

LA HISTORIA SECRETA DE LOS VIRUS: UN VIAJE POR NUESTRO PASADO, PRESENTE Y FUTURO EN COMÚN

POR LA ACADÉMICA ELECTA

ILUSTRE SRA. D.^a NEREA IRIGOYEN VERGARA

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE

EL DÍA 17 DE NOVIEMBRE DE 2025

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL PRESIDENTE DE LA ACADEMIA

EXCMO. SR. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2025

LA HISTORIA SECRETA DE LOS VIRUS: UN VIAJE POR NUESTRO PASADO, PRESENTE Y FUTURO EN COMÚN

POR LA ACADÉMICA ELECTA

ILUSTRE SRA. D.^a NEREA IRIGOYEN VERGARA

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE

EL DÍA 17 DE NOVIEMBRE DE 2025

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL PRESIDENTE DE LA ACADEMIA
EXCMO. SR. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2025



Edita:

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia “Reino de Aragón”

Imprime:

Cometa, S.A.

Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z. 1656-2025

A mis padres, por estar siempre ahí.

Sumario

<i>Discurso de Presentación</i>	
Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón.....	5
<i>La historia secreta de los virus: un viaje por nuestro pasado, presente y futuro en común</i>	
Ilustre Sra. D. ^a Nerea Irigoyen Vergara	9
INTRODUCCIÓN Y AGRADECIMIENTOS	11
LA HISTORIA SECRETA DE LOS VIRUS: UN VIAJE POR NUESTRO PASADO, PRESENTE Y FUTURO EN COMÚN.....	15
EL ALIADO DE LOS CONQUISTADORES ESPAÑOLES.....	15
LA BURBUJA ECONÓMICA DE LOS TULIPANES ROTOS	17
EL ANIMAL MÁS PELIGROSO DEL PLANETA	18
FLAVIVIRUS: VIRUS DEL DENGUE	21
FLAVIVIRUS: VIRUS DEL ZIKA.....	24
FLAVIVIRUS: VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL	27
ALFAVIRUS: VIRUS DEL CHIKUNGUNYA	29
BUNYAVIRUS: VIRUS OROPOUCHE	30
LA PROBLEMÁTICA DE LOS ANTIVIRALES Y LAS VACUNAS:	31
¿CÓMO NOS PROTEGEMOS FRENTE A LOS ARBOVIRUS?	32
VIRUS EMERGENTES Y REEMERGENTES, ¿QUÉ ESTÁ PASANDO?....	33
AMIGOS O ENEMIGOS: EL FUTURO USO TERAPÉUTICO DE LOS VIRUS	36
CONCLUSIONES	38
REFERENCIAS	38

Discurso de Presentación

Ilmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón

Presidente de la Academia de Farmacia Reino de Aragón

Excelentísimos e Ilustrísimos,
Presidentes y representantes de las distintas Academias de Farmacia de España,
Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,
Sras. y Sres. Académicos,
Presidenta del Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza,
Dignísimas Autoridades,
Sras. y Sres.:

Es para mí un gran honor y una enorme satisfacción, presentar a una ilustre farmacéutica aragonesa, investigadora puntera en el importante y preocupante mundo de los virus. Esta joven zaragozana, hija y nieta de farmacéuticos de la histórica y mudéjar población de Muel, vivió su niñez y juventud impregnada de una botica rural, que contenía todos los ingredientes para despertar la curiosidad innata de nuestra electa Académica: Albarelos, de la belleza que poseen los fabricados en esa hermosa población, recipientes que contenían todo tipo de sustancias (le llamó la atención una hormona que estaba en polvo, la testosterona), utensilios de laboratorio como el microscopio, que decantaron definitivamente su vocación hacia la FARMACIA.

El destino hizo que estudiase en el Colegio Margarita Salas (ilustre viróloga discípula de Severo Ochoa) y en el Instituto Miguel Catalán (el físico-químico español más importante del siglo XX), ambos centros de Zaragoza.

Excelente estudiante con predilección por la química, física y biología, resumidas en la Bioquímica (ciencia que nació en las facultades de farmacia, Santos Ruiz en Madrid y Villar Palasí en Barcelona).

Recién licenciada por la Universidad de Navarra con el mejor expediente académico y Premio Fin de Carrera, su primer trabajo remunerado fue el de farmacéutica sustituta en el verano de 2004, en la farmacia de su padre en Muel.

Dra. en Biología Molecular (especialidad Virología) por la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección de los doctores Rodríguez y Ruiz Castón.

Tras un breve paso por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Trieste, se traslada a la Universidad de Cambridge en la división de Virología,

bajo la dirección del investigador Prof. Brierley. En esta prestigiosa Universidad del Reino Unido, ha desarrollado la mayor parte de su vida investigadora. Desde el 2018 pertenece al Grupo de Investigación del Departamento de Patología dedicándose al estudio del virus del zika. En 2024 fue nombrada Jefa de ese Grupo de Investigación con el tema: Análisis de la neuropatogénesis y el neurotropismo inducido por el virus del Zika. Esta virosis transmitida por el mosquito tigre, cuyo hábitat estaba circunscrito al delta del Nilo y alrededores del norte de África, se ha dispersado, según me comentó la propia Dra. Irigoyen, no sólo al tramo final del Guadalquivir y otras zonas húmedas del sur de Europa, sino que ha llegado al propio Reino Unido (¿serán los aviones y el cambio climático los causantes?).

Las líneas de investigación se centraron en los mecanismos implicados en la replicación de retro y coronavirus, en busca de fármacos antivirales (en la lucha contra el VIH, el zika o el coronavirus).

En 2020 dejó a un lado sus investigaciones sobre el virus del zika, para dedicar sus esfuerzos en combatir la pandemia que aterrorizaba al mundo entero, la COVID 19. Fruto de su trabajo fue el artículo: “Análisis de alta resolución de la expresión genética del coronavirus mediante secuenciación de ARN y perfiles de ribosomas” de repercusión internacional, con miles de consultas y referencias en medios de todo tipo. Como ejemplo cercano, en el Heraldo de Aragón (13/2/21): Nerea Irigoyen, “Esperábamos una pandemia, pero no que fuera provocada por un coronavirus”.

En aras de la brevedad, resumiré el resto de trabajos y honores recibidos por la Dra. Irigoyen:

Innumerables premios y reconocimientos de prestigiosas sociedades científicas, con importantes dotaciones económicas y financiación de una decena de proyectos de investigación por valor de millones de Euros.

Numerosos seminarios y congresos, como ponente invitada, en universidades de todo el mundo (entre ellas, como ejemplo, en nuestra Universidad de Zaragoza en 2022, sobre la “Ciencia de la Covid-19”).

Miembro de las principales sociedades de Bioquímica y Microbiología británicas.

Miembro fundador de la Sociedad de Científicos Españoles en el Reino Unido (SRUK/CERU).

Forma parte de comité “Mujer y Ciencia”. Sus referentes como Mujeres Investigadoras, aparte de Madame Curie, es Katalin Karikó, premio Nobel 2023 por el desarrollo de vacunas de RNA mensajero, que sirvió para sacarnos de la pandemia del COVID-19. Como anécdota, en un momento de sus investigaciones, se tuvo que bajar el sueldo porque, según decían su “jefes”, sus investigaciones no llegarían a ninguna parte (¡Buena vista!).

Forma parte de Comités de Divulgación Científica de la Universidad de Cambridge, organizadora de Seminarios de todo tipo y Comités de Estrategia

Energética y de Igualdad y Diversidad para inspirar y orientar a jóvenes mujeres investigadoras.

Ilustre Dra. Irigoyen Vergara, estimada Nerea, enhorabuena a ti, familiares, amigos y compañeros. Tu gran valía como investigadora puntera, constancia y trabajadora infatigable, hace que seas recibida en esta Academia de Farmacia, tan aragonesa como tú, con todos los honores, con la seguridad de que agrandarás el prestigio de la “Reino de Aragón” y que contribuirás a lo que todos perseguimos, mejorar la salud de nuestra sociedad.

Muchas gracias por su atención.

He dicho

*La historia secreta de los virus:
un viaje por nuestro pasado,
presente y futuro en común*

Ilustre Sra. D.^a Nerea Irigoyen Vergara

Académica correspondiente electa

INTRODUCCIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Excelentísimo Señor presidente de la Academia de Farmacia ‘Reino de Aragón’.

Excelentísimas e ilustrísimas autoridades académicas, colegiales, compañeros, señoras y señores.

Deseo expresar mi más sincera gratitud al Excelentísimo señor presidente de esta Academia, el Prof. Santiago Andrés por esta maravillosa introducción; al señor secretario, el Dr. Ignacio Andrés, y a todas las señoras y señores académicos que han tenido la amabilidad de considerar mi incorporación a tan distinguida institución.

Asimismo, deseo expresar mi agradecimiento al Dr. Jesús Catalán por su apoyo y afecto, los cuales han hecho posible que pudiera ingresar a la Academia en el mismo día de mi cuadragésimo cuarto cumpleaños.

También deseo dejar constancia de mi reconocimiento a las personas e instituciones que me han acompañado y contribuido a mi crecimiento profesional a lo largo de los años.

De mis años de Farmacia en la Universidad de Navarra, guardo un recuerdo especial del Prof. Carlos Gamazo por abrirnos al fascinante mundo de la microbiología de manera un poco menos ortodoxa que la habitual y que, sobre todo, nos hacía pensar. Todavía no tengo muy claro si mi Matrícula de Honor en Microbiología fue porque hice un examen fantástico o porque era mejor que estuviera contenta, ya que me salió sin querer un ensayo espectacular sobre bioterrorismo. También quisiera hacer mención al Prof. Antonio Monge por hacernos creer en nosotros mismos. Sus últimas palabras en la última clase de Química Farmacéutica II fueron: ‘Si Alejandro Magno, con 21 años, pudo conquistar toda Asia, ¿qué no podréis hacer vosotros que estáis más preparados?’

También agradezco a mis directores de tesis, el Prof. José Francisco Rodríguez Aguirre y el Prof. José Ruiz Castón, en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC, Madrid), por mostrarme de primera mano lo que es el mundo de la Ciencia, un viaje fascinante lleno de frustraciones, pero altamente gratificante cuando eres la primera persona en el mundo en descubrir algo que nunca nadie ha observado.

Algo que también me hizo crecer como científica y como persona, así como abrir mi mente, fueron mis años como becaria en la Residencia de Estudiantes, la de Dalí, Lorca y Buñuel, donde no solo entrabas a un mundo totalmente distinto por todos los becarios que estudiaban cosas realmente fascinantes en disciplinas no relacionadas con la tuya, sino que cualquier tarde podías conocer a Vargas Llosa, Rubalcaba o cenar con Chavela Vargas.

Expreso también mi agradecimiento al Prof. Ian Brierley, de la División de Virología de la Universidad de Cambridge, por su invaluable apoyo en mi desarrollo como científica durante la supervisión de mis investigaciones postdoctorales. Agradezco la libertad otorgada para poder recopilar datos preliminares que facilitaron mi independencia profesional, así como por enseñarme a escribir y comunicarme en el ‘Inglés de la Reina’.

Agradezco también a la Fundación Wellcome Trust por la confianza depositada en mí, lo cual me ha permitido dedicarme a lo que más me apasiona, y por ser los que al final están pagando la cuenta. Por el momento, no puedo quejarme de los casi tres millones de libras que se me han otorgado.

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a Olivia, Martin, Mary, Easha, Lara, Peter y Zach por su dedicación constante, permaneciendo en el laboratorio día tras día y sin rendirse, a pesar del cansancio derivado de largas horas de trabajo. Gracias por formar parte de este proyecto que busca contribuir a que el mundo sea un lugar más agradable para vivir.

Agradezco a mi mentor, el Prof. Greg Towers, por incentivarme a pensar de manera innovadora y por confiar en mis capacidades para alcanzar grandes logros, incluso cuando todo parecía sumamente difícil.

