Llamaron a esa proteína placentaria «Sincitina». Las células que producían esta proteína se situaban solo donde la placenta hacía contacto con el útero. De hecho, estas células de la línea útero-placenta se fusionaban para crear una única capa celular denominada «Sincitiotrofoblasto». Actualmente es un término médico que hace referencia a ese fino tejido que juega un papel crítico en la reproducción humana, esencial para el paso de nutrientes y oxígeno de la madre al feto durante el embarazo. En definitiva, los investigadores demostraron que para que se genere este tejido fusionado hacía falta la presencia de sincitina. De hecho, el término de «sincitina» hace referencia a «Sincitio», que son las estructuras que se forman por la fusión de dos o varias células-. Pero, ¿qué hace tan especial a la sincitina?

El gen de la sincitina no es humano, sino que con casi total seguridad tiene un origen vírico, ¡un virus muy antiguo! Los

virus llevan interaccionando con nuestro genoma desde hace cientos de millones de años, incorporándose en nuestra línea germinal tras insertar su propio ADN. La sincitina podría ser una de las proteínas víricas más importantes tras su incorporación a nuestro genoma, en el inicio de nuestra biología como mamíferos placentarios. El papel inicial de esta proteína fusogénica era el de permitir la fusión de los virus con la membrana de su célula diana, de su hospedador para infectar y expandirse de unas a otras células. Dicen los autores en una frase épica de su artículo: ¡Ahora, la sincitina permite que los bebés se fusionen a sus madres!

Claro está, para justificar el papel en la evolución de la sincitina teníamos que encontrarla «corriente arriba» de nuestra línea evolutiva, por lo que se empezó a estudiar en otros primates. Por supuesto, el mismo gen se ha encontrado en chimpancés, en gorilas y en otros simios y monos, en general. El gen era sorprendentemente similar entre las especies estudiadas. Tras estos resultados, una de las conclusiones lógicas fue que el virus, un retrovirus, infectó a un ancestro previo a la diversificación del árbol filogenético de los primates, perpetuándose, dicho ancestro, por adquirir una importante función en su nuevo entorno. Más tarde se descubrió un segundo tipo de sincitina relacionada pero independiente de la primera, por lo que ahora tenemos Sincitina-1 y Sincitina-2; ambas están implicadas en nuestra evolución. En mujeres con preeclampsia, una enfermedad propia del embarazo que puede afectar al 7-10 % de las mujeres y que cursa con presión arterial peligrosamente alta, ambas sincitinas disminuyen drásticamente. La sincitina-2, además, puede regular al sistema inmunitario de la madre para evitar armar una respuesta inmune de rechazo contra el bebé.

Virus para formar nuestro cerebro

Tras lo expuesto hasta ahora, la importancia de las secuencias de los endorretrovirus o HERV parece indiscutible, incluso en la generación de nuestra especie como mamíferos placentarios. Hay muchos estudios que relacionan a posibles genes de vital importancia en cuanto a metabolismo, replicación, diferenciación o división celular con un pasado viral; con una infección de retrovirus millones de años atrás. Se está investigando múltiples genes en múltiples tipos celulares y órganos. ¡Pero habría más!

Si hablamos de órganos, por qué no hacerlo del Órgano, el que menos manipulación admite, el que nos hace ser como somos, conscientes del «yo», del «tú», del «nosotros». Lógicamente, me estoy refiriendo al cerebro. Al parecer, en el genoma de algunos animales mandibulados, entre los que estaríamos nosotros, podría esconderse una secuencia genética de origen endorretroviral con importancia en el proceso de mielinización; de producir mielina, la capa lipídica —con proteínas muy específicas como la denominada PLP o la Básica de Mielina— que recubre a los axones, a las fibras nerviosas para protegerlas y permitir un impulso nervioso saltatorio muy rápido. Así es como ha ido evolucionando el subfilo *Vertebrata*, dentro del filo *Chordata*: peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos. Aunque variable dependiendo de la distancia que tiene que recorrer, la velocidad de un impulso nervioso puede llegar hasta los 100 metros por segundo. Con velocidades menores nuestra supervivencia quedaría muy comprometida.

El estudio publicado en la prestigiosa revista *Cell* sobre estos genes de origen vírico y el cerebro de vertebrados fue llevado a cabo por científicos británicos de la Universidad de Cambridge junto a otros centros tanto ingleses como franceses. La secuencia genética presumiblemente vírica asociada al desarrollo de la mielina, y por ello del cerebro se conoce como «RetroMielina». La retromielina es un transcrito, es decir, un ARN que se pro-

duce desde un gen pero que no se va a traducir a proteína. Es un elemento, este ARN, regulador para la expresión de otros genes. Ya se sabía que el origen de la mielina y de la mandíbula en el árbol filogenético de la evolución debió producirse más o menos al mismo tiempo, con lo que ello significó en la larga diversificación de los vertebrados. Sin embargo, es la primera vez que se implican a ciertos mecanismos moleculares relacionados con genes de procedencia endorretroviral.

Bacteriófagos: virus vitales comedores de bacterias

Hemos hablado de bacteriófagos como librerías génicas, como herramientas en el laboratorio para descubrir a la molécula de la vida, y ya puestos, como organismos con estructuras complejas. Ahora, nos vamos a centrar algo más en los bacteriófagos por sí mismos, en su historia, composición y, sobre todo, capacidad de modificar el mundo, el clima, o de servir como bote salvavidas en un mundo abocado, si no le ponemos remedio, a infecciones cada vez más frecuentes con bacterias hiperresistentes a casi todos los antibióticos actualmente conocidos —se habla de millones de muertes anuales en las próximas décadas por infecciones con bacterias contra las que hoy todavía tenemos antibióticos—. ¿Volveremos a ver muertes por lepra, millones de casos de nuevas y más agresivas tuberculosis, gangrenas o sífilis, entre otras muchas desgracias? Pero vayamos al principio, ¿qué son realmente estos seres?

Si somos estrictos con la definición y su raíz griega, un bacteriófago es un «comedor de bacterias». Como casi cualquier virus, tiene su envuelta protectora proteica y genoma, que puede ser de ADN, tanto de una cadena como de dos, o ARN; estos últimos son minoritarios en el conjunto del mundo bacteriofágico. Como en el conjunto de la virosfera, existen bacteriófagos de múltiples formas, tamaños y estructuras. Pueden

infectar prácticamente cualquier familia, género y especie bacteriana —o arqueas, donde podríamos considerarlos, por lo tanto, Arqueófagos—. Por ello, se les considera fundamentales para mantener el equilibrio procariota en el mundo, esto es, mantener a las bacterias y arqueas de algún modo bajo control, incluso aquellas que conviven en el interior de los animales como nosotros. Se dice que tenemos más bacterias en nuestro intestino que número de células en todo el cuerpo; pues bien, el número de bacteriófagos puede ser mayor. Se piensa que por cada bacteria que hay en el mar podemos encontrar una media de 10 bacteriófagos, estando infectadas por estos virus más del 70 % de la población bacteriana marina, lo que podría influir, como luego veremos, ¡en el clima!

