

MOLEQLA ^{nº} 37

Revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide

ISSN 2173-0903

Portada

Julio Ezequiel Pérez Carbajo

Logotipo y Título de la revista

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

Plantilla de la revista

Norberto Díaz Díaz

Editores de las secciones que aparecen en este número

MoleQla Celular: Guillermo López Lluch

MoleQla Forense: Antonio Aguilar García

MoleQla Farmacia: Matilde Revuelta González

MoleQla Biotecnológica: Cristina Guillén Mendoza

MoleQla Energía: Juan José Gutiérrez Sevillano

MoleQla Patrimonio: María Pilar Ortiz Calderón

MoleQla Educación: Macarena Esteban Ibañez

Responsable de Maquetación

Francisco Araque Frías

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

Editores

Sofía Calero Díaz

Ana Paula Zaderenko Partida

Juan Antonio Anta Montalvo

Patrick J. Merkling



ISSN 2173-0903

Editado el 22 de marzo de 2020

Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

Queridos compañeros

Desde la revista MoleQla queremos poner nuestro granito de arena para ayudaros a pasar tantas horas metidos en casa. Tenemos un número muy interesante que empieza, como no podría ser de otra manera, con un artículo que nos cuenta todo lo que aún no sabemos del COVID-19. El artículo está escrito por uno de nuestros editores, experto en el tema. Gracias Guillermo por ofrecerte a escribir esto y hacerlo en un tiempo record. Gracias también a Francisco, nuestro Jefe de Maquetación por hacer posible que podamos sacar adelante cada uno de los números de MoleQla y en particular éste. Gracias por ocuparte de que esto ruede. Lo haces tan bien que parece que va solo, pero todos sabemos que supone un enorme trabajo entre bambalinas y que lo estás haciendo tú solo, en tus ratos libres cuando sales de trabajar. Por supuesto gracias también a nuestros autores y a los editores y maquetadores, que contribuyen a que una revista que creamos en 2010 siga más viva que nunca. Finalmente, gracias a vosotros por leerlos y por animarnos para seguir adelante.

Como no podía ser de otra manera, vamos a cerrar la editorial con dos frases que estamos oyendo por activa y por pasiva estos días, pero no por ello dejan de ser importantes:
Unidos somos más fuertes.
Si puedes, por favor quédate en casa.

El equipo MoleQla
#YoMeQuedoEnCasa



ÍNDICE

1. Moleq̃a Celular

- 1.1. El SARS-CoV y la COVID-19. Los peligros de una sociedad hacinada
- 1.2. Recuperación del fenotipo senescente en individuos centenarios
- 1.3. Diabetes tipo II y microbiota ¿existe relación?

2. Moleq̃a Forense

- 2.1. La nariz electrónica para la detección de sustancias inflamables
- 2.2. El uso de drogas en menores para convertirlos en niños-soldado
- 2.3. La niebla asesina de Londres

3. Moleq̃a Farmacia

- 3.1. ¿Por qué la burundanga es tan útil para delinquir?
- 3.2. Sofosbuvir y velpastavir, ¿un pulso ganado a los virus?
- 3.3. Oxaliplatino y cáncer colorrectal

4. Moleq̃a Biotecnológica

- 4.1. Microbial Fuel Cells
- 4.2. Inmunología in silico: diseño e implementación

5. Moleq̃a Patrimonio

- 5.1. Espectroscopía Raman aplicada al estudio de materiales fotográficos

6. Moleq̃a Energía

- 6.1. Mitochondrial Thermodynamics

7. Moleq̃a Educación

- 7.1. Decrecimiento: caminando hacia un modelo de vida más sostenible con el medio ambiente

EL SARS-CoV-2 Y LA COVID-19. LOS PELIGROS DE UNA HUMANIDAD HACINADA

Guillermo López Lluch

Resumen— El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus emergido en la provincia de Hubei en China a finales de 2019. Como anteriores coronavirus, el SARS-CoV-2 causa una neumonía atípica conocida como COVID-19 que produce una mortandad mayor que la causada por las gripes estacionales. Como cualquier zoonosis o enfermedad infecciosa que pasa de un animal a otro, la virulencia del virus puede ser mayor cuando infecta al nuevo huésped creando una alta mortandad. En este artículo se ofrecen las características del virus y las claves de la enfermedad y de como prevenir su diseminación y gravedad hasta que llegue la mayor arma contra ella: la vacuna.

Palabras Claves— SARS-Cov-2, COVID-19, neumonía, vacuna.



1. INTRODUCCIÓN

La aparición del SARS-Cov-2 en Wuhan a finales del pasado año 2019 ha supuesto el comienzo la mayor de las campañas de prevención de infección contra virus desarrollada en la historia de la humanidad. País tras país, territorio tras territorio el virus va avanzando obligando a tomar medidas tan extremas como el confinamiento de la población en sus casas y el aislamiento social. Darse la mano, tocarse, abrazarse, besarse se convierte ahora en actividades de riesgo ya que la posibilidad de contagio de este virus es alta.

No obstante, no es cuestión de alarmarse innecesariamente o entrar en la histeria colectiva y social, simplemente debemos aprender a tomar medidas que impidan la diseminación del virus y que ralenticen su avance sobre la población. De esta manera se podrá controlar la infección y reducir el número de fallecimientos debido al agravamiento de enfermedades previas o al desgaste de la capacidad del cuerpo. Cuantas menos personas estén infectadas en un momento dado, menos capacidad tendrá el virus para infectar de manera

descontrolada. Cuanto más aislada esté una persona posiblemente contagiada por sus síntomas, menos personas acabarán contagiadas por el contacto con ella. Cuanta más higiene personal se lleve a cabo, menos posibilidad tendrá el virus de contagiarnos. Son medidas sencillas, pero muy necesarias y no solo en el momento actual, sino casi siempre, incluso cuando la gripe nos llega cada año. Tomar medidas para no contagiarse es tomar medidas para no contagiar a otros.

Pero para llevar a cabo estas medidas hay que conocer contra qué nos estamos defendiendo, qué características tiene y cuanto más sepamos de este virus, más rápidamente podremos desarrollar la más efectiva estrategia terapéutica que el conocimiento científico nos ha dotado, la vacuna.

2. EL SARS-Cov-2

El coronavirus ha recibido el nombre de SARS-CoV-2 por parecerse, en su información genética, al virus que causó la epidemia del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS de su definición en inglés) en 2003.

Aunque en algunos medios tanto de masas como en blogs se ha comentado que el coronavirus es un tipo de virus como el de la gripe, eso no es

cierto. El SARS-CoV-2 es un virus de la familia *Orthocoronavirinae* caracterizado por tener una cubierta lipídica en la que sobresalen unas proteínas que le dan la apariencia de tener una corona como podemos ver en la figura 1.

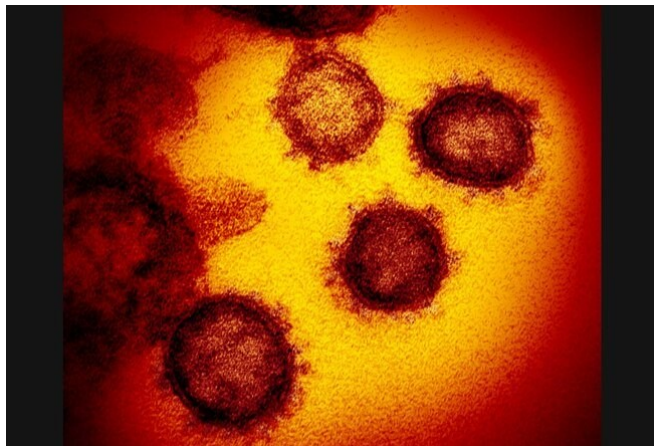


Figura 1: Imagen del SARS-Cov-2. Fuente: Natioal Institute of Allergy and Infectious Diseases (UNIAID)-Rocky Mountain Laboratories, National Institutes of Health (NIH) via Flickr [1].

Al igual que el virus de la gripe, que pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*, el SARS-CoV-2 es un virus de ARN. Es decir, el genoma de ambos virus está formado por una cadena de ARN. La diferencia entre ambos está en que el SARS-CoV-2 presenta un genoma de ARN positivo mientras que el de la gripe es de ARN negativo. Eso que puede parecer algo testimonial, hace que el SARS-CoV-2 pueda comenzar a producir proteínas víricas rápidamente una vez entra en las células mientras que el de la gripe necesita copiar su genoma para poder hacer esa función. Hay un paso más que hace al virus de la gripe diferente, tal vez menos peligroso.

La estructura del SARS-CoV-2 es muy simple, una cubierta en forma de bicapa lipídica igual a la que presenta cualquier célula en la que se concentran esencialmente dos proteínas, la proteína S que utiliza el virus para entrar en las células humanas uniéndose a una proteína muy abundante en el epitelio respiratorio, digestivo y el endotelio vascular o cardiaco como es la ACE-2 [2]. La ACE-2 es una proteína esencial para el funcionamiento de órganos como el respiratorio o el corazón ya que procesa un factor esencial para mante-

ner el control de la presión arterial y el funcionamiento de los vasos sanguíneos, por lo que la capacidad de infección del virus es muy alta.

La otra proteína de la cubierta es la proteína E, una proteína anclada a la membrana que interviene en múltiples actividades para la formación del virus como son el ensamblaje, la formación de la envuelta y en la infección de otras células (Figura 2) [3].

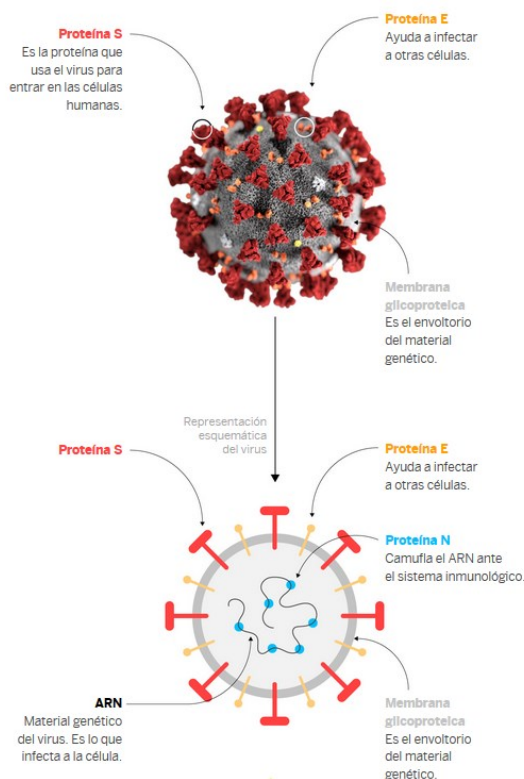


Figura 2: Estructura del SARS-CoV-2 y componentes. Fuente: El País [4].

Como en todos los coronavirus, en el interior de la envuelta se encuentra el genoma que consiste en una única hebra de ARN en secuencia positiva, es decir, listo para ser leído por los ribosomas de las células para la fabricación de proteínas. Además, este ARN está unido a una proteína llamada Proteína N que formará la nucleocápsida que protege al ARN de su identificación por el sistema inmunitario y a una proteína que controla su replicación llamada nsps [5].

Como todos los virus, el SARS-CoV-2 introduce su material genético dentro de la célula y utiliza la maquinaria celular para generar sus propias

proteínas y posteriormente replicar su material genético generando decenas a centenares de nuevos virus que acaban matando la célula y saliendo al exterior.

El hecho de que los virus utilicen la maquinaria celular para proliferar hace que apenas haya medicamentos que eviten su proliferación. Los pocos que hay se basan en un tipo de virus que requiere de una enzima llamada transcriptasa inversa y que nuestras células no tienen.

3. LA COVID-19.

Los coronavirus dan lugar a una enfermedad que acaba produciendo una neumonía. Se llama así por las diferencias en la progresión de la enfermedad diferenciándose de una neumonía típica o normal en su comienzo gradual, en que puede no cursar con fiebre o febrícula, en que parte de los síntomas son malestar general con dolor de cabeza, muscular o de articulaciones y en que la tos producida es seca y persistente mientras que en la típica es productiva, es decir, con mucosidad [6].

Según la OMS, en el caso de la neumonía causada por el SARS-CoV-2, llamada COVID-19, los síntomas son fiebre, cansancio y tos seca aunque en algunos pacientes se puede tener también dolores, congestión nasal, rinorrea (sangrado de nariz), dolor de garganta e incluso diarrea. Los síntomas comienzan siendo leve y aparecen de forma gradual [7] (Figura 3). Todos estos síntomas pueden acabar produciendo neumonía o inflamación del sistema respiratorio, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque séptico [8].

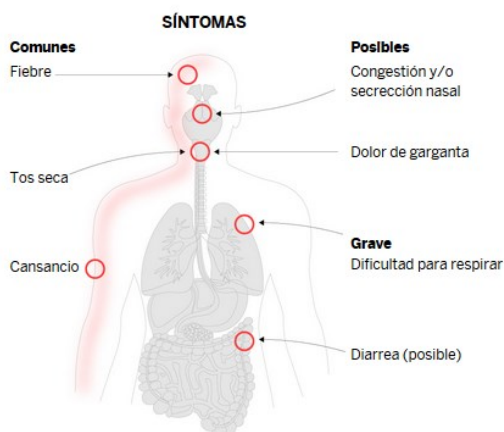


Figura 3: Síntomas de la COVID-19. Fuente: El País [4].

A diferencia de la gripe o de otras enfermedades causadas por otros coronavirus como el MERS, una de las características más importantes de este virus es su alta capacidad de infección. El número básico de reproducción (R_0) del SARS-Cov-2 se ha calculado alrededor de 2.6. Este número indica la capacidad de infección de una persona que haya contraído el virus, es decir, que un infectado es capaz de infectar a 2,6 personas de media [9]. Este valor está muy por encima del R_0 de gripes tan graves como la gripe de 1918 o Gripe Española que tenía un R_0 de 1,8, la Gripe Porcina con un 1,46 o la Gripe normal con un 1,28 (Figura 4). Por tanto, esta alta capacidad de infección y su también alta mortalidad, por ahora, lo hace especialmente peligroso.

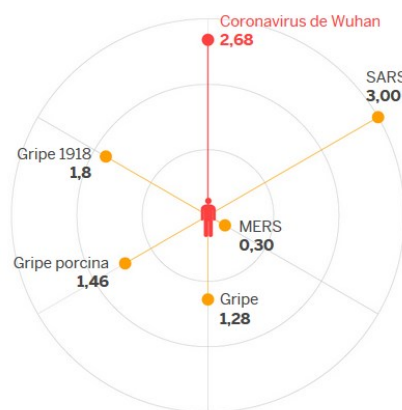


Figura 4: Capacidad de infección del SARS-Cov.-2. Fuente: El País [4].

La letalidad de la infección por el SARS-CoV-2 es otro de sus factores más importantes para entender su peligrosidad. Por sus efectos sobre las personas, su letalidad asciende conforme mayor es la edad de la persona infectada. De hecho, la población con mayor riesgo son las personas mayores de 80 años donde la mortandad causada por el virus es mayor del 15%. Otros factores de riesgo son el padecer otras afecciones como enfermedades respiratorias o coronarias ya que el virus puede agravar las dolencias hasta producir un fallo multiorgánico. Es por ello que hay que extremar las precauciones para evitar el contagio en estas poblaciones de riesgo, esencialmente evitando el contacto con ellos en caso de sentirse infectado.

4. MECANISMOS PARA EVITAR EL CONTAGIO.

La alta capacidad de infección y su relativamente alta mortandad respecto a otras enfermedades causadas por virus respiratorios convierte al SARS-CoV-2 en un peligro que se ha transformado ya en pandemia. Su progresión fue en su momento exponencial en China, hasta que pasadas varias semanas, las medidas tomadas por las autoridades sanitarias basadas en la contención y el aislamiento consiguieron detener la progresión de las personas infectadas (Figura 5).

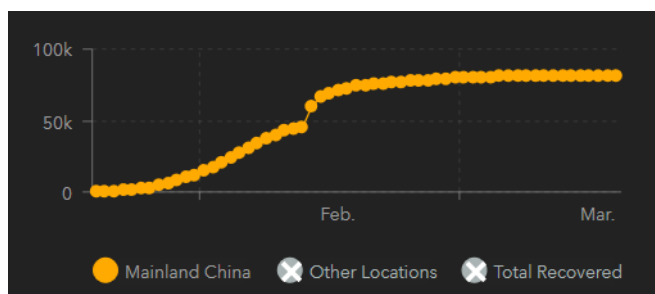


Figura 5: Progresión de infectados por SARS-CoV-2 en China. Fuente: John Hopkins University [10].

No obstante, la infección se ha ido diseminando país tras país a lo largo de las primeras semanas del año llegando a la actualidad a afectar a 157 países con 207,518 infectados comprobados (se desconoce el número de infectados asintomáticos y con síntomas leves) y creciendo en una progresión geométrica que afecta a todos los países donde ha aparecido la enfermedad y habiendo ya superado los infectados en toda China (Figura 6).

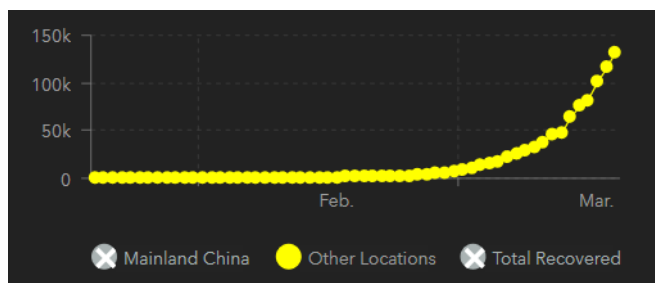


Figura 5: Progresión de infectados por SARS-CoV-2 fuera de China. Fuente: John Hopkins University [10].

Nos encontramos en un momento en el que las medidas de contención de la infección se han tenido que implantar país por país de manera que las naciones europeas y la Europa comunitaria ha procedido a bloquear las comunicaciones con el exterior en un intento de evitar la diseminación

del virus tanto hacia el exterior como desde fuera de las fronteras europeas.

Aparte de la contención de la infección a nivel de país, los ciudadanos deben seguir unas normas de aislamiento social de manera que eviten poder contagiar a otras personas de su entorno. Como medidas más urgentes en el momento de diseminación del virus a escala logarítmica, cualquier medida que reduzca la R_0 del virus, es decir, que cada persona pueda infectar a las menos personas posibles, hará que la diseminación del virus se reduzca de manera escalonada y el número de infectados se estabilice. Este hecho, acompañado por el aumento de personas que hayan superado la enfermedad hará que el número de personas enfermas vaya disminuyendo progresivamente. Es lo que se llama aplanar la curva de infección (Figura 7).

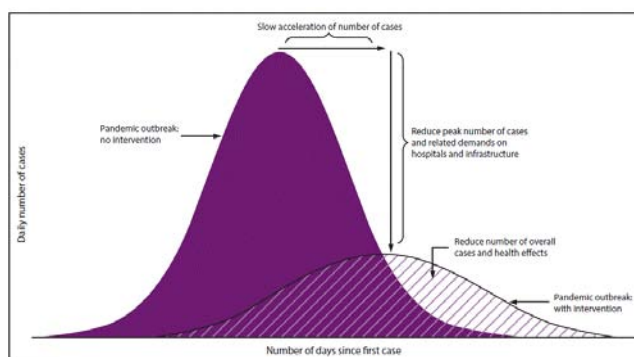


Figura 7: Progresión de una pandemia dependiendo de la intervención o no sobre la diseminación del virus. Fuente: CDC [11].

De esta manera, los sistemas de salud pueden tratar a los casos más graves de la infección de una manera más efectiva previniendo las necesidades sanitarias y atendidos con mayor cantidad de efectivos y dispositivos.

Para conseguir este objetivo de salud pública durante la pandemia los ciudadanos deben participar de manera muy activa siguiendo las recomendaciones de las autoridades sanitarias y no solo las concernientes al confinamiento actual sino también las concernientes a su higiene y al contacto con otras personas.

El virus se transmite persona a persona gracias a las micropartículas de saliva que salen de nuestra

boca cuando hablamos y más aún cuando estornudamos o tosemos, pero también al tocar objetos que hayan sido tocados por una persona que esté infectada y cuya mano esté contaminada por estas partículas. No se nos olvide que el virus puede estar sobre ciertas superficies entre horas e incluso días y no sabemos quien ha tocado barandillas, pomos, puertas, superficie del coche, etc... Es por ello que son necesarias una serie de salvaguardas básicas para evitar contaminarnos y contaminar a otros. Estas precauciones son muy sencillas pero muy eficaces para evitar el contagio:

- Evitar toser o estornudar sobre las manos o al aire, hacerlo sobre el antebrazo o el codo y siempre lejos de otras personas.
- Lavarse las manos varias veces al día y siempre que se haya regresado de la calle y especialmente si se ha estado en transporte público
- Lavar los objetos que se hayan comprado en el supermercado y que puedan haber sido tocados por otras personas.
- Evitar tocarse la cara y los ojos en caso de haber estado tocando objetos que puedan haber sido tocados por otras personas. Lavarse las manos con agua y jabón o con productos desinfectantes antes de tocarse la cara.
- Evitar aglomeraciones y mantener, en todo caso, un espacio de separación de seguridad de, al menos, un metro con otras personas.
- En caso de sentir algún síntoma que pueda ser causado por el virus, evitar el contacto con otras personas antes de comprobarlo.

Son normas muy básicas pero efectivas para evitar la diseminación de este virus o de otros muchos que nos podamos encontrar incluidos, insisto, los de la gripe cuando es época.

5. DESARROLLO DE LA VACUNA.

Para las enfermedades infecciosas, la ciencia, desde hace mucho tiempo ha desarrollado una te-

rapia efectiva, la vacuna. La vacuna, como ya debería saberse, es una terapia preventiva que entrena al sistema inmunológico de los individuos contra las infecciones víricas y bacterianas (o incluso de toxinas como el tétanos) para que cuando se enfrenten a los organismos vivos, el sistema esté preparado para dar lugar a una respuesta rápida y eficaz y la persona no sufra la enfermedad ni sus secuelas.

A pesar de que se conoce la efectividad de las vacunas desde hace tiempo y así se ha conseguido erradicar enfermedades tan graves como la viruela o la poliomielitis, algunos grupos se hicieron eco hace tiempo de una publicación demostrada fraudulenta que relacionaba vacunación con autismo y utilizan esta razón para no vacunar a sus hijos. Esta forma de actuar ha hecho que enfermedades graves pero casi olvidadas como el sarampión vuelvan a ser un problema de salud en ciertas poblaciones debido a la aparición brotes demasiado numerosos.

Sin entrar en detalles, el sistema inmunológico debe ser capaz de detectar estructuras en el virus que conocemos como antígenos. Para que una vacuna sea efectiva los antígenos deben cumplir varias propiedades: que sean visibles por los linfocitos B, es decir, que esté en la superficie del patógeno; que sean procesables por las células dendríticas y sean visibles para los linfocitos T, es decir, que sea una proteína y que de lugar a trocitos que los linfocitos T reconozcan; que sean capaces de activar a los linfocitos B, T ayudantes y T citotóxicos (los que matan células infectadas), es decir, que sea inmunogénico; y que no seab variables entre cepas del patógeno, es decir, que se presente de igual forma en todas las cepas del virus.

Para el SARS-CoV-2 aún no hay vacuna. La simplicidad del virus, con tan solo un par de proteínas en su superficie y básicamente un par más en su interior hace que la obtención de una vacuna sea compleja. En todo el mundo se están desarrollando estrategias para obtener una vacuna lo antes posible. Las estrategias van desde aislar las proteínas de superficie del virus y unirlas a otras

estructuras más grandes que hagan de transportadoras, el introducir el ARN modificado del virus para que las células expresen las proteínas de la superficie y actuando como antígeno hasta crear virus modificados y atenuados (como los de la varicela o poliomielitis usados como vacuna) y así activar al sistema inmunológico.

Sea como fuera, la vacuna contra este virus tardará aún un tiempo y deberá ser probada en cuanto a su seguridad y efectividad. Mientras tanto, tendremos que ser precavidos y evitar que esta pandemia creada por un nuevo virus sea más grave de lo que ha sido hasta ahora.

6. CONCLUSIONES.

Nos enfrentamos a una de las amenazas más importantes de los últimos años. Aquellos que piensan que esto no puede ser natural se equivocan, es totalmente natural. Los virus, como otros muchos organismos, han evolucionado paralelamente al resto de organismos de manera que cada tipo de organismo desde bacterias hasta plantas, hongos y animales tienen sus propios virus. A veces, virus muy parecidos a los nuestros pueden saltar desde otros organismos y llegar a infectarnos. Esa amenaza, repito, muy natural puede ser una de las mayores a las que nos enfrentamos los humanos en comunidades cada vez más hacinadas y con mayor movilidad.

REFERENCIAS

- [1] <https://reference.medscape.com/slides-how/2019-novel-coronavirus-6012559>
- [2] Wong, S.K., Li, W., Moore, M.J., Choe, H., & Farzan, M. (2004) A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J. Biol. Chem.* 279 (5): 3197-3201. <https://doi.org/10.1074/jbc.C300520200>
- [3] Schoeman, D., & Fielding, B.C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*, 16 (69), 2–22. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>.