También deseo expresar mi agradecimiento a todos los colaboradores, colegas y personas con las que comparto mi vida profesional, aunque no pueda nombrarlos a todos, ya que, de hacerlo, este discurso se convertiría simplemente en una lista de nombres. Mención especial a mi hermano, Íñigo, por continuar la tradición familiar y por mantener activa la oficina de farmacia en Muel, que mi abuelo, José Irigoyen Uribe, fundó hace 85 años. A Miriam, mi cuñada, por haberse convertido en la hermana que nunca tuve y tener por ahora la gran misión de cuidar de Asier en sus últimos meses antes de salir al mundo real. Esperemos que aún podamos dejarle un planeta habitable. Miles de gracias a Alberto, por hacerse visible después de treinta y seis años orbitándonos y por haberse convertido en mi roca en Cambridge. Y, sobre todo, mi más sincero agradecimiento a mis padres, Arantza y Venancio, porque sin

vosotros no estaría aquí, en un sentido literal y figurado. Gracias por simplemente estar, escuchar, apoyar y aguantar en los malos momentos. Os quiero mucho.

Y, por último, agradecer a todos por vuestra presencia hoy para escuchar un relato acerca de mi trayectoria académica y mi relación con los virus.

Desde pequeña, he albergado el deseo de convertirme en científica. Siempre me ha interesado investigar, experimentar y aprender. Recuerdo que colocaba judías y garbanzos entre algodones mojados y anotaba diariamente los cambios que experimentaban las plantas. Dibujaba y medía el crecimiento de sus raíces, tallos y hojas. Me gustaba colocar hojas de rosa en alcohol para observar cómo se extraían distintos pigmentos. También introducía mariquitas y otros insectos en frascos de cristal para estudiarlos y, sobre todo, me fascinaban esos juegos cuyo nombre terminaba en ‘nova’.

Creo que he atravesado varias etapas, desde mi deseo inicial de convertirme en arqueóloga y descubrir la Atlántida, hasta ser astrofísica para pasar las noches observando estrellas y galaxias. A partir de los 15 años, descubrí que mis verdaderos intereses residían en la química, la bioquímica, la microbiología y la inmunología. Además, la fascinación que me generaban las piedrecitas de color azul brillante de sulfato de cobre en los antiguos albarelos de farmacia influyó en mi decisión de cursar una Licenciatura en Farmacia, que, en última instancia, representa una de las carreras más completas, si no la más completa, para dedicarse a una trayectoria científica en biología o química.

En gran medida, disfruté de las asignaturas de genética, microbiología, biotecnología y biología molecular, las cuales comenzaron a definir mis intereses futuros en el campo de la virología molecular. Sin embargo, un secreto inconfesable es que las asignaturas de Virología y Dermofarmacia coincidían en horario, y opté por cursar Dermofarmacia. Supongo que ya intuía que dedicaría el resto de mi vida profesional a estudiar los virus.

Probablemente mi fascinación por los virus ya se remontase a una etapa muy temprana de mi infancia. Dado que, en última instancia, todos somos hijos de nuestro tiempo, creo que mi interés por los virus ya comenzó a manifestarse a finales de los años 80, con el surgimiento y la expansión del VIH/SIDA (así que a ver cuántos virólogos moleculares post-COVID-19 tenemos en quince años). Recuerdo como si fuera ayer las campañas publicitarias del ‘Pónselo, pónselo’, los carteles que adornaban las consultas médicas, así como las noticias que destacaban esta ‘plaga’. Me intrigaba cómo ese diminuto microorganismo, invisible a simple vista, lograba conmocionar al mundo entero.

Durante la realización de mi tesis doctoral, investigué el ensamblaje y la maduración de la cápsida del virus de la bursitis infecciosa, conocido como IBDV. Este virus provoca una depleción de linfocitos B en las aves gallináceas, lo que conlleva una inmunosupresión, similar a la condición del VIH en humanos. La investigación realizada estableció los cimientos para el desarrollo de vacunas

más eficaces y seguras contra este virus. Me alegro mucho de haber contribuido al bienestar de estos animales, que no como desde que tengo tres años.

Durante mi etapa postdoctoral en Cambridge, investigué los mecanismos no canónicos de traducción de proteínas virales, tales como el cambio de fase ribosomal y la supresión del codón de parada en coronavirus y retrovirus. Lo cual probablemente me sitúa como una de las pocas personas que ya había trabajado y publicado con coronavirus antes de la pandemia de COVID-19.

También, durante esta época, aplicamos una técnica denominada '*ribosome profiling*' o perfil ribosomal a virus con genoma de ARN. Con esta metodología, somos capaces de purificar los ribosomas de una célula y extraer ese ARN que están leyendo, lo que nos permite determinar qué proteínas se están expresando dentro de la célula y de qué manera. Un poco más tarde, ofreceré una breve descripción de los hallazgos relacionados con el virus del Zika obtenidos mediante esta técnica.

Tras esta breve introducción, procederemos con nuestra disertación sobre:

LA HISTORIA SECRETA DE LOS VIRUS: UN VIAJE POR NUESTRO PASADO, PRESENTE Y FUTURO EN COMÚN

EL ALIADO DE LOS CONQUISTADORES ESPAÑOLES

Los aztecas, una tribu mexicana nómada, establecieron en menos de dos siglos (1325-1521) uno de los imperios más significativos de la América precolombina. El 19 de agosto de 1521, con una población superior a quince millones de habitantes, el Imperio Azteca cayó ante las fuerzas españolas lideradas por Hernán Cortés, lo que permitió la reclamación de México en favor de la Corona española (**Fig. 1**). Sin embargo, ¿de qué manera consiguió Cortés derrocar dicho imperio con una fuerza de apenas quinientos hombres? Cortés contó con un aliado secreto, un asesino sumamente eficiente: el virus de la viruela (1).



Figura 1: 'Encuentro de Hernán Cortés y Moctezuma' (1892, Kurz & Allison).

En 1518, Cortés embarcó desde Cuba a México desobedeciendo las órdenes del gobernador Diego Velázquez. Éste, completamente enojado, mandó en su captura a Pánfilo de Narváez, que posteriormente conquistaría La Florida. La tripulación de Narváez llevaba consigo a un esclavo infectado con viruela, y el virus se propagó rápidamente por todas las comunidades de la península de Yucatán, tan pronto como arribaron a México. El impacto de esta enfermedad fue tan destructor entre los aztecas que, en un corto período, la población disponible para las labores agrícolas y la defensa de las ciudades resultó insuficiente.

Esta población, diezmada y hambrienta, fue incapaz de emprender una ofensiva contra Cortés. En el verano de 1521, las fuerzas españolas lograron la captura de Tenochtitlán, la capital del Imperio azteca. La viruela constituía una infección sumamente selectiva, afectando únicamente a los nativos americanos, mientras que los conquistadores permanecían inmunes a ella (2). Este fenómeno llevó a los aztecas a considerar que los españoles estaban protegidos por un Dios superior, lo que además propició la adopción del cristianismo entre ellos. Sin embargo, la viruela no solo facilitó la conquista de México, sino que, doce años más tarde, en 1532, también sirvió para que Francisco Pizarro derrotara al Imperio Inca y reclamara Perú en nombre de España.

La viruela (**Fig. 2**) era una enfermedad del Viejo Continente a la que los habitantes del Nuevo Mundo nunca habían estado expuestos y contra la cual no tenían ninguna inmunidad. Las pistolas y el acero español no fueron lo más determinante en la conquista de América, el verdadero conquistador que dejó a su paso un paisaje de desolación y muerte fue algo invisible al ojo humano, algo que se encuentra entre la vida y lo inerte, fue simplemente, un virus.

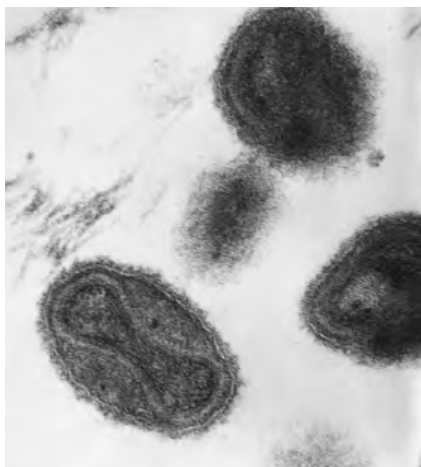


Figura 2: Microscopía electrónica del virus de la viruela (CDC, Dr. Fred Murphy y Sylvia Whitfield).

Pero, ¿qué es un virus? Virus es una palabra que proviene del latín y que significa líquido viscoso o veneno. En su definición contemporánea, es un agente infeccioso que típicamente consiste en una molécula de ácido nucleico dentro de una envuelta proteica y demasiado pequeño para que pueda ser visto por un microscopio óptico (dile.rae.es/virus). Además, sólo es capaz de multiplicarse dentro de células vivas. Si fuera una persona, sería descrito como inteligente, subversivo, sutil e ingenioso y, para Sir Peter Medawar, premio Nobel de Medicina en 1960, los virus eran ‘malas noticias envueltas en proteína’. El único tratamiento efectivo son las vacunas y los antivirales.

Ni Cortés ni Pizarro jamás llegaron a conocer quién había sido su principal aliado. Todavía faltaban 350 años hasta que se identificara el primer virus.

LA BURBUJA ECONÓMICA DE LOS TULIPANES ROTOS

En 1876, Adolf Mayer, un científico alemán y director de la estación científica agraria de Wageningen en Holanda, fue pionero en transmitir con éxito una infección viral (3). Él trabajaba con la enfermedad del mosaico del tabaco, denominada así por la pérdida del color en las hojas más jóvenes, que se intensificaba hasta formar el moteado característico, debilitando la planta. Esta enfermedad revestía gran importancia económica, ya que estaba arruinando las rentables cosechas de tabaco en los Países Bajos (4). Para investigar el origen de esta plaga, Mayer trituró hojas enfermas y las puso en contacto con hojas sanas. A los pocos días, estas plantas comenzaron a presentar síntomas de la enfermedad. Con la ayuda de su asistente, Martinus Beijerinck, pasaron el extracto de hojas enfermas a través de filtros de porcelana con poros tan pequeños que retenían todas las bacterias conocidas. Este extracto filtrado también resultó infeccioso, lo que indica la presencia de un agente microscópico invisible capaz de reproducirse y transmitir la enfermedad. Acababan de identificar al primer virus, el virus del mosaico del tabaco (**Fig. 3**), un virus ARN monocatenario de cadena positiva que infecta a plantas de la familia *Solanaceae*, como la patata o el tomate (3).

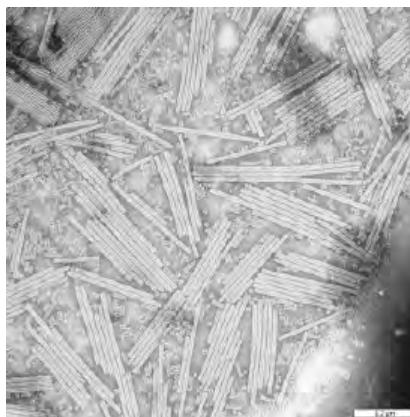


Figura 3: *Virus del mosaico del tabaco (TMV). Microscopía electrónica (autor: T. Moravec).*

Un virus similar al de la enfermedad del mosaico del tabaco fue responsable de la primera burbuja y crisis financiera en Holanda en 1637. En este caso, el agente patógeno fue el ‘Tulip breaking potyvirus’, o virus rompedor de tulipanes (5). A principios del siglo XVII, tras liberarse de la hegemonía política y religiosa de Felipe II de España, los Países Bajos comenzaron a experimentar su Edad de Oro (1602-1672), un período en el cual el comercio, la ciencia, el arte y el ejército holandés estaban entre los más reconocidos a nivel mundial. Esta es la época de Vermeer y Rembrandt, pero también de las pinturas de naturalezas muertas o ‘vanitas’ con un mensaje moralista en relación con la brevedad de la vida. Un subgénero de estos bodegones moralizantes eran las pinturas florales en las que predominaban unos tulipanes a rayas, los conocidos como ‘tulipanes rotos’ (4).



