

Nº2 | 15 JULIO 2024

ME

EN PORTADA
Éxito en los medios de comunicación

ANTICIPA UCM



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

EN PORTADA

7

Sesenta millones de impactos en medios de comunicación demuestran que la pandemia sigue siendo un tema candente en España

EDITOR

José María Martínez García

jmmartinezgar@gmail.com

DIRECTORA

María Yolanda Martínez Solana

mymartinez@ccinf.ucm.es

DIRECTOR CIENTÍFICO

José Manuel Bautista Santa Cruz

jmbau@ucm.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

Laura Ballesteros Sanabria

laubal03@ucm.es

Azam Ghazi

aghazi@ucm.es

EDITA

Health Economics, S.L.

C/ Velázquez 157

28002 Madrid

ISSN: 2990-3580

COMITÉ EDITORIAL

JOSÉ RAMÓN REGUEIRO GONZÁLEZ-BARROS

regueiro@med.ucm.es

LOURDES CALVO GARRIDO

lcalvo@ucm.es

ÁNGEL MANUEL RAMOS DEL OLMO

Angel_Ramos@mat.ucm.es

ÁLVARO MARTÍNEZ DEL POZO

alvaromp@ucm.es

JAVIER ARROYO NOMBELA

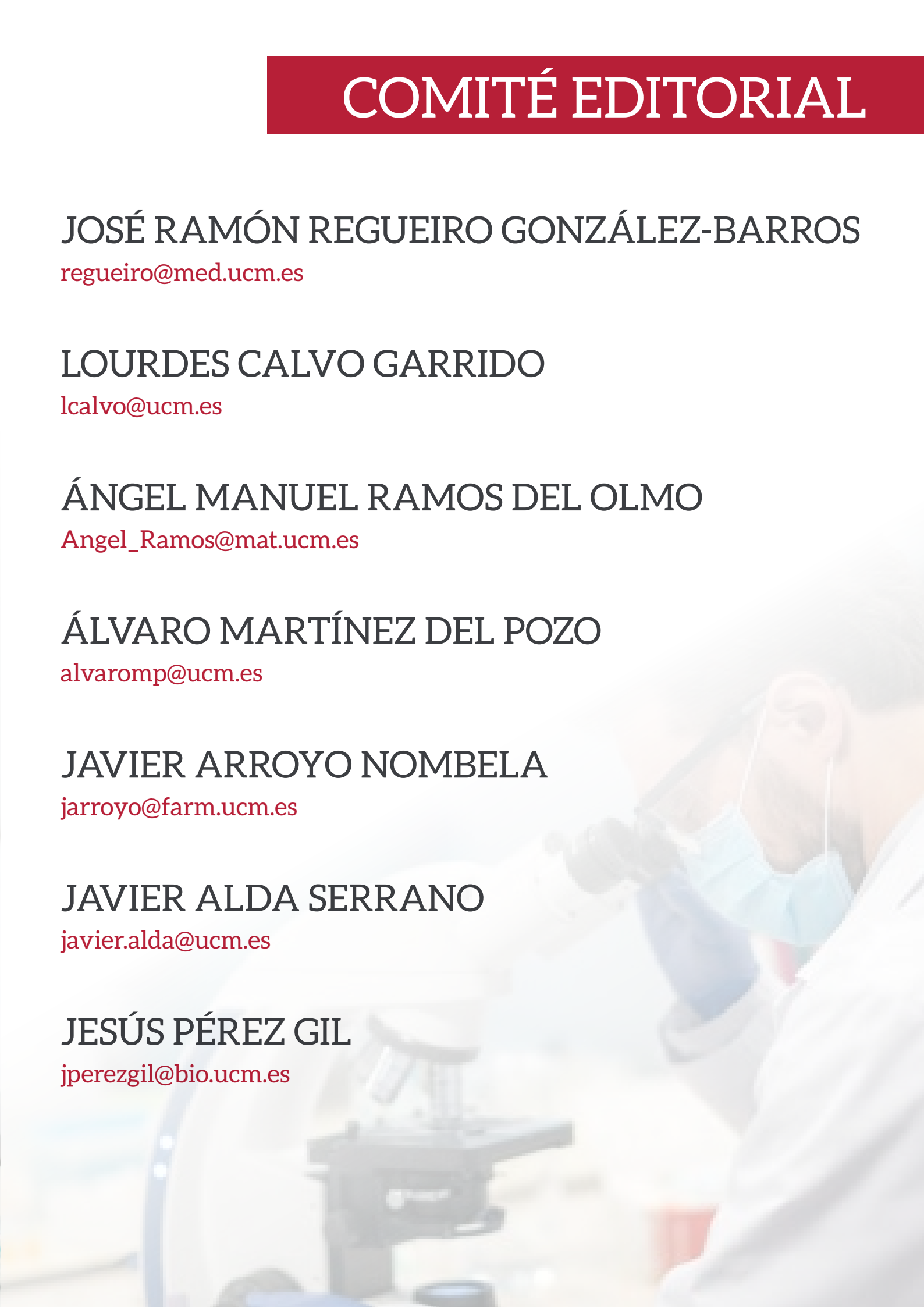
jarroyo@farm.ucm.es

JAVIER ALDA SERRANO

javier.alda@ucm.es

JESÚS PÉREZ GIL

jperezgil@bio.ucm.es



SUMARIO



7

Sesenta millones de impactos en medios de comunicación demuestran que la pandemia sigue siendo un tema candente en España

10

COVID persistente y microbiota

16

Lateral flow testing: la tecnología antigua y sencilla que revoluciona el diagnóstico urgente con alta fiabilidad

24

El audiovisual como herramienta de difusión, concienciación y transferencia científico-sanitaria

28

Sensores de grafeno de alta sensibilidad

34

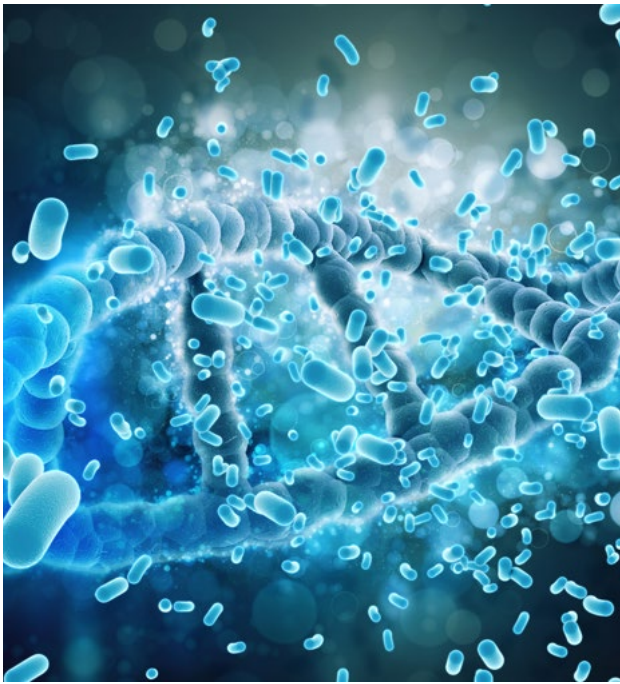
Inmunidad cruzada de las vacunas tetánico-diftéricas frente al SARS-CoV-2

Bienvenidos a una nueva edición de *New Medical Economics* - ANTICIPA-UCM, en la cual exploramos algunas de las innovaciones y descubrimientos más impactantes en el ámbito científico y sanitario que se han realizado en los laboratorios de la Universidad Complutense de Madrid. En un mundo que continúa enfrentando retos sin precedentes, estos artículos destacan la importancia de la investigación y la tecnología en la búsqueda de soluciones a problemas complejos y urgentes. A través de estas páginas, no solo presentamos avances científicos, sino que también reflexionamos sobre su impacto en la sociedad y la vida cotidiana.

COVID persistente y microbiota nos sumerge en el fascinante mundo de la microbiota intestinal y su relación con el COVID-19 persistente. A medida que la pandemia evoluciona, nos encontramos con un número creciente de pacientes que experimentan síntomas prolongados después de la infección inicial, un fenómeno conocido como COVID persistente. Este artículo investiga cómo la microbiota intestinal, que desempeña un papel crucial en la salud general y el sistema inmunológico, puede influir en estos casos. Los hallazgos sugieren que la composición y el equilibrio de nuestra microbiota podrían ser claves para entender por qué algunas personas sufren de síntomas duraderos. Esta investigación no solo ilumina una conexión biológica crucial, sino que también destaca la importancia de enfoques integrales y personalizados en la medicina moderna, abriendo nuevas puertas para tratamientos que mejoren la calidad de vida de los afectados.

En *Lateral flow testing: la tecnología antigua y sencilla que revoluciona el diagnóstico urgente con alta fiabilidad*, se explora cómo una tecnología relativamente sencilla y con décadas de antigüedad ha cobrado nueva relevancia en la era del COVID-19. Los tests de flujo lateral, conocidos por su simplicidad y rapidez, han demostrado ser una herramienta esencial en el diagnóstico rápido y accesible, permitiendo respuestas más eficientes ante brotes y emergencias sanitarias. Este artículo no solo detalla la historia y el desarrollo de esta tecnología, sino que también examina su eficacia y aplicabilidad en situaciones de emergencia. La capacidad de adaptar y optimizar tecnologías existentes subraya la creatividad y la adaptabilidad de la ciencia, mostrando cómo herramientas aparentemente simples pueden tener un impacto profundo en la salud pública global.

El artículo *El audiovisual como herramienta de difusión, concienciación y transferencia científico-sanitaria* analiza el poder de los medios audiovisuales para educar y movilizar al público en temas de salud. Desde documentales hasta campañas de concienciación, el uso de medios audiovisuales emerge como un aliado indispensable para comunicar información compleja de manera accesible y emotiva. En un mundo saturado de información, las narrativas visuales ofrecen una manera efectiva de captar la atención del público y transmitir mensajes importantes. Este artículo explora diversos proyectos audiovisuales exitosos y su impacto en la percepción pública de temas sanitarios. La ciencia no solo se hace en laboratorios; también se comunica y se vive a través de historias que inspiran, educan y promueven cambios



significativos en comportamientos y políticas de salud.

En *Sensores de grafeno de alta sensibilidad*, descubrimos cómo el grafeno, con sus propiedades extraordinarias, está revolucionando la tecnología de sensores. Este material, conocido por su resistencia, flexibilidad y conductividad, tiene la capacidad de detectar cambios minúsculos con una precisión sin precedentes. La investigación descrita en este artículo muestra cómo los sensores de grafeno están siendo aplicados en diversas áreas de aplicación y especialmente por su potencial miniaturización y reducción de costos que son esenciales para su implementación en entornos con recursos limitados. Este material del futuro sigue demostrando su versatilidad y su potencial transformador, prometiendo avances significativos que podrían redefinir múltiples industrias. De hecho, la pandemia de COVID-19 resaltó la importancia de desarrollar y utilizar técnicas de monitoreo y diagnóstico avanzadas para reducir su impacto y donde los biosensores emergen como una alternativa prometedora debido a su bajo costo, facilidad de uso y alta especificidad. Un biosensor consta de un receptor biológico y un transductor que convierte las interacciones químicas en señales eléctricas. Los biosensores basados en nanomateriales, especialmente grafeno, presentan propiedades excepcionales para la detección sensible y específica de biomoléculas. Sin embargo, su desarrollo enfrenta desafíos relacionados con la síntesis y funcionalización, así como con cumplimiento de normativas europeas.

Finalmente, *Inmunidad cruzada de las vacunas tetánico-diftéricas frente al SARS-CoV-2* nos ofrece una perspectiva de la posibilidad de que las vacunas tetánico-diftéricas induzcan inmunidad cruzada contra el SARS-CoV-2. La inmunidad cruzada ocurre cuando linfocitos T y B de memoria, generados por un patógeno previo, responden a un nuevo patógeno debido a la similitud de epítomos. Durante la pandemia, se observó que individuos no expuestos al SARS-CoV-2 presentaban linfocitos T de memoria con reactividad cruzada, sugiriendo protección derivada de exposiciones anteriores a otros patógenos, quizás inducido por vacunas previas, especialmente las que contienen toxoides tetánico y diftérico. Estudios *in silico* y experimentales muestran que estas vacunas pueden inducir linfocitos T vírgenes a responder a epítomos del SARS-CoV-2. Estos hallazgos sugieren que las vacunas Td pueden ofrecer protección cruzada contra el SARS-CoV-2 y resaltan la importancia de los refuerzos periódicos con un significado esperanzador sobre cómo las vacunas existentes pueden ofrecer protección adicional contra nuevas amenazas. Estos hallazgos no solo proporcionan una comprensión más profunda de nuestro sistema inmunológico, sino que también sugieren estrategias innovadoras para enfrentar pandemias futuras, aprovechando y potenciando los recursos vacunales ya disponibles.

Cada uno de estos artículos refleja el espíritu de innovación y colaboración que define el progreso científico. En tiempos de desafíos globales, es inspirador ver cómo la ciencia no solo responde a las necesidades inmediatas, sino que también anticipa y prepara el camino para un futuro más saludable y resiliente. La diversidad de temas tratados en esta edición muestra la amplitud y la profundidad de la investigación científica, y cómo sus aplicaciones pueden influir en múltiples aspectos de nuestras vidas.

Acompañennos en este viaje de descubrimiento y conocimiento. Esperamos que disfruten de la lectura y que estos artículos les inspiren tanto como a nosotros. Que esta edición sirva como un recordatorio del poder de la ciencia y la tecnología para mejorar nuestro mundo y enfrentar los desafíos más complejos con creatividad y determinación.

Con gratitud y entusiasmo,

El equipo editorial

Sesenta millones de impactos en medios de comunicación demuestran que la pandemia sigue siendo un tema candente en España

Contra la infodemia, los periodistas son esenciales

El [proyecto ANTICIPA-UCM](#), a través del Observatorio Complutense ANTICIPA-COVID19 de Infecciones Emergentes, ha informado de manera periódica de los aspectos más noticiosos obtenidos en sus investigaciones.

La evolución de la pandemia y la prevención de posibles contagios por la COVID-19 en España continúan teniendo una presencia destacada en los medios de comunicación y son seguidos por un elevado porcentaje de los ciudadanos. Esta es una de las conclusiones obtenidas del Proyecto ANTICIPA-UCM (Anticipación y Prevención de COVID-19 en la Comunidad de Madrid). En los dos últimos años, el modelo de comunicación estratégico diseñado para el Proyecto ANTICIPA COVID-LOT UCM ha alcanzado los 60 millones de impactos entre los lectores. “Esta investigación muestra el relevante papel que están desempeñando los medios de comunicación en España desde el inicio de la pandemia”, según ha manifestado M^a Yolanda Martínez Solana, profesora titular de periodismo de la Universidad Complutense de Madrid y responsable de Comunicación y Educación Sanitaria del Proyecto ANTICIPA-UCM.

En el Proyecto ANTICIPA-UCM se monitorizó la evolución de la incidencia de la COVID-19 durante 2021, 2022 y 2023. De forma periódica se informaba a los medios de los aspectos más noticiosos obtenidos de las investigaciones que realizaban los integrantes del proyecto. La adecuación de los contenidos científicos fue un reto superado con éxito, teniendo en cuenta los datos del número de publicaciones interesadas y del elevado volumen de lectura de las noticias divulgadas.

Los titulares de las noticias elaboradas han permitido realizar un seguimiento a lo largo del tiempo de la pandemia en nuestro país haciéndose eco de las notas de prensa difundidas:

- 22 de julio 2022: ‘La séptima ola de la pandemia ha superado el impacto de la variante Ómicron en España.’
- 4 de octubre 2022: ‘Identificado un nuevo patrón en los contagios de la COVID-19, caracterizado por una carga viral baja que se elimina con rapidez.’
- 24 de octubre 2022: ‘Tras semanas de estabilidad, la infectividad por COVID vuelve a dispararse.’

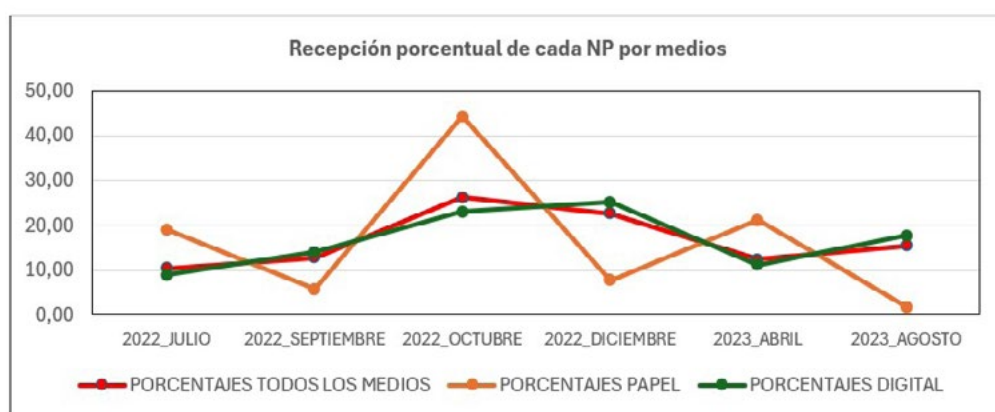


Figura 1. Recepción porcentual de cada NP por medios.

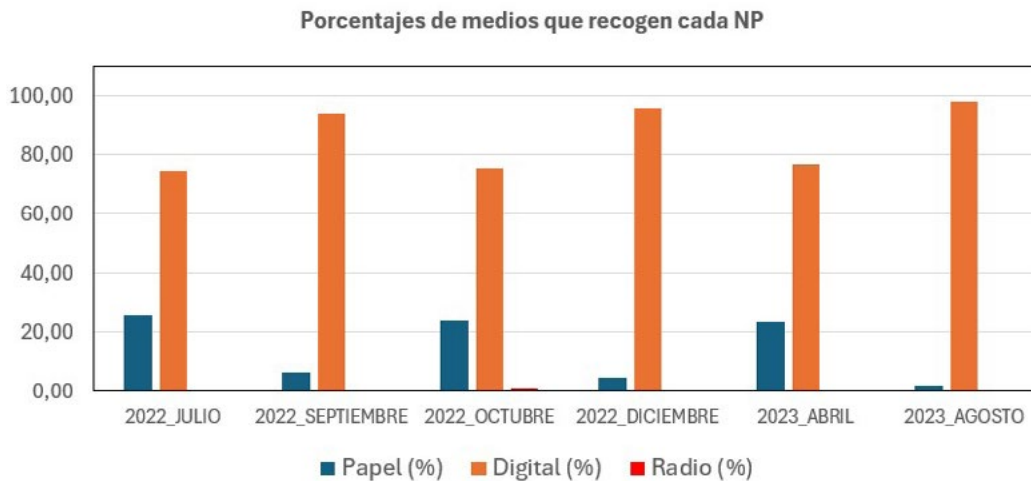


Figura 2. Porcentajes de medios que recogen cada NP.