- [4] https://elpais.com/elpais/2020/03/06/ciencia/1583515780_532983.html
- [5] Stertz, S., Reichelt, M., Spiegel, M., Kuri, T., Martínez-Sobrido, L., García-Sastre, A., Weber, F., & Kochs, G. (2007) The intracellular sites of early replication and budding of SARS-coronavirus. *Virology* 361: 304-315. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.11.027>
- [6] <https://www.familiaysalud.es/sintomas-y-enfermedades/sistema-respiratorio/bronquios-y-pulmones/en-que-se-diferencia-la-neumonia>
- [7] <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
- [8] <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china/questions-answers>
- [9] Flahault, A., Has China faved only a herald wave of SARS-CoV-2
- [10] <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html?fbclid=IwAR3F0C-T8HBBgTkMjCX-OBgZq6DzuJl2dV3SlTGWISx9iR-x7H0Omjz4WjpEk#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
- [11] <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/rr/rr6601a1.htm>



Guillermo López Lluch.

Recuperación del fenotipo senescente en individuos centenarios

Julia Torres Rivera

Resumen—Es ampliamente conocido que la senescencia está asociada a múltiples factores, la mayoría causantes de daño celular, que derivan en diversas enfermedades muy comunes: hipertensión, osteoporosis, demencia, defectos cardiovasculares. Al superar los 85 años de edad, la mayoría de personas comienzan a sufrir cambios en la percepción sensorial, la capacidad cognitiva, debilidad y mayor susceptibilidad frente a infecciones. Muchas patologías se cronifican como resultado del envejecimiento. Sin embargo, en aquellos individuos centenarios *high-performance*, algunos de los mecanismos que caracterizan el fenotipo senescente se ven revertidos o restaurados. En este artículo se revisarán algunos de ellos, y cómo esta restauración se ve implicada en el escape de los efectos deletéreos de las enfermedades asociadas al envejecimiento.

Palabras Clave—Inmunología, Senescencia, Telómeros, Enfermedades, Envejecimiento, Centenarios.

1. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento puede definirse como el deterioro funcional, conservado entre especies, de un organismo a lo largo de su vida, que afecta a múltiples órganos y va acompañado de la aparición de numerosas enfermedades como la diabetes, desórdenes cardiovasculares, y enfermedades neurodegenerativas, además del cáncer [1]. Una de las características fundamentales en los individuos envejecidos es la acumulación de senescencia celular, un estado de arresto de la división celular en respuesta a estímulos provocados por daño, en el que las células continúan siendo metabólicamente activas y no llevan a cabo apoptosis. La acumulación aberrante en los tejidos puede llevar a la disminución de la capacidad regenerativa de los mismos y crear un entorno proinflamatorio favorable para la aparición de enfermedades asociadas a la edad [2]. Normalmente, la senescencia es considerada un impedimento para el desarrollo de neoplasias. Sin embargo, el estrés replicativo y la secreción por parte de las células senescentes de moléculas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) promueve la angiogénesis y el desarrollo tumoral [3]. Esto no resulta extraño, ya que el cáncer y el envejecimiento pueden verse como dos manifestaciones distintas del mismo proceso: la acumulación del daño del material genético. Además, enfermedades como la aterosclerosis o la inflamación implican un sobre-crecimiento celular [1]. Debido a su relevancia, se ha atendido a los mecanismos que impulsan la senescencia en mamíferos, y los estudios sobre el envejecimiento han experimentado grandes avances en los últimos tiempos. Se han buscado terapias que aprovechen el conocimiento sobre los efectos deletéreos de las células senescentes como objetivo de estrategias anti-

envejecimiento [2]. Sin embargo, puesto que la senescencia no es únicamente un mecanismo asociado al envejecimiento y sus enfermedades derivadas, sino que existen programas de senescencia beneficiosos, no se puede evitar incurrir toxicidades cuando se tratan las células [4]. Los individuos centenarios son considerados modelos útiles a la hora del estudio y caracterización de los mecanismos subyacentes al envejecimiento y la longevidad debido a que muestran un fenotipo característico.

2. MECANISMOS DISTINTIVOS DE LA SENESCENCIA

La senescencia celular fue descrita por primera vez por Hayflick y Moorhead, que identificaron la pérdida irreversible de la capacidad proliferativa de las células somáticas *in vitro* [5]. Este fenómeno no solo se caracteriza por el arresto del ciclo celular, sino por otra serie de cambios en la morfología, expresión genética y metabolismo celular y que, en consecuencia, derivan en alteraciones a nivel fisiológico en los organismos. Los procesos que definen el envejecimiento pueden dividirse en tres subgrupos [3]:

1. Primarios, o la causa del daño celular.
2. Antagonistas, que surgen como respuesta a este daño.
3. Integrativos, que son los responsables del fenotipo envejecido.

Un ejemplo para describir como estos tres procesos están coordinados en los organismos vivos, relacionando de esta manera cómo se comporta la célula frente a los estreses y cómo esto deriva en el deterioro físico de las especies con el tiempo, es cómo el daño del ADN, o el daño en la estructura de la cromatina pueden desencadenar el cese de la proliferación por arresto del ciclo celular. Una vez la célula ha entrado en senescencia, procesos como la mitofagia,

que permite la degradación y el reciclado selectivo de las mitocondrias, se ve reducida, dando lugar a un fenotipo "viejo" que está asociado a múltiples síndromes metabólicos [3].

Algunos de los mecanismos más comunes son la inestabilidad genómica, alteraciones epigenéticas, pérdida de la proteostasis, disfunción mitocondrial, extenuación de las células madre, desregulación de la sensibilidad a los nutrientes, comunicación intercelular alterada o desgaste de los telómeros.

La inmunosenescencia

La inmunosenescencia puede considerarse una inmunodeficiencia adquirida que se caracteriza por la pérdida o disminución de la actividad inmunológica asociada a la edad [6]. De este proceso deriva el aumento en la morbilidad y mortalidad asociada a infecciones, y la respuesta disminuida del sistema inmune de individuos ancianos frente a las vacunas [7]. Este deterioro del sistema inmune asociado a la edad afecta al sistema inmune innato y adaptativo, sin embargo, se producen más irregularidades en la cantidad y la funcionalidad de los componentes celulares y humorales de la respuesta adaptativa, considerada más susceptible al envejecimiento, que en aquellos de la respuesta innata, que se conserva mejor globalmente [8].

3. LA IMPORTANCIA DE LOS TELÓMEROS

Los telómeros son secuencias de ADN repetidas en tándem en los extremos de los cromosomas lineales que protegen al genoma de daños y mantienen la estabilidad del material genético [9]. De los mecanismos mencionados en el apartado anterior, el papel de estas secuencias, ha sido uno de los puntos clave en los estudios sobre el envejecimiento y la longevidad. Desde su descubrimiento en los años 70, que concedió el premio Nobel a Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak [10], [11], se han identificado como una de las causas principales de este proceso asociado a la edad, proponiéndose también que su correcto mantenimiento en la célula puede revertir el arresto de la proliferación celular.

Estudios en esta línea demuestran que la elongación de los telómeros en células madre embrionarias (ESCs) de ratón, manteniéndolas en cultivos hasta el pase 16, permite obtener una descendencia con una longevidad media significativa de 12.75% y máxima de 8.40% en comparación con ratones control [12]. Estos descubrimientos demostrarían que la elongación de los telómeros en sí misma, incluso sin sobreexpresión de la enzima encargada de llevarla a cabo, la telomerasa, permite no solo aumentar la esperanza de vida de estos ratones, sino reducir la incidencia de tumores espontáneos, la acumulación de grasa y colesterol LDL.

Es por ello que ante estos resultados tan llamativos, se abriría la incógnita de si es la longitud de los telómeros la causa por la que ciertos individuos llegan a cumplir un siglo de vida o existen más factores encargados de retrasar el envejecimiento.

4. FENOTIPO SENESCENTE EN INDIVIDUOS CENTENARIOS

Con respecto a esta materia, se ha considerado a los individuos centenarios (de al menos 100 años de edad) paradigma en el estudio del envejecimiento. Puesto que a partir de los 75 años la mortalidad está asociada al transcurso de infecciones, muchos estudios se han centrado en analizar células del sistema inmune en estos individuos [13]. Comparaciones entre las respuestas de células T estimuladas en diferentes grupos de edad, incluyendo centenarios, es un área de investigación poco estudiada y por lo tanto podría proporcionar nuevas ideas sobre los mecanismos que impulsan el envejecimiento y el deterioro del sistema inmune.

Procedimiento

Un estudio piloto con 144 individuos fue diseñado por Tedone *et al.* con objeto de analizar la respuesta de las células T estimuladas en función de la edad. Para ello, se compara esta respuesta en 19 personas jóvenes (23-39 años), 48 de edad media (50-66 años), 26 personas ancianas (67-83 años) y 21 individuos centenarios (de más de 100 años). Se lleva a cabo un RNA-seq del genoma, estudios de la actividad de las telomerasas y comparaciones entre la longitud de los telómeros en las células T [13].

Resultados

Los resultados en las comparaciones entre los grupos descritos demostraron que las telomerasas de las células T activadas de individuos centenarios presentaban mayor actividad a lo largo del tiempo y, en general, en grado similar a la actividad de aquellos individuos entre 50 y 66 años (Figura 1a,b). Además, el número de células T era mayor que en el grupo de personas ancianas (Figura 1c), y puesto que la actividad de las telomerasas se identifica directamente con la división celular, se observó en el tercer día de estimulación correlación entre esta actividad y el número de células T, ofreciendo una idea de la tasa de división celular (Figura 1d).

Además, según los resultados obtenidos en el RNA-seq y analizados mediante análisis de componentes principales (PCA) y agrupación jerárquica no supervisada (HCL), el perfil genómico global de los individuos centenarios era heterogéneo, distribuyéndose en dos grupos: uno de ellos con los individuos ancianos, y otro con los individuos jóvenes. Estos últimos presentaron mejores capacidades cognitivas y físicas en

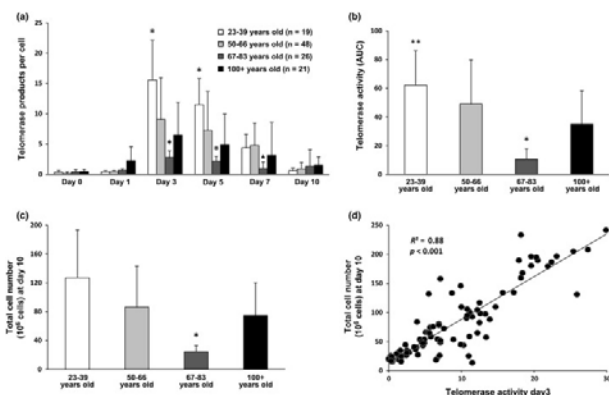


Figura 1. **a.** Número de telomerasas por célula durante el periodo de estimulación. **b.** Actividad de las telomerasas en los distintos grupos de edad. Se observa una mayor actividad en individuos centenarios en comparación con ancianos de entre 67-83 años. **c.** Número de células T totales en el día 10. **d.** Correlación entre el número de células T en el décimo día con la actividad de la telomerasa en su pico máximo [13].

comparación con los primeros, y una mayor longitud en los telómeros de sus células T [13].

Estos resultados concuerdan con estudios anteriores [14], [15] en los que se demostró que la longitud de los telómeros era mayor en las células linfocíticas de la sangre de aquellos individuos centenarios sanos o *high-performance*, en comparación con aquellos de salud más frágil o *low-performance*. Sin embargo, comparaciones entre ambos grupos y su descendencia no demostraron que los hábitos de vida fueran significativamente diferentes, de manera que no se llegó a la conclusión de que esta pudiera ser una causa suficiente para el aumento en la longevidad sino que harían falta más factores genéticos, epigenéticos y biológicos para promover el envejecimiento saludable [13], [15].

5. CONCLUSIONES

Como ha sido descrito previamente, la senescencia y la inmunosenescencia se establecen como mecanismos derivados del daño celular provocado por el envejecimiento, y son causantes de la mayoría de enfermedades que se manifiestan y prevalecen en personas ancianas. Sin embargo, existe un grupo poblacional compuesto por individuos que superan los 100 años de edad, y cuyo fenotipo característico ha servido para modelizar y estudiar los mecanismos celulares, genéticos y metabólicos que definen la longevidad en la especie. Aunque alcanzar esta edad es extremadamente raro y, como se ha descrito, no todos los individuos centenarios llevan a cabo un envejecimiento saludable [15], pudiendo distinguir entre aquellos centenarios *high-performance* y *low-performance*, estudios como el de Tedone *et al.*, entre otros, han permitido descifrar qué características

permiten a estos individuos alcanzar una longevidad extrema. No solo la actividad de las telomerasas y la longitud de los telómeros es mayor en estos individuos frente a personas octogenarias, pudiendo mantener en buen estado, como consecuencia, genes clave que afectan la fisiología humana y el desarrollo de diversas patologías, sino que presentaban un conjunto de genes sobre-expresados relacionados con un buen desarrollo de la respuesta inmune, mientras que genes relacionados con la apoptosis y la inflamación se expresaban en menor medida [13]. Ya en otros estudios se considera la respuesta inflamatoria como otro de los mecanismos clave en la inmunosenescencia, siendo los individuos centenarios capaces de frenarla. Fibroblastos de estos individuos presentan niveles bajos de IL-6 o interferón beta tipo I, así como de microARNs pro-inflamatorios, relacionado con un menor nivel de daño en el ADN. Todo ello acompañado de la preservación de los telómeros en estas células [16]. De esta forma, puede considerarse que los factores que contribuyen a aumentar la esperanza de vida en este grupo de individuos son complejos, y la interconexión que existe entre ellos requiere de estudios exhaustivos que permitan comprender mejor el *background* del que parten y qué elementos llevan a la transición de *high-performance* a *low-performance*, con objeto de anticipar y mejorar los tratamientos de las enfermedades asociadas al envejecimiento.

REFERENCIAS

- [1] Carlos López-Otín, Maria A. Blasco, Linda Partridge, Manuel Serrano, and Guido Kroemer. The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6):1194, 2013.
- [2] Alejandra Hernandez-Segura, Jamil Nehme, and Marco Demaria. Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends in Cell Biology*, 28(6):436–453, 2018.
- [3] Dornhann McHugh and Jesús Gil. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *Journal of Cell Biology*, 217(1):65–77, 2018.
- [4] Abel Soto-Gamez and Marco Demaria. Therapeutic interventions for aging: the case of cellular senescence. *Drug Discovery Today*, 22(5):786–795, 2017.
- [5] Cell Strains. The serial cultivation of human cell strains'. 621:585–621, 1961.
- [6] C. Franceschi and M. Bonafè. Centenarians as a model for healthy aging. *Biochemical Society Transactions*, 31(2):457–461, 2003.
- [7] Thilinie Bandaranayake and Albert C. Shaw. Host Resistance and Immune Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 32(3):415–432, 2016.
- [8] P Sansoni. The immune system in extreme longevity. 43:61–65, 2008.
- [9] Stella Victorelli and João F. Passos. Telomeres and Cell Senescence - Size Matters Not. *EBioMedicine*, 21:14–20, 2017.
- [10] Jack W. Szostak and Elizabeth H. Blackburn. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell*, 29(1):245–255, 1982.
- [11] Carol W. Greider and Elizabeth H. Blackburn. A telomeric sequence in the RNA of Tetrahymena telomerase required for telomere repeat synthesis. *Nature*, 337(6205):331–337, 1989.
- [12] Miguel A Muñoz-lorente, Alba C Cano-martin, and Maria A Blasco. metabolic aging and longer lifespans. *Nature Communications*, (2019):1–14.
- [13] Enzo Tedone, Ejun Huang, Ryan O'Hara, Kimberly Batten, Andrew T. Ludlow, Tsung Po Lai, Beatrice Arosio, Daniela Mari, Woodring E. Wright, and Jerry W. Shay. Telomere length and telomerase activity in T cells are biomarkers of high-performing centenarians. *Aging Cell*, 18(1), 2019.

- [14] Dellara F. Terry, Vikki G. Nolan, Stacy L. Andersen, Thomas T. Perls, and Richard Cawthon. Association of longer telomeres with better health in centenarians. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(8):809–812, 2008.
- [15] Enzo Tedone, Beatrice Arosio, Cristina Gussago, Martina Casati, Evelyn Ferri, Giulia Ogliari, Francesco Ronchetti, Alessandra Porta, Francesca Massariello, Paola Nicolini, and Daniela Mari. Leukocyte telomere length and prevalence of age-related diseases in semisupercentenarians , centenarians and centenarians ' offspring. *EXG*, 58:90–95, 2014.
- [16] Gianluca Storci, Sabrina De Carolis, Alessio Papi, Maria Giulia, Bacalini Noémie, Elena Marasco, Anna Tesei, Francesco Fabbri, Chiara Arienti, Michele Zanoni, and Anna Sarnelli. Genomic stability , anti-inflammatory phenotype , and up-regulation of the RNaseH2 in cells from centenarians. *Cell Death & Differentiation*.



Julia Torres Rivera estudia el cuarto curso de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).

Diabetes tipo II y microbiota ¿existe relación?

Ana Blázquez Caraballo, Paula Monterrubio Asensio, Berta Jiménez-Alfaro Hacha

Resumen—La diabetes mellitus es un trastorno metabólico cada vez más común. En concreto la diabetes tipo II está relacionada con la obesidad, de manera que el incremento de la población obesa está causando también un incremento de la población que padece diabetes, lo que hace necesario entender el mecanismo por el que se produce. Este tipo está causado por una resistencia a insulina por parte de las células. Esta resistencia parece estar asociada a TFN- α que causa cambios en el receptor de insulina, pudiendo establecer así una relación entre el sistema inmune y la diabetes. Se ha demostrado que la microbiota está relacionada también con nuestro sistema inmune, por lo que la diabetes tipo II puede estar asociada a la microbiota que poseemos. En esta revisión analizamos dos factores característicos de la microbiota de los pacientes con diabetes tipo II: el LPS y los SCFAs para entender la relación entre la microbiota y el desarrollo de la resistencia a insulina.

Palabras Claves— Diabetes tipo II, Microbiota, Terapia, Ácidos Grasos de cadena corta, Lipopolisacáridos

1. INTRODUCCIÓN

Diabetes

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico caracterizado por altos niveles de glucosa en sangre durante un periodo prolongado por defectos en la secreción de insulina, en la acción de insulina o ambos. Los efectos de la DM incluyen daño a largo plazo, disfunción y fallo de varios órganos. [1]

La insulina es una molécula clave en la diabetes. Esta es liberada desde páncreas al torrente sanguíneo como respuesta al aumento del nivel de glucosa en sangre. Después, una cascada de señalización celular lleva a la absorción de la glucosa por las células.

En función de las causas hay dos tipos principales de diabetes:

- Tipo I o insulino dependiente: causada por la pérdida de las células- β que producen la insulina.
- Tipo II o no-insulino dependiente: causada por una resistencia a la insulina.

En esta revisión nos centraremos en la diabetes tipo II que representa alrededor de la mayoría de los casos de DM. Esta está generalmente asociada a pacientes con sobrepeso u obesidad y se caracteriza porque las células no responden de manera correcta a la insulina. [1] Una de las moléculas que están asociadas con esta resistencia a insulina es TFN- α . Esta puede afectar a la cascada de señalización de la insulina causando cambios en el receptor de insulina. [2]

LA MICROBIOTA

La microbiota es el conjunto de microorganismos que se encuentra de manera normal en el cuerpo de los seres vivos. Se ha demostrado que el microbioma juega un papel importante para mantener la salud humana. [3]

El microbioma intestinal interacciona con nuestro sistema gastrointestinal generando numerosas sustancias que interaccionan con nuestro modulando procesos como la utilización de la energía, la regulación del apetito, el mantenimiento de la integridad intestinal y el funcionamiento del sistema inmune. [3]

La diabetes tipo II está producida por la resistencia a insulina, generalmente en el contexto de obesidad. Se ha asociado un cambio en el microbioma intestinal a la obesidad, este está por un aumento de las bacterias gram-negativas

enriquecidas en LPS y un entorno que favorece la absorción de ácidos grasos y la permeabilidad intestinal al LPS. También hay una disminución de las bacterias capaces de generar ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) que estabilizan los macrófagos contra LPS y la inflamación y que protege la barrera endotelial del intestino. [3,4,5]

Así este conjunto de cambios, denominado disbiosis intestinal, es característico de la diabetes tipo 2 y está asociado con la inflamación intestinal y la resistencia a la insulina. [3]

2. FACTORES QUE RELACIONAN LA MICROBIOTA Y LA DT2

2.1 SCFA

Los ácidos grasos de cadena corta (Short-Chain Fatty Acids) son subgrupo de ácidos grasos muy volátiles con cadenas carbonadas de menos de seis carbonos. Se producen cuando la fibra alimentaria soluble y el almidón resistente son fermentados por los microorganismos intestinales en el colon. Su amplia variedad de funciones es en su mayoría beneficiosa para el metabolismo. [6,8]

Una de sus funciones es la de reducir la sensación de saciedad: los SCFAs activan unos receptores acoplados a proteínas G (GPR) que liberan YY y GLPI, moléculas que aumentan la sensación de saciedad. [7]

En el contexto de la disbiosis intestinal en DT2 hay menos bacterias capaces de generar SCFA, [9,10] por tanto, no se producen estas moléculas que inducen la sensación de saciedad, [7] lo cual fomenta una acumulación de grasa que influye indirectamente en la aparición de DT2.

Otro beneficio de los SCFA tiene que ver con GPR41. El receptor GPR41 está relacionado con la inhibición de la acumulación de grasa. En el contexto de la falta de estos SCFA, este sistema se invierte y se provoca una acumulación de grasa. [7, 11]

Los SCFA comprenden otros efectos cuyo mecanismo no está bien definido pero que demuestran ser beneficiosos, corroborando la idea de que la microbiota cumple un papel esencial al proveer de estos SCFA al organismo. [6,7,8]

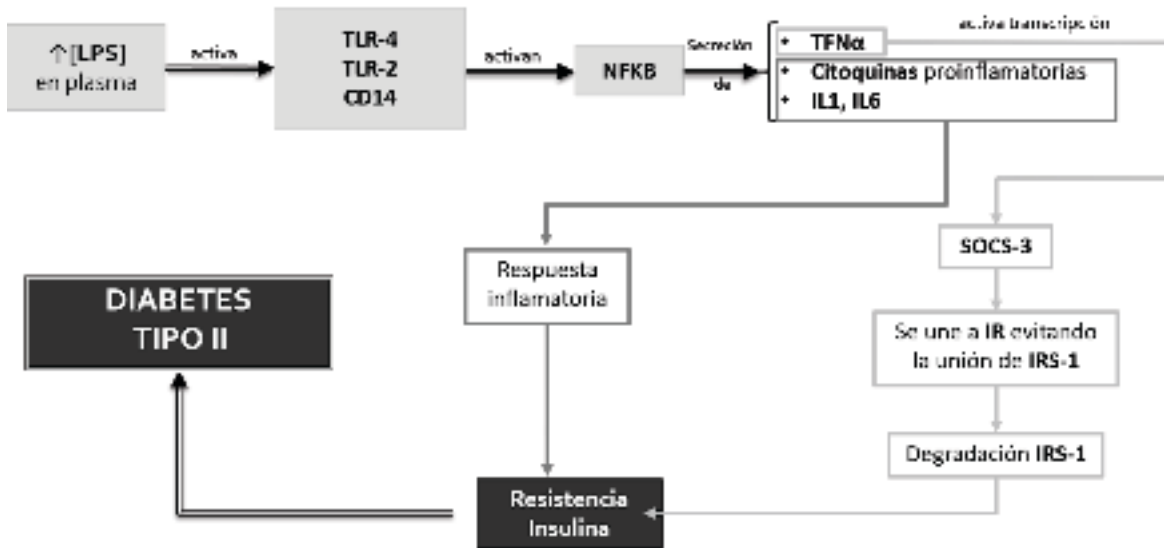


Figura 1. Diagrama de la cascada desencadenada por el aumento de LPS

2.2 LPS

El lipopolisacárido (LPS) es el componente mayoritario de la membrana externa de las Gram-negativas y cumple un papel esencial en la adhesión de estas a las células epiteliales, además, actúa como endotoxina cuando se solubiliza y circula por el cuerpo desencadenando una cascada de reacciones en el sistema inmune cuyo rasgo principal es la inflamación, que si no se le pone remedio pasa a ser crónica. Esto sucede cuando la permeabilidad intestinal se ve comprometida. [3,4]

Es una molécula anfipática compuesta de tres regiones, el lípido A, el core y el antígeno O. El lípido A es un complejo de azúcares, fosfatos y ácidos grasos que forma parte de la membrana externa embebida con los fosfolípidos, siendo la región responsable de la toxicidad. El core es un oligosacárido de 4 a 5 azúcares y un azúcar de 8 carbonos, denominado ceto-deoioctanoico (KDO), específico de especies. El antígeno O, está formado por cadenas de 25 o más unidades de azúcares repetidas.[3]

Dietas ricas en ácidos grasos conducen a expresión de la zonula occludens-1 y occludin provocando un incremento indeseado de la permeabilidad intestinal. Aumentando así la concentración de LPS circulando por el plasma y desencadenando la respuesta inmune.[3]

LPS activa a TLR-4, TLR2 y CD14 y estos tres a su vez activan al factor de transcripción NFκB, desencadenando la secreción de citoquinas proinflamatorias, interleucinas 1 y 6 (IL1, IL6) y tumor necrosis factor-alfa (TNF-α). Estos últimos provocan la respuesta inflamatoria que puede volverse crónica y desarrollarse resistencia a insulina produciéndose DT2 (Figura 1).[3]

El TNF-α es un importante factor en la resistencia a insulina, su expresión regula aguas arriba la transcripción del supresor de citoquinas-3 (SOCS-3). Este SOCS-3 interactúa con el receptor de insulina (IR) evitando que el sustrato 1 del receptor (IRS-1) pueda unirse a él. Esto se traduce en la degradación de IRS-1 y el frenado de la recepción de insulina, además de problemas en el transporte de glucosa vía GLUT-4. Desarrollándose DT2 (Figura 1).[3,4]

CONCLUSIONES

La diabetes tipo II y de sus tratamientos sigue siendo una línea de estudio esencial en el siglo XXI. Recientemente se ha encontrado una correlación entre la resistencia a insulina de los pacientes con diabetes tipo dos y una composición de la microbiota específica. Esta disbiosis está caracterizada por dos grandes diferencias con respecto a la microbiota de un organismo sano.