La diversidad del mundo microbiano incluye bacterias beneficiosas y otras patógenas. Las segundas producen infecciones en humanos y animales y su tratamiento se ha convertido en un serio problema por la ineficacia de la mayor parte de los antibióticos utilizados. Hemos llegado así a un escenario en el que el porcentaje de bacterias resistentes es tan elevado que el uso de antibióticos no permite en muchos casos acabar con la infección. En este contexto, una de las posibles alternativas son los bacteriófagos, virus que infectan bacterias y provocan su muerte siendo totalmente inocuos para humanos, plantas, animales y el medioambiente.

Según muchos expertos bacteriólogos, epidemiólogos y virólogos, de no evitarlo la ciencia, en pocos años podríamos volver a una etapa de la humanidad pre-antibiótica, es decir, a aquellos oscuros años donde las infecciones bacterianas campaban a sus anchas sin un arma eficaz que las frenara. La generación de resistencia a los antibióticos por las bacterias es mucho más grave de lo que pensamos, puesto que dicha resistencia puede ser transmitida desde unas bacterias a otras por mecanismos más que específicos. Concretamente, la resistencia bacteriana se debe a que los genes que adquieren las bacterias por el pro-

ceso de conjugación —transferencia normalmente en fragmentos de ADN conocidos como Plásmidos— codifican proteínas capaces de romper las moléculas de los antibióticos. Muchos proyectos de investigación actuales están focalizados en varios frentes: seguir descubriendo o sintetizando nuevos antibióticos, desarrollar terapias con fagos, intentar deshacer la resistencia bacteriana para que vuelvan a ser efectivos los antibióticos actualmente en el mercado o, algo muy preliminar, tal y como se publicó en la revista *PNAS*, utilizar la técnica de edición genética CRISPR-Cas para modificar uno de los fagos más conocidos y utilizados en investigación —el ya mencionado Lambda— capaz de integrarse en el genoma de las bacterias resistentes y conseguir que el casete CRISPR destruya tanto a los genes de resistencia como, ya puestos, a los propios fagos modificados. Lo que se busca es poder destruir solo a las bacterias resistentes a antibióticos respetando a las que sigan siendo sensibles. De momento no se piensa en un proceso tan sofisticado como este para tratar a personas, pero sí, por ejemplo, para esterilizar quirófanos o formando parte de jabones que pueden usar los sanitarios previamente a una operación.

Estamos ante una aproximación terapéutica muy prometedora, combatiendo bacterias con virus de la naturaleza de una forma precisa, muy eficaz, y ecológicamente segura. Estamos ante nuevas terapias personalizadas y de precisión. Hay que destacar que en salud humana hay grupos españoles, como el de Pilar Domingo Calap en Valencia, que ya están trabajando con pacientes, de momento, en tratamientos compasivos.

Bacteriófagos y el clima

Un virus medio puede pesar unos 10^{-18} gramos (un attogramo), mientras que una ballena azul antártica, con sus casi 30 metros de eslora, puede llegar a pesar hasta 180 toneladas. Se estima

que en el conjunto de la virosfera existen entre 10^{31} - 10^{32} partículas de virus. Por lo tanto, un pequeño cálculo nos daría una estimación equivalente cercana al millón de ballenitas —aunque la cifra que más he escuchado es la de hasta 5 millones—. Si nos centramos en los virus existentes en los océanos —la mayoría son bacteriófagos—, la cifra tampoco pasa desapercibida; en un solo mililitro de agua marina —como una cucharita de café— puede haber hasta 100 millones de partículas virales.

Los virus juegan un papel importante y activo en los océanos. Aunque hasta la década de los 80 del pasado siglo no se había estudiado en profundidad —nunca mejor dicho, puesto que hablamos de los fondos marinos—, al parecer intervienen en la cadena trófica que sostiene la vida oceánica, y con ella la vida en todo el planeta. Estas son algunas de las conclusiones a las que llegaron científicos del instituto de Ciencias del Mar de Venecia y de Barcelona, entre otros centros colaboradores, publicadas en *Science Advances* a partir de una expedición llevada a cabo en 2010 —la expedición Malaspina—. El proyecto consistió en circunnavegar los mares del planeta para hacer un inventario del impacto del cambio global en el ecosistema marino y explorar su biodiversidad. Examinando muestras combinadas de agua, plancton, partículas de la atmósfera y diferentes gases en los océanos Índico, Pacífico y Atlántico, desde la superficie hasta los 6000 metros de profundidad, los autores establecieron una especie de mapa cartográfico de la abundancia y distribución de los virus. Tal y como en principio podría parecer más lógico —por la mayor presencia de células para infectar—, existe una mayor presencia de virus en las capas superficiales que en las profundas del océano, aunque sorprendentemente casi el 95 % de los virus se situaban por debajo de los 200 metros de profundidad, donde ya no hay luz —virus que habitan los océanos oscuros—. La zona oceánica oscura del Pacífico es, al parecer y sin que se tenga claro el por qué, la más rica en virus —estas zonas son significativa y lógi-

camente más abundantes también en células procariotas, las víctimas de los virus—. En el estudio se observó una dinámica frecuente en el resto de los bacteriófagos: existían virus líticos que degradaban a las bacterias liberando su carbono orgánico, algo que podría jugar un papel en el equilibrio del clima mundial, y virus lisogénicos, aquellos que se integran en la bacteria infectada y en lugar de lisarla viven con ella hasta que en un momento dado pueden volver a reactivarse y matar a su hospedadora. El artículo publicado concluye con una afirmación que podría parecer inquietante, pero que por lo que se ve es parte de la vida de nuestro planeta mucho antes de que nuestra especie se pusiera a cacharrear: «la mayor causa de mortalidad en el océano oscuro y profundo es en definitiva la actividad vírica, la lisis, y no los depredadores que buscan el carbono de las bacterias». Además, los experimentos realizados durante la expedición Malaspina permitieron cuantificar, cuando un virus lisa una célula bacteriana en el océano, el carbono orgánico y los nutrientes aportados al agua que quedan disponibles para otros organismos marinos: 145 Gigatoneladas —una gigatonelada son 1000 millones de toneladas— de materia orgánica y carbono liberadas cada año por los virus. Por lo tanto, tenemos todos los argumentos necesarios para admitir el importante papel de los virus en las cadenas tróficas y los ciclos bioquímicos oceánicos. ¿Cómo pueden afectar al clima?