- 27 de diciembre 2022: ‘Los análisis previos a la Navidad vuelven a poner la infectividad COVID cercana a máximos’.
- 19 de abril de 2023: ‘Los contagios por COVID-19 en abril podrían convertirse en el arranque de una nueva ola’.
- 3 de agosto 2023: ‘Investigadores del proyecto ANTICIPA-UCM demuestran que no existe retro-contagio del SARS-CoV-2 entre mascotas y humanos’.

En la Figura 1 se pone de manifiesto un incremento progresivo de medios de comunicación interesados desde los 2 primeros comunicados (julio y septiembre 2022) hasta alcanzar el máximo en los 2 emitidos en octubre y diciembre 2022.

En la Figura 2 se observa que los medios digitales han tenido más interés en cada uno de los comunicados frente al formato en papel, siempre por encima del 75% y llegando a un 98% en diciembre de 2023.

De forma global, durante toda la campaña de comunicación, se observa esa mayoritaria tendencia global de un interés de la información digital sobre la de papel y la de radio, esta última solamente testimonial, como se observa en la Figura 3.

En la audiencia (tanto total como porcentual) hay una tendencia a incrementarse progresivamente desde el primer comunicado, de julio 2022, hasta el último en agosto de 2023, aunque con un pico no-

table en octubre de 2022, que coincide con el mayor número de medios interesados (ver Figura 1). Así, las noticias que alcanzaron un mayor número de público fueron las difundidas en octubre de 2022 con el titular ‘La infectividad por COVID vuelve a dispararse’ y la de agosto de 2023, titulada ‘Se desmiente que exista retro-contagio del SARS-CoV-2 entre mascotas y humanos’ (Figura 4).

Se cumplen las recomendaciones de la OMS

Tal y como ha destacado la profesora Martínez Solana “en nuestro país se están cumpliendo las recomendaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la gestión de infodemia sobre la COVID-19, para luchar contra las informaciones falsas que se basan en que los periodistas y los verificadores profesionales de hechos son clave para asegurar la difusión de información sanitaria fidedigna”. La Organización Mundial de la Salud en su ‘Reseña normativa de la OMS: Gestión de la infode-

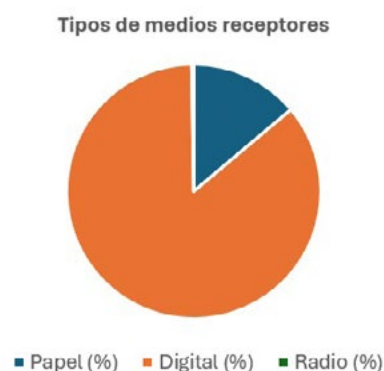


Figura 3. Tipos de medios receptores.

mia sobre la COVID-19, de 14 de septiembre de 2022, apuntó la necesidad de realizar esfuerzos orientados a desarrollar información sanitaria accesible y de alta calidad en diferentes formatos digitales concebidos para su reutilización, combinación e intercambio, así como para su rápida difusión por medio de redes sociales.

La comunicación planificada y desarrollada en el Proyecto ANTICIPA-UCM ha puesto de manifiesto la eficacia de gestionar los contenidos relacionados con la pandemia de forma especializada con el fin de evitar la infodemia relativa a la COVID-19, que se ha caracterizado por una sobreabundancia de información, mucha de la cual son bulos o rumores que dificultan que las personas encuentren fuentes y orientación fiables cuando lo necesitan. El fortalecimiento de la gestión de la infodemia es una estrategia vital para superar la actual pandemia de la COVID-19. En el futuro, el seguimiento y la evaluación de la gestión de la infodemia serán críticos para determinar su eficacia y sostenibilidad, tal y como resalta la OMS.

La importancia de fuentes biosanitarias

El proyecto ha estado integrado por 42 grupos de investigación de la UCM, dos del CSIC y dos empresas de base tecnológica, cuya labor ha estado orientada a encontrar herramientas contra la pandemia de la COVID-19. Ha sido financiado con 8,5 millones de euros, por la Comunidad de Madrid y la Unión Europea, a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), para mostrar la capacidad de los investigadores para lograr sinergias productivas.

El objetivo de la comunicación y educación en ANTICIPA-UCM es ofrecer a la sociedad una fuente informativa institucional que garantice contenidos fiables basados en investigación propia. De este modo, ANTICIPA-UCM ha logrado difundir el estado real de la evolución de la pandemia en España gracias al Observatorio Complutense ANTICIPA-COVID19 de Infecciones Emergentes, orientado a facilitar a los medios de comunicación, de forma periódica, los datos sobre evolución de los contagios en nuestro país.

En opinión de la profesora Martínez Solana, responsable de la investigación, “el comportamiento de los medios españoles muestra la importancia que otorgan a los datos relacionados con la pandemia, así como el interés que muestra la sociedad”. Este proyecto es pionero en la integración de la investigación, gestión y transferencia de resultados en comunicación y educación sanitaria. 200 investigadores se han articulado en 7 subprogramas y, por primera vez, la comunicación interna y externa ha podido gestionar la comunicación estratégica de un proyecto de esta envergadura y difundir los hallazgos de la investigación biosanitaria en tiempo real.

Los resultados han sido muy positivos y revelan que los medios de comunicación se hacen eco de los contenidos validados, obtenidos en fuentes biosanitarias expertas y del interés que esas publicaciones despiertan en la sociedad. Los resultados obtenidos en el área de Comunicación de ANTICIPA-UCM han superado la ratio de impacto establecido en campañas de comunicación realizadas en España.

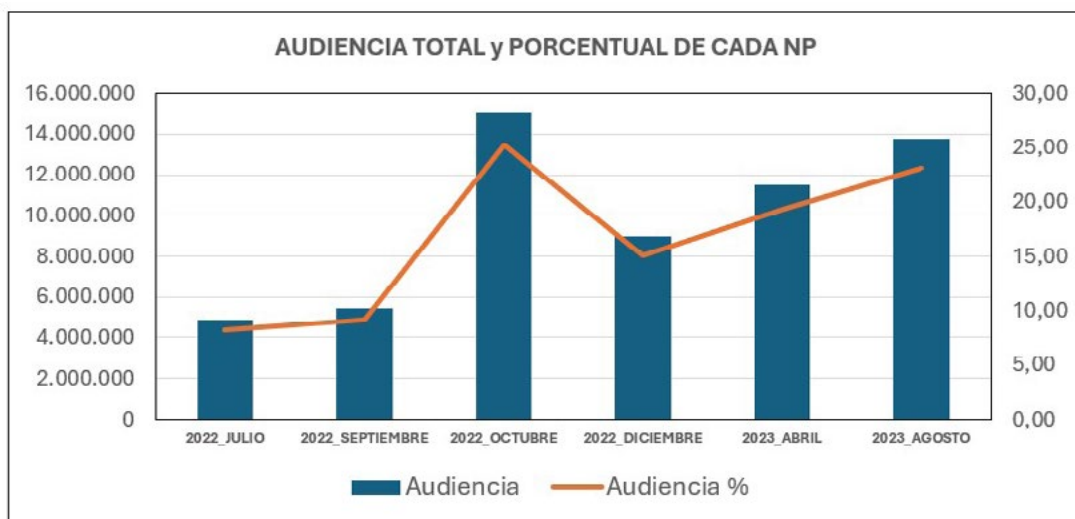


Figura 4. Audiencia total y porcentual de cada NP.

COVID persistente y microbiota



Carmen García Durán

carmga22@ucm.es

Departamento de Microbiología - Facultad de Farmacia (UCM)



Leticia Gómez Artiguez

letigome@ucm.es

Departamento de Microbiología - Facultad de Farmacia (UCM)



María Luisa Hernández Sánchez

mlhernae@ucm.es

Parasitología y Unidad de Proteómica - Facultad de Farmacia (UCM)



Concha Gil García

conchagil@farm.ucm

Departamento de Microbiología, Parasitología y Unidad de Proteómica - Facultad de Farmacia (UCM)



Lucía Monteoliva Díaz

luciamon@farm.ucm.es

Departamento de Microbiología - Facultad de Farmacia (UCM)

El COVID-19, causado por el coronavirus denominado SARS-CoV-2 aparecido a finales de 2019, ha constituido una pandemia de gravísimas consecuencias sanitarias y socioeconómicas. Se estiman más de 760 millones de casos confirmados y 6,9 millones de fallecimientos según la OMS, aunque se cree que la cifra real es mayor [1].

La mayoría de las personas afectadas experimentan una enfermedad respiratoria de gravedad leve o moderada, siendo menos del 5% los que desarrollan una enfermedad grave. Con el paso del tiempo se ha comprobado que no solo afecta al sistema respiratorio, sino que también puede afectar a los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, renal, neurológico y a la piel.

Aunque la enfermedad suele resolverse en unas dos semanas, alrededor del 10-20% de las personas que se recuperan del COVID-19 continúan experimentando síntomas relacionados durante un período prolongado de tiempo. Esta nueva condición, conocida como "COVID persistente" se define, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como la persistencia o aparición de nuevos síntomas 3 meses después de la infección inicial por SARS-CoV-2, con una duración de al menos 2 meses y sin ninguna otra explicación [2]. Millones de personas en el mundo, sufren síntomas que se ajustan a esta definición, tanto aquellas con secuelas de larga duración, como las que sufren el síndrome post-viral

para el que se han identificado una gran variedad de síntomas, siendo los más frecuentes la disnea y la fatiga [3, 4]. Recientemente, se ha observado que existen varias formas o subtipos de COVID persistente, lo que podría explicar la variabilidad de los síntomas. Estas formas suelen clasificarse según los pacientes presenten principalmente síntomas cardiorrespiratorios, neuropsiquiátricos o musculoesqueléticos [5], aunque también se han observado síntomas gastrointestinales y dermatológicos, entre otros (Figura 1). También se ha demostrado que existen factores de riesgo bien definidos, para los distintos subtipos de COVID persistente. Por ejemplo, la forma más típica de COVID persistente (con niebla mental, disautonomía, fatiga crónica, y malestar post esfuerzo) es más frecuente en adultos jóvenes y en mujeres; sin embargo, otras formas de la enfermedad, con secuelas cardiovasculares o metabólicas, se producen con mayor frecuencia en adultos mayores y pacientes con comorbilidades [4].

Se han propuesto distintos mecanismos que pueden contribuir al desarrollo del COVID persistente. Estos incluyen la persistencia del virus o de sus componentes en reservorios de tejidos, la reactivación de virus latentes, mecanismos autoinmunes, disfunción mitocondrial, inflamación vascular o neuronal, o disbiosis de la microbiota [4, 5].

Debido a la gran variedad de síntomas, uno de los mayores problemas del COVID persistente es su diagnós-

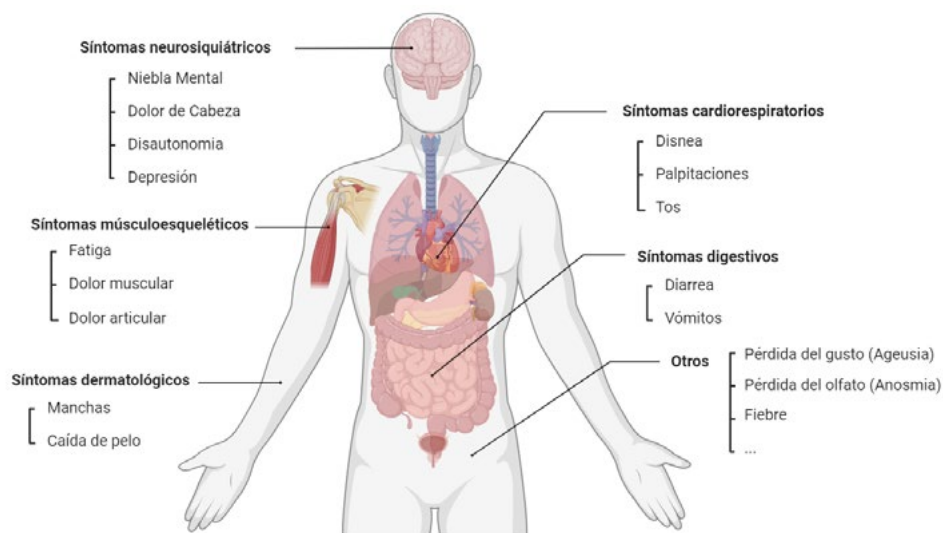


Figura 1. Síntomas experimentados durante el COVID Persistente. Creada en BioRender.com.

tico. Hasta la fecha, no existen biomarcadores específicos de este síndrome. Respecto al tratamiento, tampoco se dispone de una terapia específica. Por ello, los principales enfoques en el estudio de la enfermedad se centran en la búsqueda de tratamientos efectivos o en la prevención de la infección ya que se ha comprobado que las reinfecciones aumentan la probabilidad de padecer COVID persistente. Como posibles nuevos tratamientos se ha propuesto el uso de fármacos antivirales, anticoagulantes, antiinflamatorios o la restauración de la microbiota; dirigidos todos ellos a contrarrestar las posibles causas de la enfermedad mencionadas anteriormente [4].

Microbiota

Este trabajo se ha centrado en el estudio de la microbiota, que se define como el conjunto de bacterias, virus, hongos y demás microorganismos que habitan en el cuerpo. Dos términos que a veces se confunden y hay que saber distinguir son el de microbiota y microbioma. El microbioma incluye a los microorganismos presentes (microbiota) y al conjunto de genes, funciones y metabolitos que producen en el medio y que acaban afectando no solo a los microorganismos con los que están en contacto, sino también al cuerpo humano en el que viven, como se explicará más adelante. Esta comunidad aporta 150 veces más información genética que el genoma humano al completo y es debido a esto y a que se ha visto el papel que juega en salud y enfermedad, que actualmente también se conoce a esta comunidad como el “órgano oculto” del cuerpo [6]. Algo muy interesante es que estas comunidades son únicas para cada

persona, como una especie de huella dactilar, lo que ha dificultado que todavía no se haya logrado establecer una “microbiota normal” [7]. En total, se calcula que hay unos cien billones de microorganismos coexistiendo en diferentes partes del cuerpo, variando la composición y número en función de cada localización. Entre las más importantes podemos diferenciar la microbiota oral, cutánea, vaginal, respiratoria o intestinal [6]. La principal, la más compleja y la que presenta un mayor número de microorganismos es la intestinal. Esta microbiota intestinal es la que se ha visto que tiene mayor importancia en la salud, por ejemplo, contribuyendo al metabolismo, a la inflamación o regulando la integridad de la pared intestinal [8]. Hay multitud de factores que afectan la composición de esta comunidad, por mencionar solo algunos, estarían la genética, el sexo, la edad, la dieta y el uso de antibióticos, entre otros [6, 7].

La importancia de la microbiota intestinal y el porqué del gran interés en su estudio radica en la estrecha relación que se ha visto que presenta con diversas patologías [9]. De hecho, no está solo relacionada con enfermedades intestinales, como se podría esperar, sino también con una amplia gama de enfermedades no digestivas como pueden ser obesidad, enfermedades mentales, enfermedades del sistema inmune, fibrosis quística, o diversos tipos de cáncer [8]. Esto es debido a la existencia de una comunicación bidireccional entre el intestino y el resto del cuerpo mediante la producción de metabolitos por parte de la microbiota y la producción de compuestos por parte del cuerpo como respuesta a los primeros [7, 9] (Figura 2). Es precisamente mediante la producción de estos metabolitos que la

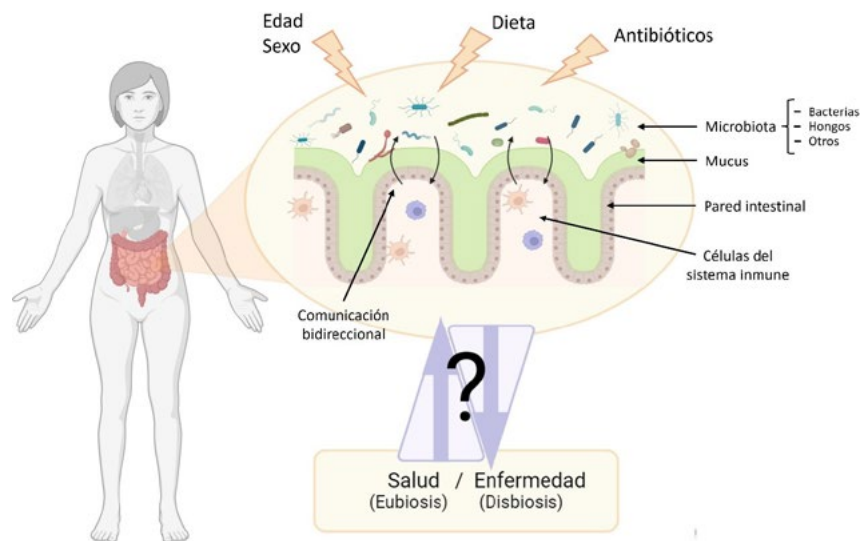


Figura 2. Diagrama de la microbiota intestinal humana en contacto con el epitelio y el sistema inmune. Creada en BioRender.com.

microbiota puede influir en el estado de salud [10]. Por ello, un cambio en la composición normal de la microbiota, también llamado disbiosis, se ha relacionado con el desarrollo y progresión de dichas enfermedades [7]. Generalmente se considera que una microbiota es sana (*eubiosis*) cuanto mayor diversidad taxonómica presente dicha comunidad, aunque recientes estudios han dado mayor importancia a las funciones que llevan a cabo estos microorganismos para distinguir un estado de buena o mala salud [6, 11]. Si bien es verdad que esta relación entre la microbiota y la enfermedad existe, queda por aclarar quién es el primero en actuar, es decir, si es la microbiota la causante de las patologías o es el desarrollo de la enfermedad la que causa el cambio en esta comunidad microbiana.