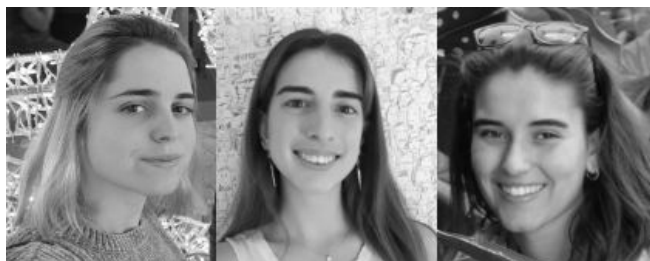
La primera diferencia es una disminución de las bacterias capaces de generar ácidos grasos de cadena corta (SCFAs). Estos ácidos han demostrado traer un amplio rango de beneficios, entre los que destacan la inhibición de la acumulación de grasa o la inducción de la sensación de saciedad. Al disminuir la concentración de estos ácidos grasos, se obtienen los efectos contrarios, que indirectamente, favorecen la aparición de la diabetes tipo II.

La segunda diferencia es un aumento de las bacterias gram-negativas enriquecidas en LPS, una endotoxina que cuando hay permeabilidad intestinal, se solubiliza y pasa al torrente sanguíneo, desencadenando la activación de distintos tlr, que activan a NF-KB y que produce en primer lugar citoquinas proinflamatorias, causando finalmente inflamación, y en segundo lugar el TNF-α es un factor que expresa SOCS-3, un inhibidor del receptor de insulina (IR), que provoca que éste se acabe degradando, provocando la resistencia a la insulina. [3,4]

La investigación acerca de estos dos mecanismos de influencia de la microbiota permitiría sacar partido de esta relación, desarrollando estrategias nuevas de diagnóstico o tratamientos basados en transplantes fecales.

Bibliografía

1. WHO | About diabetes. (2014) https://web.archive.org/web/20140331094533/http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/ [2020].
2. Moller, D. (2000). Potential Role of TNF- α in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 11(6), pp.212-217.
3. He, C., Shan, Y. and Song, W. (2015). Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes. *Nutrition Research*, 35(5), pp.361-367.
4. Brar, P. and Kohn, B. (2019). Use of the microbiome in the management of children with type 2 diabetes mellitus. *Current Opinion in Pediatrics*, 31(4), pp.524-530.
5. Sircana, A., Framarin, L., Leone, N., Berrutti, M., Castellino, F., Parente, R., De Michieli, F., Paschetta, E. and Musso, G. (2018). Altered Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Just a Coincidence?. *Current Diabetes Reports*, 18(10).
6. Cani, P.D., Neyrinck, A.M., Fava, F. et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 50, 2374–2383 (2007) doi:10.1007/s00125-007-0791-0
7. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, et al. (2009) Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. Advance online publication
8. Forslund, K., Hildebrand, F., Nielsen, T. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 528, 262–266 (2015) doi:10.1038/nature15766
9. *Insights Into the Role of the Microbiome in Obesity and Type 2 Diabetes* Annick V. Hartstra, Kristien E.C. Bouter, Fredrik Bäckhed, Max Nieuwdorp *Diabetes Care* Jan 2015, 38 (1) 159-165; DOI: 10.2337/dc14-0769
10. Qin, J., Li, Y., Cai, Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490, 55–60 (2012) doi:10.1038/nature11450
11. Tazoe H, Otomo Y, Kaji I, Tanaka R, Karaki S-I, Kuwahara A. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *J Physiol Pharmacol* 2008;59(Suppl. 2):251–262pmid:18812643



Ana Blázquez Caraballo, Paula Monterrubio Asensio y Berta Jiménez-Alfaro Hacha, estudiantes de cuarto de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.

La nariz electrónica para la detección de sustancias inflamables

Marina Moreno Asencio

Resumen— La nariz electrónica es un dispositivo desarrollado por investigadores de la Universidad de Cádiz, que permite detectar compuestos inflamables en el lugar del incendio, pudiendo demostrar rápidamente la presunta intencionalidad de un fuego y evitando el desgaste de las muestras por el paso del tiempo. Además, también se están desarrollando otros dispositivos en el ámbito de la química forense que permiten detectar la presencia de explosivos.

Palabras Claves—Detección, Incendio provocado, Nariz electrónica, Química forense, Sustancias inflamables

1. INTRODUCCIÓN

EN algunas actividades criminales se provocan incendios mediante el uso de sustancias inflamables. Después del incendio se procede a una investigación, en la que se recogen muestras del escenario del crimen, que son posteriormente analizadas. La presencia de un acelerante en el lugar de los hechos puede indicar que el fuego ha sido provocado. En el estudio de esta actividad ilegal juega un papel crucial la química forense.

En la mayoría de los laboratorios forenses se emplea la cromatografía de gases/espectrometría de masas para el análisis de las muestras. Cuando ocurre un incendio, se usan agentes de supresión para extinguir el fuego y, antes de que se investigue la escena, las muestras están sujetas a una variedad de procesos como la meteorización, que pueden modificar significativamente la composición química y, por lo tanto, llevar a conclusiones erróneas. [1] Por lo que los métodos empleados hasta la fecha contaban con una serie de limitaciones, principalmente relacionadas con el rápido deterioro de las muestras.

En la Universidad de Cádiz, Científicos del grupo de Investigación Agroalimentaria y Vitivinícola han llevado a cabo un proyecto pionero mediante los fondos del Plan Propio de la UCA, desarrollando un dispositivo capaz de detectar compuestos inflamables y concretar su naturaleza en menos de 15 minutos. [2]

Ya existían con anterioridad equipos como éste, aunque estaban orientados principalmente al ámbito agroalimentario. El trabajo desarrollado en la UCA consiste en la adaptación del dispositivo para que pueda usarse en el ámbito de los incendios, sancándole partido de una forma diferente.

Además, también se está desarrollando un proyecto de nariz electrónica, llevado a cabo en la Universidad de Extremadura, con el que se pretende adaptar el mismo dispositivo al ámbito de la detección de artefactos explosivos.

2. FUNCIONAMIENTO DE LA NARIZ ELECTRÓNICA

La nariz electrónica funciona como una imitación del sistema olfatorio humano por medio de sensores con sensibilidad solapadas para diferentes grupos de compuestos químicos volátiles que, mediante el uso de estadística multivariada, permite la diferenciación y clasificación de sustancias. [3]

En el caso concreto de la nariz electrónica para detección de sustancias inflamables objeto de este artículo, el análisis se produce sobre los restos de hidrocarburos que quedan en el aire.

Para entender el funcionamiento de este dispositivo tenemos que explicar como se origina el fuego. Se trata del resultado de una reacción química entre un combustible y el oxígeno, siendo necesario que exista un aporte de calor (energía), que da lugar a los productos de la combustión y a una gran cantidad de calor.

Si este calor se reinvierte en crear una nueva reacción, se producen un conjunto de reacciones químicas en cadena, y es necesario eliminar uno de los tres elementos para poder acabar con el fuego.

La figura 1 muestra el triángulo del fuego, habitualmente utilizado para representar esta reacción.

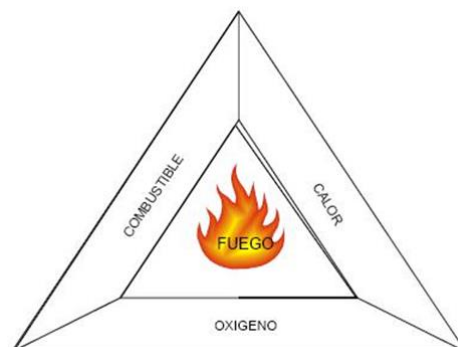


Fig. 1. Triángulo del fuego. [4]

Durante la fase de evaporación después del incendio, se producen cambios en la composición química de los hidrocarburos, por lo que cuanto más tiempo pase, mayor será la dificultad para identificarlos. La naturaleza destructiva de un incendio, junto con las altas temperaturas, destruye y provoca la evaporación del acelerador. Además, las muestras de desechos de incendios generalmente se toman horas después de que se haya extinguido el incendio y durante este periodo pueden estar sujetas a procesos de modificación química adicionales. [5] La nariz electrónica puede clasificarlos en pocos minutos, evitando así la pérdida de información.

El procedimiento para iniciar este método (esquemático en la figura 2) comienza con la introducción de las muestras en unos recipientes especiales (viales) que posteriormente se colocan en un horno incubador. Se aplican diferentes temperaturas y de esta forma se crea un espacio en la cabeza (zona donde se concentran los compuestos volátiles) que a continuación 'huele' la nariz electrónica. Con un software que funciona como el cerebro del aparato y que está previamente entrenado, se analiza la información obtenida. [6]

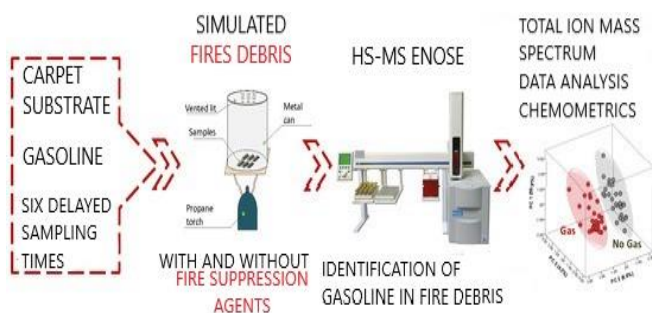


Fig. 2. Funcionamiento desglosado de la nariz electrónica. [1]

3. USO DEL DISPOSITIVO

Este dispositivo puede emplearse en cualquier incendio, pudiendo conocer, gracias a su rápida respuesta, si el incendio se originó por medio de algún líquido inflamable. Así podemos adentrarnos en la posibilidad de que se trate de un incendio provocado, facilitando las tareas de investigación. Además, los investigadores están creando un registro de sustancias inflamables, de manera que la nariz electrónica podrá clasificar cada sustancia concreta, siendo este dato crucial a la hora de encontrar posibles sospechosos. [7]

Existen también otros dispositivos parecidos que pueden usarse en el ámbito de la química forense. En la Universidad de Extremadura se está desarrollando otro modelo de nariz electrónica, pero ésta orientada a detectar explosivos de forma inalámbrica. Por ahora está aún en fase experimental, pero si fuese posible su implantación, los TEDAX podrían montar el dispositivo en un dron y pasar el dispositivo por la zona en la que vayan a interve-

nir, comprobando así si hay presencia de artefactos explosivos. [8]

Su funcionamiento en este caso es parecido al que hemos desarrollado anteriormente, solo que en este caso lo que detectamos explosivos y no restos de hidrocarburos.

4. FASE DE EXPERIMENTACIÓN

Volviendo a la nariz electrónica para incendios, ésta también ha tenido que pasar por una compleja etapa experimental.

Para comprobar su eficacia, los expertos recrearon muestras reales y las sometieron a diversas pruebas.

Para comenzar el experimento, calentaron el combustible (a una temperatura de 145°) al mismo tiempo que lo agitaban, produciendo que los compuestos volátiles se coloquen en el espacio de la cabeza del dispositivo. [9]

Después, la aguja de la nariz toma una muestra de este espacio de cabeza y la lleva al espectrómetro de masas. Estos datos nos permiten obtener una huella dactilar de cada líquido.

Para evaluar la influencia del proceso de desgaste tanto en la cantidad como en los materiales, los expertos prepararon 72 modelos diferentes. Fue necesario agregar dos volúmenes diferentes de gasolina, concretamente 40 y 80 microlitros, en piezas cuadradas compuestas de cuatro materiales diferentes (madera de pino, corcho, papel y algodón) introducidos en los viales. [9]

Todas las pruebas se sometieron a una temperatura media de 25°C simulando la evaporación que tiene lugar en los alrededores del incendio. Después fueron analizando el contenido de cada uno de los recipientes.

Las señales restantes se representaron en espectros de masas (MS), a partir de las cuales se pudieron observar diferencias en las señales registradas durante el estudio.

En la MS obtenida en muestras con 40 µL de gasolina, podemos ver una modificación en las intensidades y la relación que existe entre éstas y el tiempo de meteorización. El cambio más significativo tuvo lugar entre 0 y 6 horas, con una disminución dramática en las intensidades y las relaciones de las señales, lo que nos lleva a la conclusión de que el proceso de meteorización comienza fuertemente durante las primeras horas. Sin embargo, este comportamiento continúa dándose después de 6 horas de meteorización.

En la figura 3 podemos ver los espectros de masas (MS) de muestras de 40 µL de gasolina en una lámina de algodón (las muestras para 0 h no están incluidas).

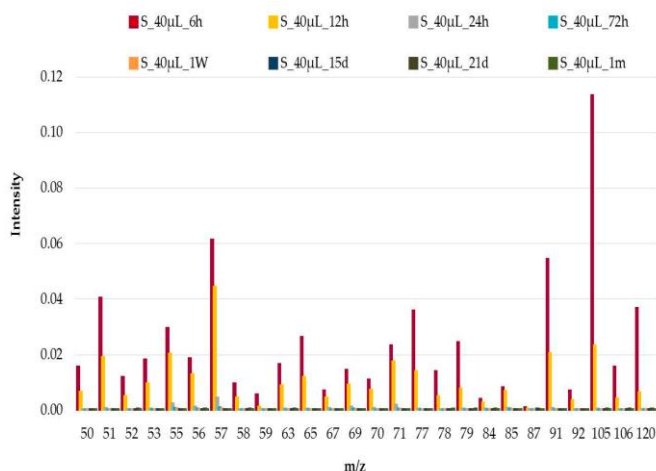


Fig. 3. Gráfica espectros de masas de las muestras de 40 µL en algodón. [9]

En el caso de muestras con 80 µL de gasolina, el intervalo entre 0 y 6 h permanece, pero las intensidades restantes de las muestras después de más de 6 h de meteorización son mayores que en el caso de 40 µL. [9]

Se puede suponer que el proceso de meteorización comienza muy rápidamente y se producen cambios dramáticos después de 6-12 h.

Finalmente, la nariz electrónica fue capaz de discriminar muestras de gasolina alteradas por el paso del tiempo independientemente del soporte utilizado. "Observamos que, por ejemplo, seis horas después de un supuesto incendio, la gasolina había perdido la mayor parte de su intensidad y, después de este tiempo, también había cambiado su naturaleza drásticamente". [6]

El uso de la nariz electrónica nos permite obtener unos resultados rápidos, evitando el potencial desgaste de las muestras e incluso puede resultar más útil que otros sistemas en caso de que las muestras estén ya en parte alteradas por el paso del tiempo.

5. CONCLUSIONES

La investigación científica está ofreciendo muchas mejoras en el ámbito de la investigación criminal, favoreciendo el esclarecimiento de los hechos y permitiendo una mayor fiabilidad de las pruebas. Es verdaderamente revolucionario en el ámbito de la química forense, la aplicación de dispositivos como la nariz electrónica adaptada para la detección de hidrocarburos, ya que este ámbito de investigación se encontraba realmente limitado por el rápido deterioro de los restos del incendio.

Otorgando una respuesta rápida y eficaz en la investigación y dando un paso adelante en el progreso de las técnicas forenses.

Continuamos a la espera de nuevos dispositivos, que reuniendo los conocimientos de la química forense y la ingeniería permitan detectar cualquier sustancia.

La posibilidad de obtener pruebas con una alta fiabilidad y precisión nos permite resolver casos que en el pa-

sado quedarían inconclusos, al no existir pruebas determinantes de carácter científico.

REFERENCIAS

[1] Falatová, B., Ferreiro-González, M., Martín-Alberca, C., Kačíková, D., Galla, Š., Palma, M. and G. Barroso, C. (2018). *Effects of Fire Suppression Agents and Weathering in the Analysis of Fire Debris by HS-MS eNose*. Sensors, 18(6), p.1933.

[2] Web de la Universidad de Cádiz: https://www.uca.es/canal_uca/nariz-electronica-contraincendios/

[3] Zuluaga, C. M., Díaz, A. C., & Quicazán, M. C. (2010). *Estandarización y validación del método de análisis del perfil aromático por nariz electrónica. ingeniería e investigación*. 31(2): 65-73, 2011.

[4] Web [https://www.construmatica.com/construpedi/a/Incendio.Qu%C3%ADmica del Incendio. El Tri%C3%A1ngulo de Fuego](https://www.construmatica.com/construpedi/a/Incendio.Qu%C3%ADmica%20del%20Incendio.El%20Tri%C3%A1ngulo%20de%20Fuego)

[5] Martín-Alberca, C.; Ortega-Ojeda, FE; García-Ruiz, C. *Herramientas analíticas para el análisis de restos de incendios*. Una revisión: 2008-2015. Anal. Chim. Acta 2016, 928, 1-19.

[6] Web <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Una-nariz-electronica-detecta-gasolina-tras-un-incendio>

[7] Web de la Universidad de Cádiz: <https://www.uca.es/noticia/investigadores-de-la-uca-desarrollan-una-nariz-electronica-para-detectar-gasolina-en-incendios/>

[8] Web https://www.eldiario.es/tecnologia/nariz-electronica-TEDAX-huelan-distancia_0_815419100.html

[9] Aliaño-González, M., Ferreiro-González, M., Barbero, G., Ayuso, J., Palma, M. and Barroso, C. (2018). *Study of the Weathering Process of Gasoline by eNose*. Sensors, 18(2), p.139.

Marina Moreno Asencio. Natural de Medina Sidonia (Cádiz). Actualmente estudiante de Derecho y Criminología en la Universidad Pablo de Olavide en Sevilla.



El uso de drogas en menores para convertirlos en niños-soldado

Lola Gómez Ramírez

Resumen—En numerosos conflictos bélicos, los niños procedentes de los entornos en los que esa guerra emerge son captados con el objetivo de someterlos a formar parte del enfrentamiento. En tales situaciones, es frecuente el uso de diferentes sustancias, drogas, en los menores con el fin de inhibir sus capacidades cognitivas y neuronales. En este artículo, trataremos de dilucidar qué posibles efectos buscan los grupos armados con esta práctica para poder comprender la realidad a la que numerosos niños se enfrentan: ser niños-soldado.

Palabras Claves— Drogas, Conflicto bélico, Niños-soldado, Efectos.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, los conflictos bélicos continúan siendo orden del día. En tales conflictos, a pesar de las prohibiciones internacionales, resultan frecuentes los casos de menores obligados a ser parte de ellos. La Coalición para acabar con la utilización de niños soldados define “niño soldado” como “cualquier persona menor de 18 años que forma parte de cualquier tipo de fuerza armada regular o irregular en cualquier capacidad, así como cualquiera que acompañe a estos grupos [1].

Además del empleo de violencia, intimidación y humillación, el uso de distintos tipos de drogas para someter a los menores es una realidad. Para ello, no emplean un único tipo específico de droga, sino que utilizan una gran variedad de ellas, desde sustancias narcóticas que les alivien los dolores de la guerra hasta alucinógenos que les evadan de la realidad a la que se enfrentan, todo ello pasando por drogas que inhiban la capacidad y voluntad de los menores. En ciertas ocasiones, incluso realizan cortes en la cabeza para insertarles la droga con el fin de acelerar y aumentar sus efectos.

2. ¿QUÉ DROGAS UTILIZABAN LOS GRUPOS ARMADOS EN ESTOS NIÑOS SOLDADO?

Con el fin explicado de someter y adiestrar a los niños para la guerra, los grupos armados les suministran una gran variedad de sustancias. Peter, un chico de dieciocho años arrastrado al frente de la guerra en Sierra Leona con solo diez años, cuenta en su testimonio que le obligaban a tomar drogas, entre ellas heroína, djamba (marihuana) y brown-brown, una mezcla de pólvora y cocaína [2]. Esto mismo también es resaltado en el testimonio de Chema Caballero, un misionero javeriano en Sierra Leona. Éste contaba que, previamente a los combates, “los niños consumían alcohol y todo tipo de drogas: pastillas, yamba, marihuana, o les inyectaban cocaína en las venas o en las sienes” [3].

El uso de menores en las guerras resulta habitual debido a su mayor docilidad, agilidad y obediencia. Pero, en numerosas ocasiones, es necesario inhibir la capacidad de reacción de estos niños. Por eso, con el objetivo de analizar el fenómeno de los “niños-soldado”, analizaremos las drogas más habitualmente empleadas por los grupos guerrilleros. Para ello, en base a los testimonios previamente mencionados, explicaremos con brevedad las sustancias señaladas, con el fin de poder relacionar los efectos que éstas provocan con el objetivo que los grupos armados buscan provocar en los menores para su participación en los conflictos bélicos.

2.1. El uso de cocaína y de su mezcla con pólvora, conocida como “Brown-brown”

La cocaína es una sustancia alcaloide, un fármaco perteneciente al grupo de los estimulantes. Se suele consumir las sales de la cocaína (clorhidrato de cocaína y sulfato de cocaína). Las características de estas sales son la termorresistencia, la escasa volatilidad y un elevado punto de fusión, de 190°C [4].

La vía perenteral es frecuentemente usada en el suministro a niños soldado, vía que desencadena efectos notorios en el organismo con una gran rapidez. Cuando la cocaína se inyecta de forma intravenosa, se producen los efectos en 1-2 minutos [5], provocando una situación de euforia velozmente. En este tipo de suministro, la actividad máxima de la sustancia se alcanza a los 4-8 minutos después de su inyección, logrando una concentración en el cerebro entre 10 y 20 veces superior a la obtenida en el plasma [6]. Esto, más allá de la veloz respuesta eufórica, también ocasiona un mayor riesgo al consumirse, debido a que alcanza una concentración más elevada, así como una respuesta de mayor instantaneidad.

Esa euforia y estimulación de la que hablamos sería uno de los objetivos principalmente perseguidos en su administración a niños-soldado, pretendiendo alejarlos de la realidad y sometiéndose a las funciones ordenadas por los grupos guerrilleros.

El consumo continuado de la cocaína por los niños-soldado puede ocasionar unos efectos secundarios a lar-

go plazo, tales como la dependencia a la sustancia, trastornos psiquiátricos, hemorragias cerebrales, enfermedades cardíacas, entre otras [7]. Todas ellas, de mayor peligrosidad que la general, al ser provocadas en personas de temprana edad.

Durante la guerra civil de Sierra Leona, era de gran frecuencia la mezcla de la cocaína con la pólvora, lo que se conocía con el nombre de *Brown Brown*. Esta opción podía mantener al soldado despierto durante semanas, aumentándole los instintos asesinos preceptivamente sembrados en ellos. En caso de negarse a inhalarla, le realizaban un corte en la sien y le espolvoreaban este polvo [8].

2.2. El uso de heroína

La heroína es una droga que se obtiene a partir de la morfina, siendo ésta extraída del opio. La morfina es un alcaloide natural procedente de la planta de la amapola, mientras que la heroína es obtenida mediante un proceso químico en el cual se emplea anhídrico acético [9]. Se trata de una sustancia perteneciente al grupo de los depresores del Sistema Nervioso Central.

Los efectos de esta sustancia se muestran a los 3-5 minutos de ser inyectada o inhalada, alcanzando una duración de entre tres y cuatro horas. La heroína, una vez que llega al cerebro, ocupa los receptores opiodes, los cuales funcionan en el área de la analgesia deprimiendo la respiración, y los receptores delta [10].

En función de la vía de administración, las concentraciones máximas de heroína en el cuerpo varían. Cuando hablamos de una administración intravenosa, la concentración máxima se observa entre uno o dos minutos después. Por otra parte, en caso de consumo por vía fumada, la concentración máxima tarda algo más en ser apreciada, observándose a los 3-4 minutos de la ingesta. Por último, en caso de emplearse la vía intranasal, las concentraciones máximas pueden observarse en torno a los 5-8 minutos [11].

Esta droga origina desequilibrios de larga duración en los sistemas neuronales y hormonales, siendo difícil su reversión. Es decir, produce una afectación neurológica que puede alterar la capacidad de tomar decisiones, así como la capacidad de regular el comportamiento y las respuestas a situaciones de estrés [12].

Este efecto neurológico puede explicar por qué la heroína se usa con los niños-soldado. Probablemente, la motivación sea la de intentar afectar sus decisiones, de forma que no sean capaces de tener bajo control sus actuaciones, colocándolos en una situación de servicio al grupo militar. Asimismo, en algunas guerras, la heroína también ha sido mezclada con la pólvora con el objetivo de hacer que los niños-soldados aumentaran su fuerza.

2.3. El uso del cannabis

Podemos definir a la marihuana como una droga consistente en una mezcla de hojas y flores secas y trituradas procedentes de la planta del cáñamo, el cannabis sativa. La sustancia psicoactiva presente en la marihuana en mayor medida es el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), aunque en la planta se abergen más de 400 compuestos quí-

micos diferentes, entre los que encontramos 66 cannabinoides diferentes al THC [13].