Acabamos de ver cómo un ser invisible prácticamente a cualquier método de detección, un bacteriófago, constituye en su conjunto un verdadero motor del equilibrio trófico, de vida. Pues bien, para finalizar este recorrido por la importancia de los virus marinos, vamos a darle la vuelta al argumento trófico y ver cómo los virus pueden afectar al clima. De todos es sabido el potencial que tiene el océano en la absorción del CO_2 de la atmósfera, ¿no?, pues bien, los virus, los bacteriófagos pueden reducir esa cantidad de dióxido de carbono atmosférico absorbido de forma natural. ¿Cómo? Utilizando su principal carac-

terística como los mayores organismos replicativos de la Tierra a la hora de regular las poblaciones bacterianas. Por desgracia, muchas veces al lisar las bacterias se permite que sus genes puedan acabar transformando otras bacterias que acabarán adquiriendo otras posibles características —como resistencia a antibióticos—. En los océanos, lisis bacterianas, liberación de su materia orgánica, regulación del CO_2 producido, transformación, y tránsito de material genético está a la orden del día. Varios estudios aparecidos hace unos años en *Current Biology* y *Science* abordaron esta cuestión y las conclusiones fueron más que interesantes. Por ejemplo, cuando un virus infecta a una célula marina fotosintética utiliza la maquinaria de síntesis proteica para su propio beneficio. En este proceso puede robarle a esa bacteria —y con ello al océano— la capacidad energética para asimilar el CO_2 que, en última instancia, procede de la atmósfera. Por cierto, estos bacteriófagos que infectan a las cianobacterias, uno de los organismos más primitivos del planeta con capacidad de llevar a cabo la fotosíntesis, se conocen como Cianófagos.

Las cianobacterias son uno de los principales absorbentes del CO_2 en los océanos. Se estima que su muerte masiva a manos de los cianófagos podría evitar la captura de hasta 5000 millones de toneladas métricas de carbono por año, lo que puede suponer hasta un 5 % de todo el carbono fijado anualmente en el mundo. Para llevar a cabo este proyecto, los científicos se centraron en uno de los microorganismos fotosintéticos más abundantes del mundo, la cianobacteria del género *Synechococcus* capturada tanto en el Canal de la Mancha como en el Mar Rojo. Antes de infectarla con cianófagos, estas bacterias se mantenían en un medio suplementado con bicarbonato sódico; así, podían medir cuánto CO_2 se iba fijando en cada momento. Al poco tiempo, tras la infección, la fijación del gas caía drásticamente. Las cianobacterias seguían consumiendo energía, pero totalmente secuestrada para la producción de viriones en

lugar de apuntalar su propio metabolismo. Según comentan los autores en *Science*, el estudio es fundamental para aceptar la idea de que para entender el ciclo del carbono hay que imbricar un gran número de interacciones biológicas, así como para entender mejor el impacto de estos organismos —bacterias y fagos— en el medio ambiente. «Debemos comprender y seguir analizando el sistema si queremos entender cuánto influye en el calentamiento global», concluyen los investigadores. ¡Aquí lo dejamos!



⌘ ALGUNA ABREVIATURA, REFERENCIA Y DISTINCIÓN

Términos y siglas

Parece del todo factible que algunos de los términos y siglas aparecidos en el presente manuscrito puedan resultar complicados de seguir en el contexto literario de una gloriosa institución multinacional y multidisciplinar como es la Real Academia Europea de Doctores. Por ello, me he atrevido a referirme y desarrollar algún concepto y abreviatura utilizados. Serán pocos.

Apoptosis: Es un tipo de muerte celular programado, suicidio celular, distinto a la necrosis donde la célula no se lisa exponiendo su contenido citoplasmático al exterior. Es un proceso que puede ser fisiológico durante el desarrollo embrionario o activarse tras determinadas agresiones, como ciertas infecciones virales. La apoptosis, por ello, juega un papel muy importante en los organismos tratando de evitar la diseminación de patógenos o la malignización celular; el cáncer.

Bacteriófago: También «fago». Es el término con el que nos referimos a los virus que infectan bacterias.

CBMSO: Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid.

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos.

CNB: Centro Nacional de Biotecnología de Madrid.

Conjugación (bacteriana): Proceso de transferencia de información genética desde una bacteria donadora a otra receptora promovido por pequeños elementos circulares de ADN denominados plásmidos. Requiere contacto entre las células. Es uno de los mecanismos principales para la adquisición de resistencia a los antibióticos por las bacterias.

CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interespaciadas). Este acrónimo, creado por nuestro profesor alicantino Francisco Juan Martínez Mojica (1963-), hace referencia a unas secuencias de bacteriófagos muy especiales que encontró entre el ADN de unas bacterias, formando parte de una especie de sistema inmunitario primitivo. En cualquier caso, la técnica que hay detrás de este término está en la base de la manipulación genética rápida, fiable y fácil que se lleva a cabo en la mayoría de los laboratorios de biología molecular de todo el mundo.

CSIC: Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

GFP: La proteína verde fluorescente (GFP) es una proteína producida por la medusa *Aequorea victoria* que emite biofluorescencia en, lógicamente, la zona verde del espectro visible.

HBV: Virus de la hepatitis B. Virus de ADN de la familia *Hepadnaviridae*. Virus hepatotrópico que, tras una primoinfección que puede cursar casi sin síntomas, puede permanecer en el hígado de forma crónica causando

daños tisulares que pueden avanzar hasta cirrosis o, en casos muy aislados, en hepatocarcinoma: cáncer.

HCV: Virus de la hepatitis C. Virus de ARN de la familia *Flaviviridae*. Es un virus hepatotrópico que, tras una infección que puede ser asintomática, suele permanecer en el hígado de forma crónica, pudiendo causar daños locales con la posibilidad de avanzar hasta cirrosis. En algunos casos, además, puede ocasionar hepatocarcinoma —con mayor frecuencia que el HBV—.

HPV: Human Papillomavirus (Virus del papiloma humano). Es un virus de ADN de la familia *Papillomaviridae* con múltiples subtipos (genotipos), muchos de los cuales están directamente implicados en oncogénesis; en inducción de tumores. Existe una vacuna muy efectiva contra estos subtipos.

