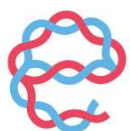


euroespes
health

Boletín Médico *Medical Journal* Vol. 52 – Julio 2025



euroespes
health

Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica
International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine

Sta. Marta de Babío S/N. 15165 Bergondo. A Coruña. España
+34 981 780 505 | info@euroespes.com | www.euroespes.com

Contenidos

Editorial Julio

Desafíos de la Farmacogenética para Tratamientos Personalizados

Brevialia

La salud pública se resiente cuando quienes ostentan el poder desestiman el conocimiento
Las lociones y los perfumes pueden debilitar el "campo de oxidación humana" creado por la piel
El poder de las hembras
Penalización científica y profesional por mariposear en investigación
La agudeza visual de la ballena jorobada (*Megaptera novaeangliae*) permite la detección de siluetas, pero no la discriminación de detalles finos a distancias ecológicas
Para hablar con los extraterrestres hay que aprender de las ballenas jorobadas, que expulsan anillos de burbujas en vórtices poroidales
Los macrófagos de las astas del ciervo
Base genética de un polimorfismo adaptativo que controla la iridiscencia plateada de las mariposas
Los tiburones usan el páncreas para luchar contra gérmenes invasores
Los pulpos "saborean" microbios dañinos con sus ventosas
Los humanos tienen huellas respiratorias nasales
La pesca artesanal en los modelos económicos
Cómo mantener la salud de los astronautas en el espacio profundo
Una novedosa innovación en el consumo de agua en una población urbana de cacatúas
Los dispositivos de lectura cerebral plantean dilemas éticos
La igualdad de género en las publicaciones científicas
Las mujeres van detrás en matemáticas
Un modelo abierto de IA podría ayudar a los expertos médicos a interpretar radiografías de tórax
Hacia la inteligencia artificial diagnóstica conversacional
Diseño rápido de modelos vasculares a escala de órganos para biofabricación
¿Pueden las adaptaciones de las plantas silvestres ayudar a los cultivos a tolerar el calor?
Protección contra las armas biológicas

Cerebro

Nuevas tecnologías para que los fármacos puedan atravesar la barrera hematoencefálica
La morfogénesis de los astrocitos requiere autorreconocimiento
La señalización de GPCR regula la respuesta de los astrocitos a los neurotransmisores y el control de la actividad neuronal
La noradrenalina modifica el estado conductual a través de la señalización purinérgica astrogliar
Señales de noradrenalina a través de los astrocitos para modular las sinapsis
Las neuronas preópticas EP3R constituyen un interruptor bidireccional para la fiebre y el letargo
Las señales dinámicas de salida de los ganglios basales autorizan y suprimen los movimientos de las extremidades anteriores
Inventario neuronal basado en el conectoma de un sistema visual completo
Control psicodélico de las interacciones neuroinmunes que gobiernan el miedo
Cómo el cerebro separa las imágenes reales de las imaginadas
Cálculo vectorial para la computación neuronal en el cerebelo
Oscilaciones theta neocorticales e hipocampales rastrean la integración audiovisual y la reproducción de la memoria del habla
Un implante cerebral permite a un hombre hablar y cantar: un dispositivo que traduce el pensamiento a voz en tiempo real
Implantación cerebral de bioelectrónica blanda durante el desarrollo embrionario
Los dispositivos de lectura cerebral plantean dilemas éticos
La acción duradera de la psilocibina requiere tipos de células piramidales y receptores 5-HT2A
Emergencia cerebral conservada de la respuesta emocional a partir de la experiencia sensorial

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Predicción y prevención de la enfermedad de Alzheimer
La proteína amiloide, cuya acumulación tóxica causa Alzheimer, participa en el envejecimiento cerebral
Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias
Terapia antirretroviral en la enfermedad de Alzheimer
La inhibición postsintomática de *NLRP3* rescata el deterioro cognitivo y mitiga la neurodegeneración inducida por amiloide y tau
Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y enfermedad de Alzheimer
La demencia es mortal