En cuanto a la administración de esta sustancia, la vía más comúnmente usada es la fumada, mediante la cual se llega a alcanzar en plasma entre un diez y un veinticinco por ciento del contenido de THC. Esta sustancia se detecta en sangre entre 1 y 2 minutos después de la primera calada, con un tiempo máximo de entre 3 y 10 minutos. Los efectos se inician a los pocos segundos y pueden durar entre 2 y 3 horas. La vida media de eliminación de esta sustancia está entre las 25 y las 36 horas desde su consumo [14]. La marihuana, además de la adicción y la pérdida de memoria a corto plazo, origina otros efectos tales que la alteración del desarrollo cerebral, el aumento del riesgo de desórdenes psicóticos crónicos, así como la alteración del juicio [15].

Relacionando lo explicado previamente con el fenómeno de los niños-soldado, el uso de esta droga en ellos podría buscar la creación de una sensación de evasión de la realidad en el menor, al igual que una alteración en sus conciencias para poder modificarlas en beneficio del grupo armado al que pertenezcan. Sumada a las múltiples consecuencias psicológicas que la guerra puede causar en estos menores, el suministro de marihuana en tales niños podría favorecer la aparición de cuadros depresivos y de tendencias suicidas atribuibles al cannabis

En relación a los niños soldados, esta droga se usaría para evadir al menor de la situación en la que estaban viviendo, así como alterarle la conciencia y modificarla al gusto del grupo al que pertenecían. Además de las múltiples consecuencias psicológicas que la guerra causaría en menores, el uso de la marihuana en menores también podría favorecer la aparición de depresiones y tendencias suicidas atribuibles al cannabis [16].

2.4. El uso del alcohol

A pesar de la aceptación social que tiene el alcohol, éste también es una droga. Se trata de una sustancia depresora del Sistema Nervioso Central, la cual inhibe progresivamente las funciones cerebrales. Consiste en una droga que afecta a la capacidad de autocontrol, dando lugar a euforia y desinhibición en un primer momento, por lo que es confundido con un estimulante en numerosas ocasiones [17]. El componente principal del alcohol es el etanol.

La concentración que esta sustancia alcanza en sangre depende tanto de la bebida ingerida como del individuo que la consume. A partir de la concentración de etanol en sangre, podemos predecir el nivel de modificación conductual y cognitiva al que el sujeto está sometido [18].

A corto plazo, el alcohol favorece las conductas de riesgo, lo cual podría ser el objetivo de los grupos armados, intentando provocar una falsa sensación de seguridad en los niños-soldado. De esa forma, los menores no serían capaces de apreciar la realidad de la situación vivida, actuando sin pensar en consecuencias posibles y sometándose a la voluntad de los grupos armados.

3. CONCLUSIONES

Como dijo Rachel Brett en una entrevista [19], "a los niños-soldado se les droga y creen que están jugando". Con el análisis de las diferentes drogas y sus efectos que hemos realizado en este artículo, no resulta complicado pensar que lo que buscaban los grupos armados al usar estas sustancias en los niños-soldado no era más que la inhibición de sus capacidades mentales. Hablamos de sustancias que permiten crear 'súper-soldados', al hacerles insensibles ante la realidad que se les presenta e incapaces de apreciar la peligrosidad de la situación.

Cuando hablamos de los niños-soldado, cuesta aún más imaginar cómo estos grupos eran capaces de administrarles tales sustancias a niños con el objeto de convertirlos en 'máquinas de matar'. Además, se conoce que los grupos militares de tales conflictos empleaban drogas desde las tempranas etapas de iniciación con el fin de provocar una sensación de confusión y miedo en los niños, así como para prepararlos para los ataques violentos a los que se enfrentaría [20]. Todo ello, en numerosas ocasiones, sumado a la violencia del suministro mediante la inserción en heridas craneales, con el único fin de obtener una rápida reacción.

Asimismo, hacemos referencia a unas sustancias que crean una situación de dependencia en términos generales. Por lo que, además de la dificultad de la vivencia de un conflicto bélico, dejarían a los menores envueltos en una situación de sumisión no solo al grupo creándole una falsa sensación de unión, sino también a la propia sustancia.

De esta forma, podemos terminar concluyendo que el uso de estas sustancias por los grupos guerrilleros en multitud de conflictos tiene su origen en la intención de robar a los niños su voluntad de ser conscientes y someterlos a formar parte del conflicto. Se trata, por tanto, de una búsqueda de maximizar las oportunidades de éxito del grupo mediante la sumisión de los más pequeños y haciéndolos parte de algo que debería de quedarles lo más alejado posible de sus vidas.

REFERENCIAS

- [1] Coalición para acabar con la utilización de niños soldado. (2004). *Guía del protocolo facultativo sobre la participación de niños y niñas en los conflictos armados*. Nueva York: UNICEF.
- [2] Travesí, F. (2004). *Peter, niño soldado. Testimonio de un niño forzado a combatir en Sierra Leona*. Martínez Roca, Grupo Planeta.
- [3] Redondo, E. (14 noviembre 2008). *Infancia, alcohol, drogas y guerra, una mezcla letal en África*. Obtenido de Soitu: http://www.soitu.es/soitu/2008/11/13/actualidad/1226568223_187941.html
- [4] Téllez, J., & Cote, M. (2005). Efectos toxicológicos y neuropsiquiátricos producidos por consumo de cocaína. *Revista Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia*.
- [5] Téllez, J., & Cote, M. (2005). Efectos toxicológicos y neuropsiquiátricos producidos por consumo de cocaína. *Revista Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia*.
- [6] Flores, E. A. (2008). Efectos de la cocaína en el ser humano. *Re-*

vista Facultad de Psicología. Universidad Nacional de Educación a Distancia.

- [7] *Salud Extremadura*. (1 junio 2018). Obtenido de la web de Sanidad, Junta de Extremadura: <https://saludextremadura.ses.es/ventanafamilia/contenido?cont=ent=efectos-largo-plazo-cocaína>
- [8] Gonzalo, J. (2016). *Las drogas de la guerra. Cábama*.
- [9] Observatorio de Drogas de Colombia. (2016). *La heroína: caracterización química y mercado interno*.
- [10] *Todoesquímica*. (20 marzo 2010). Obtenido de <https://todoesquímica.blogia.com/2010/032001-heroina.php>
- [11] Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. (2009). *Heroína; informes de la Comisión Clínica*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, Centro de Publicaciones.
- [12] National Institute on Drug Abuse. (2018). *La heroína*. Obtenido de la web <https://www.drugabuse.gov/node/pdf/978/la-hero%C3%ADna>
- [13] Beliel. (14 de enero de 2014). *Arcuma*. Obtenido de <https://www.arcuma.com/dr.cannabis/380-composicion-quimica-del-cannabis.html>
- [14] Archivos de Medicina Interna. (2013). Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. *Prensa Médica Latinoamericana*.
- [15] Volkow, N., Baler, R., WM, C., & Weiss, S. (2014). Adverse Health Effects of Marijuana Use. *The New England journal of medicine*.
- [16] Gobbi, G., Atkin, T., & Zytynski, T. (2019). Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood. *JAMA Psychiatry*.
- [17] Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. (s.f.). *Plan Nacional sobre Drogas*. Obtenido de <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/ciudadanos/informacion/alcohol/home.html>
- [18] Aragón, C., Miquel, M., Correa, M., & Sanchis-Segura, C. (2002). Alcohol y metabolismo humano. *Área de Psicología. Universitat Jaume I. Castelló*.
- [19] Gómez, L. (17 de enero de 1999). "A los niños-soldado se les droga y creen que están jugando". *El País*.
- [20] IISS. (2018). *Child Soldiers in Armed Conflict. Armed Conflict Survey*.



Lola Gómez Ramírez. Estudiante de quinto curso del Doble Grado de Derecho y Criminología de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla. Artículo realizado para la asignatura de Química Forense.

La niebla asesina de Londres

Jessica Antonella Coloma Yugsi

Resumen— Un curioso suceso tuvo lugar en el año 1952 en la ciudad de Londres, dicho fenómeno es recordado como una de las peores catástrofes en lo referente a la contaminación en el Reino Unido. La quema de combustibles fósiles se encuentra dentro las causas que podrían explicar este fenómeno, pero todavía hay ciertas incógnitas.

Palabras Claves— Ácido sulfúrico, Azufre, Combustibles fósiles, Contaminación, Muerte

1. INTRODUCCIÓN

El fenómeno sobre el que nos vamos a centrar también es conocido como el Gran Londres y tuvo lugar en el año 1952, aunque también existe constancia de un fenómeno similar que tuvo suceso en los Ángeles (EE.UU.) en el año 1943. [1].

Las circunstancias en las que tuvo lugar el smog sulfuroso, como también es conocido, fueron varias, entre las que destacamos la dureza del frío de aquel año.[1].

Las concentraciones de los agentes contaminantes que se desprendían como consecuencia de la combustión del carbón se elevaron de manera importante. Cabe mencionar también que debido a la situación económica y social que se daba en aquella época, la población tendía a hacer uso de carbón barato, malo y con alto contenido en azufre, lo cual tendrá graves consecuencias para explicar el fenómeno. [1].

El smog de Londres causó la muerte de 4000 personas, entre las que se destaca básicamente niños, ancianos y gente con problemas respiratorios. Pero el problema no tuvo consecuencias solo a corto plazo, sino que también se siguió manifestando en los meses siguientes, en los que se contabilizaron 8000 muertos por causa de la niebla asesina, miles de animales también se vieron afectados. [2].

La niebla llegó a alcanzar tal nivel de toxicidad, que dificultó gravemente las actividades cotidianas de la vida diaria, como el movilizarse en transporte público en una ciudad de tales dimensiones, llegó a dificultar de tal manera la visibilidad, que hasta los aeropuertos se vieron afectados. Las anteriormente mencionadas muertes se debieron en su mayoría a infecciones de las vías respiratorias o pulmonares, entre las que destacamos: la bronconeumonía, bronquitis aguda y bronquitis crónica y también la hipoxia. [2].

Tras lo acontecido por el Gran Londres, se llevó a cabo una regulación de la contaminación atmosférica y el gobierno promovió la eliminación del carbón como combustible de calefacción y aprobó la Ley del aire limpio en el año 1956. [2].

De modo que, podemos decir que el smog tuvo una gran

repercusión, no solo a niveles de contaminación, sino que también a niveles legislativos, debido se le dio la importancia que requiere, al control de los contaminantes.



Fig 1. Londres durante el smog de 1952. [2]

2. CAUSANTES DEL SMOG SULFUROSO

Antes de pasar a identificar a los agentes responsables del fenómeno sobre el que venimos versando, es conveniente y además importante recordar qué entendemos por contaminación atmosférica, puesto que nos encontramos ante una y bien grave [3].

La contaminación atmosférica podría ser definida, como la presencia en el aire de materias o formas de energía que impliquen riesgo, daño o molestia grave para las personas y bienes de cualquier naturaleza [3].

El problema del smog no fue la primera manifestación de los problemas de contaminación que se estaban dando en la ciudad londinense, hay que tener en cuenta la importancia de la industria en aquella época, y la repercusión de ésta en el medio ambiente. Por ese motivo, podemos destacar que los efectos también se manifestaban en la vegetación, así como en los edificios de la ciudad, alcanzando la salud de la población, momento en el que se dan cuenta de la gravedad del problema.[3].

Las investigaciones detectaron altos contenidos de SO₂, materia particulada y nieblas densas y niveles de inversión bajos, que concentraban los contaminantes en un volu-

men menor. En un momento concreto se llegaron a rozar alturas de inversión de 50m, y visiblemente menores de 20m. No se sabe con exactitud cuales fueron los contaminantes responsables de las muertes, pero sí quedó algo bastante claro y es que, había niveles de SO₂ muy altos y partículas en suspensión en la niebla [3].

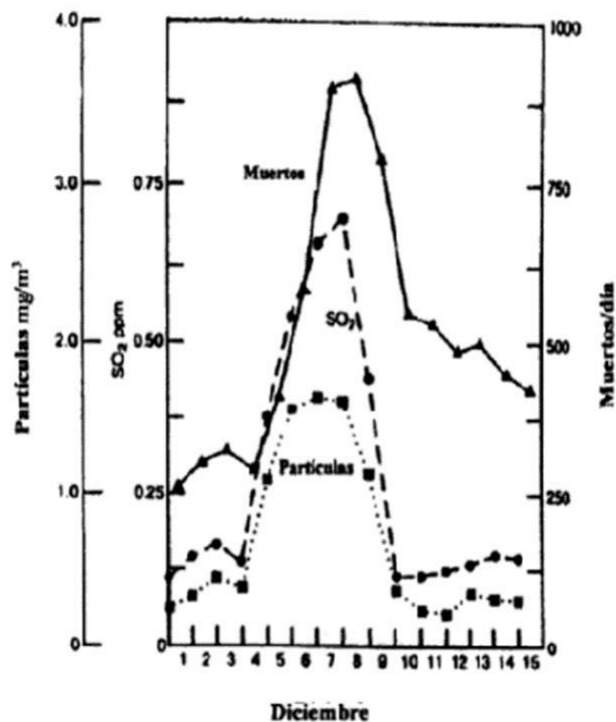


Fig.3 Concentración de SO₂ y partículas, así como el índice de mortalidad durante el episodio de smog en 1952. (Adaptado de Wilkins, 1954)

La correlación que muestra la Figura 3 es claramente ilustrativa. Este tipo de contaminación caracterizado por niveles muy altos y concentración de partículas en la presencia de niebla es lo que se denomina Smog [3].

Por otra parte, en la actualidad después de haber pasado 60 años desde el suceso, no podemos hablar del tema sin mencionar la investigación llevada a cabo por Renyi Zhang (de Texas A&M) sobre el fenómeno.

El líder de la investigación recalca que ya éramos conocedores de que el sulfato fue uno de los contribuyentes más importantes de la niebla asesina. [4]

Sin embargo, lo que no estaba claro era cómo se había convertido el dióxido de azufre en ácido sulfúrico. Los resultados de las investigaciones arrojaron como respuesta que este proceso se vio facilitado por el dióxido de nitrógeno, que también es otro coproducto de la quema del carbón, y se produjo inicialmente una niebla natural.

Es importante tener en cuenta que, durante la conversión de azufre a sulfato, este último produce partículas ácidas. La niebla natural contenía partículas más grandes de varias decenas de micrómetros de tamaño, y el ácido estaba suficientemente diluido [4].

La evaporación posterior de la niebla dejó partículas más pequeñas de ácidos que cubrieron la ciudad, esas mismas partículas tuvieron contacto, desde el asfalto y la ropa de las personas, hasta los propios pulmones. [4].

Explicándolo a modo resumen, se podría decir que durante los días que Londres permaneció bajo una negra niebla la saturación habitual del aire de gases tan nocivos como el monóxido de carbono o el dióxido de azufre, se unió a un proceso de inversión térmica en el que una masa de aire caliente se instaló sobre otra más fría e impidió que los gases contaminantes se dispersaran [5].

4. CONCLUSIONES

Como hemos podido observar, la contaminación no es un fenómeno novedoso, sino que lleva latente desde hace ya bastante tiempo en nuestra atmósfera.

Centrándonos en el smog sulfuroso, podemos recalcar la gran toxicidad del ácido sulfúrico que produce la quema de combustibles, a eso hay que sumarle las condiciones atmosféricas que propiciaron la formación de la niebla más tóxica que se recuerda del Reino Unido.

Este fenómeno es extrapolable y sirve como ejemplo para estudiar situaciones que se están dando en países como China, de hecho, el estudio que hemos mencionado anteriormente ha dedicado gran parte de su investigación a estudiar lo que sucede en dicho país. [4] En China el dióxido de azufre es emitido principalmente por las centrales eléctricas y los automóviles. En comparación con la niebla de Londres, caracterizada por ser muy ácida, la de China se caracteriza por ser básicamente neutral [4]

En definitiva, la investigación realizada por Zhang ha ayudado a aclarar los interrogantes que rodeaban a la niebla asesina de Londres y al mismo tiempo ha servido de ayuda para que se tomen medidas respecto a China. Dentro de las medidas que se incluyen destacamos, una mejor comprensión de la química del aire, así como la reducción de las emisiones de óxidos de nitrógeno y amoníaco, ya que es probablemente efectiva para interrumpir el proceso de formación del sulfato.

REFERENCIAS

- [1] Web de Newtral <https://www.newtral.es/delhi-smog-se-desdibuja-por-la-contaminacion-pero-es-no-la-unica/20191104/>
- [2] Web de Una breve historia <https://www.unabrevehistoria.com/2008/07/el-gran->

[smog-de-londres-de-1952.html](#)

- [3] Martínez, E. & Díaz de Mera, Y. *Contaminación atmosférica*. pp. 17-18, 2004. Recuperado de:
<https://books.google.es/books?id=sLE8xbtcK-gC&pg=PA18&dq=smog+londres&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwif3P3TkNblAhXGA2MBHRxjA0gQ6AEIMjAB#v=onepage&q&f=true>
- [4] Web de Texas A&M University
<https://today.tamu.edu/2016/11/14/researchers-solve-mystery-of-historic-1952-london-fog-and-current-chinese-haze/>
- [5] González, E., Contaminación atmosférica en el medio urbano, Congreso nacional del medio ambiente, pp 6-7.
<http://www.conama11.vsf.es/conama10/download/files/conama11/CT%202010/1891517653.pdf>

Jessica Antonella Coloma Yugsi estudia actualmente la asignatura de Química forense del doble grado de Derecho y Criminología en la Universidad Pablo de Olavide.

¿Por qué la burundanga es tan útil para delinquir?

Fátima Lebrón Álvarez

Resumen—La escopolamina actúa sobre el Sistema Nervioso de una forma determinada gracias a su estructura química, lo que ha provocado el aumento de su uso como droga.

Palabras Claves— Escopolamina, Acetilcolina, Depresor, Amnesia, Antimuscarínicos.

1. INTRODUCCIÓN

La escopolamina, conocida popularmente como burundanga, es un alcaloide tropánico que se encuentra como metabolito secundario en algunas plantas y que actúa como sustancia depresora específica de receptores tipo muscarínicos del sistema nervioso[1].

En estos últimos años se ha escuchado hablar sobre la burundanga como una nueva droga muy potente y eficaz, debido a que su obtención es sencilla y su efecto es prácticamente inmediato. Una cantidad mínima lleva a la pérdida o reducción de la voluntad de la persona y “borra” de la memoria todo lo sucedido en el periodo de tiempo en el que ésta se encuentra bajo los efectos de la droga. En este artículo se exponen las características que hacen posible su uso como estupefaciente.

2. CARACTERÍSTICAS

2.1. Estructura

La escopolamina, cuya fórmula es $C_{17}H_{21}NO_4$, está compuesta por ésteres orgánicos de un ácido aromático y una base nitrogenada terciaria. La estructura de estos compuestos es la responsable de algunas de sus propiedades[2]:

- Capacidad para penetrar la barrera hematoencefálica
- Varias posibles vías de administración
- Vida media corta y semivida de administración de 2'5h
- Metabolizada al 90% en el hígado y excreción urinaria

2.2. Mecanismo de acción

Actúa como antagonista competitivo no selectivo de los receptores muscarínicos, por lo que puede unirse a receptores M1-M5 y bloquear la acción de la acetilcolina sobre ellos[1]. La acetilcolina es un neurotransmisor que está muy implicado en los procesos de memoria, los circuitos extrapiramidales y en el sistema nervioso periférico, cuya función, entre otras, es transportar los estímulos que recibe el organismo hacia el sistema nervioso central, donde se procesan[3].

TABLA 1
ACCIÓN DE ESCOPOLAMINA SOBRE LOS RECEPTORES[4]

Receptor	Acción de escopolamina
M1	Reducción de las secreciones salivales, alteraciones de procesos cognitivos.
M2	Retención urinaria, disminución de motilidad gastrointestinal, relajación de la musculatura lisa, taquicardia, alteraciones de procesos cognitivos.
M3	Retención urinaria, reducción de las secreciones salivales, midriasis (dilatación de pupilas), relajación de la musculatura lisa, alteraciones de procesos cognitivos.
M4	Relajación pulmonar y de la musculatura lisa, alteración de procesos cognitivos.
M5	Alteración del funcionamiento cognitivo, dificultad para aprender y retener nueva información.

2.3. Vías de adsorción

Se absorbe de forma muy efectiva en el tracto gastrointestinal, por lo que es la forma más frecuente de administración a la hora de cometer delitos.

Además, la escopolamina se puede administrar de forma transdérmica (mediante parches), respiratoria, intramuscular y parenteral (mediante inyección)[5].

3. USO DELICTIVO

Lo más llamativo para su uso delictivo parece ser la sumisión del sujeto y la amnesia anterógrada, lo que implica que la persona afectada no puede recordar nada una vez que esta información desaparece de la memoria a corto plazo.

Estas características se deben a la acción de la escopolamina sobre los distintos receptores.

TABLA 2
LOCALIZACIÓN DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS[6].

Receptor	Localización a nivel periférico	Localización a nivel central
M1	Glándulas salivales, Ganglios autónomos	Corteza cerebral, Hipocampo, Núcleo Estriado, Amígdala
M2	Vejiga, Tracto gastrointestinal, Musculatura lisa, Corazón	Prosencéfalo basal, Tálamo, Hipocampo, Núcleo estriado
M3	Vejiga, Glándulas salivares, Tracto gastrointestinal, Musculatura lisa, Ojo	Hipocampo, Tálamo, Corteza cerebral
M4	Pulmón, Musculatura lisa	Corteza cerebral, Hipocampo, Núcleo estriado
M5	-	Sustancia negra, Área tegmental ventral, Hipocampo

La actitud pasiva y la inhibición de voluntad se podría relacionar con la acción de la escopolamina sobre el receptor M1. Este receptor se puede encontrar en la amígdala, la cual está implicada en la respuesta al miedo, el miedo condicionado, la atención, la toma de decisiones y las emociones. El efecto de la droga sobre este receptor provoca una alteración en las respuestas, lo que podría dar lugar a esta característica.

La amnesia se relaciona directamente con el hipocampo, el cual tiene un papel principal en la memoria. Como se puede observar en la tabla 2, todos los receptores muscarínicos están localizados a nivel central en el hipocampo, entre otros. La unión de la escopolamina con los receptores afecta al funcionamiento del hipocampo, dando lugar a una alteración de procesos cognitivos, en este caso, la memoria[7].

4. OTROS USOS

El uso más común es para prevenir y tratar mareos, náuseas, colitis y vómitos provocados por los distintos medios de locomoción. También se utiliza como analgésico local y en la enfermedad del Párkinson debido a su acción depresora en el sistema nervioso. Otro uso es como dilatador de pupilas en exámenes oculares gracias a su acción sobre el receptor M3[1].

5. CONCLUSIONES

Se ha podido observar cómo las características químicas de este compuesto dan lugar a una serie de acontecimientos en el organismo que llevan a un uso tanto clínico como a uno no deseado como es el delictivo. Su fácil obtención y sus propiedades farmacocinéticas permiten una administración sencilla, así como una rápida desaparición del organismo y un gran efecto sobre éste. Aunque este

compuesto pueda ser utilizado como fármaco y sea de gran utilidad, el peso que tiene como droga parece ser mucho mayor, lo que en mi opinión es la principal problemática.

REFERENCIAS

- [1] "¿Qué es y cómo actúa la Escopolamina, "Burundanga"? - Artículos - IntraMed." [Online]. Available: <https://www.intramed.net/contenido/ver.asp?contenido=86816>. [Accessed: 16-Dec-2019].
- [2] "FICHA TECNICA ESCOPOLAMINA B. BRAUN 0,5 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE." [Online]. Available: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64566/FichaTecnica_64566.html. [Accessed: 16-Dec-2019].
- [3] "Acetilcolina (neurotransmisor): funciones y características." [Online]. Available: <https://psicologiymente.com/neurociencias/acetilcolina>. [Accessed: 16-Dec-2019].
- [4] "Agonistas y antagonistas de receptores muscarínicos | Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical." [Online]. Available: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1468§ionid=93490794>. [Accessed: 16-Dec-2019].
- [5] "ESCOPOLAMINA EN VADEMECUM IQB." [Online]. Available: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e019.htm>. [Accessed: 16-Dec-2019].
- [6] S. A. Waldman, A. Terzic, and L. Anastasios, *Farmacología y terapéutica: principios para la práctica*. México: Manual Moderno, 2010.
- [7] C. F. de P. Universidad de Santo Tomás (Bogotá and A. Ardila, *Diversitas: perspectivas en psicología*, vol. 9, no. 2. Universidad Santo Tomás, Facultad de Psicología, 2013.



Fátima Lebrón Álvarez se encuentra cursando el tercer año en el grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide. Desde el 2015 al 2017 cursó Bachillerato de Ciencias de la Salud y optó a las Becas Europa en 2017. Actualmente es alumna interna en el departamento de

Fisiología Animal de la Universidad Pablo de Olavide.

Sofosbuvir y velpastavir, ¿un pulso ganado a los virus?

Tamara Martín García

Resumen— A lo largo del presente artículo se hablará de Eplclusa, un nuevo medicamento a base de sofosbuvir y velpatasvir que presenta una alta tasa de curación para los enfermos de hepatitis C. Por ello, se irán desglosando aspectos claves de la enfermedad, como su sintomatología y su origen viral, así como una breve descripción del modo de acción y características fundamentales del medicamento Eplclusa.

Palabras Claves— Hepatitis C, tratamiento, contraindicaciones, efectos secundarios, sofosbuvir, velpatasvir.