HSV: Virus Herpes Simplex (en algunos textos aparece también como Herpes simple). Técnicamente tendría que escribirse como HHV —*Human Herpesvirus*—, pero todos hablamos de HSV-1 (HHV-1), HSV-2, genital (HHV-2), virus de la varicela-zóster (HHV-3), virus Epstein-Barr (HHV-4), citomegalovirus (HHV-5) y herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi (HHV-8).

Microbiota: Conjunto de microorganismos, que principalmente pueden ser comensales o simbióticos, que cohabitan en o sobre todos los organismos multicelulares superiores. La más conocida y estudiada, por razones obvias, es la que habita «nuestras tripas», nuestro intestino, donde puede suponer hasta 2 kg de peso y jugar un papel importante en la regulación del sistema inmunitario, endocrino o neurológico.

Nanoorganismo: Es mi peculiar forma de mencionar en este libro a los virus. Cuando hablamos de microorganismos, nos referimos generalmente a seres vivos que pueden visualizarse a través de microscopios ópticos. Los virus, ni son seres vivos ni se pueden estudiar en estos microscopios debido a su tamaño nanométrico —entre 20-300 nm estaría la gran mayoría de especies—.

OMG: Organismo Modificado Genéticamente. Aunque suele considerarse como sinónimo de transgénico, no lo es siempre. Por ejemplo, la edición genética —la famosa CRISPR— también permite crear un OMG sin que pase por transgénesis.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Oncogén: Gen vinculado a la inducción de tumores que procede de la mutación o activación anómala de un gen normal llamado protooncogén. Cuando el oncogén no transforma a una célula en tumoral, puede ejercer funciones vitales para, por ejemplo, su división celular.

PCR: Del inglés Polymerase Chain Reaction (Reacción en Cadena de la Polimerasa). Método que se utiliza para amplificar un fragmento específico de ADN. Desde una copia inicial podemos, con unos cebadores denominados técnicamente «primers», amplificar el fragmento deseado millones y millones de veces. Durante la pasada pandemia de la COVID-19 se utilizaba para incluso identificar la variante del virus que nos había atacado.

Plásmido: Molécula generalmente pequeña de ADN circular que se encuentra en las bacterias y algunos otros organismos microscópicos. Suelen portar pocos genes, aunque

algunos pueden ser tan peligrosos como los de resistencia a antibióticos. Pueden transmitirse de unas bacterias a otras transfiriendo su contenido genético. En biología molecular es muy habitual el empleo de plásmidos para almacenar, transferir o expresar genes concretos.

Procariota: Organismo cuyo ADN no está confinado en el interior de un núcleo. Es una célula que carece de un núcleo limitado por una membrana lipídica: bacterias y arqueobacterias.

SNC: Sistema Nervioso Central.

Terapia génica: Técnica en la que se pretende curar una afección genética mediante la inserción en el organismo de genes «sanos», correctores. Para ello, podemos utilizar virus que expresen el gen de interés de forma transitoria o, por el contrario, que se integre en el genoma celular y la expresión pase a ser constante.

Traducción: Mecanismo molecular por el cual la información contenida en un ARN, denominado ARN mensajero, procedente de la transcripción genética acaba generando una proteína específica. Este proceso se lleva a cabo en el interior de unas estructuras denominadas ribosomas, presentes en el citoplasma celular.

Transcripción: Mecanismo molecular por el cual la información contenida en un gen, en forma de ADN —o incluso de ARN si hablamos de algunos virus—, pasa a ARN —ARN complementario en el caso de los virus— con capacidad de llevar dicha información hasta la maquinaria de traducción en el citoplasma celular.

Transgén: Gen perteneciente a un organismo que se inserta en el genoma de otro y le puede proporcionar una característica heredable nueva. Es el protagonista del organismo transgénico.

Transgénico: Organismo portador de genes nuevos, obtenidos mediante integración de fragmentos de ADN exógeno en el genoma propio. Mediante esta técnica podemos, por ejemplo, añadir, cambiar o quitar características concretas de los seres vivos —procariotas o eucariotas—, o de los virus.

UAM: Universidad Autónoma de Madrid.

UCM: Universidad Complutense de Madrid.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Virus responsable del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA.

Virión: Partícula física viral. En el contexto del presente libro, virus y virión pueden ser considerados como sinónimos.

Virosfera: Podríamos definirla como «el Universo de los virus», o incluso de los agentes infecciosos, si también incluimos a los viroides o priones. Si la biosfera hace referencia a la capa de la Tierra que contiene a los seres vivos, la virosfera hace lo propio con los virus.

Virus: Un virus es un biosistema elemental que posee algunas de las propiedades de sistemas vivos —poseen genoma y capacidad de adaptación a cambios medioambientales—. Sin embargo, un virus no puede capturar y almacenar energía libre y no es funcionalmente activo fuera

de su célula huésped. Por lo tanto, se puede decir que un virus no es un organismo vivo, sino que toma prestada las características funcionales de una célula (International Committee on Taxonomy of Viruses o ICTV). Ahora, para la mayoría de los mortales: un virus es un organismo nanoscópico —en la escala nanométrica y no micrométrica del resto de los microorganismos— que es parásito intracelular obligado. Fuera de la célula no tiene capacidad autónoma de replicación, pero dentro de su huésped puede evolucionar, replicarse, multiplicarse, adaptarse y expandirse, secuestrando la maquinaria metabólica y reproductiva de la célula y, ya puestos, poder causar efectos biológicos —enfermedades, por ejemplo—. Un virus, técnicamente, NO es un ser vivo, pero no parece que este hecho le importe mucho.

WNV: West Nile Virus (El virus del Nilo Occidental). Virus de ARN de la familia *Flavoviridae*. Es un Arbovirus o virus transmitido por artrópodos —mosquitos en este caso—.

Alguna referencia y distinción

Querría terminar este recorrido por mi trayectoria vital, social, cultural, académica, científica y divulgativa, además de haber intentado modificar la percepción de los virus, de esos pequeños agentes nanoscópicos, como únicamente entes patogénicos devolviéndoles el poder que, de hecho, ejercen en evolución, clima y progreso biotecnológico y biosanitario, entre otras características, reiterando mi agradecimiento a todos los académicos, agentes, autoridades, compañeros y amigos. Para finalizar, simplemente mostraré un pequeño resumen de las publicaciones científicas de mi grupo de neurovirología de la UAM de los últi-

mos cinco años y algunas de las distinciones que más ilusión, por diversas causas, me han hecho. Sé que dejo muchos momentos emotivos y cruciales sin considerar en este acto. Pido disculpas por ello. ¡Muchas gracias a todas; muchas gracias a todos!