Figura 4: *Tulipán Viceroy (imagen de Verzameling Van Een Meenigte Tulipaenen por P. Cos, 1637))*

Los tulipanes fueron importados a Europa desde Turquía a mediados del siglo XVI, momento en el cual Holanda rápidamente emergió como su principal centro de producción y distribución. Generalmente de un intenso color rojo, los jardineros comenzaron a observar flores con rayas blancas, las cuales denominaron ‘tulipanes rotos’. Estas flores eran delicadas y extremadamente raras, dado que usualmente solo uno o dos ejemplares por campo exhibían dichas características. Muy rápidamente, estos ‘tulipanes rotos’ se convirtieron en un símbolo de estatus social, provocando el encarecimiento de los bulbos. El pico de precios más alto se produjo durante el invierno de 1636, cuando algunos bulbos cambiaban de manos hasta diez veces al día y se pagaron 4.200 florines por el bulbo ‘Viceroy’ (**Fig. 4**), cuyo valor en moneda actual sería aproximadamente 400.000 € (6).

No obstante, el 3 de febrero de 1637, en Harleem, una ciudad a las afueras de Ámsterdam, en medio de un

brote de peste bubónica, los compradores, por temor al contagio, decidieron no acudir a una subasta rutinaria de bulbos (6), provocando así el colapso de los precios y, en consecuencia, el estallido de la primera burbuja económica conocida en la Historia.

Los responsables de esta crisis financiera fueron el ya mencionado ‘Tulip breaking potyvirus’, que suprime el color de las flores mientras debilita la planta, y los pulgones que transmiten el virus y que habitan en los árboles frutales (5). En los Países Bajos, estos árboles y los tulipanes crecen en conjunto, por lo cual es habitual que dicha infección ocurra, aunque siempre de manera aleatoria.

EL ANIMAL MÁS PELIGROSO DEL PLANETA

Un tiburón blanco, equipado con más de tres mil dientes afilados de aproximadamente diez centímetros, tiene la capacidad de destrozarse un hueso y alimentarse en cuestión de segundos. Asimismo, el mundo de Hollywood, con

éxitos como ‘Tiburón’ y sus múltiples secuelas, ha generado en nuestro imaginario la percepción de que los escualos son los animales más peligrosos del planeta. Sin embargo, no se registran más de diez muertes al año por mordeduras de tiburón. No obstante, existe otro organismo mucho más pequeño y aparentemente inofensivo que provoca más de 725.000 muertes anuales (www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases). Este bicho es un insecto particularmente molesto durante los meses de verano. Este insecto es un mosquito.

Los virus transmitidos por artrópodos, como mosquitos y garrapatas, se conocen como arbovirus. Este término no guarda relación alguna con los árboles, sino que es un acrónimo del inglés ‘arthropod-borne-virus’. Con más de 500 arbovirus diferentes, la mayoría poseen un genoma de tipo ARN y se agrupan en familias tales como togavirus, flavivirus y bunyavirus, las cuales iremos explorando poco a poco (7).

La fiebre amarilla, también conocida como vómito negro o plaga americana, ha sido una de las enfermedades más significativas y devastadoras en África y América, desde el siglo XVIII hasta el siglo XX. Aunque se caracteriza por síntomas tales como fiebre, hemorragias y vómitos negros, su denominación proviene de la ictericia que provoca, debido a que, por fallo hepático, los pacientes presentan un color amarillento en la piel. El Dr. Carlos Juan Finlay y Barrés (1833-1915, **Fig. 5, izquierda**), médico hispano-cubano, propuso por primera vez en 1881 en los Estados Unidos su teoría sobre la transmisión de la enfermedad por parte de la hembra del mosquito *Aedes aegypti*, así como que la infección otorgaba inmunidad de por vida contra la enfermedad (8). No obstante, su hipótesis fue recibida con escepticismo e ignorada durante casi dos décadas, hasta la Guerra de Cuba en 1898.

Este conflicto, de una duración inferior a tres meses, enfrentó al ejército de los Estados Unidos y al pueblo cubano contra España. La contienda provocó mil bajas en las fuerzas estadounidenses y otras cinco mil muertes atribuibles a la fiebre amarilla. Estados Unidos desplegó 50.000 efectivos en la isla y, debido a su preocupación por la epidemia, estableció una Comisión dedicada a estudiar la fiebre amarilla, liderada por el mayor Walter Reed (**Fig. 5, centro-izquierda**), quien revisó la teoría de Finlay en agosto de 1900 (9). Un grupo de ‘voluntarios’ fue picado por mosquitos que previamente habían picado a pacientes con fiebre amarilla, y algunos de ellos se infectaron y sufrieron la enfermedad. De esta manera, veintitún años después, llegaron a la misma conclusión: esta enfermedad no se transmite por contagio, sino que requiere un mosquito vector, en este caso, como hemos mencionado, un mosquito de la familia *Aedes* (9). En esa época, también llegó a Cuba otro médico militar, William Crawford Gorgas (**Fig. 5, centro-derecha**), quien implementó un plan de saneamiento de calles y viviendas, drenaje de aguas y fumigación en La Habana. Dos años más tarde, ya no se registraban casos de fiebre amarilla en la ciudad (10).

Lo que quizás no se conoce es que esta enfermedad también puso en jaque



Figura 5 (de izquierda a derecha): Dr. Carlos Juan Finlay y Barrés; Mayor Walter Reed; Dr. William Crawford Gorgas; y mapa del canal de Panamá.

uno de los proyectos que más han transformado el comercio mundial en el último siglo; el virus de la fiebre amarilla casi acaba con la construcción del Canal de Panamá (**Fig. 5, izquierda**). En 1881, se registró la primera muerte de un trabajador por fiebre amarilla; ocho años más tarde, aproximadamente 52.000 hombres habían padecido la enfermedad, de los cuales la mitad falleció. La dificultad inesperada del terreno y las pérdidas humanas atribuidas a esta enfermedad tropical provocaron la quiebra de la Compañía Universal del Canal Interoceánico de Panamá, responsable de la construcción, y su posterior abandono del proyecto (11). Una vez más, William Gorgas, designado directamente por el presidente de los Estados Unidos, Theodore Roosevelt, tuvo la responsabilidad de implementar el mismo plan de saneamiento que se llevó a cabo en Cuba (10). Gracias a sus esfuerzos, el 15 de agosto de 1914, pasó el primer barco del océano Atlántico al Pacífico a través del Canal de Panamá, iniciando así una revolución en el comercio marítimo (11).

Tanto el virus de la fiebre amarilla como el mosquito que lo transmite, el *Aedes aegypti* (**Fig. 6, izquierda**), tienen su origen en África y fueron introducidos en América a través del comercio de esclavos, registrándose los primeros brotes en la península de Yucatán y en Barbados durante el siglo XVII (12). El término '*Aedes*' significa literalmente 'el que es molesto, desagradable, odioso, indeseable', mientras que '*aegypti*', el que proviene de Egipto. Es un mosquito tropical diurno de color café oscuro, que en la parte dorsal tiene escamas blancas en forma de lira y cuyas patas presentan bandas blancas. Su temperatura óptima está entre los 26 °C y 35 °C (13). Este mosquito está íntimamente emparentado con uno que bien conocemos últimamente en el Mediterráneo,



Figura 6: Mosquito *Aedes aegypti* (izquierda) y mosquito *Aedes albopictus* (derecha)

el *Aedes albopictus* (**Fig. 6, derecha**), también conocido como el mosquito tigre.

Este mosquito invasor, originario del sudeste asiático, ha logrado colonizar toda la cuenca mediterránea y desplazarse por Centroeuropa hasta Londres en tan solo veinte años (14). La responsable de esta rápida expansión, que cada año es capaz de ocupar más países, es la emergencia climática con sus veranos más calurosos, sus inviernos más templados, y las temporadas de sequías y lluvias torrenciales completamente impredecibles. Con una temperatura óptima ligeramente inferior a la de *Aedes aegypti*, oscilando entre 20 °C y 30 °C, se distingue principalmente por unas franjas blancas en el abdomen que constituyen un aspecto atigrado.

La familia de mosquitos *Aedes* no solo es capaz de transmitir el virus de la fiebre amarilla, sino también otros flavivirus, como el virus del dengue y el Zika, y alfavirus como el Chikungunya. El mosquito hembra se infecta con estos virus al alimentarse de la sangre de una persona infectada, ya que solo las hembras son hematófagas debido a la gran demanda de nutrientes que requieren para poner los huevos. Estos virus son capaces de infectar y multiplicarse en las células intestinales y de distribuirse hasta las glándulas salivares, viajando por el sistema circulatorio. Allí, en las glándulas salivares, los virus aguardan a ser transmitidos al siguiente hospedador cuando el mosquito vuelva a picar (15).

FLAVIVIRUS: VIRUS DEL DENGUE

Los flavivirus toman su nombre del latín, de *flavus*, que significa amarillo, haciendo honor a la ictericia producida por el virus de la fiebre amarilla, el primer flavivirus descrito y al cual ya conocemos. Esta familia de virus posee un genoma de cadena sencilla de polaridad positiva de ARN de unas 11 kilobases que codifica una sola poliproteína, la cual es procesada tanto por proteasas virales como celulares para dar lugar a las proteínas estructurales que conformarán la cápsida viral, así como a las no estructurales que serán responsables de la transcripción y replicación del virus en el citoplasma (**Fig. 7**), en gran proximidad al retículo endoplasmático (16).

Probablemente, en el top 1 de los flavivirus más famosos e importantes, tengamos al virus del dengue. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la incidencia anual de casos de dengue supera los 100 millones (www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue). Antes de 1970, únicamente nueve países habían experimentado epidemias severas; sin embargo, en la actualidad, este virus se ha convertido en endémico en más de cien países, lo que implica que aproximadamente el 50% de la población mundial se encuentra en riesgo (17). Este incremento se atribuye principalmente a la expansión del mosquito transmisor, después de que se prohibiera el uso del diclorodifeniltricloroetano (DDT) como insecticida, debido a que su acumulación en tejidos grasos, a medida que se asciende en

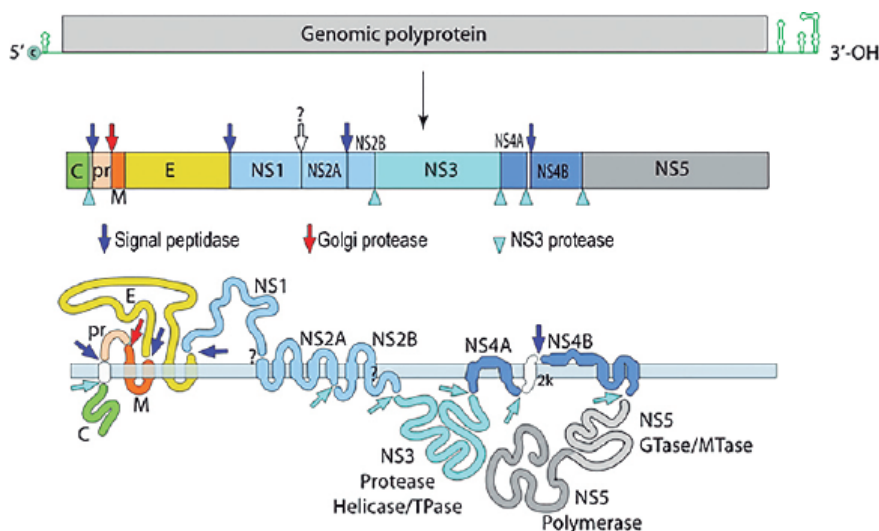


Figura 7: Organización genómica y proteica de los flavivirus (Viral Zone)

la cadena trófica, ha sido vinculada a distintos tipos de cáncer y enfermedades neurológicas (18).