1. INTRODUCCIÓN

¿Sabías que más de 185 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el virus de la hepatitis C? De estos 185 millones, 350.000 mueren cada año, según estima la OMS (Organización mundial de la salud). Esto quiere decir que aproximadamente 40 personas mueren cada hora a causa de esta enfermedad de origen viral. Son cifras alarmantes, pues se sabe que la mayor parte de los enfermos desconoce su estado, y para cuando lo descubren, en muchas ocasiones no hay tratamiento, pues cabe resaltar que un tercio de las personas que tienen hepatitis crónica, acabarán desarrollando cirrosis o carcinoma hepatocelular [1].

Pero no todo está perdido, dado que a diferencia de otras enfermedades virales, la hepatitis C sí tiene cura.

No obstante, pese a todo lo comentado, no hay mejor remedio que la prevención y la detección precoz de los enfermos mediante análisis serológicos, sobre todo en poblaciones con riesgo de infección, como personal sanitario o personas que alguna vez en sus vidas han sido drogodependientes. Aunque una vez que se confirma el estado crónico de la enfermedad, se suelen realizar la prueba del ácido nucleico tras el análisis serológico positivo del VHC. [2]

2. CONOCIENDO AL VIRUS DE LA HEPATITIS C

2.1. ¿Qué es la hepatitis C?

La hepatitis C consiste en una infección grave del hígado causada por el virus de la hepatitis C (HVC), cuya principal vía de transmisión es la percutánea: inyección de drogas, transfusión de hemoderivados infectados, hemodiálisis, relaciones sexuales sin protección, trasplante de órganos o vía materna en el parto. Antes de la aparición de las pruebas anti-VHC, era responsable del 90-95% de las hepatitis postransfusionales. [2,3]

A pesar de que en la mayoría de los casos la enfermedad avanza silenciosamente hasta estados avanzados, algunos de los síntomas que se puede presentar son: dolor en el cuadrante superior derecho, ascitis (hinchazón abdominal

debido a líquido), heces pálidas, orina turbia, fiebre, picazón, ictericia, pérdida de apetito, incluso náuseas y vómitos. [3,4]

2.2. HCV, morfología y ciclo de vida

El virus de la hepatitis C pertenece a la familia *Flaviviridae*, del género *hepacivirus*, que se caracteriza por presentar como ácido nucleico una molécula RNA de cadena simple y polaridad positiva, con un tamaño de unos 9,6 kb.

En cuanto a estructura se refiere, el HVC (virus de la hepatitis C) presenta una serie de estructuras básicas características de la familia *Flaviviridae*, pues tiene una membrana lipídica (procedente de la célula hospedadora de la que se escindió) que expone unas glicoproteínas denominadas de la envuelta (E) que participan en la unión y entrada del virus. Gracias a estas proteínas de la envuelta, el virus puede reconocer receptores específicos del hepatocito y, mediante su internalización, liberar la nucleocápsida al citoplasma. Debido a la naturaleza de su ácido nucleico, una vez se ha dado la decapsidación, se produce la traducción de la ORF (fase abierta de lectura) en una única poliproteína de unos 3000 aminoácidos (aas), que será procesada por proteasas virales y celulares en las diferentes proteínas virales. Además de este proceso, tiene lugar la replicación del virus por parte de un complejo de replicación de origen viral, que permitirá obtener el número de copias del material genético suficiente para encapsidar los nuevos viriones y liberarlos de la célula infectada. [4, 5, 6,7]

De todas estas proteínas virales cabe destacar por su interés como diana farmacológica aquellas relacionadas directamente con la replicación viral: Las proteínas NS5A y NS5B.

NS5A es una metaloproteína de zinc fosforilada que tiene un papel importante en la replicación y regulación del virus. En su región N-terminal presenta una estructura en alfa hélice que le permite localizarse en las membranas perinucleares e intervenir en el ensamblaje del complejo de replicación. A pesar de todo lo que se conoce a cerca de este componente viral, aún queda mucho por descubrir, pues los mecanismos por los que NS5A es capaz de

regular la replicación viral no son conocidos, aunque sí bien se tiene constancia de que interactúan con diversas proteínas celulares, regulando la respuesta del hospedador.

NS5B es una ARN polimerasa dependiente de ARN, una proteína de membrana que presenta un dominio en alfa hélice necesario para la unión a la cara citosólica del retículo endoplasmático. Se trata por tanto de una proteína crucial para la replicación viral.

A pesar de todo lo comentado anteriormente, el HVC es más complejo de lo general y sencillo que pueda parecer, pues actualmente se conocen 11 genotipos diferentes del virus, debido a su gran capacidad para mutar, aunque los más comunes son los genotipos del 1 al 6. A su vez, dentro de estos genotipos, existen ciertas diferencias, que permiten clasificarlos en subtipos: a,b,c...etc, según se han ido descubriendo. Pese que no existen pruebas suficientes para determinar si el tipo de genotipo afecta o no al desarrollo de la enfermedad, se sabe que sí determina la efectividad del tratamiento, por lo que se añade un nivel más de complejidad en la tediosa batalla frente al virus, pues ciertos genotipos tienen una mayor tendencia a presentar resistencia frente a terapias convencionales a base de interferón. Debido a este problema, actualmente se está investigando mucho en la búsqueda de medicamentos más efectivos, y actualmente se ha aprobado ciertos nuevos fármacos como Epclusa con un futuro prometedor. [6,7]

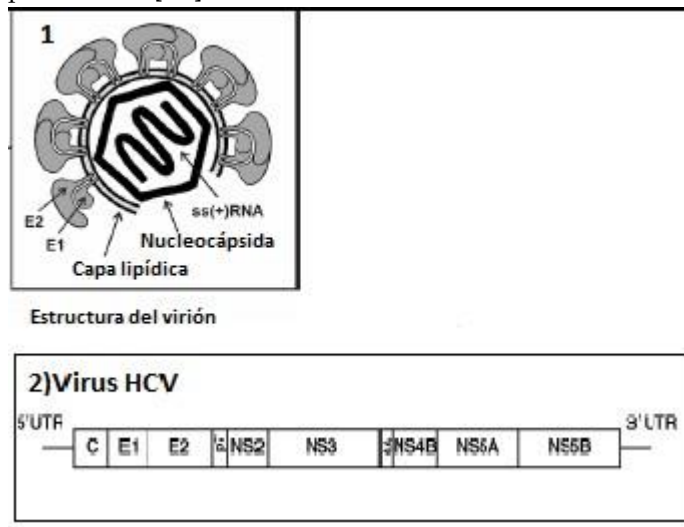


Imagen 1. Imágenes extraídas y modificadas de "HCV Genome and Life Cycle" [4]. En la figura 1 (arriba) se muestra la estructura del virus HCV, donde se puede ver las glicoproteínas de la envuelta E1 y E2, su bicapa lipídica, su genoma de ssRNA (+) y la nucleocápsida que lo envuelve. En la figura 2 (abajo) se muestra la estructura de la poliproteína que se obtiene por traducción del genoma de RNA, así como las distintas proteínas que se obtendrá de cada porción tras el procesamiento proteolítico correspondiente.

3. EPCLUSA COMO TRATAMIENTO PARA LA HEPATITIS C.

Epclusa se presenta como una alternativa alentadora para aquellos que presentan hepatitis C crónica, siendo la pri-

mera combinación farmacológica recomendada principalmente para el tratamiento de los genotipos 1-6 de hepatitis C, con o sin cirrosis. El modo de administración del fármaco es por vía oral, en forma de comprimidos.

Este medicamento consiste en un preparado a base de dos fármacos: Sofosbuvir y velpastavir, clasificados como antivirales de acción directa (más conocidos como DAA por sus siglas en inglés).

Epclusa sobrepasa las barreras de las alternativas anteriores a su aparición, puesto que su objetivo principal es la cura de la enfermedad, o al menos conseguir una respuesta virológica sostenida de hasta el 99%, tras 12 semanas de tratamiento [8].

Sin embargo, este tratamiento aún no está disponible para menores de 18 años.

Pero como cada persona es un mundo, en ciertos casos más complicados, se combina epclusa con ribavirina, nucleósido sintético análogo de la ribofuranosa, que inhibe la correcta replicación y provocando mutaciones en el genoma de RNA.[9]

3.1. Sofosbuvir

Sofosbuvir es un profármaco que actúa como análogo nucleotídico, empleado en el tratamiento de la hepatitis C por ser un potente inhibidor pangenotípico¹ de la polimerasa de ARN dependiente de ARN, NS5B. Como profármaco que es, para poder tener actividad farmacológica, es necesaria su metabolización intracelular. Esta metabolización es llevada a cabo por la Catepsina A (Cat A) y por la carboxil esterasa 1 (CES1) hasta dar lugar a la formación del trifosfato análogo de la uridina, más conocido como GS-461203. De esta forma, el metabolito activo de sofosbuvir puede ser incorporado al ARN del VHC por la NS5B, uniéndose a 2 moléculas de Mg²⁺ presentes en el sitio activo, interrumpiendo la formación de la nueva cadena de ARN, con las consecuencias catastróficas para el virus. [10]

Pero, ¿Es sofosbuvir un inhibidor de nuestra maquinaria celular? Lo cierto es que no, pues no es un inhibidor de las polimerasas de RNA y DNA de nuestras células.[11]

Cabe destacar además, que sofosbuvir tiene un tiempo de vida medio de 0,4 horas.

3.2. Velpatavir

Velpastavir, por otro lado, es un componente heteropentacíclico orgánico, un derivado de la L-valina, que actúa inhibiendo a NS5A, compitiendo con el RNA por la unión a dicha proteína.

Es bien sabido que velpatavir se une a la diana durante el proceso de replicación, cuando el sitio de unión al RNA está expuesto. [12]

3.3. Contraindicaciones

Como todos los medicamentos, existen una serie de pautas que hay que tener en cuenta a la hora de la administración del medicamento. Existen una serie de medicamentos con los que no se recomienda mezclar epclusa, ya sea porque alguno de los principios activos de epclusa afecten a otros medicamentos, como que otros medica-

mentos afecten a la biodisponibilidad de epclusa.

Por un lado, se sabe que velpatasvir disminuye su solubilidad a medida que aumenta el pH, por lo que para una eficacia óptima del medicamento es preciso no combinarse con antiácidos, que aumentan el pH gástrico, tales como hidróxido de aluminio o magnesio.

Así mismo, es bien conocido que sofosbuvir y velpatasvir son sustratos de los transportadores de fármacos gpP², por lo que inductores potentes de ellos, como la rifampicina, disminuyen las concentraciones de los fármacos, lo cual no es recomendable.

Sin embargo, los inhibidores de estos transportadores aumentan las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y velpatasvir, y su administración concomitante es aceptada, aunque es necesario consultar con el médico. Un ejemplo de inhibidor de gpP es tenofovir, un medicamento empleado en el tratamiento del VIH, que al tomarse conjuntamente con epclusa puede ocasionar efectos adversos relacionados con tenofovir. [10]

Inhibidor pangenotípico¹: Inhibe independientemente del genotipo del virus.

gpP²: transportador de tipo ABC localizados en el epitelio intestinal que tiene por función expulsar agentes xenobióticos como fármacos o toxinas.

3.3. Efectos secundarios

Aunque no es lo habitual, en ocasiones el empleo de epclusa puede provocar la aparición de sarpullido, irritabilidad, depresión e incluso falta de energía. [12]

4. CONCLUSIONES

En definitiva, Epclusa se presenta como la cura de la mayor parte de los enfermos con hepatitis C crónica, siendo una revolución en el campo de la medicina debido a la alta tasa de pacientes que presentan la enfermedad y que hasta ahora se ha cobrado la vida de miles de personas. Sin embargo, está al alcance de muy pocos debido a su elevado coste, sobre todo en países en vías de desarrollo, a pesar de que Gilead, una gran compañía biotecnológica distribuidora del medicamento, haya "adaptado" su precio a la situación económica del país en cuestión. Pese a ello, siguen siendo un precio inalcanzable para muchos.

Cuando este medicamento se abrió al mercado, su precio rondaba la descomunal cifra de 60.000 euros, por su aspecto tan innovador y prometedor. Afortunadamente, con el paso del tiempo este precio se ha reducido en un 75%-80%, y actualmente en España este medicamento cuesta entre unos 7.000 y 8.000€, precio no del todo accesible para la mayoría de afectados. [13] Por su parte, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, ha tomado cartas sobre el asunto, y se ha comprometido a sufragar los gastos de este tratamiento a aquellos pacientes que presente fibrosis en grado F2, F3 y F4, es decir, estadios tardíos de la enfermedad, lo que supone el tratamiento de 51.964 pacientes de un total de 95.524 diagnosticados. Esto quiere decir que 43.560 enfermos en estadios tempranos, casi la mitad, no podrán tener acceso al tratamiento de forma "gratuita". [14] ¿Esta medida resalta por tanto la equidad en la sanidad? Una medida que

deja sin acceso al tratamiento a casi el 50 % no puede considerarse equitativo. Actualmente, existen asociaciones de afectados por la hepatitis C que se constituyen como grupos de presión para conseguir tratamiento para todos los enfermos independientemente de su estado, y poder luchar por un futuro utópico en el que la hepatitis C no sea sinónimo de una vida destrozada.

REFERENCIAS

- [1] Web de la OMS. <https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/es/>
- [2] Lewis, S. Heintkemper, S.M. & Dirken, S., *Enfermería médicoquirúrgica. Valoración y cuidados de problemas clínicos. II*, pp.3099-3125, 2011.
- [3] Web de AASLD. <https://www.hcvguidelines.org>
- [4] Web de Medline. <https://medlineplus.gov/spanish/hepatitis.html>
- [5] Pawlotsky, J. HCV Genome and Life Cycle. 5-47
- [6] Shimakami, T. et al. Effect of Interaction between Hepatitis C Virus NS5A and NS5B on Hepatitis C Virus RNA Replication with the Hepatitis C Virus Replicon. 78, 2738-2748 (2004).
- [7] Li, H. & Lo, S. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. 7, 1377-1389 (2015).
- [8] Web de PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91885554>
- [9] Web de PuChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/37542>
- [10] Web de PuChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/45375808>
- [11] Técnica, F., Las, O. R. D. E. & Del, C. Anexo i ficha técnica o resumen de las características del producto 1. 1-44
- [12] Web de PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/67683363>
- [13] Web de PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/464205#section=Top>
- [14] Web de iSanidad. <http://isanidad.com/119937/dr-garcia-samaniego-para-la-eliminacion-de-la-hepatitis-c-hay-que-buscar-los-pacientes-que-tienen-la-enfermedad-y-no-lo-saben/>
- [15] Web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. <http://www.msbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3576>



Tamara Martín García estudiante de cuarto curso del grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide. Actualmente alumna interna en el área de microbiología en el Centro Andaluz de Biología del Desarrollo.

Oxaliplatino y cáncer colorrectal.

Ana M Ruiz Molina

Resumen—El oxaliplatino es un fármaco anticancerígeno usado en la actualidad para el tratamiento del cáncer colorrectal principalmente. Su uso junto con otros fármacos lo hace el candidato ideal a sustituir a otros compuestos relacionados con platino

Palabras Claves— Cáncer colorrectal, Diaminociclohexano, Fluorouracilo, Oxaliplatino, Platino.

1. INTRODUCCIÓN

El oxaliplatino es un fármaco usado en la actualidad para el tratamiento del cáncer colorrectal (en estadio III o metastásico) principalmente, siendo este la segunda causa de muerte por cáncer en España y en los países occidentales y la quinta a nivel mundial [1], [3].

El cáncer colorrectal ha pasado de ser el tercer cáncer más común en España al segundo en tan solo cinco años [4]. Entre las causas que explican este aumento se encuentran [1], [4]:

- Factores patológicos asociados. Tener otras clases de tumores, determinadas infecciones, enfermedad inflamatoria crónica intestinal, etc.
- Factores genéticos y formas hereditarias del cáncer de colon.
- Dieta. Consumir excesivas grasas animales y consumo insuficiente de fibra, calcio y vitaminas D.
- Aumento de la edad media de la población.

Afecta por igual a mujeres y hombres, aunque en hombres se da una mayor tendencia a la localización rectal. Suele aparecer en edad adulta avanzada, sobre los 60 años, sin embargo su incidencia aumenta a partir de los 40 y más notoriamente en los 50 [1].

Según el avance de la enfermedad encontramos varios estadios [5]:

- 0. La fase más precoz, afecta solo a la mucosa. Los ganglios linfáticos no están afectados y no hay metástasis.
- I. El cáncer empieza a extenderse a las capas más internas del colon o recto. Los ganglios linfáticos no están afectados y no hay metástasis.
- II. Se reproduce hasta las capas más externas del colon o recto. Los ganglios linfáticos no están afectados y no hay metástasis.
- III. Puede estar en las capas internas o en las externas, pero los ganglios linfáticos ya se ven afectados. No hay metástasis.
- IV. El cáncer puede estar a cualquier profundidad y afectar o no a los ganglios, pero hay metástasis.

En numerosas ocasiones el tratamiento con oxaliplatino se complementa con 5-fluorouracilo y ácido folínico (FOLFOX), teniendo la combinación efectos sinérgicos, lo cual mejora el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia del paciente [5].

2. EL OXALIPLATINO

2.1. La molécula

El oxaliplatino, cuyo nombre IUPAC es (1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamino; oxalato; platino(+2) cation [6], es un compuesto antineoplásico de nueva generación formado por un complejo de platino II, bajo la forma de oxalato y que se coordina con dos grupos amino que pertenecen a un ligando transportador de trans-1,2-diaminociclohexano (DACH) [1].

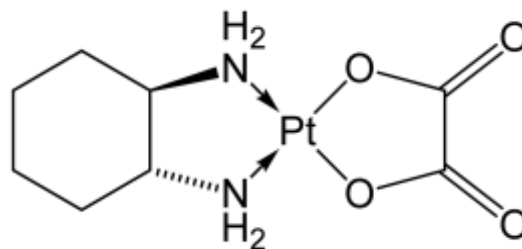


Figura 1. Molécula de oxaliplatino [7].

2.2. Tratamiento

Se administra en soluciones inyectables por perfusión, es decir, lentamente, y por vía intravenosa y siempre antes que el 5-fluorouracilo [3].

2.3 Efectos secundarios.

Los efectos secundarios del tratamiento FOLFOX más comunes se producen principalmente por el oxaliplatino y el 5-fluorouracilo. Al ser un agente antitumoral de índice terapéutico bajo afecta no solo a las células cancerígenas, sino también a aquellas sanas que posean altos índices mitóticos. Así, los efectos secundarios recaen principalmente en la producción de toxicidad gastrointestinal, hematológica y neurológica [3], [4].

2.3. Mecanismo de acción

Principalmente el oxaliplatino provoca lesiones primarias en el DNA celular formando enlaces DNA-platino que dan lugar a enlaces intracatenarios (*instrand crosslinks*), intercatenarios (*interstrand crosslinks*) y cross-links de DNA, dando lugar a uniones covalentes entre ciertas bases de la secuencia de DNA y el complejo activo platinado. Esto da lugar a lesiones en las hebras e inhibe la replicación y transcripción. El grado de toxicidad del oxalipla-

tino va relacionado con la unión al DNA. Las lesiones citotóxicas tienen lugar principalmente por uniones intracatenarias de 2 guaninas próximas o adyacentes. Otras lesiones derivan de enlaces intracatenarios entre 2 bases guanina-adenina adyacentes y enlaces entre guaninas de hebras opuestas.

Al inhibirse la replicación y la transcripción se activan vías de transducción de señales que dan lugar a la apoptosis, provocando la muerte celular.

El oxaliplatino posee un mecanismo de acción similar con el del cisplatino (CDDP), sin embargo, su citotoxicidad difiere. Es capaz de formar menos enlaces que el CDDP pero la toxicidad es similar con este. Las uniones generadas se producen mucho más rápido (15 minutos para el oxaliplatino frente a 2 horas para el CDDP). Se cree que este aumento de la citotoxicidad se debe a diversos factores como son el mayor volumen e hidrofobicidad de los enlaces DACH/Platino, el ángulo en la unión DACH/DNA que es distinto a uniones de DNA con otros compuestos platinados y la mayor probabilidad de impedimento estérico y de distorsión del DNA. Además, diversos estudios cristalográficos indican que el impedimento estérico provocado por el DACH impide el reconocimiento y unión de proteínas de complejos de reparación de los desajustes (*mismatch repair proteins*) [4], [8].



Ana Mª Ruiz Molina. Estudiante de 3º de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).

3. CONCLUSIONES

A pesar de que el oxaliplatino ha mejorado enormemente el tratamiento del cáncer con compuestos platinados, el hecho de que aún no sea específico y pueda atacar tanto a células enfermas como sanas es aún una gran desventaja que empeora la calidad de vida del paciente y puede llegar incluso a incapacitarlo. Así, es importante seguir trabajando en el modo de dar una citotoxicidad más específica a este medicamento.

REFERENCIAS

- [1] S. Synthelabo, "ELOXATIN® (Sanofi Synthelabo)," no. L.
- [2] T. J. Iveson et al., "3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial," *Lancet Oncol.*, vol. 19, no. 4, pp. 562-578, 2018.
- [3] A. . Fallis, "Ficha técnica oxaliplatino," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 53, no. 9, pp. 1689-1699, 2013.
- [4] T. Fin, "TRANSCRIPTOMA LEUCOCITARIO Y TOXICIDAD HEMATOLÓGICA Y HEPÁTICA EN PACIENTES Trabajo Fin de Grado en Medicina," 2019.
- [5] F. Balaguer, V. Piñol, and A. Castells, "Cáncer colorrectal," pp. 617-626.
- [6] "Oxaliplatin," p. 2019, 2019.
- [7] "Oxaliplatin-2D-skeletal."
- [8] C. P. Castillo, A. Abad, E. Codirector, M. Taron, R. Tutor, and R. R. Costa, "Universidad Autónoma de Barcelona Facultad de Medicina Departamento de Medicina Actividad in vitro de Oxaliplatino asociado a otros fármacos y demostración de la reversión de la."

Microbial Fuel Cells

Monica Echevarría Luengo, Francisco Javier Fernández Prieto & Valentín Ángel Limón Sarabia

Abstract— The association of bacterial metabolism and an electric cell device form a microbial fuel cell. This can be theoretically used as a clean source of energy. The point is to identify the appropriate conditions for the cell to obtain the higher electric potential, in our case the pH and the temperature. Here we present a practical example of a microbial fuel cell.

Key Words— Bacteria, cell, efficiency, fuel, pH.

1. INTRODUCTION

Due to the constantly growing population and our current way of living, the production of high amounts of energy has become essential. Until now, many of the energy sources used are non-renewable such as oil and its derivatives, which have been widely used. The combustion of these substances releases many pollutants as well as gases which contribute to the process of global warming and greenhouse effect.

In order to minimize the negative impact of our energy needs, alternative ways of production have arisen.

The usage of bacteria for biomedical purposes and biological research is broadly recognized. However, not many people are aware of the potential of these microorganisms regarding the production of electrical energy.

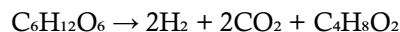
Microbial fuel cells (MFC) are devices in which bacteria degrade organic matter turning its chemical energy into electrical. Because of this, many researchers are focused on how to increase the efficiency, as the main reason why they are not being used is because of the low energy production.

2. MICROBIAL FUEL CELL STRUCTURE.

Microbial fuel cells are usually divided in dual-chambered and single-chambered. the former is composed by an anode and a cathode located in different compartments, often separated by a cation exchange membrane (CEM). This membrane plays an essential role since it allows the passage of protons from the anode to the cathode, so that the circuit is closed. Besides, it blocks the diffusion of oxygen from the cathode to the anode, preventing reduction reactions from taking place in the anode [1][2].

The membrane should be specifically chosen depending on the purpose. There are some fuel cells that do not use them, making the design cheaper, but also less efficient since side reactions can take place [3].

In the anode compartment buffers are used to maintain pH up to an optimum level at which the bacteria is not affected. In addition, the solution of this chamber should be kept at anaerobic conditions.[4] Nonetheless, there should be enough electron acceptors so that the bacteria can carry out the complete oxidation of glucose. In the case of the absence of electron acceptors, fermentation processes happen, leading to the reduction of the number of protons released as showed [5]:



Some bacteria are able to transfer the electrons directly to the electrode through membrane proteins such as cytochrome c and protein structures called pili. These types of bacteria form a biofilm on the surface of the electrode, which makes the electron transfer possible. Some others, do not have these mechanisms, so they need mediators that transport the electrons from the bacteria to anode. These mediators can be either endogenous or exogenous. In any of those cases, they need to be able to cross the plasma membrane without damaging the microorganism. The redox potential of the molecule should be near to the one of the reductive metabolites to ensure the electrons transfer [6][7].

The cathode is the compartment in which the reduction reaction takes place. The electrons travel from the anode to the cathode through an external circuit, while the protons pass through the CEM. As the electron acceptor, oxygen is usually used, even though many other molecules can be utilized. In order to increment the concentration of oxygen in the compartment, it is possible to use some algae or simply by aeration. The efficiency of the process can be improved by the selection of certain electrodes, which can be made of many different materials [1].

A single chambered- microbial fuel cell is a variant of the double-chambered ones. Their main feature is the lack of the cathode compartment, which makes it easier to take them for industrial use at large scale. An air cathode is used while the usage of the membrane is not always needed [1][2][8].

3. THE EXPERIMENT.

The experiment selected involves a double chamber with a Cation Exchange Membrane (CEM), allowing just the passage of the protons.