Actualmente, uno de los principales objetivos del estudio de la microbiota es la modulación de esta como mecanismo para un mejor manejo de enfermedades. Esto puede realizarse mediante la introducción de microorganismos beneficiosos (probióticos), de compuestos que afecten a su crecimiento (prebióticos) o mediante intervenciones, como por ejemplo en la dieta, que modifiquen la microbiota mediante la producción de metabolitos beneficiosos [8, 10]. Otra de las intervenciones más importantes es la del trasplante fecal, que consiste en la eliminación de la microbiota propia mediante el uso de antibióticos y la introducción de microbiota de un donante sano con el fin de restaurar la comunidad. De momento su uso solo está autorizado para el tratamiento de infecciones recurrentes por *Clostridioides difficile*, pero se está ensayando su utilización en nume-

rosas enfermedades debido a la gran tasa de éxito que ha demostrado para *C. difficile* [12]. Sin embargo, para poder desarrollar estrategias útiles para modificar la microbiota se necesita un conocimiento profundo de la misma, tanto de los microorganismos que la componen como de las funciones que realizan. Para ello, como se comenta en el siguiente punto, es de gran utilidad la metaproteómica.

Metaproteómica

Alrededor del 99,8% de los microorganismos que habitan en el cuerpo humano, viven en comunidades mixtas y no son cultivables, por lo que hay que disponer de técnicas que no dependan del cultivo para estudiarlos. Aquí es donde surgen las tecnologías “ómicas”, basadas en el análisis global de macromoléculas, ADN (genómica) o proteínas (proteómica), presentes en una muestra biológica. Cuando las estrategias “ómicas” se realizan en muestras que incluyen varias especies, como las comunidades microbianas, se denominan metagenómica o metaproteómica. De hecho, el término metaproteómica, propuesto por Wilmes y Bond, se define como la caracterización a gran escala de los componentes proteicos de una comunidad microbiana en un momento determinado [13]. Por tanto, los estudios metaproteómicos permiten identificar gran parte de las proteínas de una muestra de microbiota fecal en un momento concreto.

La metaproteómica se ha convertido en una herramienta fundamental para la caracterización del microbioma a nivel taxonómico y funcional. Aporta más

información que la metagenómica ya que no solo proporciona una clasificación taxonómica de las especies de la muestra e identifica las proteínas expresadas por los genes presentes, sino que también determina la función de estas proteínas. Además, se puede abordar el estudio tanto desde el punto de vista microbiano como desde el de las proteínas procedentes del huésped. Por último, la metaproteómica cuantitativa permite identificar las proteínas y cuantificar su abundancia entre muestras, facilitando el desarrollo de un análisis diferencial entre grupos de individuos.

En un análisis proteómico o metaproteómico típico (Figura 3), una mezcla compleja de péptidos, resultado de la digestión enzimática proteolítica de un extracto proteico, se separa mediante nano-cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) de alta resolución. Los iones de los péptidos se separan en función de su masa/carga (m/z), de su tiempo de retención en la cromatografía y de su movilidad iónica en los espectrómetros de masas más novedosos. Con la adquisición dependiente de datos (DDA) se seleccionan un número de iones peptídicos (n precursores más intensos) para su fragmentación y los espectros MS/MS resultantes se asignan a secuencias peptídicas mediante la búsqueda en bases de datos de aminoácidos.

En comparación con la proteómica clásica, la metaproteómica es más difícil en muchos aspectos, por la ma-

yor complejidad de las muestras, el mayor tamaño de la base de datos y la dificultad del procesamiento/análisis de los resultados.

Los avances tecnológicos se han producido principalmente en el ámbito de la cromatografía líquida (LC) que permite la separación de mezclas de péptidos altamente complejas, la espectrometría de masas (MS) de alta resolución que permite la adquisición de un gran número de espectros de masas precisos y las herramientas bioinformáticas para el procesamiento y análisis de datos, ya que construir una base de datos de referencia a través de la secuenciación metagenómica es a menudo un requisito previo para la metaproteómica.

Actualmente, se emplea rutinariamente el análisis de LC-MS/MS para identificar y cuantificar decenas de miles de péptidos y más de 15,000 proteínas por muestra para así entender la ecología de huésped-microbioma.

Microbiota y COVID

Como ya se ha comentado, se han descrito una variedad de síntomas gastrointestinales en los pacientes desde las primeras etapas de la pandemia. Estos síntomas sugieren una relación entre el sistema gastrointestinal y, por tanto, la microbiota y el COVID-19 [14, 15]. Actualmente, ya hay muchas evidencias que relacionan las alteraciones en la microbiota gastrointestinal tanto con la severidad como con la progresión de la enferme-

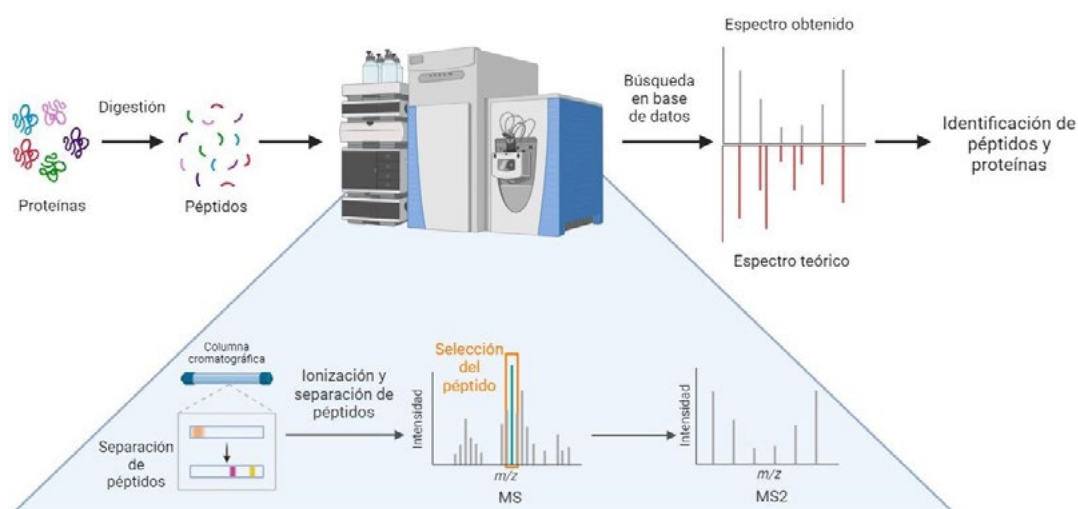


Figura 3. Flujo de trabajo de la identificación de proteínas y péptidos por espectrometría de masas. Las proteínas se digieren con tripsina para la obtención de péptidos. Los péptidos se separan en una columna cromatográfica y se analizan por espectrometría de masas. Los espectros obtenidos se comparan con los espectros en la base de datos y se realiza la identificación de péptidos y proteínas. Creada en BioRender.com

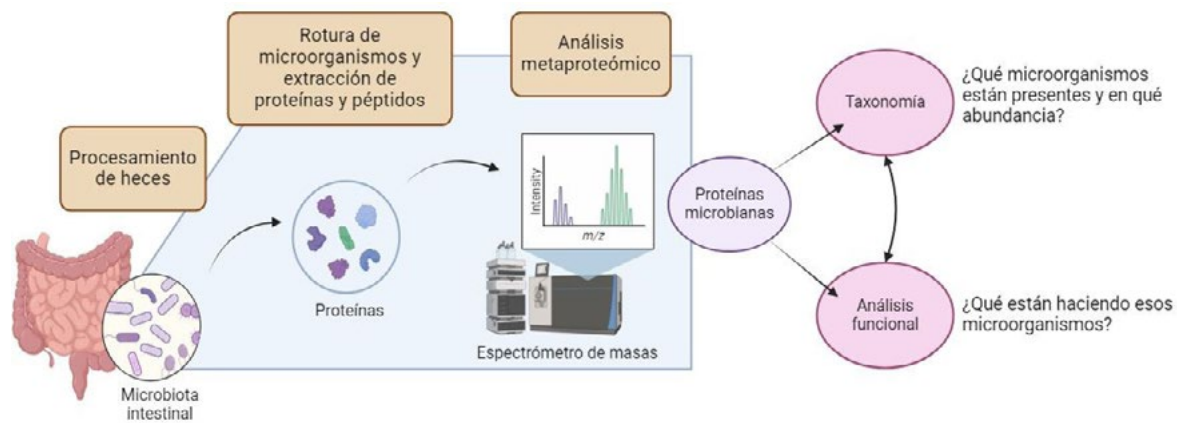


Figura 4. Diagrama del flujo de trabajo para el análisis metaproteómico de una muestra de heces para el estudio de la microbiota intestinal. Creada en BioRender.com

dad. Se ha descrito, por ejemplo, una disminución de bacterias comensales, aquellas que están normalmente presentes en el tracto gastrointestinal, con capacidad inmunomoduladora, así como un aumento de bacterias perjudiciales en estos pacientes [16]. Es más, estas alteraciones en la composición pueden durar hasta 14 meses después de la recuperación y se han asociado a los síntomas clínicos existentes en los pacientes con COVID persistente, considerándose de este modo la disbiosis intestinal como una de las posibles causas de esta patología. Y no solo hay alteraciones a nivel bacteriano, sino también en la microbiota (formada por hongos) [17, 18], tanto en COVID-19 como en COVID persistente. En otras palabras, hay una alteración global de toda la comunidad microbiana. Asimismo, la composición funcional también se ha visto modificada, encontrándose posibles biomarcadores de infección [19]. Es decir, la microbiota realiza funciones distintas en los individuos con COVID-19 o COVID persistente, provocando alteraciones en la abundancia de ciertos metabolitos que luego se pueden medir y de esta forma distinguir a los pacientes de las personas sanas.

Todos estos estudios ponen de manifiesto la profunda relación de la microbiota con la enfermedad y el gran potencial terapéutico que tiene para el tratamiento o prevención del COVID-19 y COVID persistente.

En este grupo se está estudiando la microbiota fecal (Figura 4) y la de saliva mediante la tecnología metaproteómica con el fin de buscar biomarcadores (microorganismos o proteínas) de diagnóstico del COVID persistente. Para ello, se están analizando 104 muestras de personas con COVID persistente y 37 muestras de personas control (aquellas que han pasado COVID-19

pero no han desarrollado COVID persistente). En el estudio metaproteómico de la microbiota fecal se han podido identificar alrededor de 90.000 proteínas en total, que pertenecen a 300 especies microbianas diferentes. La comparación de la composición de esta microbiota de las personas con COVID persistente con la de las personas control está permitiendo descubrir taxones bacterianos más o menos abundantes en el COVID persistente respecto al control y relacionarlos con las funciones que llevan a cabo. Además, es posible relacionar los cambios en la abundancia de algunas de estas especies con la sintomatología de los pacientes lo que resulta muy interesante teniendo en cuenta la variedad de síntomas del COVID persistente.

Bibliografía

1. Enfermedad por coronavirus (COVID-19). (s. f.). Recuperado 15 de marzo de 2024, de [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19))
2. Post COVID-19 condition (Long COVID). (s. f.). Recuperado 7 de marzo de 2024, de <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
3. Rochmawati, E., Iskandar, A. C., & Kamilah, F. (2024). Persistent symptoms among post-COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Nursing*, 33(1), 29-39. <https://doi.org/10.1111/jocn.16471>
4. Kenny, G., Townsend, L., Savinelli, S., & Mallon, P. W. G. (2023). Long COVID: Clinical characteris-

- tics, proposed pathogenesis and potential therapeutic targets. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10, 1157651. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1157651>
5. Al-Aly, Z., & Topol, E. (2024). Solving the puzzle of Long Covid. *Science*, 383(6685), 830-832. <https://doi.org/10.1126/science.adl0867>
 6. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. (2022) Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 7(1):135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4.
 7. Mousa WK, Chehadeh F and Husband S (2022) Recent Advances in Understanding the Structure and Function of the Human Microbiome. *Front. Microbiol*. 13:825338. doi: 10.3389/fmicb.2022.825338
 8. Guiducci L, Nicolini G, Forini F. (2023) Dietary Patterns, Gut Microbiota Remodeling, and Cardio-metabolic Disease. *Metabolites*. 13(6):760. <https://doi.org/10.3390/metabo13060760>
 9. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, Hassoun A, Pateiro M, Lorenzo JM, Rusu AV and Aadil RM (2022) Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front. Microbiol*. 13:999001. doi: 10.3389/fmicb.2022.999001
 10. He Q, Zhang LL, Li D, Wu J, Guo YX, Fan J, Wu Q, Wang HP, Wan Z, Xu JY, Qin LQ. (2023). Lactoferrin alleviates Western diet-induced cognitive impairment through the microbiome-gut-brain axis. *Curr Res Food Sci*. doi: 10.1016/j.crfs.2023.100533.
 11. Li, L., Wang, T., Ning, Z., Zhang, X., Butcher, J., Serrana, J.M., Simopoulos, C., Mayne, J., Stintzi, A., Mack, D., Liu Y., Figeys, D. (2023). Revealing proteome-level functional redundancy in the human gut microbiome using ultra-deep metaproteomics. *Nat Commun* 14, 3428. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39149-2>
 12. Wortelboer K, Nieuwdorp M, Herrema H. (2019). Fecal microbiota transplantation beyond *Clostridioides difficile* infections. *EBioMedicine*. 44:716-729. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.066.
 13. Wilmes, P., and Bond, P.L. (2004) The application of two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis and downstream analyses to a mixed community of prokaryotic microorganisms. *Environ Microbiol* 6: 911-920. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2004.00687.x>
 14. Wan Y, Li J, Shen L, Zou Y, Hou L, Zhu L, Faden HS, Tang Z, Shi M, Jiao N, Li Y, Cheng S, Huang Y, Wu D, Xu Z, Pan L, Zhu J, Yan G, Zhu R, Lan P. (2020). Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 5(6):534-535. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30118-7.
 15. Song Y, Liu P, Shi XL, Chu YL, Zhang J, Xia J, Gao XZ, Qu T, Wang MY. (2020). SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*. 69(6):1143-1144. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320891.
 16. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, Wan Y, Chung ACK, Cheung CP, Chen N, Lai CKC, Chen Z, Tso EYK, Fung KSC, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui DSC, Chan FKL, Chan PKS, Ng SC. (2020). Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 159(3):944-55 e8.
 17. Zhou B, Pang X, Wu J, Liu T, Wang B, Cao H. (2023). Gut microbiota in COVID-19: new insights from inside. *Gut Microbes*. 15(1):2201157. doi: 10.1080/19490976.2023.2201157.
 18. Ren Z, Liu S, Wang Q, Rao B, Zeng Z, Xu Y, Wang H, Luo H, Gou J, Yu Z. (2023). Alterations of the oral and gut mycobiome and cytokines during long-term follow-up of COVID-19 convalescents. *Signal Transduct Target Ther*. 8(1):166. doi: 10.1038/s41392-023-01417-4.
 19. Grenga L, Pible O, Miotello G, Culotta K, Ruat S, Roncato MA, Gas F, Bellanger L, Claret PG, Dunyach-Remy C, Laureillard D, Sotto A, Lavigne JP, Armengaud J. (2022). Taxonomical and functional changes in COVID-19 faecal microbiome could be related to SARS-CoV-2 faecal load. *Environ Microbiol*. 24(9):4299-4316. doi:10.1111/1462-2920.16028.

Lateral flow testing: la tecnología antigua y sencilla que revoluciona el diagnóstico urgente con alta fiabilidad



José Antonio López Moreno

jalopezm@psi.ucm.es

Departamento de Psicobiología y Metodología en Ciencias del Comportamiento - Facultad de Psicología (UCM)



Daniel Jiménez Marqués

daniej06@ucm.es

Departamento de Psicobiología y Metodología en Ciencias del Comportamiento - Facultad de Psicología (UCM)



Tamel Salinas Blasco

tamsalin@ucm.es

Departamento de Psicobiología y Metodología en Ciencias del Comportamiento - Facultad de Psicología (UCM)



Kora-Mareen Bühler

kobuhler@ucm.es

Departamento de Psicobiología y Metodología en Ciencias del Comportamiento - Facultad de Psicología (UCM)

Desde una perspectiva clínica, es fundamental reconocer el papel de los sistemas de flujo lateral en la tecnología sanitaria moderna. Estas herramientas diagnósticas ofrecen ventajas como rapidez, bajo coste y facilidad de uso, siendo especialmente valiosas en entornos con recursos limitados y personal no especializado. Su aplicación se ha extendido a la atención sanitaria en países en desarrollo y en situaciones de emergencia, con un uso notable incluso a nivel doméstico para la auto-monitorización de la salud, especialmente destacado durante la pandemia del COVID-19.

Estas características explican el posicionamiento de los test de flujo lateral (LFTs) como uno de los segmentos más prometedores y dinámicos en el mercado de diagnóstico *in vitro*. A pesar de su reciente incremento en popularidad, estos test se llevan utilizando desde hace más de 60 años. A continuación, se ofrece una visión general de la historia de los LFTs.

Perspectiva histórica

El primer sistema basado en LFT se remonta a 1959, cuando la biofísica Rosalyn S. Yalow y el médico endocrinólogo Solomon A. Berson desarrollaron una

herramienta de diagnóstico que empleaba los principios de la cromatografía en papel, con el objetivo de detectar insulina en muestras humanas de plasma sanguíneo. La repercusión de su dispositivo fue notable dentro del ámbito hospitalario e hizo que poco a poco esta tecnología expandiera su rango de aplicaciones más allá de la diabetes mellitus, incluyendo la búsqueda de biomarcadores de cáncer, diagnóstico de enfermedades infecciosas y enfermedades cardiovasculares, detección de patógenos alimentarios, etc. Con el paso de los años el diseño fue mejorando: se encontraron soportes y materiales más adecuados para esta aplicación (como la nitrocelulosa), se expandió el rango de moléculas medibles (hormonas, enzimas, vitaminas, etc.), la maquinaria de producción fue ganando robustez y la producción de anticuerpos mejoró progresivamente, y el conocimiento sobre la tecnología *lateral flow* creció exponencialmente. En consecuencia, los test se fueron volviendo más sensibles, selectivos, asequibles y fáciles de usar [1], por lo que a finales de la década de los 80 los primeros productos de diagnóstico basados en esta tecnología se pudieron comercializar, destacando la patente del test de embarazo hCG [2]. En todo este proceso, hubo una serie de motores socioculturales que han ido empujando y expandiendo el desarrollo de estos test, tales como el cambio del

paradigma médico hacia el cuidado del paciente, la necesidad de obtener resultados inmediatos en contextos de emergencia médica y, fundamentalmente, la aparición del *Point-Of-Care testing* (POCT) [1]. Esta noción se refiere a aquellas pruebas diagnósticas que, en contraste con los clásicos análisis de laboratorio, se realizan en el lugar donde se está atendiendo al paciente [3].