Breve bibliografía de los últimos cinco años

- López-Guerrero, J. A., Nuez, C. D. L., Praena, B., Sánchez-León, E., Krummenacher, C., and Bello-Morales, R. Herpes simplex virus type 1 spread in oligodendrocytic cells is highly dependent on MAL proteolipid. *J. Virol.* 2020 pii: JVI.01739-19. doi: 10.1128/JVI.01739-19.
- Bello-Morales R, López-Guerrero JA. Isolation/Analysis of Extracellular Microvesicles from HSV-1-Infected Cells. *Methods Mol Biol.* 2020;2060:305-317. doi: 10.1007/978-1-4939-9814-2_17.
- Bello-Morales R, Ripa I and López-Guerrero J. A. Extracellular Vesicles in Viral Spread and Antiviral Response (Review). *Viruses* 2020, 12, 623; doi:10.3390/v12060623
- Bello-Morales R, Andreu S, López-Guerrero JA. The Role of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection in Demyelination of the Central Nervous System (Review). *Int J Mol Sci.* 2020 16;21(14):E5026. doi: 10.3390/ijms21145026.
- Praena B, Bello-Morales R, López-Guerrero JA. Hsv-1 Endocytic Entry into a Human Oligodendrocytic Cell Line is Mediated by Clathrin and Dynamin but Not Caveolin. *Viruses.* 2020 Jul 7;12(7):E734. doi: 10.3390/v12070734.
- Andreu S, Ripa I, Bello-Morales R and López-Guerrero JA. Valproic Acid and Its Amidic Derivatives as New Antivirals against Alphaherpesviruses. *Viruses* 2020, 12, 1356; doi:10.3390/v12121356
- López-Guerrero JA, Ripa I, Andreu S and Bello-Morales R. The Role of Extracellular Vesicles in Demyelination of the

- Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 9111; doi:10.3390/ijms21239111.
- Inés I, Andreu S, López-Guerrero JA and Bello-Morales R. Membrane Rafts: Portals for Viral Entry. *Front. Microbiol.*, 04 February 2021, Volumen 12 | <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.631274>
- Daniel J. Klionsky et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition). *Autophagy*. 2021 Feb 8:1-382. doi: 10.1080/15548627.2020.1797280. Online ahead of print. PMID: 33634751
- Andreu S, Ripa I, Bello-Morales R and López-Guerrero JA. Nebulized CLOUDS Technology Shows Clear Virucidal Properties against the Human Coronavirus HCoV-229E at Non-Cytotoxic Doses. *Viruses* 2021, 13(3), 531; <https://doi.org/10.3390/v13030531>
- Bello-Morales R, Andreu S, Ripa I and López-Guerrero JA. HSV-1 and Endogenous Retroviruses as Risk Factors in Demyelination. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(11), 5738; <https://doi.org/10.3390/ijms22115738>
- Sabina A, Ripa I, Praena B, López-Guerrero, JA, and Bello-Morales R. The Valproic Acid Derivative Valpromide Inhibits Pseudorabies Virus Infection in Swine Epithelial and Mouse Neuroblastoma Cell Lines. *Viruses* 2021, 13(12), 2522; <https://doi.org/10.3390/v13122522>
- Bello-Morales R, Andreu S, Ruiz-Carpio V, Ripa I and López-Guerrero JA. Extracellular Polymeric Substances: Still Promising Antivirals. *Viruses* 2022, 14(6), 1337; <https://doi.org/10.3390/v14061337>
- Ripa I, Andreu S, López-Guerrero JA, Bello-Morales R. Interplay between Autophagy and Herpes Simplex Virus Type 1: ICP34.5, One of the Main Actors. *Int J Mol Sci.* 2022, 23(21):13643. doi: 10.3390/ijms232113643
- Praena B, Mascaraque M, Andreu S, Bello-Morales R, Abarca-Lachen E, Rapozzi V, Gilaberte Y, González S,

- López-Guerrero JA, Juarranz Á. Potent Virucidal Activity In Vitro of Photodynamic Therapy with Hypericum Extract as Photosensitizer and White Light against Human Coronavirus HCoV-229E. *Pharmaceutics*. 2022, 14(11):2364. doi: 10.3390/pharmaceutics14112364
- Andreu S, von Kobbe C, Delgado P, Ripa I, Buzón MJ, Genescà M, Gironès N, del Moral-Salmoral J, Ramírez GA, Zúñiga S, Enjuanes L, López-Guerrero JA and Bello-Morales R. Dextran sulfate from *Leuconostoc mesenteroides* B512F exerts potent antiviral activity against SARS-CoV-2 in vitro and in vivo. *Front. Microbiol.* Volume 14-2023. doi: 10.3389/fmicb.2023.1185504
- Andreu S, Ripa I, Bello-Morales R and López-Guerrero JA. Liposomal Lactoferrin Exerts Antiviral Activity against HCoV-229E and SARS-CoV-2 Pseudoviruses In Vitro. *Viruses* 2023, 15(4), 972; <https://doi.org/10.3390/v15040972>
- Andreu S, Ripa I, López-Guerrero JA and Bello-Morales R. Human Coronavirus 229E Uses Clathrin-Mediated Endocytosis as a Route of Entry in Huh-7 Cells. *Biomolecules* 2024, 14(10), 1232; <https://doi.org/10.3390/biom14101232>
- Ripa I, Andreu S, Josa-Prado F, Fernandez B, de Castro F, Arribas M, Bello-Morales R and López-Guerrero JA. Herpes Simplex Virus type 1 inhibits autophagy in glial cells but requires ATG5 for the success of viral replication. *Front. Microbiol.*, 2024. doi.org/10.3389/fmicb.2024.1411655
- Andreu S, Agúndez C, Ripa I, López-Guerrero JA and Bello-Morales R. Pseudorabies virus uses clathrin mediated endocytosis to enter PK15 swine cell line. *Front. Microbiol.* 15 — 2024. doi: 10.3389/fmicb.2024.1332175
- Galdo-Torres D, Andreu S, Caballero O, Hernández-Ruiz I, Ripa I, Bello-Morales R and López-Guerrero JA. Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Herpesvirus Infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26(4), 1767; <https://doi.org/10.3390/ijms26041767>