In the cathode, the reducing reaction will take place and oxygen will be reduced to water, using the protons produced by the bacteria due to its metabolism, to oxidize the electron transporter.

The assumptions are:

- Bacteria degrades glucose, is neutrophilic (microorganisms that live at around pH=7) and mesophilic (microorganisms that live at around 20-45°C).
- There is no electron mediator.
- There is no energy waste in form of heat when electrons pass through the wire.
- The efficiency is 100%.
- All species have a constant concentration.

The scheme of the selected fuel cell is the following:

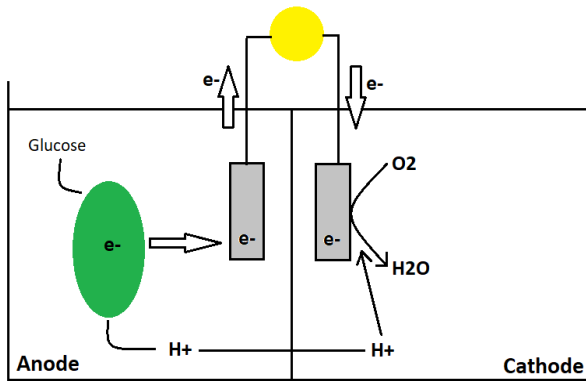
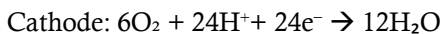


Fig.1. Representative scheme of MFC

Reactions taking place with an electric potential of -0.42V and 0.82V, respectively:



With that data, the potential difference can be calculated:

$$\Delta V^{\circ} = V(\text{cathode}) - V(\text{anode}) \quad (1)$$

$$\Delta V^{\circ} = 1,24 \text{ V}$$

3.1. Gibb's Free Energy, Work and Electric Potential Difference.

In the first place, it is possible to see if the process is thermodynamically favourable from the information given by the Gibb's free energy (ΔG).

$$\Delta G^{\circ} = -nF\Delta V \quad (2)$$

F (Faraday constant) = 96500 C/mol; n = 24 electrons

$$\Delta G^{\circ} = -2872 \text{ kJ/mol}$$

By looking at the result, that is negative, it can be stated that the process is thermodynamically favourable.

The Gibb's free energy is defined as the maximum amount of useful work that can be extracted from a system.

$$W = 2872 \text{ kJ/mol}$$

3.2. Electric Potential depending on the pH.

The voltage difference at different values of pH in the cathode can be calculated (pH in the anode kept at a value of 7, neutral) to see if we can increase the energy obtained:

$$\Delta V = \Delta V^{\circ} - \frac{RT}{nF} \ln \frac{aH^+(\text{cathode})}{aH^+(\text{anode})} \quad (3)$$

TABLE 1
VOLTAGE AT DIFFERENT PH

Anode pH	Cathode pH	Voltage (V)
7	1	1,22
7	8	1,24
7	13	1,288

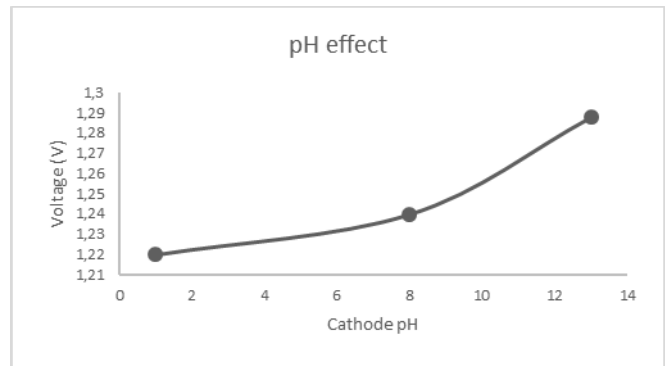


Fig.2. pH effect in the voltage of MFC

The bigger the value of ΔV , the bigger $|\Delta G|$ is, according to equation (2). As pH increases in the cathode, proton concentration decreases. As a result, a concentration gradient between the two chambers arises driving protons from the anode to the cathode favouring oxygen reduction.

3.3. Electric Potential depending on the Temperature.

Finally, as the voltage difference is related to temperature according to equation (3), it is possible to determine the effect of temperature:

TABLE 2
VOLTAGE AT DIFFERENT TEMPERATURE

Temperature	Voltage
20°C	1,2545
25°C	1,2548
37°C	1,2554

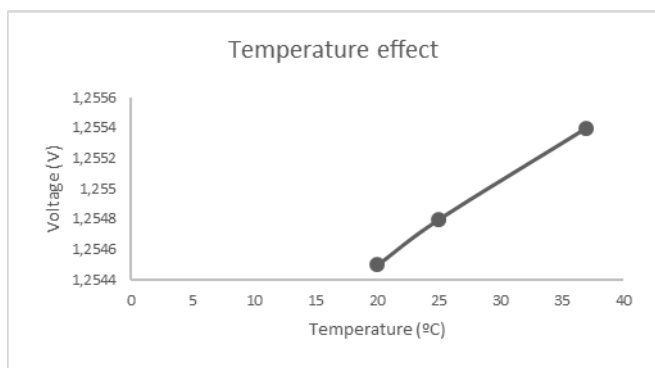


Fig.3. Temperature effect in the voltage of MFC

The higher the temperature, the bigger the voltage. Therefore, by increasing the temperature this fuel cell would produce more electrical energy. However, it is necessary to find a bacterium able to survive at the chosen temperatures since their metabolic efficiency depends directly on temperature as these reactions are catalysed by enzymes.

3.4. Substrate effect.

Depending on the bacteria used in the MFC, different substrates should be added. Some of them can use just a certain organic compound while other can use a wide variety of them.

The complete oxidation of glucose, which is the substrate used in this case, provides 24 protons and electrons. Other molecules when degraded, might release more.

On the contrary to what it might be expected to happen, there is no linear relation between the concentration of the substrate and the energy produced, as shown in Figure 2. As it can be seen, the increase in glucose concentration makes energy increase but only up to a point, that is when bacteria are saturated.

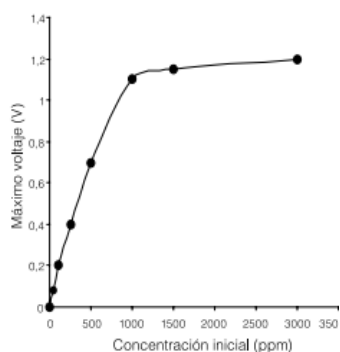


Fig.4. Alzate-Gaviria, Fuentes-Albarrán, C.M. Álvarez-Gallegos and Sebastian [9] made graphic showing a no linear relation between glucose concentration and voltage.

4. CONCLUSIONS AND BIOTECHNOLOGICAL APPLICATIONS

This research makes it clear that the modification of some parameters like temperature and pH affects the efficiency of MFC.

By looking at the results, it is plausible to conclude that Biotechnology has a direct application in improving these devices by using genetic engineering. Bacteria can be modified so they can degrade other compounds that, when oxidized release more electrons and protons. New features to the bacteria can be implemented so as to facilitate the electron transfer directly to the electrode without the need of a mediator or even the resistance of the microorganisms to higher temperatures and different pH conditions.

Nowadays, scientists are not sure about the extent to which MFC will have an impact on our lives due to some difficulties such as its high cost and the fact that they are difficult to maximize. Yet, they seem to have a great potential to become a new form of clean energy as long as the process of production of the different substrates required are also sustainable.

Additionally, not only could microbial fuel cells be used to generate electrical energy, but they can also be utilized to purify wastewater meanwhile [10].

ACKNOWLEDGEMENTS

We are really grateful for the knowledge that Juan Antonio Anta Montalvo has taught to us, as well as the corrections he made so as to improve the scientific view of the topic and the article presentation.

REFERENCES

- [1] Azuma, M., & Ojima, Y. Catalyst Development of Microbial Fuel Cells for Renewable-Energy Production. *InTechOpen*. Published in "Current topic in biochemical engineering". 2018. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.81442>
- [2] Karmakar, S., Kundu, K., & Kundu, S. Design and development of microbial fuel cells. *Applications of Microbial Biotechnology*, 1029-1034, 2010.
- [3] Gajda, I., Greenman, J., & Ieropoulos, I. A. Recent advancements in real-world microbial fuel cell applications. *Current Opinion in Electrochemistry*. Elsevier B.V. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2018.09.006>

[4] Mohan, Y., Manoj Muthu Kumar, S., & Das, D. Electricity generation using microbial fuel cells. *International Journal of Hydrogen Energy*, 33(1), 423–426. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2007.07.027>

[5] Thauer, R. K., Jungermann, K., & Decker, K. Energy conservation in chemotrophic anaerobic bacteria. *Bacteriological Reviews*, 41(1), 100–180, 1977. <https://doi.org/10.1128/membr.41.1.100-180.1977>

[6] Revelo, D. M., Hurtado, N. H., & Ruiz, J. O. Celdas de combustible microbianas (CCMs): Un reto para la remoción de materia orgánica y la generación de energía eléctrica. *Información Tecnológica*, 24(6), 17–28, 2013. <https://doi.org/10.4067/S0718-07642013000600004>

[7] Shukla, A. K., Suresh, P., Berchmans, S., & Rajendran, A. Biological fuel cells and their applications. *Current Science*, 87(4), 455-468, 2004.

[8] Garba, N. A., Sa'adu, L., & Balarabe, M. D. An Overview of the Substrates used in Microbial Fuel Cells. *Greener Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 4(2), 007–026, 2017. <https://doi.org/10.15580/gjbb.2017.2.051517061>

[9] Alzate-Gaviria, L., Fuentes-Albarrán, C., Álvarez-Gallegos, A., & Sebastián, P. J. Generación de electricidad a partir de una celda de combustible microbiana tipo PEM. *Interciencia*, 33(7), 503-509, 2008.

[10] Ramírez, F. M., Fernández, F. J. H., de los Ríos, A. P., Addi, H., Lozano, L. J., & Godínez, C. Aplicación de la tecnología de Pilas de Combustible Microbianas en depuración de aguas de origen urbano e industrial con producción simultánea de energía eléctrica. *Anuario de Jóvenes Investigadores*, (7), 36-38, 2014.



Mónica Echevarría Luengo. Currently, she is studying Biotechnology in Universidad Pablo de Olavide, Seville.



Francisco Javier Fernández Prieto. Currently, he is studying Biotechnology in Universidad Pablo de Olavide, Seville.



Valentín Ángel Limón Sarabia got the certificate of Clinical and Biomedical Laboratory Technician by IES Alixar in 2017. Currently, he is studying Biotechnology in Universidad Pablo de Olavide, Seville.

Inmunología *in silico*: diseño e implementación

Daniel León-Periñán

Resumen—Los métodos basados en *Machine Learning* se presentan como los más prometedores en diversos campos, como la inmunología, para solucionar problemas que hasta ahora dependen de pasos de modelización complejos. Una de las áreas a explorar es el diseño, fabricación y seguimiento de vacunas, partiendo de fuentes de datos biológicos a gran escala.

Palabras Clave—*Big Data*, Diseño Racional, Inmunología, Minado de Datos, Redes Neuronales.

1. INTRODUCCIÓN

Gobernada por la ley de Moore, el incremento de la capacidad computacional de los equipos informáticos a cualquier escala, desde los *wearables* a las estaciones de trabajo, ha permitido en los últimos tiempos un cambio en los paradigmas de modelización, reforzándose en la ciencia de datos: propuesta como uno de los trabajos del futuro, ya empieza a mostrar los primeros frutos en áreas completamente diversas, desde la planificación de producción de energía en función de los datos históricos de consumo [1], como en las transacciones bursátiles automatizadas [2], pasando por algoritmos que permiten el reconocimiento y diagnóstico de cáncer a partir de mamografías [3]. En la biomedicina aplicada y básica, la *inmunoinformática* o inmunología *in silico* se establece en los últimos años como un marco conceptual y de herramientas utilizadas por empresas farmacéuticas y laboratorios independientes para la creación de nuevas vacunas o de nuevos tratamientos anticáncer [4, 5]. Los algoritmos tradicionales, como el de alineamiento de secuencias, parten de formulaciones matemáticas o algorítmicas muy específicas, requiriendo un ajuste paramétrico manual, tras una fase de ensayo-error a decidir por el investigador [6]. Recientemente, la *inmunoinformática* y la biología en general se han sumado al aprovechamiento de la ciencia de datos, sobre todo en el ámbito del *Machine Learning* (ML) y, en particular, de las redes neuronales (*Neural Networks*, NNs) [7]. A nivel conceptual, destaca por su versatilidad el sistema que, aportado un conjunto de datos de entrenamiento pueda ofrecer, ante nuevos datos de entrada, una respuesta con un grado de confianza predecible [8]. En las NNs, el modelo se compone de nodos o neuronas distribuidas en distintas capas – de entrada, ocultas y de salida –, de forma que el flujo de información entre cada una de ellas se construya a partir de dichos datos

de entrenamiento en un proceso llamado aprendizaje, que busca la minimización de una función de pérdida, como

$$L(\hat{y}, y) = \sum_{t=1}^{T_y} L(\hat{y}^{<y>}, y^{<y>})$$

Tomando como ejemplo Redes Neuronales Recurrentes (*Recurrent Neural Networks* o RNN) [9], matemáticamente, las entradas y salidas vienen representadas como vectores a y b , conteniendo las capas ocultas h , las matrices de peso W y la función de activación σ

$$\sigma = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

Quedando el modelo completo definido por los elementos anteriores, como

$$h_t = \sigma(W^{hh}h_{t-1} + W^{hx}x_t)$$
$$y_t = \text{softmax}(W_x h_t)$$

Teorema 1. *Cualquier sistema no lineal puede ser aproximado con cualquier precisión a una red neuronal recurrente (RNN), sin restricciones en el espacio de estados, si la red tiene su cientes unidades sigmoideas ocultas.*

Asimismo, la topología de la red podrá ser diferente en función de la aplicación, destacando las *many-to-many* en el caso de los modelos de traducción o *many-to-one* en las redes de detección de objeto binarias [10]. Enfocado al diseño de vacunas, el ML pretende resolver problemas de resolución compleja como el mapeo y predicción de epítomos respecto a identificación de secuencias de interés contra patógenos, la predicción del comportamiento del sistema inmune en distintas condiciones de entrada, el establecimiento de condiciones óptimas de cultivo para la producción de anticuerpos *in vitro* y a escala industrial, y la extracción de datos epidemiológicos para la correlación entre el funcionamiento de determinados diseños previos. En los próximos apartados, se propone una revisión más detallada de cada uno de los puntos anteriores, como posible ruta de trabajo desde la búsqueda y diseño

de dianas y moléculas con características interesantes a nivel inmunológico, hasta la planificación de la producción y el seguimiento del tratamiento generado, aprovechando tecnologías ampliamente reconocidas y desarrolladas actualmente.

2. PRODUCCIÓN DE VACUNAS, PROPUESTA *in silico*

2.1. Búsqueda y diseño de dianas inmunológicas, epítomos y anticuerpos *in silico*

Uno de los factores limitantes en la fase de búsqueda y diseño de moléculas, como péptidos orientados a la producción de vacunas, es la caracterización de antígenos con suficiente capacidad de generar memoria inmunológica y un buen título de anticuerpos neutralizantes [11]. Con el foco en el estudio de vacunas para virus como el HIV-1, y partiendo del conocimiento de componentes como la proteína ENV, se han presentado aproximaciones preliminares como la de Yang *y col.* para la producción de una vacuna de DNA, fundada en la implementación de estructuras primarias de esa familia de proteínas como información de entrada, y valores de neutralización para anticuerpos particulares como información de salida, de forma que en la etapa de entrenamiento se establezcan los parámetros de las capas ocultas óptimos que permitan la clasificación de nueva información de entrada [12, 13]. Por otra parte, existen estudios enfocados en el diseño de candidatos a vacunas de subunidad íntegramente *in silico*, como las propuestas para *Helicobacter pylori*. Una de las principales preocupaciones derivadas de la presencia de ésta bacteria en el organismo reside en la posible generación de cáncer gástrico por parte de la proteína VacA, en concreto la forma activa VacA19. *H. pylori* desencadena una respuesta inmune innata que depende de la activación de rutas que derivan en respuesta in amoratoria, gracias a la intervención de receptores de tipo Toll, como TLR2, TLR4 o TLR9 [14]. Pese a ello, no existe actualmente una vacuna eficaz contra esta bacteria [15]. Khan *y col.* proponen la creación de una vacuna de subunidad con múltiples epítomos para células T y B, diseñados a partir de la predicción de antígenos del proteoma de *H. pylori*, llevando a un candidato a vacuna de subunidad con un buen perfil de estabilidad termodinámica en la unión con receptores como TLR2 y TLR4, modelizado para verificar la expresión y reacción inmune provocada por la misma [16]. Desde la perspectiva de la aceleración y optimización en la fase de humanización anticuerpos, es igualmente crítico no tener que depender en exclusiva de modelos tradicionales *in vitro* o *in vivo*. Como paso crucial en este aspecto, se requiere una modelización estructural que, actualmente, se realiza a partir de información de experimentos de difracción de rayos X o de resonancia magnética nuclear, en un flujo de trabajo que implica el posterior alineamiento de secuencias, generando

plantillas susceptibles de ser optimizadas por evolución artificial, y realizando ensamblaje de cuerpo rígido o coincidencia de segmentos [17, 18]. Uno de los cuellos de botella de esta metodología reside en la necesidad de trabajar con plantillas en lugar de con las secuencias objetivo, en el propio proceso de elección de las mismas y en la habilidad con las metodologías de *docking* molecular. De nuevo, las aproximaciones basadas en ML representan un avance al fundar la generación del modelo en la información, y no al contrario. Como ejemplos para la humanización de anticuerpos, se han desarrollado modelos de NNs capaces de predecir el ángulo de empaquetamiento de dominios VH y VL a partir de secuencias, de forma que pueda concluirse una topografía correcta de los sitios de unión a antígeno, o modelos basados en técnicas de *Random Forest*, entrenados para predicción de estructuras H3 a partir de datos de secuencia, estructura canónica y similitud BLOSUM40, entre otras [19, 20].

Es posible conocer cómo el sistema inmune responderá ante epítomos analizando la interacción que tengan con las células B. Los métodos de aprendizaje automatizado ya han superado a otros protocolos monoparamétricos, como el análisis de correlación entre localización de epítomos y propiedades fisicoquímicas (exhibibilidad o polaridad, entre otros), dando unos resultados poco generalizables y a menudo imprecisos [21, 22]. Uno de los métodos de caracterización de epítomos de células B es ABCpred [23]: inicialmente, se propuso comparar el rendimiento de una red *feed-forward* (FNN) y una RNN, entrenadas con un conjunto dividido en muestras positivas, o verdaderos epítomos, y muestras negativas, obtenidas de la base de datos Bcipep [24]. Se obtuvo la mayor precisión – del 65.93% – con el método de RNN, al comprobar con un conjunto de datos de verificación. Consiste, así, en una ventaja en términos de coste y tiempo frente a los métodos experimentales de caracterización de epítomos y *ligandomas*, como el mapeo por espectrometría de masas. Igualmente importante es la predicción de la afinidad de péptidos por los MHC de clase I y II, en cuanto a su inmunogenicidad y a las regiones de proteínas de estudio que pudieran ser susceptibles de ser reconocidas por linfocitos B: es posible utilizar conjuntos de datos como los de Andreatta *y col.* o el de Kringelum *y col.*, englobados en colecciones manualmente revisadas y apoyadas en epítomos caracterizados experimentalmente, como la *Immune Epitope Database* (IEDB) [25, 26], que ofrece a su vez herramientas para la predicción y el análisis de epítomos inmunes como LYRA o SCEptRe [27, 28]. Uno de los métodos basados en redes neuronales es el NetMHC [29], capaz de analizar interacciones no lineales entre residuos, utilizando una aproximación – comb-I – basada en una red con codificación de información por Blosum50, y otra – comb-II – en la que se combina conjuntamente con un modelo oculto

de Markov (HMM), comparando su rendimiento por el coeficiente de correlación de Pearson en el *test set*: midiendo la afinidad de más de 500 péptidos del conjunto de datos de Buus [30], se llegó a un máximo valor de 0.912 ± 0.009 para Comb-II en el conjunto de afinidad cualquiera, o de 0.420 ± 0.080 para un valor de constante de afinidad de 50 nM, suponiendo una mejora frente a métodos tradicionales como el de HMM sin redes neuronales, que alcanza valores de 0.804 ± 0.014 y 0.142 ± 0.096 para el mismo conjunto de datos, respectivamente. Como demostración del potencial, se realizó una predicción de posibles epítomos del virus de la hepatitis C para células, a partir del genoma del mismo. Con el método comb-II, y habiendo obtenido previamente posibles péptidos de pequeño tamaño como *nonámeros*, se pudieron identificar 54 péptidos con una afinidad alta, con un valor de constante de afinidad inferior a 50 nM, que corresponden en su mayor parte a la porción C-terminal del dominio estructural E2, y al dominio no estructural NS2 [29, 31].

2.2. Modelización de las estrategias de producción

La producción de anticuerpos monoclonales (mAbs) se ha fundado en la tecnología del hibridoma. La mejora de las condiciones de cultivo de estas líneas es uno de los principales intereses a nivel industrial, al suponer una posible mejora en la productividad, en la calidad del producto, en los costes o en la bioseguridad del proceso. Optimizaciones actualmente aplicadas como el crecimiento a concentraciones determinadas de glutamina o asparragina en células CHO [32], o el mantenimiento de condiciones de hipotermia han supuesto la optimización de la viabilidad de los cultivos de hibridoma [33]. Las redes neuronales, por fundarse en principios de optimización de funciones no lineales, podrán predecir los valores que permitan la maximización de la producción de mAb en este tipo de cultivos, a efectos de tiempo de incubación, temperatura y concentración de FBS en medios DMEM y RPMI 1640, como describe Bashokouh *y col.* [34]: partiendo del conocimiento que representa la incubación a 33 °C durante 3 días y con 12.5% de FBS en DMEM, y de 33 °C y 11% de FBS durante 4 días para RPMI, se podrán alcanzar valores óptimos de producción de mAb. Análogamente, se construyó un conjunto de datos por aproximación combinatoria, variando alternativamente entre valores máximos y mínimos las temperaturas – entre 33 y 37 °C, a elegir –, concentraciones de FBS – entre 5 y 10%, valores discretos – y tiempos de incubación – entre 1 y 6 días, valores discretos –. Como resultado, se obtuvo una cantidad de datos finales de producción a nivel experimental, divididos en un conjunto de datos de entrenamiento y otro de comprobación para

los medios DMEM y RPMI, por separado. Tomando los valores de *RMSE* y R^2 como indicadores de calidad y de optimización de la topología, tratando de minimizar el *MSE*, se modelizó empleando cuatro algoritmos de aprendizaje distintos, como retropropagación incremental (IBP), retropropagación por lotes (BBP), propagación rápida (QP), un algoritmo genético (GA) y una aproximación de Levenberg-Marquardt (LM), con distintos ajustes respecto al número de neuronas en las capas ocultas y con una tasa de aprendizaje ajustada a 0.01. Finalmente, el modelo de más calidad resultó ser el de retropropagación incremental, con un R^2 de 0.989 y 0.987 para los medios DMEM y RPMI, respectivamente, mejorando sustancialmente el segundo mejor modelo, el de Levenberg-Marquardt, con valores de 0.904 y 0.901. Cabe destacar que el IBP, basado en regla de aprendizaje con modificación de los pesos y adaptación estructural, ya es conocido por el rendimiento demostrado para el tratamiento de secuencias, como la predicción de promotores en secuencias de DNA [35]. Más allá de las condiciones *upstream* que se han optimizado empleando este tipo de modelos, será posible la predicción de las condiciones *downstream*, como la mejora de la separación y purificación, en cuanto a la eficiencia de la extracción. De esta forma, Prabhu *y col.* proponen la mejora del rendimiento de extracción micelar de papaína utilizando un sistema mixto [36]; tomando como óptimos los valores de pH y concentración de los distintos compuestos en las fases, obtenidos de un modelo de red neuronal ligada a algoritmo genético, se consiguió llegar de un óptimo inicial del 88 a un 90.52% de eficiencia de extracción. El interés de este tipo de topología radica en la capacidad mejorada que estas presentan para los métodos de búsqueda locales, requiriendo una menor cantidad de datos de entrenamiento, al automatizar la selección de los mejores parámetros de la red neuronal introduciendo el algoritmo genético; como componente para la optimización iterativa y bioinspirada, se conseguirá alcanzar una mejor configuración de los hiperparámetros, que de lo contrario deben ser configurados previamente a la etapa de entrenamiento del modelo, como ocurre con la tasa de aprendizaje [37].

2.3. Seguimiento epidemiológico del diseño comercialmente disponible

El mismo origen de Internet y las redes sociales ha sido uno de los principales impulsores del cambio de mentalidad y paradigma que conlleva la era del *big data* [38]. Aprovechando la información personal que, de forma voluntaria, los usuarios de plataformas como *Twitter* publican minuto a minuto sobre aspectos diversos de su vida personal, incluyendo a veces su estado de salud, estudios como el de Wang *y col.*

proponen un sistema de cruzado de información no formal, de *Twitter* e información formal, del Sistema de Reporte de Efectos Adversos (VAERS), construyendo un método clasificatorio que implica el etiquetado y cribado de información reiterada de usuarios que pudieran representar un sesgo, que por último se somete a un método de clasificación combinatoria cuyo objetivo es la detección de efectos adversos (AEs) de vacunas [39, 40]. Enfocándose en la vacuna de la gripe, consiguieron clasificar efectos adversos a partir de palabras clave, como *headache* (dolor de cabeza), *coughing* (tos), *neck* (asociado a dolor de cuello). Además de los métodos para clasificar AEs, otros métodos como el de *Du y col.* proponen el análisis de la opinión pública sobre la vacuna del HPV, de forma que pueda ser entendido desde un punto de vista sociológico el motivo de la baja cobertura de vacunación en ciertas regiones, permitiendo el diseño de contingencia desde las instituciones encargadas de la salud pública. En su caso, anotaron más de 6 000 *tweets*, pasados por un método de *Support Vector Machine* y una clasificación jerárquica. Se consiguió catalogar la información en 10 categorías, positivas y negativas, como en lo referente a seguridad, eficacia y coste [41].