Enfermedad de Parkinson

Neuronas dopaminérgicas derivadas de células madre embrionarias humanas (hES) para la enfermedad de Parkinson
Análisis de escritura personalizada asistido por redes neuronales para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson
Terapias con células madre en la enfermedad de Parkinson

Enfermedad de Huntington

Manejo de la Enfermedad de Huntington
La expansión de repeticiones largas de ADN somático impulsa la neurodegeneración en la enfermedad de Huntington

Esclerosis Múltiple

Resonancia magnética en el diagnóstico y pronóstico de la esclerosis múltiple
Biomarcadores séricos al inicio de la enfermedad para la terapia personalizada en la esclerosis múltiple

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Esclerosis lateral amiotrófica causada por mutaciones en *TARDBP*: de la genética a la proteinopatía por TDP-43
Esclerosis lateral amiotrófica causada por mutaciones del gen *FUS*

Depresión

El ejercicio físico activa el circuito de oxitocina PVN-NAc para aliviar las conductas depresivas inducidas por el estrés
La actividad mejorada de ERK extiende los efectos antidepresivos de la ketamina al aumentar la plasticidad sináptica

Esquizofrenia

Psicosis y esquizofrenia en pacientes con epilepsia
Identificación y tratamiento de personas con esquizofrenia de inicio en la infancia

Trastorno de Conducta Alimentaria

Trastornos del sueño en la anorexia nerviosa
Dieta cetogénica terapéutica para la anorexia nerviosa
Intensificación del tratamiento para personas con anorexia nerviosa

Trastorno de Adicción

El complejo panorama de la adicción a las drogas
Biología de la adicción
Biomarcadores neuronales como posibles dianas terapéuticas para la adicción a las drogas

Trastorno del Sueño

La duración del sueño saludable parece variar según la cultura
Una pastilla para la apnea del sueño

Trastornos del Neurodesarrollo

Trucos de los científicos para sobrevivir con Déficit de Atención
El mundo de los Neurodivergentes

Epilepsia

Clasificación y diagnóstico de la epilepsia
Genética de la Epilepsia

Trastornos Cerebrovasculares

Datos de la Organización Mundial del Ictus
Accidente Cerebrovascular Infeccioso
Exposición al calor nocturno y riesgo de ictus

Cefalea/Migraña

Magnesio y migraña
Tratamiento de la migraña: Documento de posición de la Sociedad Francesa de Cefaleas

Cáncer

Fábricas humanas de células CAR-T
La dinámica clonal aberrante de las células basales da forma a la carcinogénesis pulmonar temprana

Enfermedades Cardiovasculares

Albuminuria en Trastornos Cardiovasculares, Renales y Metabólicos
Trastornos cardiovasculares en el lupus eritematoso sistémico
Directrices para la evaluación de la fisiología cardiovascular materna durante el embarazo y el posparto

Enfermedades Metabólicas

Los cambios en la señalización de la neurotensina impulsan la devaluación hedónica en la obesidad
Cómo mantener el peso después de tomar medicamentos para la obesidad
La proteómica de la proteotoxicidad en una enfermedad hepática genética
GPR45 modula Gαs en los cilios primarios del hipotálamo paraventricular para controlar la ingesta de alimentos

Enfermedades Infecciosas

Brote explosivo de Viruela del Mono (mpox) en Sierra Leona
Atenuación de la virulencia en *Yersinia pestis*
Un microbio con un genoma extrañamente diminuto podría estar evolucionando hacia un virus
Un mecanismo de resistencia basado en metabolitos contra la malaria
La dinámica de administración de fármacos dicta la evolución de las respuestas bacterianas a los antibióticos
Evolución de la resistencia a los antibióticos en Europa, 1998-2019
La ropa, no la agricultura, contribuyó a la propagación de una enfermedad causada por garrapatas hace 5000 años

