



Alberto Cuesta Peñafiel es Licenciado en Ciencias Biológicas y Doctor en Biología por la Universidad de Murcia. Tras ser investigador Ramon y Cajal en el INIA y la UMU actualmente es Profesor Titular de Universidad en el Departamento de Biología Celular e Histología de la Universidad de Murcia. Toda mi carrera se ha centrado en estudiar la respuesta inmunitaria de peces y su modulación por inmunoestimulantes, factores de estrés, hormonas, tóxicos ambientales y patógenos. Centrado en aspectos como la Inmunología, Toxicología, Virología y Biotecnología en peces en los últimos años lidera una línea de investigación centrada en la caracterización de la respuesta inmunitaria de peces frente a nodavirus, así como en la generación de vacunas.

Nodavirus (NNV) (Familia *Nodaviridae*, género *Betanodavirus*) es un virus que infecta a más de 120 especies de peces. Se trata de un virus icosaédrico, no envuelto, con genoma de RNA monocatenario de polaridad positiva y segmentado. De entre los peces que afecta se encuentra la lubina y el mero como una de las especies más sensibles llegando a producir el 100% de mortalidad, mientras que otras como la dorada son resistentes y actúan como reservorios asintomáticos, las cuales son muy importantes para el sector de la acuicultura. NNV produce necrosis en tejidos del sistema nervioso generando encefalopatía y retinopatía, sobre todo en estados larvarios y juveniles. Por ello, una de las líneas de investigación dentro del grupo de investigación "Sistema inmunitario inespecífico de peces teleósteos" se centra en el estudio de la respuesta inmune de dorada y lubina frente a nodavirus, así como la generación de vacunas.

En primer lugar, nos hemos centrado en el estudio de la ruta del interferón (IFN) como mecanismo antiviral por excelencia. Mientras que en el cerebro de dorada se induce y mantiene activa dicha ruta del IFN, con niveles muy bajos o sin replicación viral, en el caso de la lubina esta tiene un aumento muy rápido para ir cayendo paulatinamente, al tiempo que aumentan los niveles de virus. Además, se sugiere la existencia de una respuesta IFN-dependiente y otra independiente que en el caso de la lubina no es eficiente. Otro de los mecanismos inmunitarios para eliminar las células infectadas por virus es la citotoxicidad mediada por leucocitos tipo NCC/NK y CTLs. Encontramos que tanto la actividad citotóxica como genes relacionados con dicha actividad se encuentran fuertemente activados en lubinas infectadas. Llamativamente, in vitro, comprobamos que los leucocitos de lubina son incapaces de matar a células infectadas por NNV, pero sí los de dorada, lo que podría explicar en parte por qué la lubina es tan sensible.

Por otro lado, es conocido que NNV se transmite verticalmente a la descendencia, pero nunca se ha detectado en células gonadales. Por ello, comprobamos que tanto en doradas como en lubinas infectadas NNV llega a la gónada, replica en células somáticas y germinales formando partículas infectivas y modifica la respuesta inmunitaria gonadal en su propio beneficio. Este microambiente parece favorecer que el virus quede escondido en dicho órgano y se pueda transmitir a la descendencia.

Finalmente, hemos generado vacunas de DNA, inactivadas y recombinantes que administradas a lubinas aumentan su resistencia a una infección con NNV. Sin embargo, los diferentes datos de expresión génica y niveles de anticuerpos no demuestran claramente la inducción de la respuesta inmunitaria, lo que hace que haya que estudiar dichos mecanismos de acción.