Funcionamiento, estructura y modalidades del test

El fundamento de un test de flujo lateral es sencillo. Se añade una muestra biológica del paciente, diluida o no, a una tira que la absorbe y que dará lugar a una señal con color (generalmente en forma de línea) si la muestra contiene la molécula de interés. Generalmente, la detección del analito – molécula de interés – se basa en el uso de anticuerpos, que son proteínas inmunitarias que se unen de forma específica a un antígeno de un patógeno, neutralizándolo y marcándolo para su destrucción [4]. Es decir, los anticuerpos solamente se unirán a la molécula contra la que han sido sintetizados. Esta alta especificidad de los anticuerpos permite emplearlos como potentes sensores y, de hecho, hoy en día se pueden diseñar anticuerpos contra una amplia variedad de moléculas, lo que los convierte en un componente fundamental en la tecnología LFT [5] (en lo que se conoce como Inmunoensayos de Flujo Lateral o LFIA por sus siglas en inglés).

Para poder entender el rol de los anticuerpos en estas pruebas, y así poder comprender el mecanismo de estos test, hay que conocer en primer lugar la estructura de una tira de flujo lateral (Figura 1). Estas tiras están compuestas de una serie de materiales absorbentes solapados entre sí, dispuestos sobre una lámina plastificada y que se conectan de manera secuencial en el siguiente orden [5].

1. Almohadilla de muestra: es el componente que recibe inicialmente la muestra, la modifica químicamente de ser necesario, y filtra restos celulares sólidos que pudieran obstruir los poros del resto de componentes.
2. Almohadilla de conjugado: contiene anticuerpos diseñados para unirse a la molécula de interés, el analito diana. Además, contiene anticuerpos de control que no tendrán ninguna función de detección, pero que atestiguan el correcto funcionamiento del test, ya que siempre deben dar señal tanto en ausencia como en presencia de analito. Para que ambos puedan ser visibles por el usuario, los anticuerpos están enlazados químicamente con etiquetas moleculares que les dotarán de color (generalmente nanopartículas de oro o nanoesferas de látex).
3. Membrana de nitrocelulosa: en esta membrana se anclan los anticuerpos en una posición fija de la nitrocelulosa que también se unirán con la

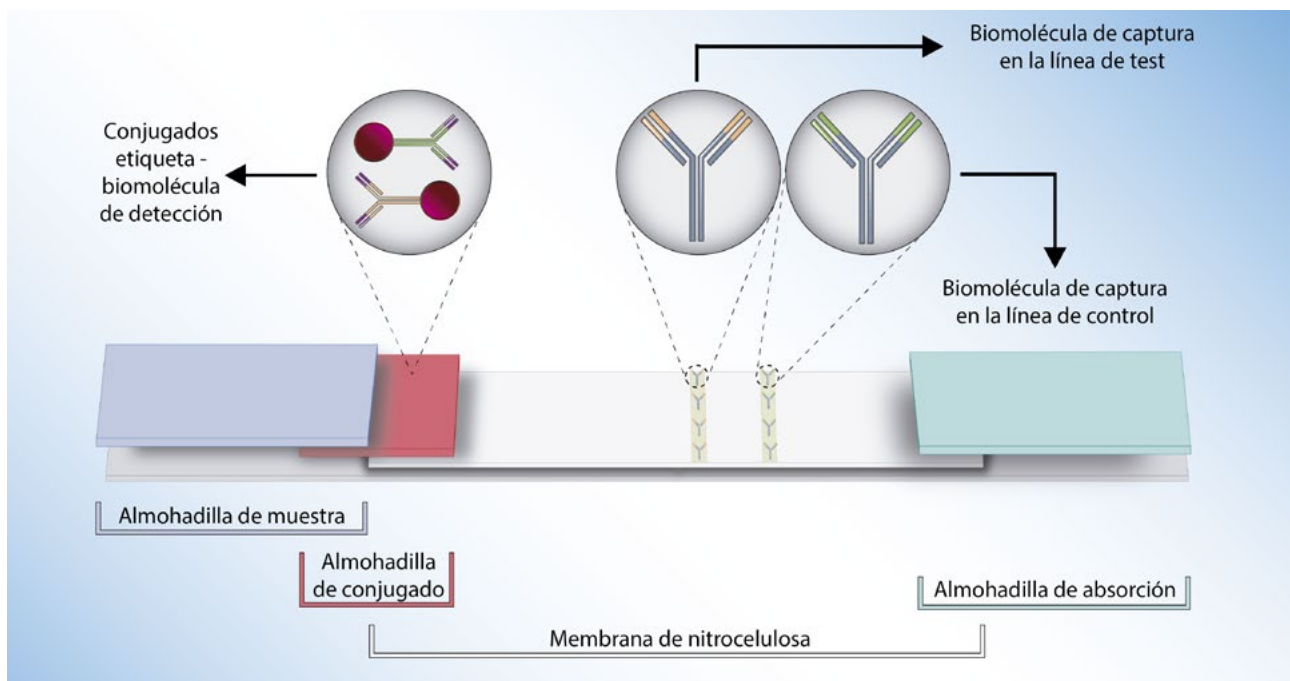


Figura 1. Representación gráfica de un test cromatográfico de flujo lateral, sus partes y las (bio)moléculas que contiene. En su modalidad LFIA, las biomoléculas son anticuerpos.

molécula de interés, además de otros anticuerpos localizados a continuación que se unirán con los anticuerpos de control. Al estar fijados en la membrana, funcionan como un “adhesivo” que retendrá a la molécula de interés y a los anticuerpos de control en una parte concreta de la membrana, y es por lo que se denominan anticuerpos de captura. Al ser el lugar donde se observa el resultado, la membrana de nitrocelulosa suele ser la parte visible de los test cuyo diseño incluye una carcasa protectora de plástico.

4. Almohadilla de absorción: cumple la función de absorber el líquido sobrante de la muestra para facilitar el flujo capilar de la tira y que no retroceda hacia atrás el líquido, ya que comprometería los resultados del test.

Las pruebas de embarazo son un ejemplo muy conocido y cotidiano de test LFIA que cuenta con las características previamente descritas. Los test de embarazo están diseñados para detectar la gonadotropina coriónica humana (hCG), una hormona que se libera durante el embarazo, especialmente en los estadios iniciales. En el caso de que la mujer que realiza esta prueba esté efectivamente embarazada, la muestra de orina sería absorbida inicialmente por la almohadilla de muestra, que neutralizaría el pH ácido de la orina y fluiría inmediatamente después a la almohadilla del conjugado. Aquí, los anticuerpos de detección se unirían instantáneamente a la hCG presente en la orina, formando una unión “hCG-anticuerpo” que sería arrastrada por el líquido hacia la membrana de nitrocelulosa, junto con los anticuerpos de control, que no se unirán con la hCG. Conforme se absorbe el líquido, la membrana de nitrocelulosa se va tornando ligeramente rojiza al ir avanzando los anticuerpos de detección y de control debido a que ambos anticuerpos están unidos a oro coloidal, responsable del color rojo magenta característico. Por lo tanto, la unión que se forma en la almohadilla conjugada correspondería a un conglomerado formado por hCG + anticuerpo + oro coloidal. A continuación, dicho conglomerado llegaría a la membrana de nitrocelulosa entrando en contacto con los anticuerpos de captura, los cuales también se unirán específicamente a la hCG. De esta forma, la hormona tiene dos anticuerpos distintos anclados a ella: por un lado, el anticuerpo unido a oro coloidal (que permite la observación por parte del usuario) y, por otro, el anticuerpo que está fijado en la membrana de nitrocelulosa y que inmoviliza al

conjunto hCG-anticuerpo-oro coloidal en una parte concreta de la tira (la línea de test). Es así como, a ojos del usuario, aparece progresivamente una línea roja que indica un embarazo positivo. Paralelamente, los anticuerpos control dejan atrás la línea test para llegar a la línea control, donde hay otros anticuerpos de captura específicos contra ellos y, al mismo tiempo, distintos a los empleados en la línea test para la detección de hCG. De este modo se asegura que la muestra ha llegado a la línea test, ya que en el caso de que únicamente apareciera la banda en la línea test estaríamos ante un falso positivo debido a un mal funcionamiento del test, generando así un resultado inválido.

Este modo de funcionamiento descrito corresponde con un test LFIA de tipo sándwich [5], ya que la molécula a detectar es retenida por dos anticuerpos distintos en cada extremo (Figura 2). De igual manera que un embutido tiene una rebanada de pan por encima y otra por debajo en un sándwich, la molécula de interés se encuentra con que tiene fijados dos anticuerpos, cada uno situado en una región distinta de la molécula diana.

El otro formato típico de test LFIA es el de tipo competitivo (Figura 3), siendo en el que se basan generalmente los test de drogas, ya que las moléculas de interés son tan pequeñas (< 1 kDa) que dos anticuerpos no se pueden unir simultáneamente [5, 6]. La interpretación de los test competitivos es completamente contraria a la del tipo sándwich, ya que en este el resultado es positivo cuando no hay color en la línea test. Un ejemplo concreto de test LFIA de tipo competitivo es el test para la detección de opioides en orina, que también emplea oro coloidal como “etiqueta” para dar color y hacer visible la muestra de interés. En esta tira, al igual que en la del test de embarazo, también hay una almohadilla conjugada que contiene anticuerpos contra la molécula de interés, opioides en este caso. La diferencia es que en la línea test de la membrana de nitrocelulosa lo que se encuentra fijado no son anticuerpos contra opioides, sino opioides en sí mismos. De esta forma, cuando la muestra es negativa (es decir, cuando la orina no contiene opioides) lo que sucede es que los anticuerpos del conjugado se unirán a los opioides fijados en la membrana de nitrocelulosa, dando lugar a la señal roja característica en la línea test.

En el caso de una muestra positiva, los opioides fijados en la tira y los opioides presentes en la orina “compiten” por unirse al anticuerpo marcado con

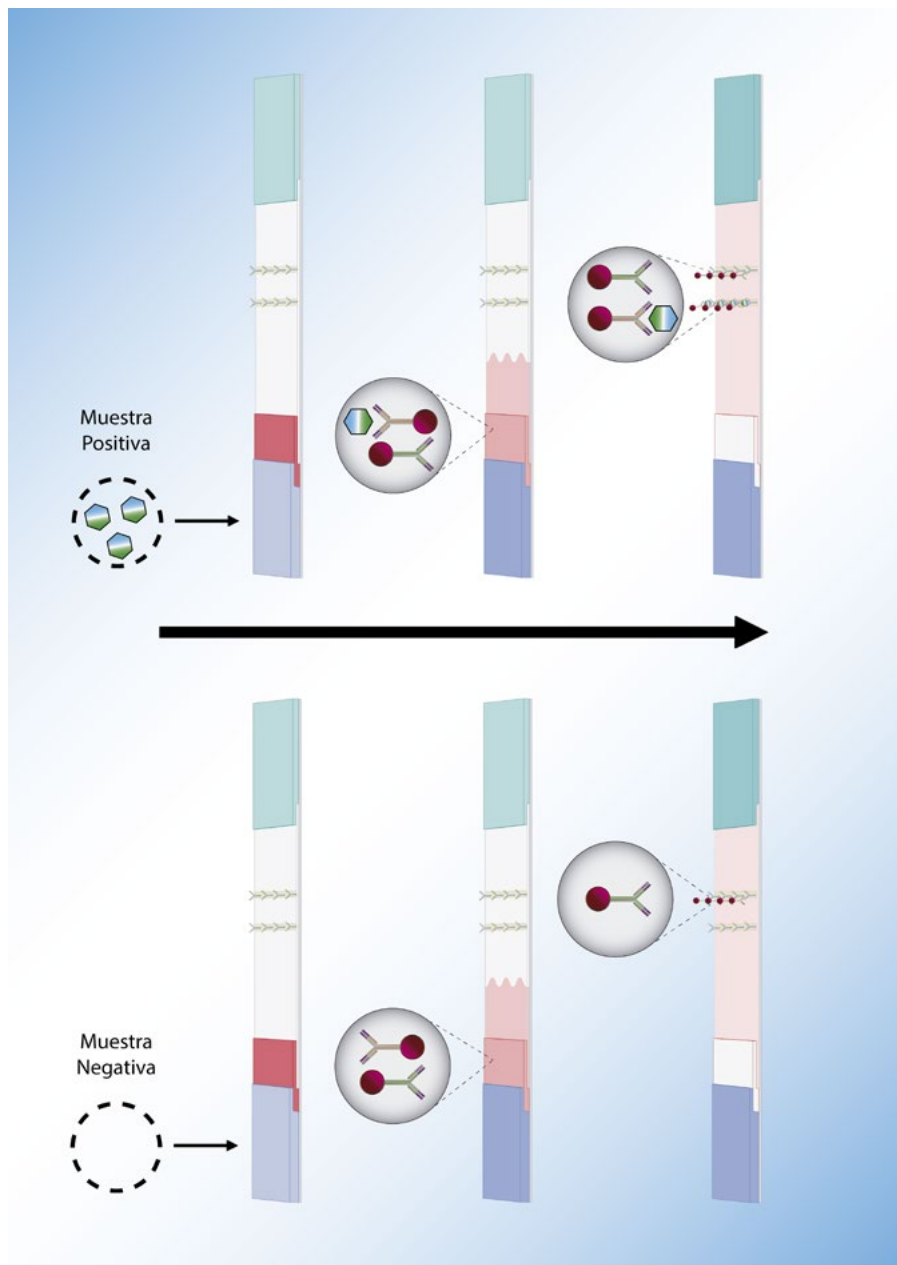


Figura 2. Representación gráfica de la modalidad sándwich en un test cromatográfico LFIA, en ausencia o presencia de analito (muestras positiva y negativa, respectivamente). En test positivos, el complejo analito-anticuerpo de detección-oro queda retenido en la línea test.

oro coloidal (de ahí su denominación). Por tanto, la unión anticuerpo-opioides de la muestra en la almohadilla de conjugación impide que esos mismos anticuerpos marcados se unan a los opioides fijados en la membrana de nitrocelulosa, impidiendo la aparición de la señal de color en la línea test. En este caso, la falta de color indica que el test es positivo, que en la muestra había presencia de opioides. Por otro lado, los anticuerpos de control, presentes también en el conjugado, se han ido desplazando simultáneamente hasta ser atrapados en la línea control por los anticuerpos específicos contra ellos, dando lugar a una línea visible (de igual manera a lo que ocurre en el formato sándwich).

Si bien la opción principalmente preferida es que este fenómeno de “competencia” entre moléculas diana de la muestra y “de fábrica” por el anticuerpo marcado ocurra a nivel de la línea de test en la membrana de nitrocelulosa, también existen test de este formato en los que dicho fenómeno se produzca en la almohadilla de conjugado [7].

Ventajas y debilidades

Entre las fortalezas del test de flujo lateral cabría señalar que se trata de una alternativa barata, rápida y portátil, a muchas de las técnicas diagnósticas de laboratorio tales como la PCR o el ELISA [8]. Su sencillez

llez y el escaso equipamiento requerido lo convierten en una opción idónea tanto para centros de atención primaria como para uso personal en casa, debido a que no se necesita formación especial para llevarlo a cabo. Además, los LFTs se diseñan con facilidad para la detección de una amplia variedad de moléculas distintas. Este último aspecto viene determinado por la versatilidad que ofrecen estos test para poder usar un rango extenso de etiquetas moleculares e incluso otros tipos de biomoléculas detectoras, más allá de los anticuerpos (por lo que en estos casos no se hablaría de “inmunoensayo de flujo lateral”), como pueden ser oligonucleótidos o sustratos enzimáticos

[9]. Otro aspecto de alto valor es su capacidad para utilizar muestras que se obtienen de manera no invasiva, o muy poco invasiva, siendo además mínima la cantidad que necesitan para funcionar. Por último, pueden almacenarse a temperatura ambiente, por lo que no son necesarios equipos de refrigeración [8].