En la mayoría de los casos, la infección provoca síntomas similares a los de la gripe (fiebre y fatiga), aunque en determinadas circunstancias puede complicarse, presentando hemorragias internas y evolucionando hacia lo que se conoce como dengue hemorrágico, con una mortalidad del 5 %, especialmente en la población infantil (17). Durante el año 2024, se registró una de las epidemias de dengue más severas en América Latina, con aproximadamente 15 millones de casos y 10.000 muertes (www.cdc.gov/dengue/outbreaks/2024/index.html); no solo aumentaron los casos en esa región, sino que también en Europa se registraron más de 300 casos autóctonos, particularmente en Italia (213), Francia (83) y España (8) (www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea-previous-years). Como simple recordatorio, en 2019, únicamente se reportaron diez casos.

A pesar del elevado número de casos y del considerable impacto económico asociado, no existe ningún fármaco antiviral específico; y las vacunas que se han desarrollado presentan importantes limitaciones. En la actualidad, el único tratamiento disponible consiste en prevenir la deshidratación y utilizar antipiréticos, como el paracetamol, para aliviar los síntomas febriles (19).

No solo existe un virus del dengue, sino que existen cuatro serotipos distintos, numerados del uno al cuatro. Todos ellos provienen del dengue del simio, que ha cruzado la barrera de las especies en cuatro ocasiones distintas: el seroti-

po 2 hace aproximadamente mil años, el serotipo 4 hace unos seiscientos años, y los serotipos 1 y 3 hace apenas doscientos años (16). Esta diversidad dificulta de gran manera el diseño de una vacuna efectiva y, sobre todo, segura.

Existen dos proteínas en la cápsida del virus del dengue que son capaces de inducir la formación de anticuerpos: la proteína de la envuelta y la proteína precursora de la membrana (17,20). Cuando un individuo se recupera de la infección, generalmente desarrolla inmunidad de por vida frente al serotipo específico que le infectó. No obstante, dicha infección no proporciona protección frente a otros serotipos, sino que las infecciones posteriores incrementan el riesgo de padecer dengue grave o hemorrágico, debido a un fenómeno conocido como ‘amplificación de la infección dependiente de anticuerpos’. En este contexto, los anticuerpos generados en la primera infección solo son capaces de reconocer parcialmente el nuevo virus que está infectando, y únicamente lo neutralizan de manera parcial, permitiendo que el virus pueda escapar e infectar células inmunes, como los macrófagos y las células dendríticas, a través de sus receptores de reconocimiento de anticuerpos (20). De esta manera, el virus no solo se reproduce en sus células diana, sino también en todas las células del sistema inmunitario que deberían contenerlo y mantenerlo a raya, lo que amplifica la infección y, por consiguiente, la agrava significativamente. Por eso, la transferencia pasiva de anticuerpos maternos frente al virus del dengue durante la lactancia materna se ha asociado a cuadros clínicos más severos en niños pequeños.

Debido a este fenómeno de la ‘amplificación de la infección dependiente de anticuerpos’, para que una vacuna contra el virus del dengue sea segura, debe ofrecer la misma protección para todos los serotipos. La primera vacuna aprobada para esta enfermedad fue Dengvaxia (Fig. 8, izquierda), desarrollada por Sanofi-Pasteur (21). Esta vacuna comenzó a utilizarse en diciembre de 2015 y su administración fue suspendida en noviembre de 2017, debido a que su uso se relacionó con el fallecimiento de niños que posteriormente contrajeron dengue. Se registraron catorce muertes en Filipinas (21). Desde ese momento, su aplicación se limitó a niños de entre 9 y 16 años que hubieran experimentado un episodio previo de dengue. Debido a la escasa demanda, este producto fue discontinuado en enero de 2024 (22).



Figura 8: Vacunas frente al virus del dengue: Dengvaxia (Sanofi-Pasteur, izquierda) y Qdenga (Takeda, derecha).

Otra vacuna contra el virus del dengue que parece presentar resultados algo más prometedores es Qdenga TAK-003, de Takeda (**Fig. 8, derecha**). Es necesario administrar dos dosis con un intervalo de tres meses y, aunque ofrece una eficacia del 80% durante el primer año, ésta disminuye al 50% tras tres años (23). Es altamente efectiva contra el serotipo 2; sin embargo, su eficacia se reduce frente al serotipo 3 y apenas ofrece protección frente al serotipo 4. Su uso ha sido autorizado en la Unión Europea desde diciembre de 2022 y en el Reino Unido desde febrero de 2023, con determinadas restricciones (22). En los Estados Unidos, se retiró voluntariamente su dossier para su aprobación. Es una vacuna con potencial, pero tendremos que seguir monitoreándola para comprobar tanto su eficacia como su seguridad.

FLAVIVIRUS: VIRUS DEL ZIKA

Y tras el virus del dengue, llegamos a mi flavivirus favorito, en realidad, a mi virus favorito. Y todos tenemos perversiones oscuras, y la mía, sin duda, es el virus del Zika. Aunque este virus se aisló por primera vez en 1947 en el cerebro de un macaco de la selva de Zika en Uganda, no había oído hablar de él hasta 2015, cuando empezó a relacionarse la infección en mujeres embarazadas por el virus del Zika con un riesgo de desarrollar microcefalia en los fetos (**Fig. 9, izquierda**), y desde entonces he dedicado la parte más importante de mi carrera académica a él. Incluso por esa época, cuando el virus del Zika abría portadas de periódicos e informativos, se instó a la OMS y al Comité Olímpico Internacional a aplazar o reubicar los Juegos Olímpicos de Río de Janeiro de 2016.

Como he mencionado anteriormente, este virus era un gran desconocido hasta las primeras epidemias en la isla de Yap, en el océano Pacífico, en 2007, y en la Polinesia Francesa, en 2013. Desde entonces, se presume que saltó a Brasil en 2014 durante la celebración de la Copa del Mundo de fútbol, extendiéndose por toda Latinoamérica con brotes particularmente significativos en el noreste de Brasil, Colombia y Puerto Rico. Este virus se propaga mediante la picadura del mosquito *Aedes*, pero también puede transmitirse por vía sexual y de forma vertical, desde la madre al feto (24).

En general, la infección por el virus del Zika es leve y el 75% de los infectados no presenta ni siquiera síntomas. En el resto, los síntomas aparecen entre dos y diez días después de la infección y suelen ser fiebre moderada, sarpullido, erupciones cutáneas, conjuntivitis, inflamación de los ojos, sensibilidad a la luz, dolor muscular y cansancio; en fin, una ‘gripe’ fuerte (25). Sin embargo, durante el brote de 2013 en la Polinesia Francesa, este virus empezó a relacionarse con complicaciones en el neurodesarrollo de los fetos, tales como la microcefalia, en la cual la circunferencia craneal se reduce hasta en dos desviaciones estándar respecto a lo esperado para la edad y el sexo (**Fig. 9, derecha**). A este fenómeno se le ha denominado ‘síndrome congénito por virus del Zika’ (26). En adultos, la infección se ha vinculado con una mayor incidencia del

síndrome de Guillain-Barré, un trastorno autoinmune que provoca la pérdida de mielina en los nervios periféricos y puede resultar en la mortalidad debido a la parada respiratoria (27). Esto condujo a que, en 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara una ‘emergencia de salud pública de importancia internacional’.



Figura 9: *Niña nacida en Brasil en 2016 con microcefalia por el virus del Zika (izquierda). Cambios en las dimensiones del diámetro craneal debido a la microcefalia (derecha, ECDC).*

Con más de un millón de casos registrados entre 2015 y 2016 en el continente americano, el síndrome congénito causado por el virus del Zika se vinculó directamente con 5.000 neonatos que nacieron con microcefalia. Con el transcurso del tiempo, hemos constatado que la mayoría de los bebés expuestos al virus durante el embarazo, incluso quienes aparentemente presentaban un diámetro craneal en la media al nacer, han desarrollado calcificaciones cerebrales, daños oculares severos, problemas auditivos, retrasos en el desarrollo motor y cognitivo, disfgia e incluso epilepsia (28). Esta situación ha generado graves problemas de estigmatización y discriminación tanto en madres como en niños afectados.

Durante el pico de la epidemia, las autoridades sanitarias competentes propusieron que los embarazos se pospusieran entre seis meses y dos años en los territorios donde el virus estaba circulando (29). Sin embargo, esto tuvo poca repercusión, ya que en muchas regiones pobres de Latinoamérica no hay ningún tipo de educación sexual, ni en anticoncepción, ni en la posibilidad de realizar un aborto terapéutico. Debido a esta situación, en 2015, los abortos clandestinos se convirtieron en la cuarta causa de mortalidad materna en Brasil (29). Asimismo, cabe recordar que la interrupción del embarazo está severamente penalizada en la mayoría de los países iberoamericanos, y las madres pueden enfrentar condenas de hasta treinta años de prisión.

Aunque en la actualidad este virus ya no ocupa los titulares de los telediaros, el virus del Zika continúa circulando y en aumento, especialmente en Brasil, en el Cono Sur y en el sudeste asiático. Con aproximadamente 50.000 casos en 2024, lo que representa un incremento de seis veces respecto a hace cinco años ([cdc.gov/zika/geo/index.html](https://www.cdc.gov/zika/geo/index.html)). El virus del Zika constituye un virus emergente que requiere una vigilancia continua y un conocimiento más profundo, ya que presenta una alta probabilidad de causar epidemias significativas en el futuro. Es fundamental recordar que, hasta la fecha, no disponemos

de un fármaco ni de una vacuna eficaz contra este virus, siendo además la población prioritaria las mujeres embarazadas.

En mi laboratorio en Cambridge, nos dedicamos a investigar cómo el virus del Zika puede producir patogénesis o enfermedad en el cerebro en desarrollo y cómo puede infectarlo, es decir, su neurotropismo. Para ello, utilizamos no solo cultivos celulares humanos, sino también neuroprogenitores derivados de células madre, que actúan como antecesores de las neuronas, así como organoides cerebrales, conocidos también como mini-cerebros o mini-brains. Estos organoides representan las distintas fases y estructuras de un cerebro en desarrollo y, dependiendo del tiempo de cultivo, pueden asemejarse al primer, segundo o tercer trimestre del embarazo.

Con todas estas herramientas, nuestro objetivo es abordar lo que hemos denominado: 'la paradoja del virus del Zika'. Como he mencionado anteriormente, este virus fue aislado por primera vez en Uganda y, en su momento, no se le atribuyó ninguna patología. Sin embargo, cuando en 2015 comenzaron a registrarse los primeros casos de microcefalia, se presumió que, en algún momento en los últimos 60 años, el virus había mutado, volviéndose mucho más virulento y peligroso. Por consiguiente, todos empezamos a investigar las diferencias entre el virus africano, considerado 'no peligroso', y el virus americano, que generaba complicaciones.

Sin embargo, para nuestra sorpresa, el virus africano demostraba ser capaz de infectar y destruir células cerebrales con notable rapidez y virulencia (30,31). En resumidas cuentas, estábamos ante una contradicción considerable o una paradoja. Por lo tanto, hemos tenido que modificar nuestras teorías, adoptando actualmente la hipótesis de que el virus africano es en realidad el más peligroso y virulento, y que al infectar a una mujer embarazada, puede ocasionar la muerte del feto y, en consecuencia, provocar un aborto. Mientras que el virus americano, que en realidad es una variante atenuada, permite la vida fetal, pero con déficits; por lo tanto, somos capaces de identificar los problemas que origina.

Debido a que la variante africana del virus del Zika se encuentra exclusivamente en el continente africano y cocircula con numerosos patógenos capaces de provocar abortos espontáneos, esto nunca fue objeto de investigación. Sin embargo, datos epidemiológicos recientes provenientes de Nigeria indican que hasta el 50% de las mujeres que resultan positivas en el embarazo por el virus del Zika terminan perdiendo al feto (32). Este hecho podría representar un problema severo en el futuro, ya que los mosquitos *Aedes* no africanos son altamente competentes para transmitir la variante africana del Zika; por lo tanto, si el virus sale de África o si llegan nuevos mosquitos, deberíamos comenzar a preocuparnos (33,34).