Genómica

Sintetas de cannabinoides domesticadas en un pangenoma de cannabis
El pangenoma en fases de la patata europea tetraploide
Genómica traslacional de la osteoartritis en 1962 069 personas
El ADN capturado del aire podría rastrear la vida silvestre, las especies invasoras y a los humanos
La raza y la etnia no coinciden con la ascendencia genética
El polimorfismo funcional de *CYCLE* subyace a la variación de la diapausa en las polillas
Los genomas prehistóricos de Yunnan revelan una ascendencia relacionada con los hablantes tibetanos y austroasiáticos
Un único origen de domesticación del frijol adzuki en Japón y la evolución de los genes de domesticación
Diversidad genética en Brasil

Terapia Génica

Las transposasas asociadas a CRISPR pueden realizar cambios grandes y precisos en el ADN humano
Terapia de edición genética para un bebé con deficiencia grave de carbamoil fosfato sintetasa 1
Terapia genética con células madre hematopoyéticas *in vivo* habilitada por el tráfico posnatal

Farmacogenómica

Biosíntesis de la bacatina III
BBO-10203 inhibe el crecimiento tumoral sin inducir hiperglucemia al bloquear la interacción RAS-PI3Kα

Epigenética

Cooperación celular patogénica para causar enfermedad
La alteración de LSD1 y WNT reconfigura la transcripción para inducir sinérgicamente la diferenciación en la Leucemia Mieloide Aguda

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

El cerebro espía el intestino con la ayuda de células inmunitarias
Eje cerebral del microbioma oral y rendimiento cognitivo en adultos mayores
Los microbiomas vegetales se ven afectados por el calor
Los metagenomas intestinales revelan interacciones entre la restricción dietética, el envejecimiento y el microbioma
Las citocinas de tipo 2 actúan sobre las neuronas sensoriales entéricas para regular la defensa del huésped impulsada por neuropéptidos

Miscelánea Médica

Resolución de coágulos clínicamente relevantes mediante un chip de tromboinflamación
Papel mitocondrial en la cicatrización tisular
Evolución global de la enfermedad inflamatoria intestinal en las distintas etapas epidemiológicas

Aging

¿Qué acelera el envejecimiento cerebral?
Enfermedad sanguínea relacionada con la edad contrarrestada con metformina
¿Es la taurina un biomarcador del envejecimiento?

Nutrición

Rol de la nutrición en la función tiroidea
Nutrición y adiposidad de la médula ósea en relación con la salud ósea
Farmacovigilancia de los agonistas del receptor de GLP-1 para eventos adversos metabólicos y nutricionales

Seminario

Seminarios de Epigenética – 11 Epigenética y Farmacoepigenética de los Trastornos del Neurodesarrollo. *Ramón Cacabelos*

Voces

El acúfeno. *Miguel Nieto*

El mar desconocido. *Miguel Nieto*

Sección Promocional

Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil

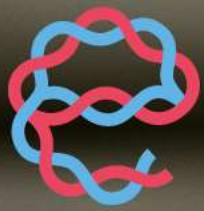
Invitaciones del Editor Jefe en la revista IJMS

New Trends in Alzheimer's Disease Research: From Molecular Mechanisms to Therapeutics: 2nd Edition

Genomics and Epigenomics in Molecular Neurobiology

Pharmacogenomics, 3rd Edition

Genomics of Brain Disorders 4.0



eurospes
health



Editorial

Desafíos de la Farmacogenética para Tratamientos Personalizados

Casi todo lo nuevo se tropieza con la resistencia de la ortodoxia oficial, que vive de lo antiguo. Lo novedoso atemoriza a los peor preparados; y esto es aplicable a las personas, a las empresas y a los países. La situación no es diferente con los avances científicos, que tardan décadas en pasar de ser meros descubrimientos a aplicaciones útiles en beneficio de la población.