3. CONCLUSIONES

Los modelos de aprendizaje automático tienen la capacidad de aprovechar la gran cantidad de información disponible actualmente a nivel de secuencias genéticas, proteomas, perfiles de expresión, rendimientos de producción, parámetros físicoquímicos y comportamiento social registrados como mensajes en las redes, entre otros, de forma que puedan ser integrados para optimizar, predecir y generar información completamente nueva. Se presentan con un gran potencial en el campo de diseño de fármacos y, en concreto, de vacunas y terapias dirigidas a modular el sistema inmune, existiendo ya casos de éxito como la creación *in silico* de una potencial vacuna contra *H. pylori*, basada en un epítipo HTL, la capacidad de predecir la actividad del sistema inmune a través de los datos de afinidad a los MHC de distintos péptidos, la detección de efectos adversos utilizando información de redes sociales como *Twitter*, y la optimización de condiciones de producción respecto a temperatura o tiempo de cultivo para la producción de mAb. El mayor potencial de este conjunto de tecnologías, de cara al futuro próximo, será la capacidad de aportar un enfoque sistemático, automatizado y exhibible a la medicina personalizada, pudiendo llegarse al nivel individual en cuanto a cómo llevar a cabo la modulación del sistema inmune, a través de anticuerpos o vacunas y en función de las condiciones de administración, con la consiguiente mejora en el estado de salud y la calidad de vida.

REFERENCIAS

- [1] Fumiya Watanabe y col. Day-ahead Strategic Marketing of Energy Prosumption: A Machine Learning Approach Based on Neural Networks . En: *2019 18th European Control Conference (ECC)*. IEEE, jun. de 2019.
- [2] Edgar P. Torres P. y col. Stock Market Data Prediction Using Machine Learning Techniques . En: *Advances in Intelligent Systems and Computing*. Springer International Publishing, 2019, págs. 539-547.
- [3] Li Shen y col. Deep Learning to Improve Breast Cancer Detection on Screening Mammography . En: *Scientific Reports* 9.1 (ago. de 2019).
- [4] Jonathan Schmidt y col. Recent advances and applications of machine learning in solid-state materials science . En: *npj Computational Materials* 5.1 (ago. de 2019).
- [5] Adi L. Tarca y col. Machine Learning and Its Applications to Biology . En: *PLoS Computational Biology* 3.6 (2007), e116.
- [6] Stephen F. Altschul y col. Basic local alignment search tool . En: *Journal of Molecular Biology* 215.3 (oct. de 1990), págs. 403-410.
- [7] Jesús Ferrero Bermejo y col. A Review of the Use of Artificial Neural Network Models for Energy and Reliability Prediction. A Study of the Solar PV, Hydraulic and Wind Energy Sources . En: *Applied Sciences* 9.9 (mayo de 2019), pág. 1844.
- [8] Ke-Lin Du y col. Recurrent Neural Networks . En: *Neural Networks and Statistical Learning*. Springer London, dic. de 2013, págs. 337-353.
- [9] Barak A. Pearlmutter. Learning State Space Trajectories in Recurrent Neural Networks . En: *Neural Computation* 1.2 (jun. de 1989), págs. 263-269.
- [10] Amr El-Desoky Mousa y col. Deep Bidirectional Long Short-Term Memory Recurrent Neural Networks for Grapheme-to-Phoneme Conversion Utilizing Complex Many-to-Many Alignments . En: *Interspeech 2016*. ISCA, sep. de 2016.
- [11] Mariagrazia Belfiore y col. In Silico Modeling of the Immune System: Cellular and Molecular Scale Approaches . En: *BioMed Research International* 2014 (2014), págs. 1-7.
- [12] Catalin Buiu y col. Learning the Relationship between the Primary Structure of HIV Envelope Glycoproteins and Neutralization Activity of Particular Antibodies by Using Artificial Neural Networks . En: *International Journal of Molecular Sciences* 17.10 (oct. de 2016), pág. 1710.
- [13] Yi Yang y col. In silico design of a DNA-based HIV-1 multi-epitope vaccine for Chinese populations . En: *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 11.3 (mar. de 2015), págs. 795-805.
- [14] Sebastian Suerbaum y col. Helicobacter pylori Infection . En: *New England Journal of Medicine* 347.15 (oct. de 2002), págs. 1175-1186.
- [15] Songhua Zhang y col. H. pylori vaccines . En: *Human Vaccines* 7.11 (nov. de 2011), págs. 1153-1157.
- [16] Mazhar Khan y col. Immunoinformatics approaches to explore Helicobacter Pylori proteome (Virulence Factors) to design B and T cell multi-epitope subunit vaccine . En: *Scientific Reports* 9.1 (sep. de 2019).
- [17] Pietro Sormanni y col. Third generation antibody discovery methods: in silico rational design . En: *Chemical Society Reviews* 47.24 (2018), págs. 9137-9157.
- [18] Edgar Liberis y col. Parapred: antibody paratope prediction using convolutional and recurrent neural networks . En: *Bioinformatics* 34.17 (abr. de 2018). Ed. por John Hancock, págs. 2944-2950.

- [19] Mario Abdel Messih y col. «Improving the accuracy of the structure prediction of the third hypervariable loop of the heavy chains of antibodies». En: *Bioinformatics* 30.19 (jun. de 2014), págs. 2733-2740.
- [20] Yee Siew Choong y col. «Computer-Aided Antibody Design: An Overview». En: *Recombinant Antibodies for Infectious Diseases*. Springer International Publishing, 2017, págs. 221-243.
- [21] Lenka Potocnakova y col. «An Introduction to B-Cell Epitope Mapping and In Silico Epitope Prediction». En: *Journal of Immunology Research* 2016 (2016), págs. 1-11.
- [22] Martin J. Blythe y col. «Benchmarking B cell epitope prediction: Underperformance of existing methods». En: *Protein Science* 14.1 (ene. de 2009), págs. 246-248.
- [23] Sudipto Saha y col. «BcePred: Prediction of Continuous B-Cell Epitopes in Antigenic Sequences Using Physico-chemical Properties». En: *Lecture Notes in Computer Science*. Springer Berlin Heidelberg, 2004, págs. 197-204.
- [24] Sudipto Saha y col. En: *BMC Genomics* 6.1 (2005), pág. 79.
- [25] Randi Vita y col. «The Immune Epitope Database (IEDB): 2018 update». En: *Nucleic Acids Research* 47.D1 (oct. de 2018), págs. D339-D343.
- [26] Sandeep Kumar Dhanda y col. «IEDB-AR: immune epitope database—analysis resource in 2019». En: *Nucleic Acids Research* 47.W1 (mayo de 2019), W502-W506.
- [27] Michael Schantz Klausen y col. «LYRA, a webserver for lymphocyte receptor structural modeling». En: *Nucleic Acids Research* 43.W1 (mayo de 2015), W349-W355.
- [28] Swapnil Mahajan y col. «Benchmark datasets of immune receptor-epitope structural complexes». En: *BMC Bioinformatics* 20.1 (oct. de 2019).
- [29] Vanessa Jurtz y col. «NetMHCpan-4.0: Improved Peptide-MHC Class I Interaction Predictions Integrating Eluted Ligand and Peptide Binding Affinity Data». En: *The Journal of Immunology* 199.9 (oct. de 2017), págs. 3360-3368.
- [30] Yohan Kim y col. «Dataset size and composition impact the reliability of performance benchmarks for peptide-MHC binding predictions». En: *BMC Bioinformatics* 15.1 (2014), pág. 241.
- [31] Darius Moradpour y col. «Hepatitis C Virus Proteins: From Structure to Function». En: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer Berlin Heidelberg, 2013, págs. 113-142.
- [32] Ping Xu y col. «Effects of glutamine and asparagine on recombinant antibody production using CHO-GS cell lines». En: *Biotechnology Progress* 30.6 (ago. de 2014), págs. 1457-1468.
- [33] Si Nga Sou y col. «How does mild hypothermia affect monoclonal antibody glycosylation?» En: *Biotechnology and Bioengineering* 112.6 (abr. de 2015), págs. 1165-1176.
- [34] Fatemeh Bashokouh y col. «Optimization of cultivation conditions for monoclonal IgM antibody production by M1A2 hybridoma using artificial neural network». En: *Cytotechnology* 71.4 (jul. de 2019), págs. 849-860.
- [35] LiMin Fu y col. «Incremental backpropagation learning networks». En: *IEEE Transactions on Neural Networks* 7.3 (mayo de 1996), págs. 757-761.
- [36] Ashish Prabhu A. y col. «Reverse micellar extraction of papain with cationic detergent based system: An optimization approach». En: *Preparative Biochemistry and Biotechnology* 47.3 (jun. de 2016), págs. 236-244.
- [37] Haruna Chiroma y col. «Neural Networks Optimization through Genetic Algorithm Searches: A Review». En: *Applied Mathematics & Information Sciences* 11.6 (nov. de 2017), págs. 1543-1564.
- [38] Hossein Jelvehgaran Esfahani y col. «Big data and social media: A scientometrics analysis». En: *International Journal of Data and Network Science* (2019), págs. 145-164.
- [39] Junxiang Wang y col. «Adverse event detection by integrating twitter data and VAERS». En: *Journal of Biomedical Semantics* 9.1 (jun. de 2018).
- [40] Karen Smith y col. «Methods to Compare Adverse Events in Twitter to FAERS, Drug Information Databases, and Systematic Reviews: Proof of Concept with Adalimumab». En: *Drug Safety* 41.12 (ago. de 2018), págs. 1397-1410.
- [41] Jingcheng Du y col. «Optimization on machine learning based approaches for sentiment analysis on HPV vaccines related tweets». En: *Journal of Biomedical Semantics* 8.1 (mar. de 2017).



Daniel León-Periñán es un estudiante de 4º de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide. Actualmente desarrolla su faceta investigadora en el campo de la genética molecular y la bioinformática, desarrollando herramientas Open Source para el análisis de datos a gran escala y protocolos de descubrimiento de patrones.

Espectroscopía Raman aplicada al estudio de materiales fotográficos

Elena De La Rosa Regot

Resumen—Los materiales fotográficos y cinematográficos son objetos culturales con un gran valor histórico, artístico y técnico. Sin embargo, son extremadamente frágiles. Para su conservación es de vital importancia una correcta identificación, tanto de los materiales que los conforman como de los mecanismos de alteración que les afectan. En los últimos años, se han desarrollado algunas investigaciones con espectroscopía Raman y otras técnicas derivadas que han demostrado su idoneidad para el estudio de materiales tan delicados, gracias a su carácter no destructivo y su alta sensibilidad.

Palabras Claves—Espectroscopía Raman, Espejo de plata, Materiales fotográficos, Microscopía Raman, SERS.

1. INTRODUCCIÓN

Los materiales fotográficos y cinematográficos son objetos culturales con un valor histórico, artístico y técnico muy importante [1], [2], [3]. Desde la invención de la fotografía en el siglo XIX, se han sucedido diversos avances técnicos —tanto ópticos como químicos— que han contribuido al desarrollo de una variedad muy amplia de técnicas fotográficas, así como a su difusión [1], [4], en especial a principios del siglo XX [5].

La conservación de estos objetos debe estar basada en una correcta identificación de los mismos, así como en los procesos de degradación que puedan presentar [3], [5], [6]. No obstante, algunas veces el examen visual no es suficiente para poder discernir entre técnicas [4]. Por ello, en los últimos años del pasado siglo, surgieron las primeras investigaciones científicas para la caracterización de estos materiales [3], que se han incrementado en la última década [7]. Estos análisis también se aplican a sus degradaciones e incluso a entender los cambios químicos que dan lugar a la imagen final [4].

Entre las técnicas empleadas encontramos la espectrometría IR por transformada de Fourier (FTIR) [1], [5], [6], la fluorescencia de Rayos X (FRX) [4], [5], [6], la cromatografía líquida [3] y de gases [8], la microscopía electrónica de barrido combinada con espectroscopía de energía dispersiva (SEM-EDS) [4], [9], la difracción de rayos X (DRX) [1], [8], [10] o la microscopía óptica [4], [11].

Sin embargo, muchas de estas técnicas analíticas requieren de una toma de muestra que muchas veces no es posible en los materiales fotográficos y cinematográficos [5], ya que se trata de materiales muy delicados [11]. En los últimos años, han surgido algunos estudios, aunque todavía escasos [1], [12], basados en la espectroscopía Raman y algunas técnicas derivadas [1], [6] de carácter no invasivo. Con los buenos resultados obtenidos cabe esperar que su uso se extienda en los próximos años [12].

2. ESPECTROSCOPIA RAMAN

La espectroscopía Raman proporciona información a par-

tir de la dispersión inelástica de la luz que se produce cuando un haz de luz monocromática —una única longitud de onda— interacciona con un material [13]. Esta dispersión es conocida como *efecto Raman*, en honor al físico C. V. Raman que lo descubrió en 1928 [12], [13]. El láser está considerado la fuente de luz idónea para esta técnica analítica, ya que permite obtener luz monocromática, intensa y con una elevada direccionalidad [12], [13].

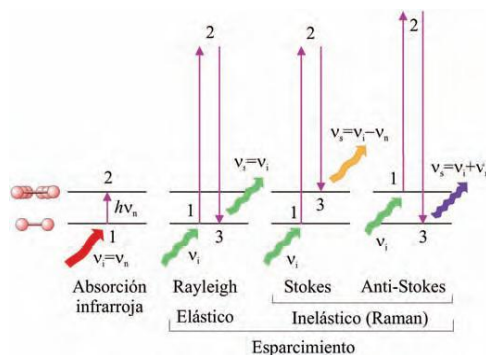
Cuando el haz incide sobre el sustrato, la mayor parte de la luz se dispersa en la misma frecuencia incidente —Dispersión Elástica de Rayleigh—, mientras que una parte muy pequeña cambia de frecuencia —efecto Raman— [13], como esquematiza la Figura 1.

Estos cambios de frecuencia son característicos de cada molécula —según sus átomos, enlaces y disposición— y generan el espectro Raman que proporciona información molecular y estructural de los materiales [13].

2.1. Características

La espectroscopía Raman es una técnica muy sensible que proporciona información molecular de los materiales [12], para lo que es necesario el uso de bases de datos de espectros Raman [14]. Es una técnica no destructiva y no invasiva [7], [12] que ofrece una alta resolución espacial, así como una extrema versatilidad [14]. En los últimos años se han desarrollado equipos portátiles [10].

Los principales inconvenientes de esta técnica son su baja intensidad y las emisiones de fluorescencia [2], [12],



[14]. La intensidad del efecto Raman suele ser muy débil [12] y puede ser enmascarada fácilmente por el efecto Rayleigh. Dicha intensidad depende principalmente del material estudiado y de la longitud de onda del láser [13]. Por otro lado, la fluorescencia que emiten las muestras puede llegar a impedir la observación del efecto Raman [12]. Para disminuirla, se suelen utilizar longitudes de onda en el ultravioleta o el infrarrojo [12].

2.2. Técnicas basadas en espectroscopía Raman

Muchas técnicas de análisis se basan en la espectroscopía Raman y han sido creadas para superar las limitaciones de esta [10], [12]. En el estudio de materiales fotográficos destacan dos: *Microscopía Raman* y *Surface enhanced Raman spectroscopy* (SERS).

Microscopía Raman es una técnica que resulta del acoplamiento de un espectrómetro Raman y un microscopio óptico [12], [13]. Se usó por primera vez a mitades de los 70 [12] y es una de las técnicas más utilizadas en la actualidad [12]. Si el microscopio es confocal se pueden analizar las muestras en profundidad (micras), aunque únicamente es útil en bandas Raman muy intensas [12]. También existe instrumentación portátil [10].

Aunque SERS fue descrita por primera vez en los 70, no se aplicó al estudio de materiales artísticos hasta 1987 y no se estableció como una de las principales técnicas para el estudio de colorantes hasta 2005 [14]. Se basa en una amplificación de la señal Raman provocada por la interacción de la luz incidente con sustratos rugosos de nanopartículas metálicas [13]. Esta amplificación intensifica el efecto Raman y disminuye la fluorescencia, lo que permite superar las dos limitaciones más importantes de la espectroscopía Raman [2], [12], [14]. Este efecto depende de la longitud de onda, de la rugosidad de la superficie y del metal [2], [13], [14], entre otros. Los metales que ofrecen unos mejores resultados en SERS son el oro (Au) y la plata (Ag) [14].

SERS requiere de una toma de muestra para su preparación con alguno de dichos metales. Sin embargo, la presencia de nanopartículas de Ag en la mayoría de los procedimientos fotográficos permite su uso directo como sustrato de SERS [2], [11], lo que evita la toma de muestra y convierte a SERS en una técnica idónea para el análisis de fotografía [2].

3. APLICACIONES AL ESTUDIO DE LA FOTOGRAFÍA

La espectroscopía Raman se ha aplicado al estudio de materiales fotográficos con dos finalidades distintas: la identificación de componentes y el estudio de los agentes y mecanismos de deterioro.

3.1. Identificación de componentes

La identificación de los diferentes materiales que componen las fotografías nos ayudará a establecer los tratamientos de conservación y restauración más adecuados en cada caso [1], [2], así como a obtener un conocimiento más profundo de la historia de la fotografía y de los procesos usados por los diferentes fotógrafos [4]. Esto nos puede ayudar en la datación y autenticación de los objetos [6],

[12], [13]. Se han estudiado diferentes materiales, aunque los resultados no siempre han sido los esperados.

Por ejemplo, Clarke et al. investigaron los papeles comerciales "Japine" para platinotipias ya procesados [8], mientras que Centeno et al. estudiaron aquellos sin procesar [6] mediante espectroscopía Raman con un láser de 514 nm [6]. Se detectó celulosa amorfa en su composición –en la banda de 1200–1000 cm^{-1} – [6], posiblemente debida al uso de ácido sulfúrico en su preparación. Al no detectar ningún recubrimiento se pudo confirmar que se trata de un procedimiento de una sola capa. Por lo tanto, Raman permite diferenciar esta técnica de otras de dos capas con las que suele ser confundida [6].

Por otra parte, Vila et al. aplicaron Microscopía Raman para el estudio de la goma bicromatada, con un láser de 785 nm [5]. En este caso, se empleó para el estudio de pigmentos compuestos de cromo. Al no detectarse las bandas esperadas a 990 y 979 cm^{-1} y producirse una fluorescencia intensa, se concluyó que estos compuestos están por debajo del umbral de detección de la técnica [5].

Lofrumento et al. aplicaron SERS y Microscopía Raman a la identificación de colorantes en películas cinematográficas del siglo XX coloreadas mediante dos técnicas distintas, una química (*toning*) y otra física (*tinting*) [2]. Se usaron dos excitaciones del láser, 514,5 y 785 nm. En las zonas con presencia de nanopartículas de plata (sombras y luces), se detectaron diferentes colorantes (tartracina, safranina, rodamina B). Sin embargo, en las zonas sin plata se captaron señales muy débiles o una alta fluorescencia con el láser de 514,5 nm [2], no así con el de 785 nm, debido a su mayor longitud de onda [2].

3.2. Estudio de alteraciones

La espectroscopía Raman puede ayudar en la identificación de los cambios físicos o químicos que sufren los materiales y que generan su deterioro [12], [13]. Se trata de una información crucial para la correcta conservación de estos materiales.

Microscopía Raman con un láser de 632,8 nm se ha aplicado al estudio del espejo de plata, una de las alteraciones más comunes en fotografías de gelatinobromuro de plata [1], [9]. En la Figura 2 se puede ver el espectro de las tres zonas del estudio de Marucci et al.: negro con espejo de plata (A: ME1), negro sin espejo de plata (B: ME2) y luces (C: ME3). El pico alrededor de 100 cm^{-1} corres-

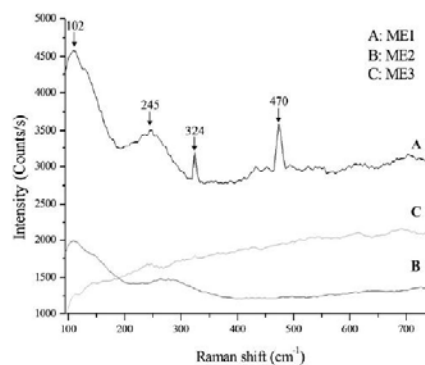


Fig. 2. Espectro Raman de las tres zonas estudiadas: negro con espejo de plata (A), negro sin espejo de plata (B) y luces (C) [1].

ponde a los haluros de plata que conforman la imagen, por eso solo son visibles en las dos zonas negras (A y B), ya que durante el baño de fijación se retiran los haluros no expuestos (C). Los picos a 324 y 470 cm^{-1} son característicos del sulfuro de plata (Ag_2S), principal componente del espejo de plata (A) [1].

Para el estudio del *foxing* (reacciones químicas y biológicas) en fotografías de la misma naturaleza que la anterior, Sclocchi et al. usaron Microscopía Raman con un láser de 785 nm [7]. Los picos a 438, 446 y 974 cm^{-1} son causados por la formación de un fosfato. La Fluorescencia de Rayos X (FRX) confirmó la presencia de aluminio, hierro y potasio, posiblemente debidos a la acción hidrolítica de las bacterias [7]. También se detectaron varias mezclas de óxidos a 234, 660 y 1055 cm^{-1} , sobre todo titanato de bario, a partir de la transformación del sulfato de bario. En el estudio no fue posible diferenciar entre los cambios causados por bacterias u hongos [7]. En cambio, sí se detectó que la presencia de hongos muertos en el sustrato puede ser tan dañina como la de hongos vivos [7].

SERS con un láser de 785 nm ha sido aplicado en varios estudios sobre las alteraciones derivadas de compuestos clorados en daguerrotipos [9], [11]. Estos compuestos forman depósitos y puntos blancos superficiales, que no guardan relación con la imagen, y presentan un pico alrededor de 240 cm^{-1} en el espectro Raman [9], [11]. Se detectó cloruro de plata (AgCl), un compuesto fotosensible que, al reaccionar con la luz UV, puede generar plata metálica que se deposita sobre la superficie [9], [11]. También se detectaron compuestos aromáticos que sugieren que la fuente de contaminación es ambiental [11].

4. CONCLUSIONES

La espectroscopía Raman, Microscopía Raman y SERS han demostrado su idoneidad para ser aplicadas al estudio de materiales tan frágiles y diversos como la fotografía. Su carácter no destructivo, su sensibilidad y su alta resolución permiten obtener información muy valiosa de cara a una mejor conservación de estos materiales, gracias al estudio de la composición del objeto, así como de las alteraciones que presenta y de los cambios químicos que estas producen en el sustrato. Además, estos resultados pueden mejorar nuestro conocimiento de la historia de la fotografía y de la forma de trabajar de cada fotógrafo.

Aun así, se requieren más estudios para seguir perfeccionando la técnica, que todavía ofrece algunas limitaciones, como la elevada fluorescencia. Si bien es cierto que SERS supera esta limitación, solo es aplicable a objetos fotográficos que contengan Ag. Por tanto, algunas técnicas a color o pigmentarias necesitarían una preparación previa. En general, se recomienda combinarlo con otras técnicas analíticas que ofrezcan información complementaria.

REFERENCIAS

[1] G. Marucci, A. Monno, y I. D. van der Werf, "Non invasive micro-Raman spectroscopy for investigation of historical silver salt gelatin photographs," *Microchem. J.*, vol. 117, pp. 220-224, Nov. 2014.

[2] C. Lofrumento, S. Prati, M. Ricci, I. Bonacini, M. Quaranta, G. Sciutto, B. Ballarin, M.C. Cassani, E. Castellucci, y R. Mazzeo, "Identification of dyes in toned and tinted XX century cinematographic films by surface enhanced Raman spectroscopy," *J. Raman Spectrosc.*, vol. 47, no. 3, pp. 337-344, Mar. 2016.

[3] G. Di Pietro, "Chapter 4 Examples of Using Advanced Analytical Techniques to Investigate the Degradation of Photographic Materials," *Phys. Tech. Study Art, Archaeol. Cult. Herit.*, vol. 2, pp. 155-198, Jan. 2007.

[4] B. Cattaneo, D. Chelazzi, R. Giorgi, T. Serena, C. Merlo, y P. Baglioni, "Physico-chemical characterization and conservation issues of photographs dated between 1890 and 1910," *J. Cult. Herit.*, vol. 9, no. 3, pp. 277-284, Jul. 2008.

[5] A. Vila y S. A. Centeno, "FTIR, Raman and XRF identification of the image materials in turn of the 20th century pigment-based photographs," *Microchem. J.*, vol. 106, pp. 255-262, Jan. 2013.

[6] S. A. Centeno, A. Vila, y L. Barro, "Characterization of unprocessed historic platinum photographic papers by Raman, FTIR and XRF," *Microchem. J.*, vol. 114, pp. 8-15, May 2014.