Otro aspecto que recientemente hemos descubierto en el laboratorio es que los virus del Zika pueden expresar proteínas de muy pocos aminoácidos

que se pliegan en hélices y que interactúan con el citoesqueleto, las cuales son esenciales para que el virus pueda multiplicarse en las células cerebrales (35). El virus del Zika, el dengue y la fiebre amarilla son prácticamente similares; no obstante, el dengue y la fiebre amarilla no producen estas miniproteínas, lo cual quizá explica por qué dichos virus afectan al hígado y no al cerebro. Lo más destacable es que, mediante nuestra investigación, hemos predicho que estos minipéptidos sí están presentes en otros flavivirus neurotrópicos que, como su nombre indica, infectan el cerebro (35). Y un flavivirus neurotrópico que también conocemos ampliamente en España desde hace algunos años es el virus del Nilo Occidental, o West Nile Virus.

FLAVIVIRUS: VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL

El virus del Nilo Occidental se descubrió a las orillas del río Nilo en Uganda en 1937, y de ahí proviene su nombre (36). Hasta 1999, solo se había encontrado en algunos países de África y Oriente Medio. Sin embargo, al final del verano de ese año, empezaron a aparecer cuervos, mirlos y tordos muertos en Queens y en el Bronx, en la ciudad de Nueva York. A la vez que esto ocurría, también se incrementaba el número de encefalitis virales en humanos en las mismas áreas, siendo el virus del Nilo Occidental el agente causante (36). Se cree que este brote se produjo por un mosquito ‘polizón’ o por larvas infectadas durante un viaje transoceánico, probablemente en avión, desde Egipto hasta Nueva York. Tres años más tarde, el virus ya se había extendido por 44 estados de Estados Unidos, provocando 300 muertes; en 2009, diez años después, ya se detectaban más de 30.000 casos con más de 1.000 muertes (36).

El virus del Nilo Occidental también se transmite por mosquitos, pero en este caso no son mosquitos *Aedes*, sino *Culex* (**Fig. 10**), es decir, nuestros mosquitos de toda la vida (37). Y aunque puede provocar una enfermedad grave en humanos, en realidad no es un virus de humanos, sino de aves, que se transmite entre ellas por mosquitos infectados. Los humanos y los caballos podemos sufrir la fiebre del Nilo Occidental cuando nos pica un mosquito, pero somos lo que se llama huéspedes finales o de punto muerto, es decir, nosotros no somos capaces de transmitir la enfermedad, ya que el virus no termina de replicarse bien en nuestras células y el número de viriones en sangre es bajo (36). Eso sí, siempre que aumenten los casos de infecciones cerebrales en humanos y caballos, junto con la muerte de pájaros, debemos sospechar un brote del virus del Nilo Occidental.



Figura 10: Mosquito *Culex* sp.

Mientras que en caballos esta infec-

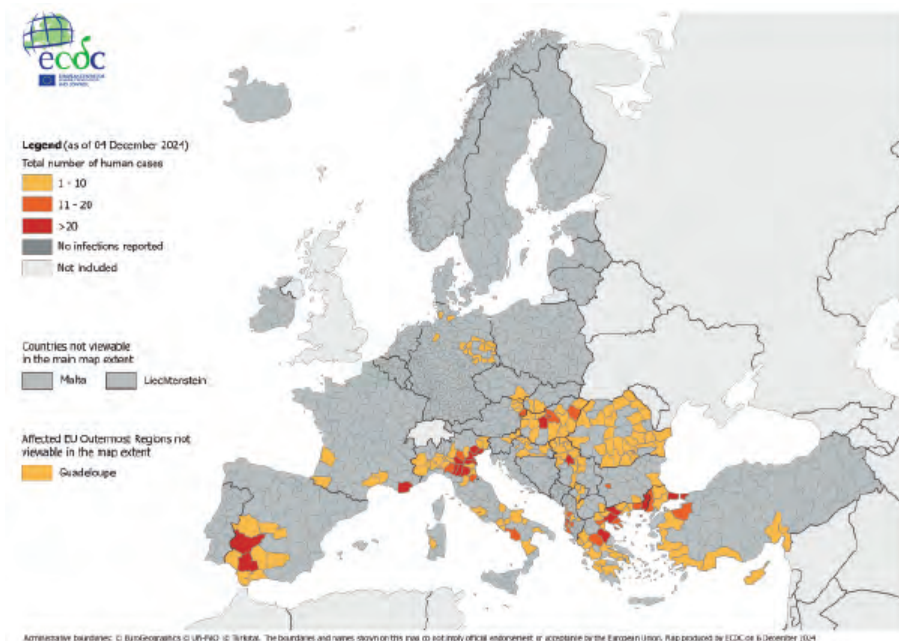


Figura 11: Distribución de casos humanos del virus del Nilo Occidental en Europa en 2024. El color indica el número de casos en esas regiones específicas.

ción resulta ser sumamente severa, dado que antes de la existencia de una vacuna, aproximadamente la mitad de los caballos infectados sucumbían (38); en humanos, la mayoría, llegando a un 80%, no presentará síntomas o manifestará una enfermedad de tipo gripal acompañada de fiebre, dolores de cabeza, cansancio, sarpullidos y náuseas, conocida como fiebre del Nilo Occidental. Sin embargo, uno de cada ciento cincuenta infectados desarrollará una enfermedad neuroinvasiva grave, que puede incluir encefalitis, meningitis, poliomiелitis, convulsiones, parálisis, coma y, en algunos casos, la muerte. Los factores de riesgo para complicaciones en la infección comprenden a las personas mayores de 50 años o inmunocomprometidas (39). Es importante también señalar que actualmente carecemos de una vacuna para uso en humanos y no disponemos de un fármaco específico para este virus.

En 2012, se identificó el primer caso en humanos del virus del Nilo Occidental en Europa (ecdc.europa.eu/en/news-events/west-nile-virus-first-cases-europe-2012). Desde entonces, se ha observado un incremento en la presencia de este virus en las regiones de Andalucía, Extremadura, Cataluña, el sur de Francia, el norte de Italia, Hungría, Serbia, Rumanía y Grecia (**Fig. 11**). Dicha distribución no es en absoluto aleatoria; en un mapa, se podrían delinear las dos rutas migratorias de aves más relevantes en Europa (40,41). No se conoce con exactitud la causa, aunque podría estar relacionada con los veranos con

temperaturas superiores a la media; pero los años con un número particularmente elevado de casos fueron 2018 y 2024, con 2.115 y 1.436 casos, respectivamente, y una tasa de mortalidad del 10% (ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/disease-data-ecdc). En la actualidad, la estrategia más efectiva para controlar este virus consiste en la implementación de un plan integral de control entomológico del vector, destinado a detectar la presencia del virus antes de que afecte a los humanos, reducir el número de criaderos de mosquitos eliminando el agua estancada en campos y jardines, así como emplear larvicidas e insecticidas (42). De especial relevancia para España son los campos de arroz en el Bajo Guadalquivir y en el delta del Ebro.

ALFAVIRUS: VIRUS DEL CHIKUNGUNYA

Continuamos este breve recorrido por los virus transmitidos por mosquitos con un alfavirus, un virus de ARN de cadena simple y polaridad positiva, similar a los flavivirus, y que recibe su nombre porque pertenece al grupo A o alfa de los arbovirus: el virus del Chikungunya (43). Este término tan exótico significa ‘el hombre que camina doblado’ en la lengua kimakonde del sureste de Tanzania y del norte de Mozambique, y hace referencia a la forma encorvada de los enfermos debido al dolor articular causado por la infección (43).

Descrito por primera vez en el sur de Tanzania en 1952, durante una epidemia de dengue, este virus se transmite a través de los mosquitos del género *Aedes* y los síntomas característicos incluyen una elevación abrupta de la fiebre y un dolor articular intenso, que puede persistir durante meses o incluso años. Afortunadamente, la enfermedad rara vez resulta mortal, con una tasa de mortalidad inferior al 1% en personas vulnerables, como ancianos o niños; sin embargo, dado que se trata de una enfermedad crónica y altamente debilitante, las grandes epidemias conllevan consecuencias económicas de gran magnitud (44).

Si bien no disponemos de un medicamento específico, y las recomendaciones actuales consisten en el uso de antipiréticos y analgésicos como el paracetamol, existen dos vacunas aprobadas: Ixchiq (**Fig. 12, izquierda**), una vacuna de virus atenuados aprobada desde 2024 exclusivamente para adultos, revisada por la FDA en agosto de 2025 con uso restringido y no recomendada para mayores de 65 años debido a complicaciones neurológicas y cardíacas (ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ixchiq); y Vimkunya, de Bavarian Nordic (**Fig. 12, derecha**), una vacuna de subunidades recombinantes de la proteína de la envuelta, aprobada a principios de 2025 para su uso en mayores de 12 años. Vimkunya presenta un 98 % de efectividad en menores de 65 años y un 87 % en mayores de 65; además, lo que se ha podido constatar hasta la fecha es que la persistencia de anticuerpos se mantiene hasta cuatro años después de la administración de la vacuna (ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vimkunya).

Durante cincuenta años, esta enfermedad solo se había descrito en África subsahariana y en el sudeste asiático, hasta los grandes brotes en 2005 y 2006 en el océano Índico, en la isla de Reunión, con 266.000 casos. En ese momento, se detectó una mutación en la proteína de la envuelta, más concretamente, un cambio de alanina 226 por valina en el gen E1 del virus, lo que hizo que aumentara mucho la transmisión de este virus por el mosquito tigre, contribuyendo a su extensión global. Se podría describir que esta mutación hizo a este virus ‘viral’ (45). Desde entonces, anualmente se detectan casos importados en Europa, registrándose el primer brote autóctono en Italia en 2007, con un total de 205 casos (46). En diciembre de 2013, se reportó el primer caso de Chikungunya en el continente americano, en la isla de San Martín en el Caribe, y en apenas nueve meses, la enfermedad se había propagado a veintisiete países, acumulando más de 1.100.000 casos (47). Y seguramente, estéis más pendientes de este virus este año, ya que hasta el 30 de septiembre de 2025 se han confirmado 445.271 casos en más de cuarenta países, principalmente en la isla de Reunión, Martinica, con casos en India, Bangladesh, Sri Lanka, China, Filipinas, Singapur, Cuba y Bolivia (ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly).



Figura 12: Vacunas frente al virus Chikungunya: *Ixchiq* (izquierda); y *Vimkungya* (derecha)

BUNYAVIRUS: VIRUS OROPOUCHE

Un virus del que probablemente hayáis escuchado muy poco, por no decir nada, pero que es una de las mayores ‘neglected tropical diseases’ o ‘enfermedades tropicales desatendidas’ es el virus Oropouche o, como la prensa lo ha llamado, ‘la fiebre de los osos perezosos’. Este virus pertenece al género de los *Ortobunyavirus* y su genoma consta de tres segmentos de ARN de polaridad negativa. Se transmite entre osos perezosos, primates, aves y seres humanos por mosquitos *Culicoides* o jejenes, que son insectos hematófagos muy pequeños de color negro, con un tamaño de entre 1 y 5 mm, no mayores que la cabeza de un alfiler. Entre humanos, también se puede transmitir por la picadura del mosquito *Culex* (48). Provoca la fiebre de Oropouche con altas temperaturas,

dolor de cabeza, mialgia, náuseas, sarpullidos y, sobre todo, fotofobia; y últimamente, también se ha relacionado con casos de microcefalia en bebés y abortos espontáneos en mujeres embarazadas de manera similar al virus del Zika (49).

Aunque se trata de un virus poco conocido, será necesario que comencemos a familiarizarnos con él. En 2024, fue la segunda enfermedad transmitida por mosquitos en Brasil después del virus del dengue (48). Desde diciembre de 2013 hasta agosto de 2025, se han registrado más de 30.000 casos en Barbados, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana, Islas Caimán, Panamá, Cuba y Perú, apareciendo por primera vez en la mayoría de estos territorios debido al cambio climático, a la deforestación y a la urbanización descontrolada (48).