Distinciones

- 1990: Premio Extraordinario de Doctorado.
- 2012: Premio de Comunicación Científica Blogs Mi+d de la Fundación Madri+d.
- 2014: Premio ANTAMA en reconocimiento a su labor de comunicación científica en biotecnología en España.
- 2016: Premio Especial del Jurado «Ciencia en Acción».
- 2017: Premio Honorífico ASEBIO por unanimidad.
- 2018: Premio de la Fundación Gestión del Conocimiento en divulgación de la ciencia.
- 2019: Placa de Honor de la AEC (Asociación Española de Científicos).
Premio «Lupa Escéptica» de la ARP-SAPC.
- 2021: I Premio CSIC-Fundación BBVA de Comunicación Científica.
El Ayuntamiento de Esparragalejo inaugura, frente a la Casa de la Cultura, el parque José Antonio López Guerrero (JAL), Virólogo.
- 2024: I Premio «Investigación y divulgación científica» 5.^a Edición de Premios Código Sepsis.
- 2025: Premio de «Información, Comunicación y Difusión de la Salud 2024». Real Academia Nacional de Medicina de España.

Discurso de contestación

Excma. Sra. Dra. M. Àngels Calvo Torras

**Excmo. Sr. Presidente de la Real
Academia Europea de Doctores,
Dr. Alfredo Rocafort Nicolau,
Excmos. Sras. y Sres. Académicos,
Autoridades,
Familiares y amigos del recipiendario
Señoras y Señores,
Amigos.**

Con la venia del Sr. Presidente iniciaré mi intervención en este solemne acto de ingreso del Excmo. Sr. Dr. José Antonio López Guerrero, como Académico de Número, manifestando mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de la Real Academia Europea de doctores y en especial a su Presidente, Excmo. Sr. Sr. D. Alfredo Rocafort Nicolau por haberme concedido el honor de dar la bienvenida al recipiendario en nombre de nuestra corporación. Siguiendo la norma establecida, iniciaremos el discurso, revisando el excelente *curriculum vitae* del recipiendario para proceder a continuación a una breve glosa del contenido de su brillante discurso titulado: *Los virus como motor de vida y evolución*.

El Dr. José Antonio López Guerrero nació en Madrid, es hijo y nieto de extremeños, concretamente oriundos de Esparragalejo y se siente muy orgulloso de ello. El cariño a sus orígenes familiares se ha visto recompensado, ya que fue pregonero de las fiestas parroquiales en el año 2019 en Esparragalejo y dos años más tarde tuvo la gran satisfacción de inaugurar un parque situado frente a la Casa de la Cultura que lleva su nombre como reconocido virólogo. Puede decir con orgullo que es profeta en su tierra y cabe resaltar que en el año 2023, eligió ese emblemático lugar para celebrar su matrimonio. Asimismo, y también en la tierra de sus ancestros, fue reconocido con la Medalla de la Facultad de Biología de la Universidad de Extremadura —en realidad un llavero de plata—, y ha sido nomi-

nado como candidato a la medalla de Extremadura, tras ser propuesto por varias casas regionales extremeñas de Madrid, por el pleno municipal de su pueblo, por la Universidad Autónoma de Madrid y por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, entre otras asociaciones, instituciones y organismos.

El recipiendario realizó sus estudios de Biología en la Universidad Autónoma de Madrid, doctorándose con premio extraordinario (Departamento de Bioquímica y Biología Molecular) en 1989. Actualmente es Catedrático del Área de Microbiología de esta Universidad Autónoma de Madrid, tras veinte años de ejercer como profesor titular de la misma área. Junto a sus labores docentes, labores que tras su nuevo cargo se vieron incrementadas con la participación en un curso de Microbiología elemental para personas mayores, el Dr. López Guerrero ha llevado a cabo una amplia labor científica y de divulgación.

Tras finalizar su tesis doctoral sobre la susceptibilidad de células inmunocompetentes a virus humanos, su etapa como investigador senior se inició con una primera estancia postdoctoral en el Centro de Investigaciones Biológicas (1990-1993) en la que trabajó sobre modelos de rata para artritis reumatoide. Posteriormente, se trasladó al Centro Alemán de Investigaciones Oncológicas (Heidelberg, 1993-1996) para estudiar los aspectos moleculares de la infección por Parvovirus. Tras su regreso a la Universidad Autónoma de Madrid, continuó su investigación en Virología, pero centrando sus estudios en el virus de la poliomielitis y, posteriormente, en el virus herpes como posible agente implicado en patologías neurodegenerativas. En la actualidad dirige un grupo de investigación sobre neuropatología (NeuroVirología) asociada al virus Herpes Simplex tipos 1. Asimismo, cabe resaltar que tras el inicio de la pandemia originada por el virus SARS-CoV-2, ha establecido otra línea de investigación con proyectos relacionados con la capacidad viricida y antiviral de compuestos tanto naturales como de nueva síntesis contra Coronavirus y otros virus, agentes etiológicos de procesos respiratorios.

Ha dirigido cinco tesis doctorales que han obtenido la calificación de Sobresaliente *cum laude*. Actualmente está implicado en la dirección de tres nuevas tesis doctorales. Tiene reconocidos seis sexenios de investigación y uno de transferencia.

Es autor y/o editor de 15 libros y de más de 300 artículos, que incluyen tanto resultados de investigaciones científicas en revistas de elevado índice de impacto como otros de divulgación científica.

El listado de libros que ha publicado como autor es el siguiente:

- *¿Qué es un transgénico? (y las madres que lo parieron)*. 2001, 2008 Editorial Sirius.
- *Células madre: la madre de todas las células*. 2003. Ed. Hélice.
- *La tesis de Rebeca. Apuntes de una joven investigadora*. 2004, 2009. Ed. Hélice.
- *Sé lo que ocurrió... los cursos pasados*. 2006. Ed. Hélice.
- *Células madre y terapia regenerativa*. 2009. Real Academia Nacional de Farmacia.
- *Ciencia en grageas*. 2012. Turpial.
- *Ciencia exprés*. 2013. Elam Editores.
- *Virus: ni vivos ni muertos*. 2018, 2019. Guadalmezán.
- *Coronavirus: anatomía de una pandemia*. 2021. Guadalmezán
- *Virus, Chicas y Laboratorio*. 2023. Guadalmezán.
- *Los buenos virus*. 2025. Guadalmezán.