Entre sus desventajas cabe destacar que generalmente estos test dan una respuesta cualitativa (positivo vs. no positivo / presencia vs. ausencia) y no cuantitativa. Si bien existen lectores que permiten cuantificar el grado de presencia del analito, lo más común es que no se empleen, ya que normalmente

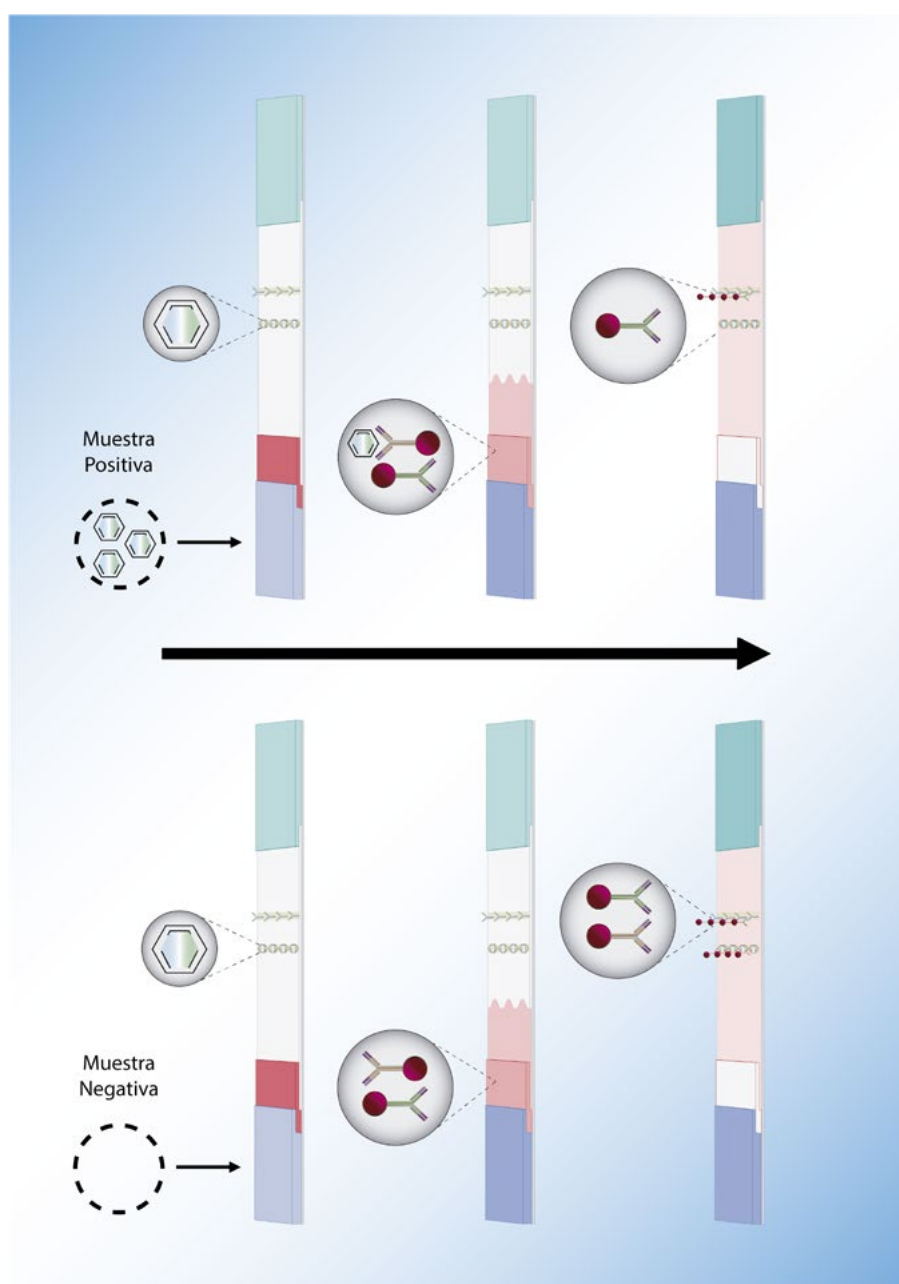


Figura 3. Representación gráfica de la modalidad competitiva en un test cromatográfico LFIA, en ausencia o presencia de analito (muestras positiva y negativa, respectivamente). En test positivos, el complejo analito-anticuerpo de detección-oro no se adhiere a la línea test, desembocando en la almohadilla de absorción.

son aparatos especializados que añaden complejidad y costes añadidos para el usuario [8]. Este inconveniente entra en conflicto con las guías ASSURED establecidas por la Organización Mundial de la Salud, las cuales definen que estos dispositivos deben ser asequibles, sensibles y específicos, rápidos y robustos, de fácil acceso al paciente/cliente y poseer una interfaz sencilla y autonomía de funcionamiento [9, 10].

Otra desventaja es su menor sensibilidad respecto a otras técnicas de laboratorio. No se pueden detectar moléculas cuya presencia es muy baja que sí es posible con otras tecnologías, como por ejemplo la espectrometría de masas de alta resolución.

Existen a su vez retos particulares para esta clase de test que se deben minimizar en la fase de diseño. Por ejemplo, muestras viscosas o con partículas como los exudados nasales, pueden provocar obstrucciones en los poros de la tira y dar así resultados inconsistentes. Por esa razón, existen casos en el que la muestra se debe pretratar, siendo común la dilución de la muestra en un tampón o *buffer* [8].

Y como última desventaja principal hay que mencionar su limitado tiempo de lectura, inferior a los 30 minutos. Esta ventana de tiempo viene definida por la posibilidad de que los test puedan dar falsos positivos o negativos pasado dicho tiempo, debido a las propiedades físico-químicas de los materiales y reactivos que componen el test sujetas a variabilidad por este factor temporal [8].

Aplicaciones

Existe una amplia clase de moléculas que se pueden detectar con los test de flujo lateral. Por poner algunos ejemplos, además de los test de embarazo, drogas y de antígenos/anticuerpos del COVID-19 ya mencionados, existen test de detección de patógenos presentes en alimentos tales como la salmonela, de pesticidas, metales pesados, de marcadores cardíacos, de distintos tipos de cáncer, de rendimiento deportivo y de un gran número de enfermedades infecciosas, entre otros [11]. Por tanto, pueden servir para múltiples propósitos [7, 9-12], entre los que destacan su uso como test de diagnóstico en países en vías de desarrollo para la detección temprana de enfermedades, la monitorización de nuevas variantes de agentes infecciosos que sean susceptibles de causar epidemias/pandemias en áreas con recursos técnico-económicos limitados, seguridad alimenta-

ria y ambiental, control del uso de sustancias adictivas en contextos donde su consumo puede acarrear riesgos físicos para otras personas o en contexto de tratamiento.

Mideloy S.L.

Mideloy es una empresa de base tecnológica de la Universidad / Empresas de Transferencia del Conocimiento Universitario de la Universidad Complutense de Madrid. Es una empresa tecnológica especializada en el desarrollo de soluciones diagnósticas rápidas y accesibles, fundada en 2015 en asociación con la Universidad Complutense de Madrid. En este contexto, se enfoca en la investigación en ciencias médicas y la venta electrónica de los productos obtenidos, ofreciendo test para la detección de drogas en orina y saliva, así como kits para la detección rápida del COVID-19, incluyendo test de anticuerpos en sangre y antígenos tanto en saliva como nasofaríngeos. La compañía destaca por su enfoque en la creación de productos mínimamente invasivos, diseñados para ser sencillos, rápidos y accesibles a la mayor parte de la población. Además, Mideloy ha contribuido a la comunidad científica a través de diversas publicaciones en revistas especializadas, lo que refleja su compromiso con la investigación y el desarrollo en el campo de la salud. Mideloy representa una fusión entre la academia y el mercado, aportando soluciones innovadoras para el diagnóstico rápido que son fundamentales tanto en el contexto actual de salud pública como en el monitoreo individual de condiciones de salud a través de métodos sencillos y efectivos.

Perspectivas futuras y necesidades en el cambio de la legislación de los test LFIA

Hoy en día, esta tecnología continúa su desarrollo y se vienen planteando una serie de perspectivas a futuro. Un importante avance que debe extenderse en el campo de los LFTs es la tecnología multiplex, que radica en la capacidad de detectar simultáneamente diversas moléculas en un mismo test [11, 12]. Esto es así porque las enfermedades infecciosas tienen múltiples moléculas implicadas en su fisiopatología (conocidas como "biomarcadores"), además de poder presentarse en forma de co-infecciones con otro patógeno (por ejemplo, de varios parásitos). Por tanto, y de cara a un diagnóstico preciso, la detección de múltiples moléculas en un mismo test se puede considerar de vital importancia. En la actualidad, existen múltiples ejemplos de estos test descritos en

la literatura científica, pero solo unos pocos han podido dar el salto al mercado [9, 10], como por ejemplo los test que distinguen una infección de Gripe A, B o de SARS-CoV-2. Igualmente, existen diversos test de drogas que permiten hacer un cribado de múltiples sustancias a partir de una misma muestra, normalmente empleando varias tiras single-plex en conjunto, lo que se conoce como paralelismo [9].

En el caso particular de la detección de agentes infecciosos mediante test de flujo lateral basados en hibridación de oligonucleótidos, cuyas moléculas diana serían regiones específicas de ADN/ARN, existe un formato disponible en el mercado que, por un lado, cumple prácticamente con los criterios ASSURED que caracterizan a los test de flujo lateral y, por otro, garantiza unos niveles de sensibilidad y especificidad similares, o incluso mayores, a los de la PCR. Se trata del test LAMP (*Loop-mediated isothermal AMPlification*). Su mecanismo implica el uso de 4 primers distintos dirigidos contra 6 secuencias incluidas en la región diana del patógeno en cuestión, en un proceso por el cual se forma un bucle a cada extremo de dicha diana [13]. A pesar de sus complicaciones en el ámbito de la I+D, esta técnica tiene las grandes ventajas de no requerir equipamiento especial tanto para las condiciones de temperatura, todo el proceso se realiza a una temperatura constante entre 60 y 65 grados centígrados, como para la visualización de los resultados, ya que se puede observar a simple vista debido a la gran cantidad de producto amplificado (amplicón) que genera esta técnica [14]. En este sentido, se puede combinar con la mecánica de los LFTs mediante el empleo de etiquetas moleculares colorimétricas o fluorescentes unidas a sondas, como, por ejemplo, aptámeros.

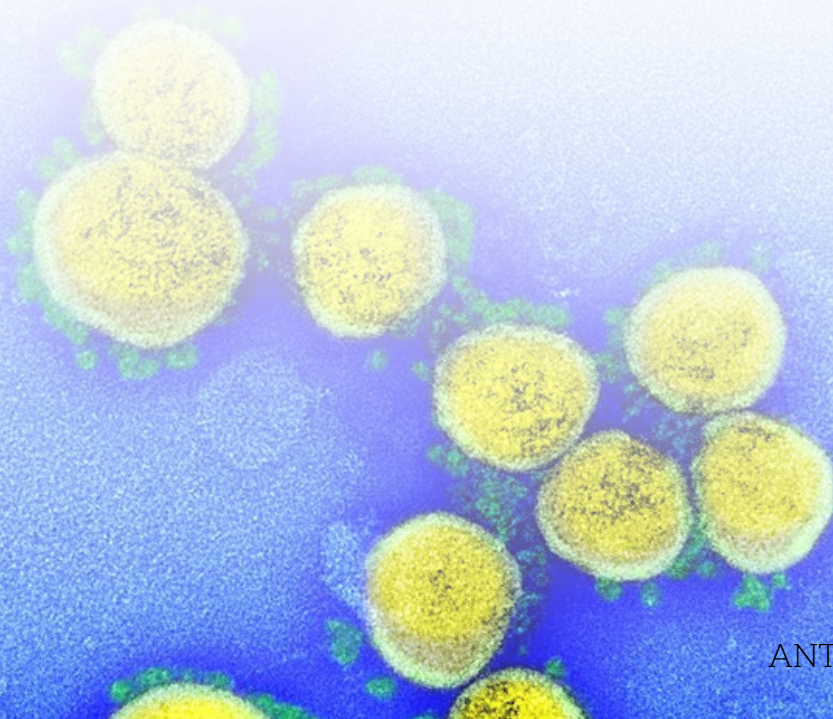
El futuro de los test de flujo lateral es tremendamente prometedor, pero existen ciertas limitaciones importantes que no tienen que ver con su fundamento científico. Se destaca que estos test están bajo la legislación de los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*. Esto conlleva que la realización de los test solamente la pueden realizar profesionales sanitarios, lo que va en contra de una de sus mayores ventajas: su facilidad de uso personal no especializado. Las únicas excepciones a esto consisten en test que han sido etiquetados como de “autodiagnóstico”, modificando la legislación. Entre ellos se encuentran los test de autodiagnóstico de detección del VIH y, más recientemente, los de autodiagnóstico de COVID-19. Pare-

ce que una enfermedad se tiene que convertir en pandemia mundial para que consideren su uso por cualquier usuario; sin embargo, el proceso y el test es el mismo. Es sorprendente como la actual legislación limita/prohíbe el hecho de poder conocer lo que está ocurriendo en el propio cuerpo cuando uno lo desea y a un coste muy bajo. Estos autores se preguntan cuántas vidas se podrían salvar por el uso particular y regular de los test de detección de cáncer y otras enfermedades donde la detección temprana determina la supervivencia o la cura. Si el argumento es que se pueden inundar las urgencias con personas con un test rápido positivo, quizás tendría sentido formar a las personas o simplificar todavía más el proceso. Incluso a nivel de coste sería más beneficioso que esperar a que las personas hayan pasado a estadios más avanzados de la enfermedad. Contrasta esto con la posibilidad de comprar libremente alcohol y tabaco, sustancias que tienen carácter cancerígeno y que son responsables de miles de muertes diarias en todo el mundo. Igualmente, introducir un alimento en el mercado tiene una legislación mucho menor, siendo en muchos casos potencialmente más peligroso para la salud del usuario el consumo de ciertos alimentos que la realización de un test rápido. Por lo tanto, actualmente parece que la principal limitación de los test rápidos es su legislación que reduce su uso: no promueve la formación de su empleo y limita a la población contar con un test de autodiagnóstico que se puede realizar en cualquier sitio, por personal no especializado y a un coste accesible.

Bibliografía

1. Andryukov, B. G. (2020). Six decades of lateral flow immunoassay: From determining metabolic markers to diagnosing COVID-19. *AIMS microbiology*, 6(3), 280. doi: 10.3934/microbiol.2020018
2. Budd, J., Miller, B. S., Weckman, N. E., Cherkaoui, D., Huang, D., Decruz, A. T., ... & McKendry, R. A. (2023). Lateral flow test engineering and lessons learned from COVID-19. *Nature Reviews Bioengineering*, 1(1), 13-31.
3. Price, C. P. (2001). Point of care testing. *Bmj*, 322(7297), 1285-1288.
4. Aziz, M., Iheanacho, F., & Hashmi, M. F. (2022). *Physiology, Antibody - StatPearls - NCBI Bookshelf*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546670/>

5. Alhabbab R. Y. (2022). Lateral Flow Immunoassays for Detecting Viral Infectious Antigens and Antibodies. *Micromachines*, 13(11), 1901. <https://doi.org/10.3390/mi13111901>
6. Wang, C., Peng, J., Liu, D. F., Xing, K. Y., Zhang, G. G., Huang, Z., Cheng, S., Zhu, F. F., Duan, M. L., Zhang, K. Y., Yuan, M. F., & Lai, W. H. (2018). Lateral flow immunoassay integrated with competitive and sandwich models for the detection of aflatoxin M1 and *Escherichia coli* O157:H7 in milk. *Journal of dairy science*, 101(10), 8767–8777. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14655>
7. Gumus, E., Bingol, H., & Zor, E. (2023). Lateral flow assays for detection of disease biomarkers. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 225, 115206. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115206>
8. Diagnostics from Technology Networks. «An Introduction to the Lateral Flow Test: Strengths, Limitations and Applications». Article Published: February 20, 2023. <http://www.technologynetworks.com/diagnostics/articles/an-introduction-to-the-lateral-flow-test-strengths-limitations-and-applications-370382>.
9. Li, J., & Macdonald, J. (2016). Multiplexed lateral flow biosensors: Technological advances for radically improving point-of-care diagnoses. *Biosensors and Bioelectronics*, 83, 177-192. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.04.021>.
10. Mohd Hanafiah, K., Arifin, N., Bustami, Y., Noordin, R., Garcia, M., & Anderson, D. (2017). Development of multiplexed infectious disease lateral flow assays: challenges and opportunities. *Diagnostics*, 7(3), 51. <https://doi.org/10.3390/diagnostics7030051>
11. Sajid, M., Kawde, A. N., & Daud, M. (2015). Designs, formats and applications of lateral flow assay: A literature review. *Journal of Saudi Chemical Society*, 19(6), 689-705. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2014.09.001>.
12. Wu, Y., Zhou, Y., Leng, Y., Lai, W., Huang, X., & Xiong, Y. (2020). Emerging design strategies for constructing multiplex lateral flow test strip sensors. *Biosensors and Bioelectronics*, 157, 112168. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112168>.
13. Notomi, T., Okayama, H., Masubuchi, H., Yonekawa, T., Watanabe, K., Amino, N., & Hase, T. (2000). Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic acids research*, 28(12), e63-e63. <https://doi.org/10.1093/nar/28.12.e63>
14. The Centre for Evidence-Based Medicine. «What test could potentially be used for the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19 and what are their advantages and disadvantages?». Article Published: April 20, 2020 <https://www.cebm.net/covid-19/what-test-could-potentially-be-used-for-the-screening-diagnosis-and-monitoring-of-covid-19-and-what-are-their-advantages-and-disadvantages>



El audiovisual como herramienta de difusión, concienciación y transferencia científico-sanitaria



José Antonio Jiménez de las Heras

joseantj@ucm.es

Director de la Plataforma de Contenidos Audiovisuales y Digitales para la Docencia y la Investigación - Facultad de Ciencias de la Información (UCM)

El siglo XXI ha supuesto la cuasi canonización del audiovisual como lenguaje de comunicación universal, de manera transversal, en la pirámide de edad de la sociedad líquida en la que vivimos, con absoluto dominio del mismo en la población más joven, que hoy se extiende hasta casi los 45 años. Si el S.XX vio nacer el audiovisual como lenguaje totalizador, del cine a la televisión, así como en los demás canales de comunicación que empezaron a alumbrarse en la transición con el actual siglo y la llegada de la era digital, en el S.XXI con la implantación de las redes sociales, las plataformas temáticas, Internet como canal de comunicación prioritario y las diversas herramientas comunicativas de la post-modernidad - de los *smartphones* a las *tablets* - el motor de contenidos, el “lenguaje” de todos estos medios y canales es, sin duda, el audiovisual, la imagen en movimiento.

Esta más que comprobado que aquellos contenidos que no se apoyan de alguna manera en el audiovisual, dentro de las diversas redes sociales, son los menos consumidos. De hecho, la evolución de estas mismas redes ha apostado por aplicaciones basadas en exclusiva en el audiovisual, como sucede en la red dominante para la juventud: *Tik-Tok*. Nada que no sea imagen en movimiento es capaz de llegar a una población joven en claro retroceso en cuanto a la lectura - y a la comprensión lectora -, ajena al consumo de mensajes demasiado elaborados o complejos, que

ha abandonado el lenguaje escrito y que se comunica por medio de vídeos, estudian apoyados en contenidos audiovisuales y se informan y comunican a través de ese mismo lenguaje, casi de forma exclusiva. A ello se suma que estos mensajes audiovisuales han de ser cortos, puesto que la red, el medio de consumo mayoritario de estos contenidos, y las plataformas digitales que proporcionan soporte a las redes sociales, no aguantan mensajes de una longitud mayor a los 3 minutos, pues el usuario se “aburre” y huye a golpe de *click* de ese contenido, en busca de la motivación y satisfacción instantánea, propia de estas redes. No se pretende valorar estas nuevas formas de consumo - que sustituyen de forma progresiva a la educación y a la formación, como conceptos, por desgracia, cada vez más obsoletos -, sino reflexionar sobre la mejor manera de hacer llegar a una población joven, con una formación cognitiva diferente a todas las generaciones anteriores, mensajes sobre la Ciencia y, en concreto, sobre cuestiones científico-sanitarias.