La Medicina Personalizada es una de las áreas de máximo desarrollo actual, al amparo del conocimiento del Genoma Humano, con más de 105 000 referencias científicas en los últimos 10 años, de las cuales un 15% se refieren a la farmacogenética. La farmacogenética es el estudio de cómo las variaciones en el ADN de los individuos influyen en la respuesta a los fármacos. Sus orígenes se remontan a las décadas de 1950-1960. Desde mediados del siglo XX, los médicos notaron que ciertos pacientes experimentaban efectos adversos o falta de respuesta a determinados medicamentos, lo que sugería que factores biológicos individuales influían en el metabolismo y la eficacia de los fármacos. Se realizaron estudios pioneros en los que se identificó que las diferencias en la actividad de enzimas metabolizadoras, como las del sistema del citocromo P450, podían explicar estas variaciones en la respuesta farmacológica. En las dos décadas siguientes (1970-1980) empezó a consolidarse el impacto de la farmacogenética en el tratamiento médico. A partir de la década de 1970, diversos estudios comenzaron a identificar polimorfismos en genes que codifican para enzimas responsables del metabolismo de medicamentos. Estos estudios demostraron que pequeñas variaciones genéticas podían tener un impacto significativo en la eficacia y la toxicidad de los tratamientos farmacológicos. En la década del 2000, se produce la Revolución del Genoma Humano y el surgimiento de la farmacogenómica. Con la publicación del Proyecto del Genoma Humano en 2003, se abrió una nueva era para la farmacogenética, permitiendo analizar el genoma a gran escala y detectar muchas más variantes asociadas a la respuesta a fármacos. Se desarrollaron estudios de asociación del genoma completo que identificaron numerosos *loci* relacionados con la respuesta a medicamentos en diversas áreas terapéuticas. La transición a un enfoque más integral, que se conoce como farmacogenómica, ha permitido personalizar los tratamientos y reducir los efectos adversos al ajustar las terapias según el perfil genético del paciente.

Hoy en día, la farmacogenómica es un componente clave de la medicina personalizada, en la que los datos genéticos se utilizan para elegir el medicamento adecuado y optimizar las dosis. La mejora en las tecnologías de secuenciación, el análisis de *big data* y la bioinformática han acelerado la identificación de biomarcadores genéticos que predicen la respuesta a los tratamientos. Se han incorporado pruebas farmacogenómicas para ajustar tratamientos en áreas como oncología, psiquiatría, cardiología y enfermedades del sistema nervioso central.

Varios científicos han destacado en la historia de la farmacogenética. **Friedrich Vogel** es ampliamente reconocido por ser uno de los pioneros. En 1959, publicó trabajos en alemán, como "*Die Vererbung der Arzneimittelreaktion*" ("La herencia de la respuesta a los medicamentos"), en los que se sentaron las bases teóricas de cómo las variaciones genéticas podían influir en la respuesta a fármacos. **Werner Kalow** y su equipo realizaron estudios fundamentales en 1970-1980, que demostraron que la variabilidad en la respuesta a los medicamentos tenía una base genética. Con "*Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets, and the continuum of drug response*", publicado en 2003, **William E. Evans** y **Howard L. McLeod** consolidaron el cambio de paradigma de la farmacogenética hacia la farmacogenómica, integrando datos genómicos masivos para predecir la respuesta a los medicamentos de forma más precisa y personalizada. Investigadores como **Francis K. Relling** han sido cruciales para la aplicación clínica de la farmacogenética, especialmente en áreas como la oncología y el trasplante, contribuyendo a establecer guías para adaptar la dosis y elección de fármacos en función del perfil genético del paciente.

En el momento actual, la farmacogenómica es una disciplina que debe impregnar la actividad profesional de cualquier especialidad médica, pues cualquier persona -a cualquier edad- es susceptible de necesitar tomar algún medicamento. De particular interés es la personalización del tratamiento farmacológico en niños, en la anestesia que acompaña a toda cirugía, en el trasplante de

órganos y patologías donde el consumo de fármacos es indispensable por largos periodos de tiempo, como en casos de cáncer, enfermedades neuropsiquiátricas y patologías cardiovasculares y metabólicas (arteriosclerosis, diabetes, hipertensión arterial, dislipemias, etc.).