LA PROBLEMÁTICA DE LOS ANTIVIRALES Y LAS VACUNAS:

Ya hemos mencionado que no existe ningún fármaco antiviral específico para los arbovirus, y la razón más sencilla es que los fármacos antivirales son sumamente complejos de desarrollar, dado que los virus secuestran toda nuestra maquinaria celular para reproducirse y multiplicarse, por lo que disponemos de muy pocas dianas terapéuticas que no resulten tóxicas para nuestras propias células. Existen dos enfoques para la formulación de medicamentos antivirales: el primero corresponde a los antivirales directos, los cuales actúan específicamente sobre componentes exclusivamente virales, como las proteasas o las polimerasas virales, fundamentales para los diversos procesos de replicación del virus. Este tipo de medicamentos ha sido desarrollado para combatir el virus de la gripe (50), el VIH (51) o el coronavirus SARS-CoV-2 (52). La principal dificultad de esta estrategia radica en que, eventualmente, el virus muta para eludir dicho bloqueo, lo que conlleva el riesgo de generar resistencias.

La segunda estrategia consiste en el desarrollo de fármacos cuyo objetivo sea un componente celular, como determinadas rutas de señalización, por ejemplo, la ‘respuesta a proteínas mal plegadas’, que se activa en respuesta a una infección viral. Durante la pandemia de COVID-19, en nuestro laboratorio identificamos que los inhibidores de la vía de ‘respuesta a proteínas mal plegadas’ demostraron ser altamente efectivos para disminuir la replicación viral de diversos coronavirus, alcanzando una reducción de hasta el 99,9% (53). Asimismo, hemos verificado que dichos inhibidores funcionan de manera eficiente con distintos flavivirus; por consiguiente, es posible considerar la existencia de un fármaco antiviral de amplio espectro que actúa sobre diferentes familias de virus. La principal desventaja de esta aproximación es la toxicidad celular. Por consiguiente, es probable que el antiviral del futuro sea una combinación de ambas estrategias, permitiendo reducir la dosis de ambos componentes y, con ello, evitar la aparición de resistencias virales y la toxicidad celular.

Parece que, con las vacunas, hemos sido más afortunados; en los últimos años, probablemente debido a la creación de un mercado plenamente global,

motivado por la expansión de estos virus en Europa y Estados Unidos —evento agravado por la emergencia climática—, y que, lamentablemente, resulta altamente atractivo para el sector farmacéutico. En consecuencia, se han desarrollado y aprobado diversas vacunas. Asimismo, hemos verificado que, en varios casos, su utilización ha sido suspendida debido a la problemática intrínseca de estos virus, como la reacción cruzada de anticuerpos.

Una de las mejores vacunas que probablemente hemos desarrollado y de la que todavía no hemos hablado es la vacuna atenuada 17D contra el virus de la fiebre amarilla. Desarrollada por Max Theiler en 1937 mediante el pasaje continuo del virus en células Vero, a él le valió el Premio Nobel en 1951 y a nosotros nos proporcionó una vacuna con una protección del 99,9 % que produce inmunidad de por vida (12). A pesar de ser una de las vacunas más eficaces disponibles, no alcanza a toda la población que debería ser vacunada, y cada año se registran 200.000 nuevas infecciones y 30.000 defunciones debido a la fiebre amarilla (who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever).

¿CÓMO NOS PROTEGEMOS FRENTE A LOS ARBOVIRUS?

Entonces, la pregunta del millón de euros es: ¿Y cómo nos protegemos frente a todos estos virus que se transmiten por mosquitos y que parecen invadirnos de manera descontrolada mientras esperamos las vacunas y los fármacos antivirales? La respuesta es muy sencilla y seguro que no os sorprende por lo obvia que es; simplemente, hay que evitar que nos piquen los mosquitos.

A nivel personal, se recomienda utilizar repelentes como la N,N-dietilmeta-toluamida (DEET) en la piel, así como permetrina en la ropa y en las mosquiteras. Asimismo, es aconsejable vestir prendas de colores claros, emplear barreras físicas como mosquiteras en las ventanas, mantener cerradas las puertas y dormir bajo mosquiteras. Además, debemos ser muy conscientes y aprender que no debemos permitir la acumulación de agua limpia estancada en cubos, floreros y, especialmente, en las ruedas de los automóviles, las cuales constituyen el lugar predilecto para la reproducción del mosquito. En algunos países de América Latina, se rellenan los estanques con el pez ‘come-larvas’ o *Gambusia affinis* para erradicar las larvas de los mosquitos (54); sin embargo, esta especie es invasora y también está amenazando la fauna autóctona (**Fig. 13, izquierda**). Otra estrategia, como la de la empresa británica Oxitec, consiste en la liberación de mosquitos macho estériles (**Fig. 13, centro**) para disminuir las poblaciones de estos insectos (55). Esta metodología resulta ser muy eficaz a corto plazo en regiones como Brasil, donde se registran brotes explosivos de dengue (55). Sin embargo, aún desconocemos las posibles repercusiones ecológicas que puedan derivarse de la rápida reducción de las poblaciones de mosquitos en la cadena trófica.

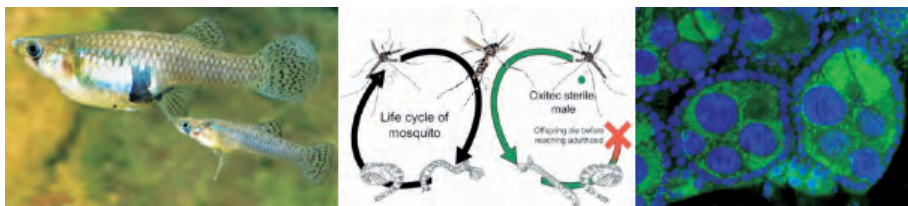


Figura 13 (de izquierda a derecha): Imagen de *Gambusia affinis* (pez come-larvas); imagen de la estrategia de los mosquitos macho de Oxitec; células de *Aedes aegypti* infectadas con la bacteria *Wolbachia*, en verde (Eliminate Dengue platform).

En la actualidad, la estrategia que parece ser más eficiente y ecológicamente más sostenible consiste en la liberación de mosquitos infectados con una bacteria denominada *Wolbachia*, una bacteria intracelular (**Fig. 13, derecha**) (7). No se tiene un conocimiento preciso del mecanismo; no obstante, cuando una célula de mosquito colonizada por *Wolbachia* resulta infectada por un virus, los recursos internos de la célula no son suficientes para sustentar simultáneamente la reproducción tanto de la bacteria como del virus. Como consecuencia, la carga viral dentro del mosquito disminuye considerablemente, imposibilitándose su transmisión a un nuevo huésped en el momento en que el mosquito vuelve a alimentarse (7). Estos mosquitos con *Wolbachia* han sido liberados en países como Colombia, Australia, Brasil e Indonesia, reduciendo hasta un 95% las infecciones por arbovirus en esas zonas (56).

Además, cuando estos mosquitos se cruzan con mosquitos autóctonos, la bacteria se transmite a la siguiente generación, permaneciendo de manera natural y autosostenible (57). Asimismo, este método no implica la modificación genética de los mosquitos, a diferencia de los mosquitos de Oxitec, y no tiene efecto sobre los seres humanos, mamíferos, aves ni otros insectos. Y con esto, parecería que hemos identificado la solución a todos nuestros problemas; sin embargo, siempre hay un pero. La liberación de mosquitos infectados con *Wolbachia* ha demostrado ser altamente efectiva en el control de *Aedes aegypti*, pero no presenta la misma efectividad en el caso del mosquito tigre, *Aedes albopictus*. Este último ya alberga *Wolbachia* de manera natural y continúa siendo capaz de transmitir arbovirus sin dificultad. Por consiguiente, una preocupación significativa para el futuro radica en la posibilidad de que el virus mute, permitiendo su transmisión a pesar de la presencia de *Wolbachia* en *Aedes aegypti*; en tal caso, nuestras herramientas de intervención serían sumamente limitadas.

VIRUS EMERGENTES Y REEMERGENTES, ¿QUÉ ESTÁ PASANDO?

Y después de dedicar más de media hora a infundir temor y pavor acerca de virus transmitidos por mosquitos, y fijaos que prácticamente no he mencionado al VIH, la gripe o el SARS-CoV-2, que son los tres grandes, seguramente os

estaréis preguntando: ¿Por qué está sucediendo todo esto? Y la duda principal, ¿vamos a morir todos?

Empezaremos con la última cuestión, que igual es la que más nos urge. ¿Puede una enfermedad viral poner en riesgo la supervivencia de la especie humana? A principios del año 2015, la Global Challenges Foundation, en colaboración con la Universidad de Oxford, publicó el primer informe relativo al riesgo global de sufrir daños severos que amenacen a toda la humanidad, incluyendo un colapso mundial de dimensiones ilimitadas que ponga en peligro la supervivencia de la especie humana (globalchallenges.org). Según dicho informe, los doce riesgos mundiales que podrían poner en jaque a la civilización humana son: un cambio climático extremo, una guerra nuclear, una catástrofe ecológica, el colapso del sistema económico mundial, el impacto de un asteroide de gran tamaño, la erupción masiva de supervolcanes, la biología sintética, la nanotecnología, la inteligencia artificial, los riesgos inciertos, la mala gobernanza global y una pandemia de escala mundial. Este supuesto microorganismo pandémico debería ser difícil de curar, como el virus del Ébola y con una mortalidad cercana al 100%, comparable al virus de la rabia. Además, debería transmitirse de manera eficiente a través del aire, como el virus de la gripe, y presentar largos periodos de incubación, similar al VIH.

Cinco años después, a principios de 2020, surgió un nuevo virus frente al cual no disponíamos de ninguna herramienta terapéutica. Se transmitía de manera muy eficiente por el aire, presentaba un período de incubación en el cual el virus era transmisible sin que el paciente manifestara síntomas; y aunque la tasa de mortalidad era ‘solo’ del 2 %, entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021 se registraron casi 15 millones de fallecimientos. Este virus, identificado por primera vez en China a finales de 2019, corresponde al coronavirus de tipo 2 responsable del síndrome respiratorio severo, más conocido como SARS-CoV-2, el agente etiológico de la COVID-19 y responsable de una pandemia mundial que nos mantuvo confinados en nuestros hogares durante meses, provocando serias repercusiones en la salud, la economía y la sociedad (58). ¿Sabéis cuál era el riesgo de una pandemia mundial según este informe? El riesgo era de 0,0001 %, prácticamente nulo, aunque no cero; y en este caso la realidad superó la predicción.

Entonces, ¿vamos a morir todos por una pandemia mundial? Probablemente, la respuesta sea no; el riesgo sigue siendo demasiado bajo para que exista un ‘virus pandémico perfecto’. Sin embargo, es necesario seguir monitoreando, principalmente, los coronavirus y las distintas cepas del virus de la gripe en diferentes reservorios animales, como murciélagos y aves, con el fin de implementar las medidas preventivas necesarias antes de que estos virus puedan transmitirse a los humanos y provocar una epidemia o pandemia. Para ello, necesitamos la colaboración de gobiernos, epidemiólogos, virólogos, veterinarios e instituciones sanitarias. En este momento, el principal riesgo es la pandemia de gripe aviar, que afecta a numerosas especies de aves a nivel mundial y que

ha comenzado a infectar al ganado bovino en los Estados Unidos (59). Así que, por el momento, lo mejor que podemos hacer es vacunarnos contra el virus de la gripe.