Debemos también hacer referencia a su labor de gestión en la Universidad, ya que ha participado en comisiones permanentes, en la Junta de Departamento, en el Consejo de Gobierno y en el Claustro, habiendo sido delegado del Rector en ámbitos relacionados con los estudiantes, así como secretario de compensación curricular. Fue Fencargado por el exrector Ángel Gabi-

londo, para la creación de la Unidad de Cultura Científica de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). En su calidad de director de cultura científica de la UAM (hasta finales de 2009) y del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO, hasta enero de 2025) ha organizado o participado en programas y jornadas de divulgación científica en países como Alemania, Suecia, México, Argentina, Chile o Marruecos.

Si tanto en docencia como en investigación y en gestión, el Dr. José Antonio López es reconocido por su elevado grado de excelencia, debemos también destacar su notable faceta como amante de la divulgación científica. El recipiendario colabora activamente en programas de radio (Radio 1, Radio 5, Radio Exterior), Televisión (TVE, La Sexta, Cuatro o Telemadrid, entre otras) y prensa escrita (El Cultural). Como se ha comentado anteriormente, es autor y/o editor de 15 libros de divulgación científica y cientos de artículos en prensa y blogs también sobre comunicación social de la ciencia. En la época de la pandemia de SARS-CoV-2, fue una de las voces autorizadas que desde la tribuna pública expuso con rigor y proximidad todo cuanto era preciso conocer por parte de la población, siendo destacado por la revista *Influencers* como una de las caras expertas de dicho luctuoso periodo.

Su labor científica ha sido también reconocida a nivel internacional y claro ejemplo de ello es su labor como tutor de un convenio de colaboración con la Universidad San Nicolás Hidalgo de Michoacán, en México, que le impuso la medalla de la Facultad de Medicina, así como la invitación que recibió durante la pandemia por parte del exPresidente de la República Dominicana para participar como representante de la virología europea, en el programa mundial de FunGlode.

El Excmo. Sr. Dr. D. José Antonio López ha recibido un elevado número de Premios, que destacamos por orden cronológico:

- 1990: Premio Extraordinario de Doctorado.
- 2012: Premio de Comunicación Científica Blogs Madri+d de la Fundación para el Conocimiento madri+d.
- 2014: Premio ANTAMA en reconocimiento a su labor de comunicación científica en biotecnología en España.
- 2016: Premio Especial del Jurado "Ciencia en Acción".
- 2017: Premio Honorífico ASEBIO por unanimidad.
- 2018: Premio de la Fundación Gestión del Conocimiento en divulgación de la ciencia.
- 2019: Placa de Honor de la AEC (Asociación Española de Científicos).
- Premio "Lupa Escéptica" de la ARP-SAPC.
- 2021: I Premio CSIC-Fundación BBVA de Comunicación Científica.
- 2024: I Premio "Investigación y divulgación científica" Código Sepsis.
- 2025: Premio de ciencia y divulgación de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

En el discurso de ingreso que acaba de pronunciar, el recipiendario, pone de manifiesto que los virus son fundamentales en la dinámica evolutiva y en la estructuración de los sistemas vivos. Ha puesto en evidencia su papel, como motores de vida, así como que son esenciales para el estudio de la evolución, a través del análisis de su papel en la transferencia génica, la coevolución molecular, la regulación ecosistémica y la emergencia de nuevas funciones biológicas.

Los virus, tradicionalmente se han considerados agentes patógenos, pero su estudio en profundidad ha permitido evidenciar que son elementos fundamentales en la evolución de la vida. No debemos considerar a los virus como simples parásitos obligados ya que su papel ha sido crucial en la diversificación genética, la transferencia horizontal de genes y la regulación de ecosistemas.

Aunque tradicionalmente se ha cuestionado si los virus pueden considerarse "seres vivos", múltiples líneas de investigación en virología moderna sugieren que estos organismos nanomoleculares no solo están profundamente integrados en los sistemas vivos, sino que desempeñan un papel activo en el mantenimiento y la emergencia de la vida misma. Su ubicuidad, diversidad y capacidad de remodelar redes genéticas y ecológicas los posicionan no solo como catalizadores de evolución, sino como elementos fundamentales para el origen, sostenimiento y continuidad de la vida en la Tierra.

La hipótesis del "mundo de ARN" sugiere que la vida pudo haber comenzado con moléculas autorreplicantes de ARN. En este contexto, los virus ARN (particularmente los Retrovirus) pueden haber representado una forma de vida temprana o protorreplicadores, contribuyendo a la evolución de los primeros sistemas genéticos. Algunos modelos incluso proponen que los virus son más antiguos que las células y que actuaron como precursores de las funciones de replicación y transferencia genética en protocélulas primordiales.

La vida, entendida como un sistema de flujo y transformación de información genética, encuentra en los virus un mecanismo eficiente para generar, almacenar y redistribuir genes. Los virus infectan todos los dominios de la vida y su capacidad para movilizar genes entre organismos transforma a la biosfera en una red dinámica de información evolutiva. En este sentido, los virus actúan como agentes de plasticidad y continuidad genética, esenciales para la adaptación, la diversificación y la innovación biológica.

A través de la integración de material genético viral en los genomas celulares, muchos virus han sido cooptados evolutivamente para cumplir funciones esenciales en sus hospedadores. Más allá de los *syncytins* en mamíferos, hay evidencia de que genes virales participan en procesos neuronales, inmunológicos y metabólicos. Los virus han contribuido a la evolución

del núcleo celular, de los mecanismos de *splicing*, e incluso de complejos sistemas regulatorios epigenéticos.

La interacción constante entre virus y hospedadores da lugar a dinámicas coevolutivas que modelan la complejidad biológica. Por ejemplo, la presión ejercida por los virus ha dado lugar a la aparición de sistemas inmunitarios sofisticados (como CRISPR en procariotas y el sistema adaptativo en vertebrados). Esta interacción acelera la evolución de defensas, la señalización celular, el control génico y nuevas vías metabólicas.

La vida no puede entenderse solo desde la perspectiva de organismos individuales o especies, sino que es una red de interacciones moleculares y ecológicas que se mantiene a través del tiempo. En este marco, los virus funcionan como vectores de información, impulsores de reorganización genética y estabilizadores de sistemas ecológicos. Por eso, más que considerar a los virus como marginales o ajenos a la vida, deben ser reconocidos como uno de sus componentes centrales, indispensables para su complejidad y persistencia.

A nivel evolutivo, los virus actúan como vectores de innovación genética, facilitando la adaptación de organismos a nuevos entornos. Además, en los ecosistemas microbianos, regulan poblaciones, promueven la biodiversidad y modulan ciclos biogeoquímicos esenciales. Estas evidencias posicionan a los virus no solo como agentes etiológicos de enfermedades, sino como motores de evolución y coevolución en todos los niveles de la vida.