Antes de seguir con el razonamiento, es necesario enmarcar otro fenómeno que ha aparecido y ha ido creciendo en los últimos veinte años. Se podría decir que, con el alumbramiento del nuevo milenio y que antes apenas tenía repercusión en la academia y en la Ciencia, pero que hoy en día se ha convertido en un factor esencial en la universidad, el conocimiento científico y en la propia investigación: la llamada difusión o transferencia del conocimiento, así como



Imagen 1. Base española antártica Juan Carlos I, Isla Decepción. Durante el rodaje del documental 'Antártida, un continente para la ciencia' (2014).

el concepto de divulgación científica unido al anterior. Hace un par de décadas la palabra transferencia (hacia la sociedad) se entendía en exclusiva como la transferencia de tecnología o servicios basados en la investigación aplicada. Sin embargo, con el alumbramiento del nuevo siglo (y milenio) la palabra transferencia se aplica también a la esfera del conocimiento, entendida esta, no como la plasmación de la investigación en logros concretos, sino como la forma de hacer llegar a la sociedad el conocimiento científico de forma comprensible para las diferentes capas sociales, edades y profesiones, ajenas a la Ciencia y a lo científico como labor principal de sus vidas. Y esta transferencia se logra a través de la llamada divulgación/difusión de la Ciencia que es hoy junto a la investigación, la docencia y la transferencia de tecnología la cuarta columna maestra en las que se sostienen las universidades. Sin divulgación científica la misión de la Ciencia y la academia están incompletas: no basta ya con investigar, es necesario hacer llegar a la sociedad los resultados de la investigación, la necesidad de dicha investigación y la repercusión que estos proyectos y sus resultados tienen sobre la sociedad.

Es la sociedad la que sostiene a la Ciencia, a los científicos y a las universidades a través de la financiación pública de los centros de formación superior y de investigación, y es a la sociedad a la que hay que concienciar para que estos recursos crezcan, apostando por un modelo económico-social basado en la Ciencia y en la tecnología como elementos claves de un desarrollo de verdad sostenible y de una sociedad próspera. Países como Corea del Sur, con quizá otras problemáticas, han experimentado un enorme crecimiento económico y social apostando por la

inversión en educación básica y superior, en investigación científica y en desarrollo tecnológico. En España y en los países europeos este desarrollo pasa por el convencimiento de sus respectivas sociedades de que es necesario aumentar exponencialmente la inversión en Ciencia, en desarrollo e investigación científica y en educación y formación. Una sociedad que no conoce la Ciencia ni lo que se hace en sus universidades es una sociedad poco predispuesta a ese aumento en la inversión.

La pandemia del COVID-19 que ha asolado el planeta y ha provocado un cambio radical en la visión del mundo debe aprovecharse para fomentar algo que se convirtió en esencial durante dicha pandemia: la información científica. Sin esa información la población no hubiera entendido la necesidad del confinamiento, ni hubiera asumido la vacunación masiva como un medio necesario para superar la situación de crisis (como ha ocurrido en España, con tan solo una resistencia mínima de un sector negacionista; véase las cifras de vacunación). La información científica, rigurosa, pero asequible a los conocimientos científicos del ciudadano medio, es la mejor forma de combatir las *fake news*, por no decir la única forma: una población con un saludable nivel de información y cultura científica será capaz de discriminar los contenidos que carecen de rigor científico o que son falaces o inexactos.

La divulgación científica es, pues, una necesidad y una obligación de las universidades con la sociedad: ya forma parte de la responsabilidad social de las universidades y es, desde ellas, desde donde debe potenciarse y refugiarse la divulgación y comunicación de la Ciencia. ¿Por qué desde las universidades?

Porque en ellas se forma a los futuros ciudadanos y profesionales, al igual que a los científicos, no hay un lugar más apropiado que desde donde se genera el conocimiento para hacer difusión rigurosa del mismo. La finalidad de esta difusión del conocimiento debe estar basada en varios principios que se podrían resumir en los siguientes puntos:

- Aumentar la cultura científica de la sociedad, al tiempo que se informa a esta de los avances en el conocimiento y en la Ciencia, así como de las repercusiones sociales, económicas y culturales de dichos avances en la propia ciudadanía.
- Fomentar las vocaciones científicas y culturales, que promuevan modos de vida y comportamientos personales y sociales, con valores y modelos vitales y profesionales alternativos a los que marcan los objetivos meramente economicistas de las sociedades neoliberales.
- Generar un necesario debate social sobre la Ciencia, basado en los dos elementos anteriores, que permitan al ciudadano sentirse responsable y



Imagen 2. Rodaje del documental 'Minería en Chile'. Desierto de Atacama (2011).

partícipe de procesos que pueda comprender y que afectan de manera directa a su día a día.

- Promover, en base a todo lo anterior, un nuevo modelo de desarrollo político, económico y social en donde la Ciencia y el conocimiento científico y cultural sean los pilares básicos.

Todos estos loables objetivos no serán sencillos de materializar, pero si algo lo puede hacer posible es fomentar la llegada del conocimiento científico-cultural al ciudadano y convenciéndole de la importancia que ambos tienen para su desarrollo personal y su vida diaria. No puede cundir el desánimo ante el panorama informativo actual en donde la guerra, la pobreza, las injusticias y la desigualdad son la moneda corriente con la que el ciudadano desayuna cada mañana: esto genera un clima de desánimo, de terror hacia un incierto futuro que, aun siendo negro permite vislumbrar claros frentes a las nubes que acechan. Y aquí se vuelve al punto de partida: el audiovisual.

En apenas un siglo el hombre ha logrado encontrar un lenguaje universal, asequible y transversal a clases sociales, nacionalidades y edades: la imagen en movimiento, el lenguaje audiovisual. Este es un hecho que no se suele poner en valor porque se está más que acostumbrado, desde el nacimiento, a convivir con las imágenes y los sonidos. Es cuando menos curioso que tras siglos de lenguaje escrito, el lenguaje audiovisual, que no llega al siglo y medio, se haya convertido en la herramienta comunicacional que utiliza el 95% de la población humana de forma preferente. La adaptación de este lenguaje a las tecnologías de la comunicación, han potenciado su uso, arrinconando a la palabra escrita que durante siglos fue el único medio de comunicación. Es cierto que, si todo el mundo puede decodificar casi de manera instintiva el lenguaje audiovisual, muchos ciudadanos/as son "analfabetos funcionales" en el sentido de que, a diferencia del lenguaje hablado, no se da una formación exhaustiva desde la niñez sobre el lenguaje audiovisual ... que domina la educación y las comunicaciones: esta que se podría denominar como una "paradoja digital" habrá que abordarla con seriedad en algún momento, pero ahora se deja aquí como un apunte digresivo sobre el que tomar nota.

Volviendo al inicio y al consumo de productos audiovisuales, se ha constatado que el lenguaje audiovisual ha provocado o ha traído consigo una rapidez en el consumo que ha afectado a la duración de los contenidos: debido a la experiencia inmersiva y totalizadora del audiovisual, a su capacidad para mostrar cientos de imágenes en tan solo unos minutos, el consumidor ha desarrollado una psicología del consumo que ha ido modelando la percepción visual y cerebral hasta acostumbrarse de tal forma al bombardeo de imágenes, que estas pierden rápidamente el interés perceptivo del cerebro que solo se siente complacido por contenidos cortos. Sin embargo, es muy difícil poder desarrollar un contenido en profundidad si solo cuentas con tres minutos de atención, como ocurre cada vez más en las capas más jóvenes de población (desde la niñez y adolescencia hasta ya frizando la cuarentena). Por ello, se entiende que una solución a esto es lo que se denomina “proyectos multiformato”.

¿Y qué es un proyecto multiformato? La idea consiste en hacer llegar de forma progresiva a los jóvenes a contenidos cada vez más complejos (y a causa de dicha complejidad, más largos) a través de la captación con formatos cortos de su interés y atención. Los formatos cortos serían una forma de abrir el apetito hacia otros formatos de mayor duración (cuya base audiovisual es común para ambos formatos), en los que poder desarrollar el mensaje científico y cultural de forma más compleja, sin perder por ello la legibilidad y el atractivo de estos: formatos asequibles, entretenidos y rigurosos al mismo tiempo.

En este sentido, el reportaje y el documental audiovisual siguen siendo herramientas básicas en la divulgación del conocimiento y, además, herramientas útiles y eficaces para dicho propósito. Desde hace más de dieciséis años llevamos poniendo en práctica estas ideas, primero a través de la Plataforma de Divulgación Científica Audiovisual de la UCM [<https://www.caicreavucm.com/>] y ahora mediante el Centro de Asistencia a la Investigación (CAI), Plataforma para la Creación de Contenidos Audiovisuales y Digitales para la Docencia y la Investigación (CREAV) [<https://cai.ucm.es/audiovisuales-digitales/>], centro oficial de la Universidad Complutense de Madrid, dependiente del Vicerrectorado de Investigación y heredero de la antigua Plataforma para la Divulga-

ción UCM. Desde 2007 y hasta la actualidad se han realizado más de 750 producciones audiovisuales de todo tipo (reportajes, MOOCS, piezas audiovisuales, unidades docentes), pero sobre todo se han desarrollado una docena de largometrajes documentales y dos series de televisión, una de ellas coproducida con TVE: “El agua invisible” [<https://www.youtube.com/@ffgagua-fundacionfomentoyg7608>] y emitida por La 2 de TVE en el programa “La aventura del saber”, en el que se han emitido también 10 de los documentales realizados. Las audiencias de estos productos han permitido llegar a millones de personas coadyubando a los objetivos antes referidos y demostrando, como centro pionero en España y Europa, que esta es una labor eficaz y posible para realizar desde las universidades; y, sobre todo, es una actividad necesaria y obligatoria de los centros de formación superior e investigación.

Cuando se afirma que el documental es una forma aún eficaz de llegar a muchas capas de población, las palabras quedan refrendadas por resultados como el del documental “Antártida, un continente para la Ciencia” que, aparte de sus pases televisivos en TVE y otras cadenas internacionales (como Acequia TV en Argentina), atesora hasta hoy en el repositorio de Ciencia que el CREAV habilitó en el canal de YouTube la página de la UCM, más de un millón seiscientos mil visualizaciones [<https://youtu.be/wlqC-keeVzXg?si=ovfaZjyCcxUYTJAH>]. A este contenido se suman otros con más de cien mil visualizaciones o, inclusive, algún capítulo de la serie “El agua invisible”, con casi setecientos mil visualizaciones [<https://www.youtube.com/watch?v=r18PvCbafLM&t=650s>].

Contemplando todo lo anterior, se afirma que el futuro de la Ciencia está en su divulgación, concienciando a la población de su necesidad, alejándola de las supercherías contenidas en las *fake news* de los negacionistas, siempre vinculados a movimientos radicales con espurias intenciones políticas. El audiovisual ha vivido una rapidísima evolución, pero llegó para quedarse y hay que saber utilizarlo para la alfabetización, la formación, la investigación y la divulgación de la Ciencia y la cultura, puesto que es la más potente herramienta con la que se cuenta y un firme aliado para llegar a masas de jóvenes en busca de respuestas.

Sensores de grafeno de alta sensibilidad



Laura Lozano-Chamizo

laurloza@ucm.es

Grupo de investigación de Nanobiotecnología para Ciencias de la Vida, Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas - Facultad de Farmacia (UCM). Atrys Health.



Marzia Marciello

marmarci@ucm.es

Grupo de investigación de Nanobiotecnología para Ciencias de la Vida, Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas - Facultad de Farmacia (UCM)



Victor González-Rumayor

vgrumayor@atryshealth.com

Atrys Health



Francisco Gamiz Pérez

fgamiz@ugr.es

Grupo de investigación de Nanoelectrónica, Departamento de Electrónica, Centro de Investigación en Tecnologías de la Información y las Comunicaciones de la Universidad de Granada (CITIC-UGR)



Marco Filice

mfilice@ucm.es

Grupo de investigación de Nanobiotecnología para Ciencias de la Vida, Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas - Facultad de Farmacia (UCM)

Una de las lecciones aprendidas después de la pandemia de coronavirus (COVID-19) declarada en el año 2020 es la importancia de la implementación y desarrollo de técnicas de monitorización y diagnóstico para reducir el impacto de este tipo de crisis, tanto en la salud como en los aspectos sociales y económicos. El diagnóstico de enfermedades y de biomarcadores de estas requiere de métodos precisos y altamente sensibles, para lo cual se dispone de una serie de métodos convencionales bien conocidos. Los métodos convencionales incluyen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el inmunoensayo de flujo lateral, métodos electroquímicos, la secuenciación del ADN, técnicas de microarrays y el ensayo inmunoenzimático (ELISA), entre otros [1]. Sin embargo, a pesar de tener buenos parámetros analíticos, estas técnicas requieren instrumentos de alta precisión, reactivos costosos, complicados pasos de preparación de muestras y métodos de cuantificación tediosos para lograr una detección precisa y sensible.

Además, estas técnicas tienen limitaciones cuando se trata de diagnosticar la enfermedad en las fases tempranas de la misma. Es por ello que, como solución, se necesitan nuevos métodos, entre los que se incluyen el uso de biosensores que son, en comparación, más baratos, sencillos y altamente específicos para la detección de la biomolécula diana. Estos sensores deben poder utilizarse en tiempo real para monitorizar y diagnosticar enfermedades, por lo que tendrían amplias aplicaciones clínicas. Las ventajas añadidas asociadas a los sensores son su posible uso para detectar enfermedades o infecciones en una fase temprana y que además requieren métodos mínimamente invasivos.

De manera general, un biosensor se define como un dispositivo que mide reacciones biológicas o químicas generando una respuesta eléctrica proporcional a la concentración de una sustancia específica en dicha reacción. Consiste en dos elementos principales: un receptor y un transductor. El receptor (que en este caso es un elemento biológico: enzimas, an-

ticuerpos, ácidos nucleicos, etc.) interacciona con la molécula de interés. Por otro lado, el transductor es un detector fisicoquímico que convierte la información química en una señal eléctrica medible. Esta combinación permite una detección rápida y sensible de una biomolécula de interés. Los biosensores encuentran aplicación en diversos campos como la medicina, estudios medioambientales, control alimentario, e investigación.

Todos los biosensores, independientemente de su tipo, deben cumplir con varias características fundamentales para un rendimiento óptimo:

- Detectar una molécula específica en una muestra mezclada con otros componentes.
- Producir respuestas idénticas en experimentos duplicados, lo que se conoce como reproducibilidad.
- Resistir los efectos adversos de las variaciones internas y externas, como cambios de temperatura o degradación del biorreceptor.
- Detectar sustancias en concentraciones tan bajas como ng/ml (o incluso fg/ml).
- Establecer una relación de proporcionalidad directa entre la concentración y la respuesta de salida, con una alta resolución y en un rango lo suficientemente amplio.

Además, para ser aplicable en diversas situaciones, un biosensor debe ser portátil y fácil de usar.

Los biosensores pueden clasificarse según el mecanismo de reconocimiento biológico o el tipo de transductor usado. En términos generales, según el tipo de transductor, los biosensores pueden ser electroquímicos, ópticos o piezoeléctricos. Por otro lado, considerando el componente biológico, los biosensores pueden ser enzimáticos, inmunosensores, basados en ADN, microbianos o basados en estructuras celulares supramoleculares.

En los últimos años, el desarrollo de biosensores se ha centrado especialmente en la miniaturización mediante la aplicación de nanomateriales para fabricar nanosensores [2]. La naturaleza nanométrica de los nanomateriales y sus propiedades químicas y

eléctricas únicas a esta escala, además de en muchas otras aplicaciones [3], pueden mejorar su aplicabilidad al hacer que los sensores sean mínimamente invasivos y extremadamente sensibles. Aunque la sensibilidad de los sensores es fundamental para detectar su molécula diana, la precisión y el límite de detección de los sensores también son parámetros críticos, ya que pueden influir en sus valores predictivos positivos y negativos. Así, para el desarrollo de este tipo de sensores hay que tener en cuenta estos parámetros tan importantes.

Entre los nanomateriales utilizados para la fabricación de nanosensores, el grafeno y los nanomateriales basados en grafeno son de los más prometedores, dado que poseen unas propiedades y características físico químicas únicas.

El grafeno es un material bidimensional (2D) que consiste en una lámina formada por átomos de carbono, enlazados en una estructura hexagonal y de espesor atómico, con unas excelentes propiedades eléctricas, ópticas, mecánicas y térmicas. Aunque su existencia se conoce desde principios del siglo XX, fue en el año 2004 cuando Andre Geim y Kostya Novoselov fueron capaces de aislarlo en forma de lámina y estudiar sus propiedades, haciendo crecer así el interés por dicho material. Tanto es así que fueron galardonados con el premio Nobel de Física en el año 2010. La existencia de un orbital π deslocalizado en ambas caras de una lámina de grafeno, debido al solapamiento de los orbitales pz, es responsable de que el aislamiento de este material sea tan difícil, pero al mismo tiempo es lo que permite, junto con su espesor atómico, las extraordinarias propiedades que posee, como son la conductividad eléctrica, la movilidad electrónica y la capacidad de adsorción. Tiene una conductividad eléctrica del orden de 1000 Sm^{-1} y conductividades térmicas de entre 1.500 y $2.500 \text{ Wm}^{-1\text{K}^{-1}}$. Además, el poco espesor de una lámina de grafeno hace que sea casi transparente a la luz, con un 97,7% de transmitancia, y además le confiere una elevada flexibilidad, pero al mismo tiempo una extrema resistencia y dureza [4]. Debido a su estructura bidimensional, así como a su elevada área superficial, el grafeno es biocompatible con diversas moléculas tales como anticuerpos, enzimas, ADN, células o proteínas, lo que permite su funcionalización. Así, la

incorporación de estas biomoléculas ha permitido el uso del grafeno para desarrollar biosensores [5].

Todas las propiedades anteriormente mencionadas provienen de un grafeno "ideal", el cual presenta una lámina en dos dimensiones de átomos de carbono ordenados en forma de hexágonos. Pero dicho material está disponible en otras formas, teniendo cada una de ellas sus propias propiedades y aplicaciones. Estas otras formas incluyen el óxido de grafeno (GO) y el óxido de grafeno reducido (rGO). Las láminas de GO contienen grupos funcionales oxigenados tales como hidroxilos, carboxilos, ésteres, cetonas o epóxidos. La presencia de estos grupos funcionales hace que las láminas de GO permitan la interacción con numerosos tipos de biomoléculas o nanopartículas. Además, la reducción del GO a rGO da lugar a una alta densidad de defectos que conducen a una elevada actividad electroquímica en comparación con una lámina de grafeno ideal, lo que resulta especialmente útil para el desarrollo de biosensores [6].