Y, ¿por qué está ocurriendo todo esto? Existen diversos factores que contribuyen a que, con mayor frecuencia, seamos testigos de la aparición de nuevas enfermedades o de aquellas que están reemergiendo después de muchos años. Estos factores se resumen brevemente en tres categorías: virales, humanos y ambientales. Todos los virus mencionados hoy, a excepción del de la viruela, poseen un genoma de tipo ARN cuya tasa de mutación, un error por cada cien mil copias, supera ampliamente la de los virus de ADN (60). Además, algunos de estos virus pueden recombinar al intercambiar fragmentos de distintos virus cuando múltiples virus infectan simultáneamente a una misma célula, como sucede en las pandemias de influenza (61). Esto confiere al virus una considerable capacidad evolutiva para adaptarse a circunstancias variables.

Como factores humanos, tenemos que recordar que el 56 % de la población reside en grandes urbes y el 12 % en megalópolis con una población superior a 10 millones de habitantes, como Tokio, Shanghái o Nueva Delhi. Esto implica problemas de superpoblación, contaminación del agua y del aire, pérdida de biodiversidad, hacinamiento y deficiencias en la higiene, aspectos que contribuyen significativamente a la incidencia de infecciones respiratorias e intestinales. Además, la globalización y los viajes transoceánicos no solo facilitan nuestros desplazamientos por todo el mundo en pocas horas, sino que también contribuyen a la propagación de enfermedades infecciosas que viajan con nosotros.

Por último, uno de los factores más relevantes que contribuyen a la propagación de enfermedades virales, especialmente aquellas transmitidas por mosquitos, es decir, que permiten que estos expandan su territorio y sobrevivan durante períodos prolongados, son los factores ambientales asociados a fenómenos como El Niño, caracterizado por intensas lluvias torrenciales e inundaciones en la región del Pacífico, y La Niña, que provoca precipitaciones excesivas en Centroamérica y un aumento en la frecuencia de huracanes en el Atlántico (62,63). Todo ello es una consecuencia de la emergencia climática que estamos atravesando, la cual ya ha provocado un incremento en las temperaturas, fenómenos meteorológicos extremos, aumento del nivel del mar, acidificación de los océanos, pérdida de biodiversidad, cambios en los hábitats, inseguridad alimentaria, riesgos para la salud relacionados con el calor y las enfermedades infecciosas, pérdidas económicas de carácter multimillonario, migración y pobreza.

La convergencia de todos estos factores ha dado lugar, en las últimas décadas, a la aparición de nuevos virus emergentes. Aunque desde el primer mundo estamos comenzando a enfrentarnos a estos tipos de virus ‘nuevos’ que podrían alterar el curso de nuestra historia futura, es imperativo recordar la estrecha relación entre el cambio climático, la enfermedad y la pobreza, y comprender

que las poblaciones socioeconómicamente más desfavorecidas serán siempre las más vulnerables y las que más deberán ser protegidas (29).

AMIGOS O ENEMIGOS: EL FUTURO USO TERAPÉUTICO DE LOS VIRUS

Y para terminar la jornada con un poco de optimismo, ¿qué pensaríais si os dijera que, infectándonos con un virus, nos podemos curar de una enfermedad genética, de la diabetes, de un cáncer o incluso de una infección bacteriana?

Los avances científicos del último siglo nos brindan la oportunidad de manipular virus patógenos con fines terapéuticos, una especie de ‘bala mágica’. Un ejemplo concreto es el de los denominados adenovirus (64). Los adenovirus normales constituyen un tipo de virus muy frecuente que causa infecciones en las vías respiratorias, gastroenteritis, conjuntivitis y cistitis. No obstante, es posible modificar genéticamente estos virus, eliminando todos los elementos que inducen enfermedad y diseñándolos de modo que puedan destruir células tumorales o suministrarnos proteínas ausentes, como la insulina en pacientes diabéticos. Cabe destacar que las vacunas de AstraZeneca contra el SARS-CoV-2 también empleaban este tipo de virus (65).

Otro virus empleado como oncolítico, es decir, que ‘elimina tumores’, es el poxvirus JX-594 (66). Derivado del virus utilizado como vacuna contra la viruela, ha sido modificado para que únicamente pueda multiplicarse en células cancerosas debido a la inhibición de su quinasa de timidina. Además, es capaz de expresar el factor de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el cual estimula el sistema inmunológico del paciente para combatir el tumor. Actualmente, se encuentra en ensayos clínicos de fase 2 para el carcinoma hepatocelular y el melanoma (67). Otro ejemplo que podría tener un notable potencial terapéutico en relación con tumores cerebrales sería el virus del Zika (68). Actualmente, se están realizando estudios en modelos de ratón y perro con el objetivo de atacar al glioblastoma, uno de los tumores cerebrales más agresivos y difíciles de tratar, mediante un virus del Zika modificado cuya diana sean únicamente las células tumorales.

Y un interesante ‘beneficio viral’ con gran potencial es el uso de virus como antibióticos. Los bacteriófagos, virus que ‘comen’ bacterias (**Fig. 14, izquierda**), fueron descubiertos en la segunda década del siglo XX por los microbiólogos Frederick W. Twort (**Fig. 14, centro**) y Felix D’Herelle (**Fig. 14, derecha**), quienes observaron que las bacterias experimentaban una enfermedad que las licuaba. D’Herelle incluso utilizó una preparación de bacteriófagos por vía oral para tratar la disentería bacteriana. Esto despertó un considerable interés en varias compañías farmacéuticas en Estados Unidos, Francia y Alemania, y la fagoterapia, que consiste en el empleo de bacteriófagos para combatir enfermedades infecciosas, fue ampliamente utilizada durante la década de 1930. No obstante, con el éxito de los antibióticos tras la Segunda Guerra Mundial, esta

terapia fue abandonada en los países occidentales, aunque permaneció vigente en la Unión Soviética hasta los años setenta (69). Debido a la proliferación de bacterias resistentes a los antibióticos como resultado del uso indiscriminado de los mismos, quizá sea necesario reconsiderar esta terapia del siglo pasado como una alternativa terapéutica.

Actualmente, los bacteriófagos se han utilizado como tratamiento tópico para infecciones bacterianas de la piel, tales como quemaduras (70) o pie diabético (71); asimismo, en ciertas infecciones respiratorias, como la fibrosis quística (72). Una alternativa terapéutica altamente eficaz sería la combinación de antibióticos con fagos, lo cual, además de demostrar efectividad, contribuiría a disminuir las resistencias. Sin embargo, esta terapia también presenta importantes desafíos, ya que los bacteriófagos son sumamente específicos y únicamente destruyen su bacteria diana; lo que podría retrasar el tratamiento si es necesario identificar previamente la bacteria responsable de la infección. Para ampliar su espectro, sería necesario probar diversas combinaciones que sean efectivas contra las infecciones bacterianas más frecuentes. Tampoco disponemos de información acerca de su farmacocinética o biodinámica, ni sobre las vías de administración óptimas, las dosis requeridas o las formas farmacéuticas más eficaces. Dado que no son capaces de penetrar en la célula eucariota, no serían adecuados para bacterias intracelulares; además, los datos existentes en seres humanos son considerablemente limitados, ya que su uso ha sido en su mayoría experimental o bajo condiciones compasivas.

Pero a pesar de todas estas limitaciones y de la necesidad de desarrollar nuevas regulaciones en materia de producción y manufactura, así como de establecer un biobanco de bacteriófagos, puede que esta sea nuestra última alternativa frente a esta nueva pandemia de bacterias resistentes a los antibióticos, que nos trasladaría terapéuticamente a los años cuarenta del siglo pasado.



Figura 14 (de izquierda a derecha): Micrografía electrónica de transmisión de un grupo de bacteriófagos T4 uniéndose a la pared celular de una bacteria antes de infectar (Prof. Graham Beards, resolución aproximada: 200.000X); retrato de Frederick Twort en 1900 (*Obituary Notices of Fellows of the Royal Society*, Vol. 7, N° 20, Nov., 1951, páginas 504 – 517); retrato de Felix d'Hérelle en 1905 (fototeca del Institut Pasteur).

CONCLUSIONES:

Y con esto, me gustaría concluir este discurso, que brevemente nos ha llevado al pasado, al presente y al futuro de estos enemigos (o ‘aliados’) invisibles, que son los virus. Hemos observado cómo han sido capaces de alterar el curso de la historia, como la viruela en la conquista de América o los potyvirus en los Países Bajos.

Hemos adquirido conocimientos acerca de los virus más relevantes que pueden transmitirse a través de la picadura de un mosquito y cómo estos están llegando a la puerta de nuestra casa como consecuencia del cambio climático. Hemos conocido las razones por las cuales cada vez parece haber más virus en nuestro entorno y cuál es el riesgo de que podamos enfrentarnos a una nueva pandemia similar a la de la COVID-19.

Y, sobre todo, hemos aprendido que, gracias a la Ciencia y al avance del conocimiento, hemos logrado transformar a estos enemigos en aliados para que nos ayuden en la lucha contra enfermedades infecciosas, enfermedades genéticas e incluso el cáncer. Dejarme terminar este discurso con una frase lapidaria que nunca deberíamos olvidar, y más en estos tiempos de negacionismos: ‘Sin ciencia, no hay futuro’.

Muchísimas gracias.

REFERENCIAS:

1. Crosby AW. Conquistador y Pestilencia: The First New World Pandemic and the Fall of the Great Indian Empires. *Hisp Am Hist Rev.* 1967;47(3):321-37.
2. Thompson M. The Migration of Smallpox and Its Indelible Footprint on Latin American History. *Hist Teacher.* 1998;118.
3. Zaitlin M. The Discovery of the Casual Agent of the Tobacco Mosaic Disease. In: *Discoveries in Plant Biology.* 1998. p. 105-10.
4. Moore A, Artz J, Craig R. Tulip Mania. *The international journal of the academic business world.* 2017;11(2):47-52.
5. Ágoston J, Almási A, Salánki K, Palkovics L. Genetic Diversity of Potyviruses Associated with Tulip Breaking Syndrome. *Plants (Basel).* 2020 Dec 19;9(12).
6. Moelling K. Tulipomania - The first financial crisis by viruses. *Rev Roum Chim.* 2016;61:637-45.
7. Ogunlade ST, Meehan MT, Adekunle AI, Rojas DP, Adegboye OA, McBryde ES. A Review: Aedes-Borne Arboviral Infections, Controls and Wolbachia-Based Strategies. *Vaccines (Basel).* 2021 Jan 8;9(1).
8. Chaves-Carballo E. Carlos Finlay and Yellow Fever: Triumph over Adversity. *Mil Med.* 2005;170:881-5.

9. Peller S, Walter Reed, C. Finlay, and their predecessors around 1800. *Bulletin of the History Medicine*. 1959;195-211.
10. Faerstein E, Winkelstein W. William Gorgas. Yellow Fever meets its nemesis. *Epidemiology*. 2011 Nov;22(6):872.
11. McCullough D. The path between the seas: the creation of the Panama Canal, 1870-1914. Simon and Schuster. 2001.
12. Gianhecchi E, Cianchi V, Torelli A, Montomoli E. Yellow Fever: Origin, Epidemiology, Preventive Strategies and Future Prospects. *Vaccines (Basel)*. 2022 Feb 27;10(3).
13. Lwande OW, Obanda V, Lindström A, Ahlm C, Evander M, Näslund J, et al. Globe-Trotting *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: Risk Factors for Arbovirus Pandemics. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2020 Feb;20(2):71-81.
14. Farooq Z, Segelmark L, Rocklöv J, Lillepold K, Sewe MO, Briet OJT, et al. Impact of climate and *Aedes albopictus* establishment on dengue and chikungunya outbreaks in Europe: a time-to-event analysis. *Lancet Planet Health*. 2025 May;9(5):e374-83.
15. Weaver SC, Forrester NL, Liu J, Vasilakis N. Population bottlenecks and founder effects: implications for mosquito-borne arboviral emergence. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):184-95.
16. Pierson TC, Diamond MS. The continued threat of emerging flaviviruses. *Nat Microbiol*. 2020 Jun;5(6):796-812.
17. Khan MB, Yang ZS, Lin CY, Hsu MC, Urbina AN, Assavalapsakul W, et al. Dengue overview: An updated systemic review. *J Infect Public Health*. 2023 Oct;16(10):1625-42.
18. Eskenazi B, Chevrier J, Rosas LG, Anderson HA, Bornman MS, Bouwman H, et al. The Pine River statement: human health consequences of DDT use. *Environ Health Perspect*. 2009 Sep;117(9):1359-67.
19. Tayal A, Kabra SK, Lodha R. Management of Dengue: An Updated Review. *Indian J Pediatr*. 2023 Feb;90(2):168-77.
20. Aynekulu Mersha DG, van der Sterren I, van Leeuwen LPM, Langerak T, Hakim MS, Martina B, et al. The role of antibody-dependent enhancement in dengue vaccination. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2024 Nov 1;10(1):22.
21. Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Hum Vaccin Immunother*. 2019 Oct 3;15(10):2295-314.
22. Halstead SB. Delivering safe dengue vaccines. *Lancet Glob Health*. 2024 Aug;12(8):e1229-30.
23. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2024 Feb;12(2):e257-70.