La bioinformática y la inteligencia artificial han venido a impulsar el uso de la farmacogenómica por la ayuda que suponen al médico en el manejo de miles de datos de genómica, farmacología y patología humana que convergen en la asignación del fármaco correcto, en la dosis adecuada, para una patología concreta. Uno de los ejemplos más avanzados de bioinformática inteligente aplicados a la farmacogenómica es Mylogy (www.mylogygenomics.com), un sistema portable en formato digital (teléfono móvil, iPad, ordenador) que permite al médico personalizar el tratamiento y al paciente saber que los fármacos que consume son beneficiosos para su salud.

Hoy sabemos que cada persona responde de forma diferente a cualquier fármaco, con importantes variaciones étnicas y geográficas. En la población caucásica, sólo un 20-30% de las personas metabolizan normalmente el 80% de los fármacos de uso común, lo cual indica que cuando administramos fármacos a granel, desconociendo el perfil farmacogenético del paciente, en más del 60% de los casos no hacemos nada o hacemos daño.

Como todo proceso innovador, la farmacogenómica y los procedimientos relacionados con la medicina genómica (genómica estructural y funcional, epigenética, transcriptómica, proteómica, metabolómica) están teniendo una implantación lenta en medicina, no exenta de resistencia y obstáculos que retrasan el beneficio que podrían reportar a los pacientes, tanto en el campo diagnóstico como en el terapéutico. Una de las razones, que justifican en parte esta lentitud, es el desconocimiento que todavía muchos profesionales de la salud tienen sobre la genómica y ciencias afines.

La familiaridad con la genómica y la farmacogenética varía significativamente entre los distintos profesionales de la salud y según la región y la especialidad. Se estima que menos de un 20% de los médicos tienen conocimientos básicos o están familiarizados con los principios de la genómica y la farmacogenética; y esta cifra se reduce a un 5% cuando se les interroga sobre la capacidad para incorporar estas tecnologías a su quehacer médico diario. En términos generales, en la práctica clínica y en la atención diaria existe una brecha en la integración del conocimiento genómico, lo que ha impulsado la necesidad de ampliar la formación y educación en este campo a lo largo de todas las profesiones de la salud.

Existen varias razones interrelacionadas por las que muchos médicos siguen siendo algo reacios a integrar la farmacogenética en la práctica clínica. Según estudios recientes y opiniones de expertos, los principales factores incluyen: (1) Falta de formación y educación adecuadas: Muchos médicos informan de una exposición limitada a la farmacogenética durante su formación médica. Esta deficiencia los deja con menos confianza a la hora de interpretar los datos genéticos y aplicarlos a las decisiones de tratamiento. (2) Incertidumbre sobre la utilidad clínica: A pesar de prometedoras investigaciones, algunos médicos siguen siendo escépticos sobre cómo las pruebas farmacogenéticas mejorarán directamente los resultados de los pacientes. Es posible que perciban que la evidencia aún está en ciernes o que aún no es lo suficientemente sólida como para cambiar los protocolos de tratamiento establecidos. (3) Cuestiones de costes y reembolsos: Los costes de las pruebas genéticas y la incertidumbre con respecto al reembolso del seguro pueden ser barreras importantes. Los médicos pueden ser reacios a solicitar pruebas si creen que la carga financiera recaerá sobre el paciente o el sistema sanitario sin beneficios claros. (4) Integración en el flujo de trabajo clínico: La incorporación de datos genéticos en la práctica diaria requiere nuevas herramientas, protocolos y sistemas de apoyo a la toma de decisiones. Muchos médicos consideran que los sistemas actuales de registros médicos electrónicos y las pautas clínicas no respaldan adecuadamente la información farmacogenética, lo que dificulta su aplicación en la práctica. (5) Complejidad interpretativa: La enorme cantidad de variabilidad genética y la complejidad de las interacciones entre genes y fármacos pueden resultar abrumadoras. Los médicos pueden preocuparse por la mala interpretación o la excesiva dependencia de la información genética al gestionar casos clínicos complejos. (6) Inquietudes éticas y regulatorias: Las preguntas sobre la privacidad de los datos, el consentimiento y las implicaciones a largo plazo de las pruebas genéticas añaden otra capa de preocupación, lo que hace que algunos médicos duden en adoptar estas