Los virus han sido históricamente subestimados en su contribución a los procesos evolutivos, debido a su carácter parasitario y a su aparente simplicidad estructural. Sin embargo, estudios recientes en virología, genética evolutiva y biología molecular han revelado que los virus desempeñan un papel central en la dinámica evolutiva de los organismos. Su capacidad para insertar material genético en las células hospedadoras ha facilitado eventos de transferencia horizontal de genes, mecanismo

fundamental en la diversificación genética, especialmente en microorganismos, pero también en eucariotas complejos.

En el ámbito ecológico, los virus —especialmente los fagos— actúan como reguladores clave de poblaciones microbianas, afectando la estructura de comunidades y facilitando cambios rápidos en la composición genética de los ecosistemas. Esta presión evolutiva a nivel de comunidad también contribuye a la resiliencia y adaptación del microbioma en organismos superiores.

En resumen, los virus no solo influyen en la evolución por su capacidad de inducir mutaciones o causar enfermedades, sino que son fuerzas generadoras de diversidad genética, innovación biológica y reorganización genómica, actuando como verdaderos motores de cambio evolutivo en todos los dominios de la vida.

Enhorabuena, Excmo. Sr. Dr. José Antonio López Guerrero, por su magnífica trayectoria científica y docente y por su excelente discurso. La Real Academia Europea de Doctores se honra y enriquece con su incorporación. Esperamos y deseamos contar con su asistencia a los actos de la Real Academia Europea de Doctores y con su activa participación en todos los proyectos en los que se encuentra inmersa nuestra Real Corporación, desde hoy su casa.

Muchas felicidades, querido amigo.

Muchas gracias a todos por su amabilidad al escucharme.

Referencias bibliográficas seleccionadas

- Koonin, E. V., & Martin, W. (2005). On the origin of genomes and cells within inorganic compartments. *Trends in Genetics*, 21(12), 647–654. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2005.09.006>
- Forterre, P. (2006). The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions. *Virus Research*, 117(1), 5–16. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2006.01.010>
- Suttle, C. A. (2007). Marine viruses — major players in the global ecosystem. *Nature Reviews Microbiology*, 5(10), 801–812. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1750>
- Koonin, E. V. (2010). The incredible expanding ancestor of eukaryotes. *Cell*, 140(6), 759–762. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.009>
- Gómez, P., & Buckling, A. (2011). Bacteria-phage antagonistic coevolution in soil. *Science*, 332(6025), 106–109. <https://doi.org/10.1126/science.1198767>
- Villarreal, L. P. (2005). *Viruses and the Evolution of Life*. American Society for Microbiology Press.

**PUBLICACIONES DE LA REAL ACADEMIA
EUROPEA DE DOCTORES**

Publicaciones



Revista RAED Tribuna Plural





Ma de los Angeles Calvo Torras. Licenciada y Doctor en Farmacia por la Universidad de Barcelona. Premio extraordinario de Licenciatura. Licenciada y Doctor en Veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid. Diplomada en Sanidad y Especialista en Microbiología y Parasitología. Catedrática de Sanidad Animal (Universidad Autónoma de Barcelona) hasta 31 de agosto de 2023.

En la actualidad Catedrática emérita de la UAB.

Ha publicado más de 280 trabajos de investigación. Ha colaborado en la redacción de capítulos de libros de Micología y Microbiología y es co-editor de libros de diversa temática. Ha dirigido 28 tesis doctorales. Ha recibido 14 premios por su labor investigadora o docente. Académica Numeraria de la Real Academia de Medicina de Cataluña, de la Real Academia de Doctores de España, de la Academia de Veterinaria de Cataluña, de la Reial Academia Europea de Doctores, de la Real Academia de Farmacia de Catalunya, Académica Correspondiente de la Real Academia de Medicina de España, de la Academia Nacional de Medicina de Méjico, de la Academia Nacional de Veterinaria de Méjico y de la Academia de Ciencias, Ingeniería y Humanidades de Lanzarote. Académico Correspondiente extranjero de la Academia de Ciencias Farmacéuticas del Brasil. Académico Correspondiente de la Academia de la Diplomacia del Reino de España. Miembro del Instituto Médico-Farmacéutico, que la ha distinguido como Miembro de Honor, de la Sociedad Argentina de Veterinaria, de la Cofradía Internacional de Investigadores de Toledo, de la Cofradía de la Verge de la Olivera, Mousquetaire del Escadron Spagne, Dama de la Orden del Camino de Santiago y de varias Sociedades científicas relacionadas con su ámbito de investigación. Ha sido Miembro del Comité Científico de Nutrición Animal (SCAN), siendo en la actualidad Experto de la CE. Fue Vice-Decana y Decana de la Facultad de Veterinaria de la UAB. Es Miembro del Consell Assessor de la Salut Publica Catalana. Presidenta de la Academia de Ciencias Veterinarias de Catalunya, Vicepresidenta de la Reial Academia Europea de Doctores, vicesecretaria de la Reial Academia de Medicina de Catalunya y Secretaria general de la Reial Academia de Farmacia de Catalunya. Vicepresidenta de la Fundación proRAED y hasta 25 de marzo de 2025 de la Asociación Catalana de Ciencias de la Alimentación. Asimismo, es miembro del Consejo Asesor de l'Institut de Recerca y Tecnologies Agroalimentaries de la Generalitat de Catalunya. Miembro y portavoz de la Comisión **Una sola salud**, del Consell de Col·legis Veterinaris de Catalunya. Ha intervenido como perito en diversos juicios relacionados con temas de su especialidad. Tiene reconocidos seis tramos de investigación y de docencia a nivel estatal y autonómico, es evaluadora de diferentes agencias nacionales e internacionales.

Ha sido elegida como **mujer más influyente en el año 2024** en el ámbito de la salud animal y de la veterinaria de España.



“En 1993 atravesé, como posdoctoral, la puerta del departamento de Virología Tumoral Aplicada, perteneciente al DKFZ, en Heidelberg, donde me esperaba la experiencia científico-vital de mi vida. Nunca antes, ni después, me he sentido tan vivo como investigador y profesional pleno.”

“El papel de la sincitina viral era el de permitir la fusión de los virus con la membrana celular. Somos, entonces, mamíferos por la infección ancestral de un virus. Dicen los autores del estudio: ¡La sincitina permite que los bebés se fusionen a sus madres!”

José Antonio López Guerrero



1914 - 2025

Colección Real Academia Europea de Doctores