24. McDonald EM, Duggal NK, Brault AC. Pathogenesis and sexual transmission of Spondweni and Zika viruses. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Oct 6;11(10):e0005990.
25. Weaver SC, Costa F, Garcia-Blanco MA, Ko AI, Ribeiro GS, Saade G, et al. Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. *Antiviral Res*. 2016 Jun;130.
26. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):951-8.
27. Pierson TC, Diamond MS. The emergence of Zika virus and its new clinical syndromes. *Nature*. 2018 Aug 29;560(7720).
28. Paixao ES, Cardim LL, Costa MCN, Brickley EB, de Carvalho-Sauer RCO, Carmo EH, et al. Mortality from Congenital Zika Syndrome - Nationwide Cohort Study in Brazil. *N Engl J Med*. 2022 Feb 24;386(8):757-67.
29. Power GM, Vaughan AM, Qiao L, Sanchez Clemente N, Pescarini JM, Paixão ES, et al. Socioeconomic risk markers of arthropod-borne virus (arbovirus) infections: a systematic literature review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2022 Apr 15;7(4):e007735.
30. Aubry F, Jacobs S, Darmuzey M, Lequime S, Delang L, Fontaine A, et al. Recent African strains of Zika virus display higher transmissibility and fetal pathogenicity than Asian strains. *Nat Commun*. 2021 Dec 10;12(1).
31. Lambrechts L. Did Zika virus attenuation or increased virulence lead to the emergence of congenital Zika syndrome? *J Travel Med*. 2021 Jul 7;28(5).
32. Mac PA, Kroeger A, Daehne T, Anyaike C, Velayudhan R, Panning M. Zika, Flavivirus and Malaria Antibody Cocirculation in Nigeria. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Mar 14;8(3):171.
33. Aubry F, Dabo S, Manet C, Filipović I, Rose NH, Miot EF, et al. Enhanced Zika virus susceptibility of globally invasive *Aedes aegypti* populations. *Science*. 2020 Nov 20;370(6519):991-6.
34. Rose NH, Dabo S, da Veiga Leal S, Sylla M, Diagne CT, Faye O, et al. Enhanced mosquito vectorial capacity underlies the Cape Verde Zika epidemic. *PLoS Biol*. 2022 Oct;20(10):e3001864.
35. Lefèvre C, Cook GM, Dinan AM, Torii S, Stewart H, Gibbons G, et al. Zika viruses encode 5' upstream open reading frames affecting infection of human brain cells. *Nat Commun*. 2024 Oct 12;15(1):8822.
36. Sejvar JJ. West nile virus: an historical overview. *Ochsner journal*. 2003;5(3):6-10.
37. Vogels CB, Göertz GP, Pijlman GP, Koenraadt CJ. Vector competence of European mosquitoes for West Nile virus. *Emerg Microbes Infect*. 2017 Nov 8;6(11):e96.

38. Cendejas PM, Goodman AG. Vaccination and Control Methods of West Nile Virus Infection in Equids and Humans. *Vaccines* (Basel). 2024 May 1;12(5).
39. Kocabiyik DZ, Álvarez LF, Durigon EL, Wrenger C. West Nile virus - a re-emerging global threat: recent advances in vaccines and drug discovery. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1568031.
40. García-Carrasco JM, Muñoz AR, Olivero J, Figuerola J, Fa JE, Real R. Gone (and spread) with the birds: Can chorotype analysis highlight the spread of West Nile virus within the Afro-Palaeartic flyway? *One Health*. 2023 Dec;17:100585.
41. Semenza JC, Tran A, Espinosa L, Sudre B, Domanovic D, Paz S. Climate change projections of West Nile virus infections in Europe: implications for blood safety practices. *Environ Health*. 2016 Mar 8;15 Suppl 1(Suppl 1):28.
42. Bellini R, Zeller H, Van Bortel W. A review of the vector management methods to prevent and control outbreaks of West Nile virus infection and the challenge for Europe. *Parasit Vectors*. 2014 Jul 11;7:323.
43. de Lima Cavalcanti TYV, Pereira MR, de Paula SO, Franca RF de O. A Review on Chikungunya Virus Epidemiology, Pathogenesis and Current Vaccine Development. *Viruses*. 2022 May 5;14(5).
44. de Roo AM, Vondeling GT, Boer M, Murray K, Postma MJ. The global health and economic burden of chikungunya from 2011 to 2020: a model-driven analysis on the impact of an emerging vector-borne disease. *BMJ Glob Health*. 2024 Dec 3;9(12).
45. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A Single Mutation in Chikungunya Virus Affects Vector Specificity and Epidemic Potential. *PLoS Pathog*. 2007 Dec 7;3(12):e201.
46. Watson R. Europe witnesses first local transmission of chikungunya fever in Italy. *BMJ*. 2007 Sep 15;335(7619):532-3.
47. de Souza WM, Ribeiro GS, de Lima STS, de Jesus R, Moreira FRR, Whittaker C, et al. Chikungunya: a decade of burden in the Americas. *Lancet regional health Americas*. 2024 Feb;30:100673.
48. Bai F, Denyoh PMD, Urquhart C, Shrestha S, Yee DA. A Comprehensive Review of the Neglected and Emerging Oropouche Virus. *Viruses*. 2025 Mar 19;17(3).
49. das Neves Martins FE, Chiang JO, Nunes BTB, Ribeiro B de FR, Martins LC, Casseb LMN, et al. Newborns with microcephaly in Brazil and potential vertical transmission of Oropouche virus: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2025 Feb;25(2):155-65.
50. Toots M, Plemper RK. Next-generation direct-acting influenza therapeutics. *Transl Res*. 2020 Jun;220:33-42.

51. Gandhi RT, Landovitz RJ, Sax PE, Smith DM, Springer SA, Günthard HF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV in Adults: 2024 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2025 Feb 18;333(7):609-28.
52. Chan SW. Current and Future Direct-Acting Antivirals Against COVID-19. *Front Microbiol*. 2020;11:587944.
53. Echavarría-Consuegra L, Cook GM, Busnadiego I, Lefèvre C, Keep S, Brown K, et al. Manipulation of the unfolded protein response: A pharmacological strategy against coronavirus infection. *PLoS Pathog*. 2021;17(6):e1009644.
54. Kramer VL, Garcia R, Colwell AE. An evaluation of *Gambusia affinis* and *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* as mosquito control agents in California wild rice fields. *J Am Mosq Control Assoc*. 1988 Dec;4(4):470-8.
55. Schairer CE, Najera J, James AA, Akbari OS, Bloss CS. Oxitec and MosquitoMate in the United States: lessons for the future of gene drive mosquito control. *Pathog Glob Health*. 2021 Sep;115(6):365-76.
56. Anders KL, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Andari B, et al. The AWED trial (Applying Wolbachia to Eliminate Dengue) to assess the efficacy of Wolbachia-infected mosquito deployments to reduce dengue incidence in Yogyakarta, Indonesia: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials*. 2018 May 31;19(1):302.
57. Moretti R, Lim JT, Ferreira AGA, Ponti L, Giovanetti M, Yi CJ, et al. Exploiting Wolbachia as a Tool for Mosquito-Borne Disease Control: Pursuing Efficacy, Safety, and Sustainability. *Pathogens*. 2025 Mar 14;14(3).
58. Hosseinzadeh P, Zareipour M, Baljani E, Moradali MR. Social Consequences of the COVID-19 Pandemic. A Systematic Review. *Invest Educ Enferm*. 2022 Mar;40(1).
59. Peña-Mosca F, Frye EA, MacLachlan MJ, Rebelo AR, de Oliveira PSB, Nooruzzaman M, et al. The impact of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus infection on dairy cows. *Nat Commun*. 2025 Jul 15;16(1):6520.
60. Domingo E, García-Crespo C, Lobo-Vega R, Perales C. Mutation Rates, Mutation Frequencies, and Proofreading-Repair Activities in RNA Virus Genetics. *Viruses*. 2021 Sep 21;13(9).
61. Vijaykrishna D, Mukerji R, Smith GJD. RNA Virus Reassortment: An Evolutionary Mechanism for Host Jumps and Immune Evasion. *PLoS Pathog*. 2015 Jul;11(7):e1004902.
62. Liu C, An SI, Yan Z, Kim SK, Paik S. Strong El Niño and La Niña precipitation—sea surface temperature sensitivity under a carbon removal scenario. *Commun Earth Environ*. 2024 Dec 19;5(1):774.

63. Nizamani MM, Hughes AC, Wang Y, Zhang HL, Lai Z. Climate extremes and socioeconomic impact of El Niño and La Niña events. *Environ Dev.* 2025 Sep;56:101276.
64. Leikas AJ, Ylä-Herttuala S, Hartikainen JEK. Adenoviral Gene Therapy Vectors in Clinical Use-Basic Aspects with a Special Reference to Replication-Competent Adenovirus Formation and Its Impact on Clinical Safety. *Int J Mol Sci.* 2023 Nov 20;24(22).
65. Chavda VP, Bezbaruah R, Valu D, Patel B, Kumar A, Prasad S, et al. Adenoviral Vector-Based Vaccine Platform for COVID-19: Current Status. *Vaccines (Basel).* 2023 Feb 13;11(2).
66. Zhang C, Sun Q. Recombinant Oncolytic Viruses: Hexagonal Warriors in the Field of Solid Tumor Immunotherapy. *Curr Issues Mol Biol.* 2025 Oct 23;47(11):878.
67. Hwang TH, Moon A, Burke J, Ribas A, Stephenson J, Breitbach CJ, et al. A mechanistic proof-of-concept clinical trial with JX-594, a targeted multi-mechanistic oncolytic poxvirus, in patients with metastatic melanoma. *Mol Ther.* 2011 Oct;19(10):1913-22.
68. Victorio CBL, Novera W, Ganasarajah A, Ong J, Thomas M, Wu J, et al. Repurposing of Zika virus live-attenuated vaccine (ZIKV-LAV) strains as oncolytic viruses targeting human glioblastoma multiforme cells. *J Transl Med.* 2024 Feb 2;22(1):126.
69. Sahoo K, Meshram S. The Evolution of Phage Therapy: A Comprehensive Review of Current Applications and Future Innovations. *Cureus.* 2024 Sep;16(9):e70414.
70. Azevedo MM, Pina-Vaz C, Rodrigues AG. The Role of Phage Therapy in Burn Wound Infections Management: Advantages and Pitfalls. *J Burn Care Res.* 2022 Mar 23;43(2):336-42.
71. Young MJ, Hall LML, Merabishvili M, Pirnay JP, Clark JR, Jones JD. Phage Therapy for Diabetic Foot Infection: A Case Series. *Clin Ther.* 2023 Aug;45(8):797-801.
72. Chan BK, Stanley GL, Kortright KE, Vill AC, Modak M, Ott IM, et al. Personalized inhaled bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Nat Med.* 2025 May 29;31(5):1494-501.

Edición patrocinada por:



Colegio
Oficial
Farmacéuticos
Zaragoza