De manera general, la producción de grafeno y sus derivados puede realizarse mediante dos estrategias principales, incluyendo cada una de ellas distintos métodos de fabricación [7]. Por un lado, la estrategia "top-down", que consiste en la obtención del grafeno mediante exfoliación mecánica o electroquímica a partir de materiales fuente de carbono, como por ejemplo polvo de grafito, encontrándose dentro de esta estrategia la exfoliación en fase líquida o la exfoliación oxidativa. Por otro lado, la estrategia "bottom-up", que consiste en sintetizar láminas de grafeno de tamaño controlado por deposición de átomos de carbono, encontrándose dentro de esta estrategia la deposición química de vapor (CVD). Todas estas técnicas de fabricación presentan sus propias ventajas e inconvenientes, siendo esta síntesis primaria crítica para el posterior desarrollo de biosensores basados en grafeno, pudiendo afectar a sus parámetros analíticos finales.

Como ya es conocido, un biosensor consta de un bioreceptor y un transductor, constituyendo el grafeno en este caso el transductor. Así, para una correcta detección, el grafeno debe estar unido a un receptor biológico (ya sea una enzima, un anticuerpo, o una molécula de ADN) el cual interacciona y reacciona con la molécula diana [8]. Estos receptores biológicos,

unidos a la capa transductora, son muy sensibles a los cambios fisicoquímicos que se producen con las interacciones moleculares y son capaces de convertirlos en señales medibles. Así, en este caso, el grafeno o sus derivados funcionan transduciendo dichas señales para poder detectarlas electroquímicamente, ópticamente o térmicamente. Para poder acoplar dichos receptores biológicos en la superficie del grafeno, se lleva a cabo lo que se conoce como funcionalización, siendo este un paso clave para las propiedades finales del biosensor. La funcionalización se puede conseguir mediante modificaciones covalentes o no covalentes de la superficie del grafeno. En general, el grafeno es hidrófobo e interactúa bien con moléculas orgánicas que contienen unidades aromáticas, a través de lo que se conoce como interacciones π - π . Para anclar los receptores biológicos se puede utilizar una molécula de enlace, que es la que posee los componentes aromáticos, comúnmente grupos pireno [9].

Así, la actividad biológica o las interacciones del receptor con la molécula diana que se producen proporcionan una señal, la cual tiene que convertirse en una señal utilizable y medible, que varía en función del tipo de biosensor. Las señales detectables pueden ser de naturaleza electroquímica (potenciometría, conductometría, impedimetría, amperometría y voltamperometría); óptica (colorimetría, fluorescencia, luminiscencia e interferometría); calorimétrica (termistor); de cambio de masa (piezoeléctrico/onda acústica); o magnética. Por lo tanto, los biosensores pueden clasificarse en función de la gran variedad de métodos de transducción que emplean. Pero la mayoría de las formas pueden clasificarse en una de las siguientes tres clases principales: los transistores de efecto campo basados en grafeno (GFET), biosensores electroquímicos y biosensores basados en la resonancia de plasmón superficial (SPR) [10].

Por su lado, los GFET son una modificación del clásico transistor de efecto de campo (FET) [11]. Un FET es un componente eléctrico que utiliza un campo eléctrico transversal para modular el flujo de corriente a través de un canal semiconductor. Los FET suelen ser dispositivos con cuatro terminales o electrodos: fuente, drenador, puerta y sustrato, aunque normalmente fuente y sustrato se encuentran cortocircuitados. El terminal de puerta se acopla capacitivamente al canal semiconductor, conectado entre

fuelle y drenador. La tensión aplicada a la puerta crea un campo eléctrico perpendicular al canal que modifica su conductividad eléctrica. En el caso de los GFET, el canal entre la fuente y el drenador está formado por una lámina monocapa de grafeno. Al ser el grafeno un entramado de átomos de carbono de un solo átomo de grosor, los canales de los GFET tienen una sensibilidad sin precedentes. Cuando se utiliza en sensores ambientales, este canal suele exponerse para permitir la unión y detección de moléculas receptoras como la glucosa, el citocromo c, la hemoglobina, el colesterol o el peróxido de hidrógeno en la superficie. Cuando estas moléculas se unen al canal de grafeno, se altera la conductividad del grafeno inicial y la respuesta global del dispositivo, lo cual es proporcional a la cantidad de molécula captada. Además, si se funcionaliza la superficie del grafeno con receptores biológicos como anticuerpos, enzimas o moléculas de ADN, las moléculas diana pueden entonces adherirse a estos sitios mediante enlaces covalentes, fuerzas electrostáticas o fuerzas de Van der Waals, impartiendo una transferencia electrónica y haciendo que de nuevo cambie la conductividad del grafeno, lo cual puede medirse y correlacionarse con la concentración de la molécula reconocida [12].

Por su parte, los sensores electroquímicos permiten medir la corriente producida por las reacciones de oxidación y reducción en un electrodo que se utiliza como elemento de transducción [4]. La señal eléctrica resultante está relacionada con el proceso de reconocimiento de la molécula diana, y es proporcional a la concentración de la misma. Los biosensores electroquímicos se dividen en cuatro categorías: amperométricos, potenciométricos, de impedancia y conductométricos, dependiendo de la naturaleza de los cambios electroquímicos detectados durante el proceso de biorreconocimiento. Así, los biosensores electroquímicos basados en grafeno son unos de los dispositivos más utilizados.

Por otro lado, la resonancia de plasmón superficial [13] se utiliza ampliamente en investigaciones biológicas y químicas para estudiar las interacciones moleculares. Normalmente, los receptores biológicos se modifican en la superficie de una lámina metálica (especialmente de oro o plata). Cuando el receptor interactúa con la molécula diana, la superficie de la lámina metálica cambia. Sin embargo, la plata se

corroe rápidamente y el oro tiene malas propiedades de adsorción. Así, si se coloca grafeno sobre dichos metales, la adsorción es superior, mejorando sus propiedades y, por lo tanto, la señal SPR, en comparación con las que proporcionan las películas delgadas de metal desnudo.

En los diferentes tipos de biosensores basados en grafeno, anticuerpos, enzimas o ácidos nucleicos pueden ser inmovilizados para que actúen reconociendo diferentes moléculas diana. En concreto, la incorporación de anticuerpos en estos biosensores se ha utilizado para la detección de enfermedades infecciosas causadas por virus y bacterias [14], tales como los virus del Ébola, Zika o el SARS-CoV-2, así como bacterias como *Escherichia coli* o distintas cepas de *Salmonella*. Por otro lado, moléculas de ADN también se anclan en estos biosensores para detectar biomarcadores de diferentes tipos de cáncer usando técnicas electroquímicas o de fluorescencia [15]. Además, también se pueden utilizar enzimas para detectar, por ejemplo, los niveles de glucosa en sangre o la bilirrubina para estimar la función hepática. Así, utilizando diferentes biomoléculas junto a la combinación con diferentes tipos de biosensores, se puede llegar a aplicaciones muy diferentes y útiles a nivel clínico.

De todas formas, además de las características técnico-científicas, uno de los aspectos clave que también hay que tener en cuenta en el diseño, fabricación y comercialización de biosensores aplicados al entorno clínico es el cumplimiento de la normativa europea recogida en la norma EU 2017/746 de Regulación sobre Productos Sanitarios para Diagnósticos *in Vitro* (IVDR). Este Reglamento entró en vigor en mayo de 2017 con un período transitorio hasta 2022 y unos periodos de gracia adicionales para expedientes en marcha que finaliza en mayo de 2024. El nuevo Reglamento deroga la directiva anterior (98/79/CE), introduciendo cambios sustanciales con una aproximación más similar a lo establecido en el procedimiento de aprobación de la FDA (Food and Drug Administration). Estos cambios repercutirán, sin duda, en una mejora en los controles del proceso productivo desde el diseño inicial y durante toda la vida útil del producto, aumentando la seguridad de los dispositivos sanitarios.

Según el nuevo Reglamento los dispositivos de Diagnóstico *In Vitro* (IVD) deben disponer de una evaluación del funcionamiento, un plan de validación que incluye no solo al producto sino también a todo el sistema de fabricación, y, lo que es más importante, una clasificación del riesgo. Este aspecto es el más relevante y el que supone un cambio radical respecto de la directiva anterior. De esta forma, todos los productos sanitarios IVD que se pongan en el mercado europeo deben estar clasificados de acuerdo con un sistema basado en reglas para asignar una clase de riesgo apropiada, entendiendo esta clasificación como una combinación de riesgo para la seguridad personal y pública.

Según la nueva normativa se establecen cuatro categorías (A-D) de menor a mayor riesgo. Los dispositivos englobados en las categorías C-D deben disponer de la revisión de un organismo notificado para su puesta en el mercado, mientras que los dispositivos de la categoría A podrían tener marcado CE bajo los propios criterios del fabricante, según un procedimiento de autocertificación. Aparece así una nueva realidad en la que el 85% de los dispositivos han de pasar por una certificación mediante organismo notificado frente al 7% de la normativa anterior, existiendo un desfase entre la creciente demanda y la creación de nuevos organismos notificados capaces de satisfacerla. En la actualidad, solo existen 12 de estos organismos en Europa (cuatro en Alemania, dos en Países Bajos y Finlandia, uno en Croacia, Eslovaquia, Irlanda y Austria, y ninguno en España).

El procedimiento de certificación se convierte, por tanto, en un cuello de botella para poner en el mercado nuevos dispositivos de IVD lo que redundará en una pérdida de competitividad del sector para la comercialización en Europa.

Así pues, la incorporación de grafeno y nanomateriales basados en grafeno de distintos tipos en biosensores ha resultado muy prometedora debido a su elevada superficie, conductividad eléctrica, velocidad de transferencia de electrones y capacidad para inmovilizar una gran variedad de biomoléculas diferentes. El desarrollo de biosensores que sean sensibles, estables y específicos para una molécula diana y que puedan procesar una medida rápidamente es cuanto menos prometedor para su uso en un entorno clí-

nico. Sin embargo, para lograr resultados uniformes y fiables, y producir biosensores capaces de utilizarse en el ámbito médico, es necesario realizar muchos más estudios que examinen la seguridad y fiabilidad de los mismos. Dada la naturaleza nanométrica del grafeno, resulta difícil sintetizarlo con parámetros idénticos y, si alguno de los parámetros varía, la característica de respuesta del biosensor puede cambiar. Además, hay que perfeccionar las estrategias químicas para modificar la superficie del grafeno con biomoléculas, de una manera orientada y controlada para maximizar los parámetros analíticos finales y evitar la adsorción de moléculas no deseadas. Por lo tanto, una mejor comprensión de la física y la química en la superficie del grafeno y las interacciones con biomoléculas en su interfaz desempeñará un papel importante en el desarrollo de estos biosensores. Además, un punto importante también es la miniaturización y portabilidad de biosensores para aumentar su utilización en zonas remotas y con pocos recursos, para lo cual es necesario abaratar sus costes de producción. Por tanto, dados los resultados previos y tan prometedores, queda abierto un campo de investigación extenso para llegar a tener unos dispositivos de diagnóstico globales basados en grafeno que permitan solventar los inconvenientes de aquellos de los que se dispone en la actualidad.

Bibliografía

1. Benziger MR, Bhattacharjee R, Baharfar M, Liu G. Current methods for diagnosis of human coronaviruses: pros and cons. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2021;413(9):2311-30.
2. Filice M, Marchal JA, Gamiz F. Chapter 7 - Biosensors based on two-dimensional materials. In: Jhon YM, Lee JH, editors. *2D Materials for Nanophotonics*; Elsevier; 2021. p. 245-312.
3. Saiz ML, Lozano-Chamizo L, Florez AB, Marcicello M, Diaz-Bulnes P, Corte-Iglesias V, et al. BET inhibitor nanotherapy halts kidney damage and reduces chronic kidney disease progression after ischemia-reperfusion injury. *Biomed Pharmacother*. 2024;174:116492.
4. Krishnan SK, Singh E, Singh P, Meyyappan M, Nalwa HS. A review on graphene-based nano-

- composites for electrochemical and fluorescent biosensors. *RSC Advances*. 2019;9(16):8778-881.
- Zhu C, Du D, Lin Y. Graphene and graphene-like 2D materials for optical biosensing and bioimaging: a review. *2D Materials*. 2015;2(3):032004.
 - Justino CIL, Gomes AR, Freitas AC, Duarte AC, Rocha-Santos TAP. Graphene based sensors and biosensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2017; 91:53-66.
 - Ramesh R. Graphene: Fabrication Methods, Properties, and Applications in Modern Industries. In: Sadia A, Akhtar MS, Hyung-Shik S, editors. *Graphene Production and Application*. Rijeka: IntechOpen; 2020. p. Ch. 2.
 - Machado M, Oliveira AML, Silva GA, Bitoque DB, Tavares Ferreira J, Pinto LA, et al. Graphene Biosensors—A Molecular Approach. *Nanomaterials*. 2022;12(10):1624.
 - Lozano-Chamizo L, Márquez C, Marciello M, Galdon JC, de la Fuente-Zapico E, Martinez-Mazón P, et al. High enhancement of sensitivity and reproducibility in label-free SARS-CoV-2 detection with graphene field-effect transistor sensors through precise surface biofunctionalization control. *Biosensors and Bioelectronics*. 2024; 250:116040.
 - Kulakova II, Lisichkin GV. Biosensors Based on Graphene Nanomaterials. *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2022;77(6):307-21.
 - Krsihna BV, Ravi S, Prakash MD. Recent developments in graphene based field effect transistors. *Materials Today: Proceedings*. 2021; 45:1524-8.
 - Chandrasekar N, Balaji R, Perala RS, Nik Humaidi NZ, Shanmugam K, Liao Y-C, et al. A Brief Review of Graphene-Based Biosensors Developed for Rapid Detection of COVID-19 Biomarkers. *Biosensors*. 2023;13(3):307.
 - Bai Y, Xu T, Zhang X. Graphene-Based Biosensors for Detection of Biomarkers. *Micromachines (Basel)*. 2020;11(1).
 - Silvestri A, Zayas-Arrabal J, Vera-Hidalgo M, Di Silvio D, Wetzl C, Martinez-Moro M, et al. Ultra-sensitive detection of SARS-CoV-2 spike protein by graphene field-effect transistors. *Nanoscale*. 2023;15(3):1076-85.
 - Tian M, Qiao M, Shen C, Meng F, Frank LA, Kraitskaya VV, et al. Highly-sensitive graphene field effect transistor biosensor using PNA and DNA probes for RNA detection. *Applied Surface Science*. 2020; 527:146839.



Inmunidad cruzada de las vacunas tetánico-diftéricas frente al SARS-CoV-2



Pedro A. Reche Gallardo

parecheg@med.ucm.es

Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL (O2) - Facultad de Medicina (UCM)



Hector F. Pelaez-Prestel

hpelaez@ucm.es

Departamento de Inmunología y O2



Tara Fiyouzi

tarafiyo@ucm.es

Departamento de Inmunología y O2 - Facultad de Medicina (UCM)



Sara Alonso Fernández

saalon07@ucm.es

Departamento de Inmunología y O2 - Facultad de Medicina (UCM)



Esther M. Lafuente Duarte

melafuente@med.ucm.es

Departamento de Inmunología y O2 - Facultad de Medicina (UCM)

En este trabajo se revisan las bases moleculares de la inmunidad cruzada y cómo afecta a la respuesta inmunitaria frente al SARS-CoV-2. También se analizan distintas fuentes de inmunidad cruzada frente al SARS-CoV-2, destacando la procedente de las vacunas tetánico-diftéricas.

Bases moleculares de la inmunidad cruzada

La respuesta inmunitaria frente a cualquier virus/patógeno está influenciada por la inmunidad cruzada preexistente [1]. La inmunidad cruzada se produce cuando los linfocitos T y B de memoria generadas por un encuentro primario con un patógeno/antígeno reconocen y responden en encuentros posteriores a diferentes patógenos/antígenos [2]. La inmunidad cruzada está muy favorecida tanto por la poli-especificidad de los receptores de antígeno de los linfocitos B y T, como por el reconocimiento de pequeñas porciones en los antígenos (epítomos) [3]. Puesto que los linfocitos de memoria responden antes y con mayor fuerza frente a los patógenos que los linfocitos vírgenes, la existencia de reactividad cruzada permite ampliar la respuesta de los linfocitos B y T frente a distintos patógenos y supone en esencia un mecanismo de ahorro y eficiencia para el huésped. En resumen, el sistema inmunitario reconoce a los patógenos/antígenos como conjuntos de epítomos

y el reconocimiento cruzado existe cuando se comparten epítomos (Figura 1).

La inmunidad cruzada se produce más fácilmente entre patógenos parecidos, pero se da también entre patógenos no relacionados (por ejemplo, entre bacterias y virus), ya que los patógenos pueden compartir epítomos comunes por muy diferentes que sean (Figura 2). Además, la participación de la inmunidad cruzada en la respuesta inmunitaria frente a un patógeno no siempre es protectora, pudiendo ser negativa para la resolución de la infección y fuente de patología. Por todo ello, la existencia de inmunidad cruzada tiene profundas repercusiones biológicas. Implica que la respuesta inmunitaria de un individuo frente a un patógeno está condicionada por su experiencia inmunitaria previa (Figura 2). También implica que los primeros encuentros que se tienen durante la infancia con patógenos y vacunas determinan en gran medida las respuestas inmunitarias durante el resto de la vida. A este fenómeno se le conoce como pecado antigénico.