[7] M. C. Sclocchi, L. Kraková, F. Pinzari, P. Colaizzi, M. Bicchieri, N. Šaková, y D. Pangallo, "Microbial Life and Death in a Foxing Stain: a Suggested Mechanism of Photographic Prints Defacement," *Microb. Ecol.*, vol. 73, no. 4, pp. 815-826, May 2017.

[8] M. L. Clarke, C. McCabe, C. A. Maines, S. A. Centeno, L. Barro, y A. Vila, "An investigation into Japine platinum photographs: William Willis's proprietary paper," *J. Am. Inst. Conserv.*, vol. 54, no. 4, pp. 213-223, Nov. 2015.

[9] S. A. Centeno, F. Schulte, N. W. Kennedy, y A. G. Schrott, "The formation of chlorine-induced alterations in daguerreotype image particles: a high resolution SEM-EDS study," *Appl. Phys. A Mater. Sci. Process.*, pp. 55-63, 2011.

[10] J. M. Madariaga, "La espectroscopía Raman portátil, una herramienta de diagnóstico en Patrimonio imprescindible en el futuro," in *La Ciencia y el Arte IV*, Ministerio de Educación, Cultura y Deporte: Instituto del Patrimonio Histórico Español, 2017, pp. 37-52.

[11] S. A. Centeno, T. Meller, N. Kennedy, y M. Wypyski, "The daguerreotype surface as a SERS substrate: characterization of image deterioration in plates from the 19th century studio of Southworth & Hawes," *J. Raman Spectrosc.*, vol. 39, no. 7, pp. 914-921, Jul. 2008.

[12] C. Domingo, "Técnicas de espectroscopía Raman aplicadas en conservación," in *La Ciencia y el Arte III: Ciencias experimentales y conservación del Patrimonio Histórico*, Ministerio de Educación, Cultura y Deporte: Instituto del Patrimonio Histórico Español, 2011, pp. 73-87.

[13] F. Agulló-Rueda, "Espectroscopía Raman," in *La Ciencia y el Arte*, Ministerio de Educación, Cultura y Deporte: Instituto del Patrimonio Histórico Español, 2008, pp. 117-125.

[14] F. Casadio, C. Daher, y L. Bellot-Gurlet, "Raman Spectroscopy of cultural heritage Materials: Overview of Applications and New Frontiers in Instrumentation, Sampling Modalities, and Data Processing," *Top. Curr. Chem.*, vol. 374, no. 5, p. 62, Oct. 2016.



Elena De La Rosa Regot Licenciada en Bellas Artes y graduada en Conservación y Restauración por la Universidad de Barcelona. Se ha especializado en materiales celulósicos y objetos fotográficos. Ha colaborado en instituciones como el Museo Nacional de Arte de Cataluña, el Archivo Nacional de Cataluña y el Museo Nacional Centro de Arte Reina Sofía, entre otros. Actualmente es jefa del equipo de restauración

en el Taller de Restauración de Documento Gráfico del monasterio de Sant Pere de les Puel·les, en Barcelona, y cursa el Máster en Diagnóstico del Estado de Conservación del Patrimonio Histórico en la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.

Mitochondrial Thermodynamics

Marieta Gómez Matos, Mario Acosta Millán, Sara Castaño Díaz

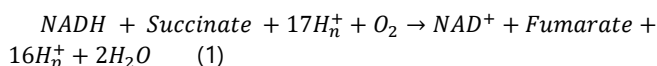
Abstract— We have designed a thermodynamic problem related to the energy production process in mitochondria. In this problem we have analyzed different aspects by using experimental data. In this article it is explained how this problem is solved, on which biochemical and thermodynamic concepts is based and what approximations were assumed. Moreover, all the error sources are discussed.

Key words— ATP, Free energy, Membrane potential, Mitochondria, Oxygen.

1. INTRODUCTION

The mitochondria are membrane organelles in eukaryotic cells where 90% of the chemical energy in form of ATP is produced [1]. In order to synthesize it, different coupled processes are required.

First, two different electron-donor molecules, NADH and succinate, are oxidized donating given electrons to a set of complexes associated to the inner mitochondrial membrane called electron transport chain. At the end of the process, the electrons reach their final acceptor, the molecular oxygen, which is reduced to water. Thus, the oxygen availability is a crucial factor for this process to proceed [2]. The net reaction is:

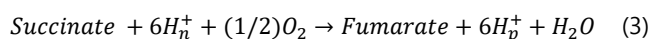
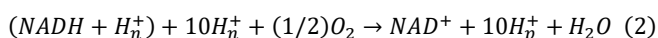


The energy released in this exergonic redox process is used to pump protons out of the mitochondrial matrix (negative side) into the intermembrane space (positive side) against their electrochemical gradient. This creates a form of stored energy called proton motive force, which is later used to produce ATP via oxidative phosphorylation, as the protons flow back to the matrix through the complex involved in such process [2].

2. EXPLANATION AND ANALYSIS OF THE PROBLEM

2.1. Membrane Potential and ATP Production in Biochemical Standard.

In the first part of our designed exercise, we calculated the membrane potential and the resulting ATP production in the biochemical standard for each electron-donor molecule involved in the process. The reactions we considered for this part are the following ones:



The biochemical standard (denoted by the superscript “ $^\circ$ ”) implies that the activity of all components is one when they are 1 m (one molal, which can be approximated to molar, M, in diluted aqueous solutions) and 1 bar (which can also be approximated to atm) for solutes and gases

respectively. For liquids and solids, the reference state is the most stable phase of the pure substance at 1 bar. The only aspect that must be considered is that the standard activity of protons is pH 7 and not 0 as in the thermodynamic standard [3]. As we are going to derive the standard values, all the activities are considered one.

In this way, we first calculated the membrane potential using the reduction potential of each pair given in Table 1:

TABLE 1
REDUCTION POTENTIAL IN THE BIOCHEMICAL STANDARD [4]

Redox Pair	V $^\circ$ (V)
NAD $^+$ /NADH	- 0.32
O $_2$ /H $_2$ O	+ 0.82
Fumarate/Succinate	+ 0.03

For the NADH/O $_2$ pair we obtain V $^\circ$ = 0.82 V + 0.32 V = 1.14 V and for the succinate/O $_2$ pair V $^\circ$ = 0.82V - 0.03 V = 0.79 V.

Then, we calculated the Gibbs free energy change ΔG° for each reaction by considering the following equation:

$$\Delta G = -nF\Delta V \quad (4)$$

Knowing that “ n ” is the electron number exchanged in the redox reaction (2 for each reaction, since they are the ones needed to produce a water molecule from an oxygen atom of molecular oxygen) and “ F ” is the Faraday constant (with a value of 96500 J/Vmol) we can easily solve for ΔG . Thus, we obtained a value of $\Delta G^\circ = -220$ kJ/mol and $\Delta G^\circ = -152$ kJ/mol for the NADH/NAD $^+$ and succinate/fumarate pairs, respectively.

Finally, we calculated the ATP production related to each independent reaction, considering that the energy required for ATP production is $\Delta G^\circ = 30.5$ kJ/mol and that the efficiency of the process, this is, the deviation from the ideal quasi-static process, is 41% [2], [5]. To achieve this, we just divided the energy released by the redox process (considering the absolute value, yet the negative sign, in the chemical convention, only means that the process is exergonic) by the one absorbed to synthesize ATP. Then, we

applied the efficiency by multiplying the obtained ratio (ATP/NADH or ATP/succinate) by 0.41.

$$n_{ATP} = \Delta G \cdot \frac{1 \text{ mol ATP}}{30.5 \text{ kJ/mol}} \cdot 0.41 \quad (5)$$

In this way, we obtained that, for each NADH mole that reacts in the electron transport chain, approximately 3 ATP moles are synthesized, whereas for each succinate one, 2 ATP moles are produced.

If we compare those values to the ones accepted by the scientific community, ours are very close to the real ones, since it has been experimentally demonstrated that for each NADH mole, 2.5 ATP moles are produced and, for each succinate one, 1.5 ATP moles [2].

2.2 Thermodynamic Analysis in Normoxia and Hypoxia.

We have also worked out the membrane potential and the ATP production in normoxia (normal oxygen concentration) and hypoxia (low oxygen concentration) to understand the effect of oxygen tension in mitochondrial metabolism.

In order to do that, we have considered reaction (1) to write the proper reaction quotient, Q, in the Nernst equation (7):

$$\Delta V = V_p - V_n = \Delta V'^0 - \frac{RT}{nF} \ln \frac{a^2_{H_2O} a_{NAD^+} a_{fum} a_{H^+}^{16}}{a_{O_2} a_{NADH} a_{suc} a_{H^+}^{17}} \quad (7)$$

For calculating the membrane potential in both conditions, we used the following data, taken from the literature:

TABLE 2
DATA FOR ACTIVITIES CALCULATION IN NORMOXIA AND HYPOXIA

	NORMOXIA	HYPOXIA
NAD ⁺ /NADH ratio	7.5 [6]	4.17 [7]
P _{O₂}	35 mmHg [8]	13 mmHg [9]
pH (cytosolic)	7.2 [10]	7.5 [7]
pH (mitochondrial)	7.5 [10]	7.6 [7]

*Assuming the fumarate/succinate ratio is the same in both conditions (=2.45)[11].

With these data, we can calculate the activities using the following equations for solutions and gases respectively:

$$a = \gamma \frac{[B]}{[B]^{ref}} \quad (8)$$

$$a = \gamma \frac{P}{P^{ref}} \quad (9)$$

As we assumed ideality ($\gamma=1$) and we were working in the biochemical standard (explained in the previous section), we can directly substitute the values contained in Table 2 in the proper units.

Moreover, reactions (2) and (3) can be combined to produce reaction (1). Therefore, according to Hess Law the corresponding membrane potential, is the sum of the ones of each independent reaction calculated in the previous section.

Once we had the activities and the total membrane potential in standard conditions, we obtained the membrane potential in both conditions considering that now four electrons are involved as it is the total number after combining the two independent reactions. In normoxia, we estimated a membrane potential of 1.82 V whereas, in hypoxic conditions, we obtained 1.79 V. Using these values, we worked out the free energy released in each condition using equation (4). In normoxia, the free energy released is 702 kJ/mol and, in hypoxia, 690 kJ/mol. Knowing the amount of free energy released, the energy needed for ATP production and the efficiency of the process (41%), we calculated the number of ATP moles produced using equation (5) [2], [5]. Thus, we obtained a value of 9.44 and 9.27 ATP moles for normoxia and hypoxia respectively.

As we can see, the difference is much lower than the one we expected. This can be explained through several possible reasons:

- We have experience and scarcity of the required data in the literature, so we have been driven to assume approximations such as considering the same fumarate/succinate ratio in both conditions. In the actual situation, the succinate concentration in hypoxic conditions should be much larger than the one in normoxia, since the process is stopped due to the lack of final electron acceptor, causing the accumulation of the electron donor.
- We have used pH values of different tissues and organisms (both normoxic pH are measured in *Saccharomyces cerevisiae*, whereas the ones of hypoxia are measured in adrenal tumor cells).
- In relation to the previous point, we have considered cancer cells as reliable models for hypoxic conditions. Although cancer cells are normally in hypoxia, they do not have the same metabolism due to their mutations. In other words, the metabolic differences between a normal tissue in hypoxia and a cancer cell are many.

2.3. Heat Losses and Entropy Increase of the Process in Different Situations.

In this part, we used the previously calculated free energy change of the process to obtain the energy lost in form of heat in standard conditions, normoxia and hypoxia. In order to do that, we considered the efficiency of the given process but in the other way around [5]: if just the 41% of the energy is transformed into work, the remaining 59% of that energy is heat produced. Thus, multiplying each ΔG by 0.59 we obtained a value of -219 kJ/mol, -415 kJ/mol and -407 kJ/mol for standard conditions, normoxia and hypoxia respectively.

At this point, we took into account that our system has constant temperature (37°C) and pressure, which means that the heat, Q_p , is equal to the enthalpy change ΔH . Considering that, we calculated the entropy change of the system by solving for ΔS in the following reaction (Gibbs free energy definition) and substituting the required constants and already calculated magnitudes by the value corresponding to each process.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (10)$$

In this way, we obtained a value of 494 J/Kmol, 929 J/Kmol and 913 J/Kmol for ΔS in standard conditions, normoxia and hypoxia respectively.

5. CONCLUSIONS

We have demonstrated that the concentration of the different substrates affects the membrane potential and, consequently, the number of moles of ATP produced at the mitochondria membranes

Additionally, as the oxidative phosphorylation does not have an efficiency of 100%, there is always heat released and, therefore, there is an entropy change in the process. Its increment depends on the concentration of the substrates: the higher the membrane potential, the higher is the variation of free energy, the more heat is released and the more the entropy increases.

We can have this information in mind when working with cells under normoxic and hypoxic conditions and to identify them.

REFERENCES

- [1] J. Q. Chen, P. R. Cammarata, C. P. Baines, and J. D. Yager, "Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications," *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 2009, doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.06.001.
- [2] D. L. Lehninger, Albert L., Cox, Michael M.Nelson, *Lehninger principles of biochemistry*. New York: W.H. Freeman, 2008.
- [3] S. Trasatti, "Atkins' Physical Chemistry," *Electrochimica Acta*, vol. 52, no. 7. pp. 2729–2730, 2007, doi: 10.1016/j.electacta.2006.09.003.
- [4] G. Uden and J. Bongaerts, "Alternative respiratory pathways of Escherichia coli: Energetics and transcriptional regulation in response to electron acceptors," *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*. 1997, doi: 10.1016/S0005-2728(97)00034-0.
- [5] P. Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. y Walter, *Biología Molecular de la Célula*, 6ª Edición. Barcelona, 2016.
- [6] L. R. Stein and S. I. Imai, "The dynamic regulation of NAD metabolism in mitochondria," *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 23, no. 9, pp. 420–428, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.tem.2012.06.005.
- [7] L. Zhou, W. C. Stanley, G. M. Saidel, and M. E. Cabrera, "Regulation of lactate production at the onset of ischaemia is independent of mitochondrial NADH/NAD⁺: Insights from in silico studies," *J. Physiol.*, vol. 569, no. 3, pp. 925–937, Dec. 2005, doi: 10.1113/jphysiol.2005.093146.
- [8] E. G. Mik *et al.*, "In vivo mitochondrial oxygen tension measured by a delayed fluorescence lifetime technique," *Biophys. J.*, 2008, doi: 10.1529/biophysj.107.126094.
- [9] A. Carreau, B. El Hafny-Rahbi, A. Matejuk, C. Grillon, and C. Kieda, "Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 15, no. 6, pp. 1239–1253, Jun. 2011, doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01258.x.
- [10] R. Orij, J. Postmus, A. Ter Beek, S. Brul, G. J. Smits

Correspondence, and G. J. Smits, "In vivo measurement of cytosolic and mitochondrial pH using a pH-sensitive GFP derivative in *Saccharomyces cerevisiae* reveals a relation between intracellular pH and growth," doi: 10.1099/mic.0.022038-0.

- [11] N. Lendvai *et al.*, "Succinate-to-fumarate ratio as a new metabolic marker to detect the presence of sdhb/d-related paraganglioma: Initial experimental and ex vivo findings," *Endocrinology*, vol. 155, no. 1, pp. 27–32, Jan. 2014, doi: 10.1210/en.2013-1549.
- [12] R. L. Fournier, *Basic Transport Phenomena in Biomedical Engineering*. CRC Press, 2017.



Marieta Gómez Matos second-year student of the Biotechnology Degree in the Pablo de Olavide University.



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



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

Decrecimiento: caminando hacia un modelo de vida más sostenible con el medio ambiente

María Méndez Ruiz

Resumen— A lo largo de este artículo conocemos qué es el Decrecimiento, una corriente de pensamiento político, económico y social favorable a la sencillez y la disminución de la producción y el consumo. Debido a los límites biofísicos de nuestro planeta es imprescindible cambiar nuestro modelo de vida actual sensibilizando y formando a la sociedad, fomentando su pensamiento crítico y dotándole de estrategias para decrecer.

Palabras Claves— decrecimiento, medio ambiente, consumo, uso de energía, modelo económico actual, “menos tener, más ser”, Objetivos del Desarrollo Sostenible.



1. INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos de Decrecimiento nos referimos a reducir la producción y el consumo, porque vivimos por encima de nuestras posibilidades, porque es urgente cortar emisiones que dañan peligrosamente el medio y porque empiezan a faltar materias primas vitales [1].

Para ello, hay que construir una sociedad resiliente, lo cual implica un necesario y radical cambio de mentalidad, porque sin energía barata, con materias primas cada vez más escasas y un medio natural degradado, la sociedad del crecimiento se detiene y el mito de la abundancia se derrumba [2]. Este proceso de transición hacia el Decrecimiento precisa de la educación para transformar la forma de vida actual.

A lo largo de este artículo conoceremos más acerca de este modelo de vida decrecentista, pero antes es necesario hacer un breve repaso acerca de la situación en la que nos encontramos, qué nos ha llevado hasta ella, hacia dónde vamos y qué alternativa ante esta problemática podemos adoptar.

2. SITUACIÓN ACTUAL Y SUS CAUSAS

Podemos señalar a los países desarrollados como principales causantes de los problemas socio-económicos y medioambientales actuales [1]. Veamos algunas características que definen la situación vigente:

El actual modelo de globalización se enmarca en un proyecto civilizatorio que posiciona el progreso, el individualismo, las relaciones de dominación sobre la naturaleza y las personas y la acumulación capitalista como valores fundamentales [3].

Nuestro sistema cultural responde a criterios antropocéntricos donde el ser humano explota la

naturaleza. Los fines de la economía capitalista son el crecimiento económico y el ánimo de lucro incesantes. Este sistema capitalista basado en la producción nos lleva a la industrialización, la cual se caracteriza por el uso intensivo de materia y energía (mayormente fósil). Al mismo tiempo, la industrialización está en el origen de la grave crisis ecológica, definida por la pérdida de habitabilidad de los territorios que sufren la contaminación, el agotamiento, la degradación, la pérdida de biodiversidad y el cambio climático [3].

Por último, tendríamos que hablar de la huella ecológica, es decir, la medida de superficie de suelo que hace falta para mantener una forma de vida determinada. Podríamos decir que si todas las personas del planeta vivieran como los europeos, con su sistema de vida moderno, consumiríamos tres planetas. Si seguimos sin hacer nada al respecto, y suponiendo un crecimiento

(juzgado débil por los economistas) del 2 por ciento anual, ¡en 2050 consumiremos treinta planetas! [4]

3. CONSECUENCIAS DE LA SITUACIÓN ACTUAL

Tras lo expuesto en el apartado anterior, es evidente que nuestra forma de vida empuja al despilfarro. El sistema económico actual, basado en la superproducción, no es compatible con la ecología [4].

Podemos observar que la población de especies terrestres y marinas está disminuyendo a grandes zancadas provocado por la sobreexplotación de la Tierra. En consecuencia, la supervivencia de la humanidad está amenazada por su propia actividad [5].

Científicas/os de la *Association for the Study of Peak Oil and Gas* discuten sobre la fecha exacta del pico del petróleo, éste pasará a ser muy caro y con una tasa de retorno energético inferior a la empleada. Sin embargo, el petróleo está presente, en la mayoría de sectores de la actividad humana. Tecnológicamente hablando, no estamos preparados para prescindir de él.

Vivimos las primeras etapas de un cambio civilizatorio de grandes proporciones: pérdida de biodiversidad, cambio climático y reducción de la energía y de los materiales disponibles. De acuerdo con estas teorías, si no cambiamos nuestra forma de vida hacia una basada en la reducción energética, asistiremos a la quiebra del capitalismo global, al alza de los conflictos por el control de los recursos y a una fuerte configuración del Estado con la merma de su capacidad de acción o una re-ruralización social [6].



4. PROPUESTA ALTERNATIVA: DECRECIMIENTO

Cuanto antes se empiecen a poner en marcha medidas acordadas con los nuevos contextos que ya se están produciendo, mayores posibilidades habrá de limitar esta degradación. Bajo esta crítica común al capitalismo, la estructura social y los problemas medioambientales que genera surge un nuevo paradigma rico y diverso en su visión de otra sociedad posible: el Decrecimiento [2].

4.1. Concepciones

Podemos hablar de dos concepciones no excluyentes del proceso de Decrecimiento [7]:

La primera versión sería un objetivo social deseable para solucionar los graves problemas derivados de la crisis, donde el Decrecimiento es una opción social asociada a la concienciación de la ciudadanía en la necesidad de cambiar nuestra ética y estilo de vida.

La segunda versión sería un hecho inevitable provocado por el choque de nuestra civilización con sus límites biofísicos, de forma que lo que cabe hacer es preparar a la población (incrementando su resiliencia) para que el colapso no sea caótico, sino ordenado y justo.

En cierta manera, si no se diese la primera versión del Decrecimiento acabaría dándose inevitablemente la segunda: si no decrecemos voluntaria y racionalmente, tendremos que hacerlo obligados por las circunstancias de carestía de la energía y cambio climático que acompaña hoy al despliegue del capitalismo global [7].

4.2. Formas de resistencia

Como estrategia para formar una sociedad resiliente el Decrecimiento propone tres niveles o formas de resistencia [2].

- Primer nivel (la simplicidad voluntaria): Se trata de adquirir individualmente prácticas de “dehabitación” al crecimiento. Que haya una verdadera exigencia de coherencia personal. Incluiría todo lo que se pueda hacer al respecto de manera personal e individual, como desplazarse en bicicleta, consumir productos locales o limitar el consumo energético.



- Segundo nivel (los experimentos colectivos de transición): es el retorno del movimiento cooperativo (de producción, de consumo, de alojamiento) como las asociaciones para el mantenimiento de la agricultura tradicional, los proyectos de moneda local, los medios alternativos, la medicina alternativa. Es decir, formas de vida, producción y consumo menos dependientes de grandes cantidades de energía y del sistema capitalista.
- Tercer nivel (la acción política): se trata de la búsqueda o puesta en práctica de otra forma de hacer política, que apueste por experiencias minoritarias, por alternativas concretas, por otra forma de producir, todo ello basado en nociones de mutualidades, cooperativas y asociaciones. Que genere redes de apoyo mutuo como nuevo modelo de sociedad.

5. CONCLUSIONES

A lo largo de este documento se pretende hacer reflexionar a las/os lectoras/es acerca del daño medioambiental que provoca el sistema socio-económico actual. Sin mencionar que hay muchos otros ámbitos, a parte del medioambiental, que se ven afectados, como la pobreza o la

injusticia social a nivel mundial.

Aunque ya hay claros indicios de los problemas provocados por este consumo desenfrenado, caminar hacia la simplicidad voluntaria parece seguir siendo una opción, pero si nos alcanza “el colapso que nos acecha” [3], no habrá vuelta a atrás, tendremos que aprender a sobrevivir.

Para todo ello, el Decrecimiento se presenta como una alternativa, un proceso de transición que precisa de la educación para transformar nuestro estilo de vida —especialmente en los países desarrollados— hacia otro basado en la simplicidad voluntaria, en el que las personas adopten una actitud deseosa de vivir con menos, consumir de forma responsable y examinar sus vidas para así determinar lo que es importante y lo que no lo es [8].

AGRADECIMIENTOS

La autora desea agradecer a Macarena Esteban Ibáñez la tutorización del Trabajo Fin de Máster que dio lugar a la elaboración de este artículo, así como al equipo humano (equipo técnico y voluntariado) de la Organización No Gubernamental Movimiento por la Acción y el Desarrollo de África, ONG en la que realicé las prácticas del máster. Gracias a ellos por darme a conocer el Decrecimiento y por trabajar, entre otros ámbitos, a favor del “menos tener, más ser” buscando alternativas y ofreciéndoselas a la sociedad.

REFERENCIAS

- [1] Taibo, C. (2016) El colapso. Madrid: Los Libros de la Catarata.
- [2] Picazo, L.; Casasolariega, R.; Castellero, P. (productores); Picazo, L. y Picazo M. (directores). (2015). Decrecimiento, del mito de la abundancia a la simplicidad voluntaria [Documental]. España: Cámara Libre.
- [3] Red Andalucía Resiliente (2017) El colapso que nos acecha. Una realidad que visibilizar, una oportunidad que disputar. [Material Policopiado]. Seminario Educadecrecimiento, Universidad de Sevilla: Sevilla.
- [4] Ridoux, N. (2009) Menos en más: introducción a la filosofía del decrecimiento. España. Los libros del Lince.
- [5] United Nations (2005) Millenium Ecosystem Assessment
- [6] Fernández, R. y González, L. (2014) En la espiral de la energía. Libros en Acción y Baladre. Madrid.
- [7] García, E. (29 de septiembre de 2017) Menos puede ser más (complejidad). The Oil Crash. Recuperado de <http://crashoil.blogspot.com/2017/09/>
- [8] Elgin, D. (1998) Voluntary Simplicity: Toward a Way of Life That Is Outwardly Simple, Inwardly Rich (Revised edition). New York, United States of America. William Morrow and Company.

Gráficos vectoriales diseñados por:

Vector de personas creado por rawpixel.com - www.freepik.es

<a href="https://www.freepik.es/fotos-vectores-

gratis/fondo">Vector de fondo creado por vectorpouch - www.freepik.es



María Méndez Ruiz recibió el título de Graduada en Educación Primaria con mención en Lengua Extranjera por la Universidad de Huelva en 2016 y de Máster Universitario en Educación para el Desarrollo, Sensibilización Social y Cultura de Paz por la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla) en 2018.