Inmunidad cruzada frente al SARS-CoV-2

La existencia de inmunidad cruzada frente al SARS-CoV-2 quedó en evidencia al principio de la pandemia por la detección de anticuerpos y células T específicas del virus en individuos no expuestos. Durante su maduración, las células T deben reconocer un

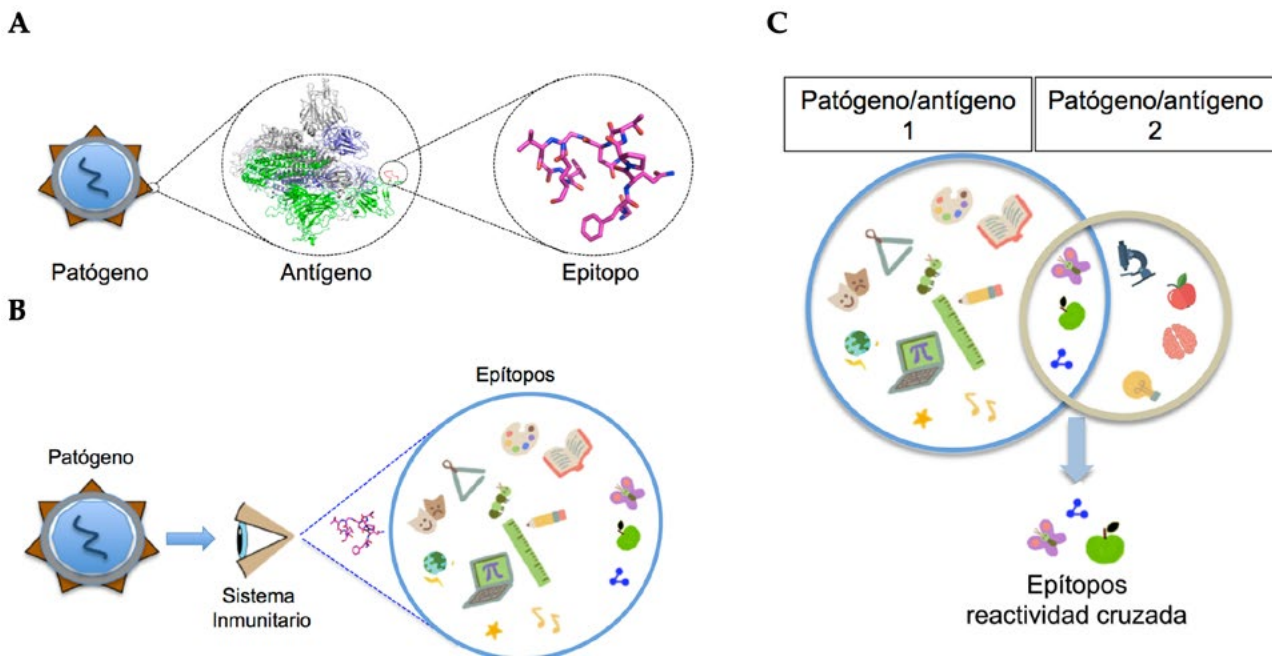


Figura 1. Bases moleculares de la inmunidad cruzada. A) Reconocimiento antigénico. B) Visualización de los patógenos por el sistema inmunitario. C) Epítopos con reactividad cruzada.

amplio abanico de péptidos unidos a las moléculas de complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) y por ello poseen más capacidad de reacción cruzada que los linfocitos B, las cuales reconocen el antígeno libre. Se ha postulado que un único receptor de linfocitos T (TCR, por sus siglas en inglés) podría reconocer hasta un millón de péptidos diferentes [4]. Así no sorprende que entre el 20-85% de los individuos nunca expuestos al SARS-CoV-2 tuvieran linfocitos T de memoria con reactividad cruzada frente a este virus [5]. Existe evidencia de que los linfocitos T de memoria con reactividad cruzada frente al SARS-CoV-2 contribuyen a la protección del huésped [6]. No ocurre así con los anticuerpos y linfocitos B de memoria con reactividad cruzada frente al SARS-CoV-2 que podrían incluso incrementar su patogenicidad [7]. Dada la similitud estructural entre el SARS-CoV-2 y los coronavirus humanos del resfriado común (cHCoV), se ha aceptado ampliamente que estos son los responsables de la inmunidad cruzada frente al SARS-CoV-2 [8]. Sin embargo, también se ha documentado que la infección previa por cHCoV no previene la infección por SARS-CoV-2 [9]. Además, se reconoce que la inmunidad cruzada preexistente de linfocitos T frente al SARS-CoV-2 no puede ser atribuida en su totalidad a los cHCoV [10]. En ese sentido se han descrito

linfocitos T con reactividad cruzada entre el SARS-CoV-2 y otros microbios, incluyendo otros virus (por ejemplo, virus del herpes y el virus de la influenza) y bacterias [8] (Figura 3). Por lo tanto, las fuentes antigénicas inductoras de linfocitos T de memoria con reactividad cruzada frente al SARS-CoV-2 siguen sin estar claras y pueden ser múltiples.

Vacunas e inmunidad cruzada frente al SARS-CoV-2

La inmunidad adaptativa se desarrolla rápidamente durante la infancia por exposición a antígenos ambientales presentes en microbios y vacunas [11]. Curiosamente, los niños más pequeños, generalmente muy vulnerables a las infecciones, son los menos afectados por SARS-CoV-2 [12]. Dado que los niños reciben múltiples vacunas desde la infancia hasta la pubertad es posible que las vacunas puedan ser una fuente de inmunidad cruzada protectora frente al SARS-CoV-2. En un trabajo seminal se testó esta hipótesis *in silico*, analizando el repertorio de epítopos potenciales compartidos entre las vacunas comunes y SARS-CoV-2 [13, 14]. Como resultado, se obtuvo que las vacunas que contienen los toxoides del tétanos y difteria podrían inducir inmunidad cruzada protectora frente al SARS-CoV-2. Los toxoides son las formas sin actividad biológica - toxicidad -,

Patógeno:

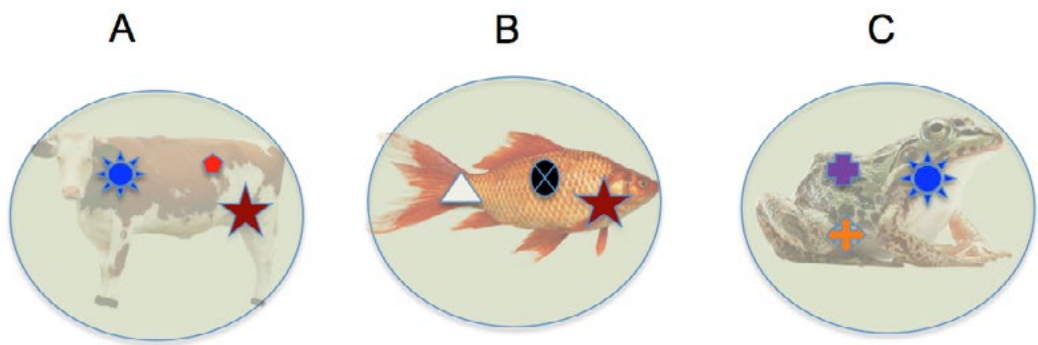


Figura 2. Inmunidad cruzada y pecado antigénico. Por muy distintos que puedan ser los patógenos A, B y C (representados en la figura por distintos animales), la inmunidad cruzada puede realizarse si comparten epítopos (representados por símbolos dentro de los animales). La inmunidad cruzada está relacionada con la memoria inmunológica, responden linfocitos de memoria, y, por tanto, con la secuencia de encuentros con los patógenos. Así, un individuo que se infecte primero con el patógeno A podrá tener inmunidad cruzada con los patógenos B y C, con los que comparte epítopos. En cambio, si se infecta primero con B tendrá inmunidad cruzada tan solo con A. A este fenómeno por el que la respuesta a patógenos está relacionada con la primera exposición se le conoce como pecado antigénico.

de las correspondientes toxinas, obtenidas mediante la modificación química de estas. Es interesante destacar que las vacunas que contienen los toxoides tetánico y diftérico incluyen cientos de antígenos adicionales de las bacterias *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheriae* de donde se aíslan las correspondientes toxinas, que representan solo entre el 40-70% de las proteínas [15-17]. Muy pocos son conscientes de la presencia de estos antígenos en las vacunas tetánico-diftéricas. Sin embargo, estos antígenos pueden ser inmunogénicos y, según este estudio, contribuyen a la inmunidad cruzada frente al SARS-CoV-2. La composición antigénica completa de las vacunas no es un dato que proporcionen las empresas farmacéuticas y debería ser prioritario y obligatorio la realización de estudios independientes para identificar todos sus componentes.

Las vacunas con los toxoides tetánico-diftérico son de amplia utilización. Durante la infancia, los niños reciben tres inmunizaciones con la vacuna DTP (toxoides diftérico y tetánico combinados con antígenos de *Bordetella pertussis*), sola o combinada con otras vacunas como la vacuna contra la polio, la vacuna contra la hepatitis B y la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo B (vacuna Hib) [18]. Los niños reciben una vacuna DTP más a los 4-6 años y un refuerzo en la pubertad con versiones que incluyen una menor carga de antígenos de difteria (d), sin antígenos de *B. pertussis acelular* (ap) o con una pequeña carga de esta: vacuna Td o Tdap, respectivamente [18]. La vacuna Td, comúnmente conocida como del tétanos, también se administra en

caso de heridas graves o sucias [18] y se recomienda la inmunización con la vacuna Tdap para mujeres embarazadas [19]. Además, las vacunas neumocócicas conjugadas y las vacunas Hib también utilizan toxoides diftérico o tetánico como elementos de conjugación [20,21]. En resumen, la memoria inmunitaria específica de los antígenos del tétanos y la difteria se desarrolla muy temprano durante la infancia y disminuye con la edad. Por tanto, la posible inmunidad cruzada de las vacunas tetánicas frente al SARS-CoV-2 es compatible con que los niños padezcan menos la infección por SARS-CoV-2 y que los ancianos sean más vulnerables. Evidencia de esta posible protección de las vacunas tetánico-diftéricas se ha obtenido más tarde a nivel epidemiológico [22] y se ha demostrado que los linfocitos T de memoria estimulados con los antígenos del SARS-CoV-2 y la

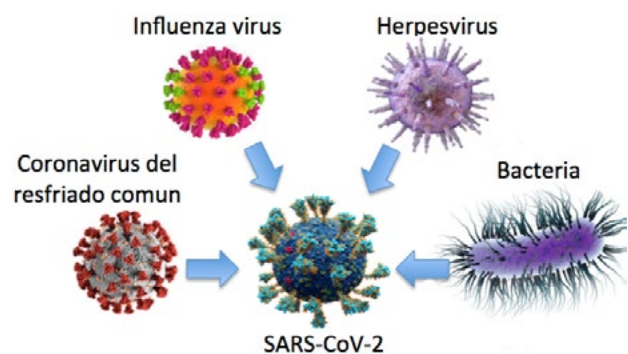


Figura 3. Reactividad cruzada entre SARS-CoV-2 y microbios. Microbios que podrían ser fuentes de inmunidad cruzada mediada por linfocitos T frente a SARS-CoV-2.

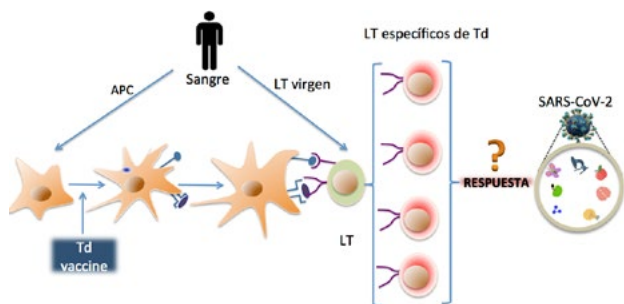


Figura 4. Inmunizaciones *in vitro* con vacuna Td. Los linfocitos T vírgenes (LT) obtenidos de sangre se estimulan con células presentadoras de antígeno (APC) extraídas de la misma sangre y puestas previamente en contacto con la vacuna Td. Tras estimular las células se interroga la respuesta a epítomos T específicos de SARS-CoV-2.

vacuna Tdap tienen TCRs con secuencias similares que apoyan la existencia de reactividad cruzada [23].

Verificación de la inmunidad cruzada mediada por células T frente al SARS-CoV-2

A pesar de la evidencia a su favor, no existen, hasta ahora, pruebas concluyentes de que las vacunas tetánico-diftéricas induzcan inmunidad T con reactividad cruzada frente al SARS-CoV-2. De hecho, tal demostración no es sencilla. Dada la dimensión de la pandemia del COVID-19 y los programas de vacunación masiva, la inmensa mayoría de las personas presentan respuestas de linfocitos T frente al SARS-CoV-2. En este contexto, una posible vía para identificar si la inmunidad T al SARS-CoV-2 resulta de la activación de linfocitos de T memoria preexistentes con reactividad cruzada requeriría: A) clonar células de memoria específicas de los antígenos de las vacunas tetánico-diftéricas y B) interrogar después la respuesta de los clones al SARS-CoV-2. Este procedimiento, que puede parecer sencillo, presenta varias dificultades técnicas que dificultan su ejecución. Además, dada la gran capacidad de reactividad cruzada de las células T quedaría la legítima duda sobre si los linfocitos T de memoria con reactividad cruzada por SARS-CoV-2 fueron inducidas originalmente por las vacunas.

Los linfocitos T memoria se diferencian a partir de linfocitos T vírgenes, sin experiencia antigénica, cuando se activan tras su primer encuentro antigénico, y hasta la fecha, tampoco se ha demostrado que

ninguno de los candidatos de inmunidad T cruzada frente al SARS-CoV-2 sea capaz de activar linfocitos T vírgenes con reconocimiento cruzado por SARS-CoV-2. Por tanto, tal prueba debería ser necesaria para considerar una fuente antigénica como verdadera inductora de inmunidad cruzada T frente al SARS-CoV-2. En ese sentido, el grupo ha realizado un estudio en el que se muestra que es posible estimular linfocitos T vírgenes con una vacuna Td comercial para que respondan frente al SARS-CoV-2. Este estudio se ha centrado en los linfocitos T CD8 por su importancia en el aclaramiento viral. Para estimular los linfocitos T vírgenes frente a la vacuna Td se han recurrido a una especie de inmunizaciones *in vitro*, en las que se usan células presentadoras de antígeno expuestas a las vacunas Td (Figura 4).

Una vez estimuladas, se determina la respuesta de los linfocitos T frente a distintos antígenos, incluyendo varios epítomos T CD8 conocidos de SARS-CoV-2 que han sido seleccionados por compartir semejanza con antígenos presentes en las vacunas Td. De manera muy remarcable los linfocitos T CD8 respondieron fuertemente a estos epítomos, mientras que no respondieron a antígenos control, ni a otros epítomos de SARS-CoV-2 sin relación con la vacuna Td. Finalmente, también se encontró que la inmunización de ratones con la vacuna Td induce la estimulación de linfocitos T que responden frente a los epítomos T CD8 de SARS-CoV-2. Esta respuesta es posible ya que los epítomos T CD8 de SARS-CoV-2 pueden presentarse por las moléculas del MHC de ratón. En conclusión, las vacunas que contienen antígenos del tétanos y la difteria pueden ser una fuente original de inmunidad T cruzada frente al SARS-CoV-2. Las vacunas Td se recomiendan cada 10 años a la población adulta y los resultados destacan la importancia de estos refuerzos, tanto para su objetivo principal como para mantener la inmunidad T cruzada frente a SARS-CoV-2.

Bibliografía

1. Dan J et al. Observations and Perspectives on Adaptive Immunity to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2022, 75, S24-S29.
2. Agrawal B. Heterologous Immunity: Role in Natural and Vaccine-Induced Resistance to Infections. *Front Immunol.* 2019, 10:2631., 10.3389/fimmu.2019.02631.

3. Sanchez-Trincado JL et al. Fundamentals and Methods for T- and B-Cell Epitope Prediction. *J Immunol Res.* 2017, 2017:2680160., 10.1155/2017/2680160. Epub 2682017 Dec 2680128.
4. Wooldridge L et al. A single auto-immune T cell receptor recognizes more than a million different peptides. *J Biol Chem.* 2012, 287, 1168-1177.
5. Grifoni A et al. Targets of T Cell Re-sponses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020,20, 30610-30613.
6. Kundu R et al. Cross-reactive memory T cells associate with protection against SARS-CoV-2 infection in CO-VID-19 contacts. *Nat Commun.* 2022, 13, 80.
7. Lin CY et al. Pre-existing humoral immunity to human common cold coronaviruses negatively impacts the protective SARS-CoV-2 antibody response. *Cell Host Microbe.* 2022, 30, 83-96. e84.
8. Murray SM et al. The impact of pre-existing cross-reactive immunity on SARS-CoV-2 infection and vaccine responses. *Nat Rev Immunol.* 2023, 23, 304-316.
9. Sermet-Gaudelus I et al. Prior infection by seasonal coronaviruses, as assessed by serology, does not prevent SARS-CoV-2 infection and disease in children, France, April to June 2020. *Euro Surveill.* 2021, 26, 2001782.
10. Tan CCS et al. Pre-existing T cell-mediated cross-reactivity to SARS-CoV-2 cannot solely be explained by prior exposure to endemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2021, 95:105075.
11. Simon AK et al. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015, 282, 20143085.
12. Bhopal SS et al. Bagaria, J.; Olabi, B.; Bhopal, R., Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021, 5, e12-e13.
13. Reche P. Cross-reactive immunity from combination DTP vaccines could protect against COVID-19. *Osf Preprints* 2020.
14. Reche PA. Potential Cross-Reactive Immunity to SARS-CoV-2 From Common Human Pathogens and Vaccines. *Front Immunol* 2020, 11, 586984.
15. Moller J et al. Proteomics of diphtheria toxoid vaccines reveals multiple proteins that are immunogenic and may contribute to protection of humans against *Corynebacterium diphtheriae*. *Vaccine.* 2019, 37, 3061-3070.
16. Moller J et al. Proteomics of Bordetella pertussis whole-cell and acellular vaccines. *BMC Res Notes.* 2019, 12, 329.
17. Moller J et al. More than a Toxin: Protein Inventory of Clostridium tetani Toxoid Vaccines. *Proteomes.* 2019, 7, 15.
18. Prygiel M et al. Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: past, current & future. *Future Microbiol.* 2022, 17, 185-197.
19. Lu PJ et al. National and State-Specific Td and Tdap Vaccination of Adult Populations. *Am J Prev Med.* 2016, 50, 616-626.
20. Daniels CC et al. A Review of Pneumococcal Vaccines: Current Poly-saccharide Vaccine Recommendations and Future Protein Antigens. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016, 21, 27-35.
21. Goldblatt D. Conjugate vaccines. *Clin Exp Immunol.* 2000, 119, 1-3.
22. Monereo-Sanchez J et al. Diphtheria And Tetanus Vaccination History Is Associated With Lower Odds of COVID-19 Hospitalization. *Front Immunol.* 2021, 12:749264.
23. Mysore V et al. Protective heterologous T-cell immunity in COVID-19 induced by the trivalent MMR and Tdap vaccine antigens. *Med.* 2021, 2, 1050-1071.e1057.



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D