tecnologías por completo. (7) Inercia cultural e institucional: Por último, las rutinas clínicas establecidas y un escepticismo general hacia las nuevas tecnologías pueden frenar la adopción de la farmacogenética, incluso frente a la creciente evidencia de su valor como única estrategia para mejorar el resultado terapéutico, eliminar efectos adversos y reducir gasto farmacéutico.

Desde un punto de vista humano podría entenderse cierta oposición o resistencia a incorporar nuevas tecnologías que, a partir de cierta edad, cuesta más asimilar. Desde una perspectiva profesional, no parece tan razonable la resistencia, pues con ello se perjudica a los pacientes que podrían beneficiarse de los avances científicos. En todo caso, como señalaba **Edmund Burke** en *Reflections on the Revolution in France* (1790): “El que lucha contra nosotros fortalece nuestros nervios y agudiza nuestra habilidad. Nuestro enemigo es nuestro estímulo fortalecedor”. La oposición en ciencia, como en política, es necesaria para ampliar perspectivas y perfeccionar métodos y acciones. **Heráclito** decía en sus *Fragmentos* (500 a.C.) que “la oposición trae concordia; y de la discordia surge la más bella armonía”. La ciencia, como verdad imperfecta e inconclusa -nunca definitiva- aprecia y valora la crítica constructiva que persigue la verdad. En *La Guerra del Peloponeso* (400 a.C.), **Tucídides** defendía que “los hombres naturalmente desprecian a quienes los cortejan, pero respetan a quienes no se rinden ante ellos”. Y en un discurso sobre *The New Freedom* en 1913, **Woodrow Wilson** decía: “El hombre que nada contra corriente conoce su fuerza”.

No es fácil convencer a muchos profesionales de cierta edad que los tiempos y las tecnologías cambian, y que es necesario evolucionar con ellas. En este sentido es útil recordar una reflexión de **Francis Bacon**, suficientemente antigua para respetar su valor vigente: “La fuerza de muchos hombres reside en la oposición, y cuando ésta falla, se vuelven inservibles”.

Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M.Sci.

Catedrático de Medicina Genómica



Brevialia

La salud pública se resiente cuando quienes ostentan el poder desestiman el conocimiento

“El conocimiento es poder”, o al menos lo era cuando Sir Francis Bacon acuñó esta frase en el siglo XVI. En el mundo actual, nos encontramos con frecuencia con una variante diferente de esta filosofía, quizás mejor descrita como “el poder ignora el conocimiento”. Basta con observar el reciente brote de sarampión en Estados Unidos para ver cómo este marco moderno causa estragos cuando se aplica a la salud pública.

Sabemos que el sarampión es una de las enfermedades más infecciosas que existen, y cada persona infectada puede contagiar a 12 o más personas. Dado que hasta 3 de cada 1000 personas que contraen sarampión mueren a causa de esta enfermedad, dista mucho de ser inofensiva. Hasta la década de 1960, los brotes de sarampión en todo el mundo causaban aproximadamente 2.6 millones de muertes al año. En 1963, se dispuso de vacunas seguras y eficaces que previenen el sarampión de forma fiable, protegiendo a cerca del 99% de las personas contra la infección. Las vacunas tuvieron tanto éxito que el sarampión se declaró erradicado de Estados Unidos en el año 2000.

La eficacia de las vacunas contra el sarampión quedó patente en un experimento natural que se desarrolló cuando una epidemia de sarampión azotó Texarkana en 1970. Texarkana se extiende a ambos lados de la frontera entre Texas y Arkansas, con un número comparable de personas viviendo a ambos lados de la frontera estatal. La epidemia causó 633 casos en la región, pero 606 de ellos ocurrieron en Texarkana, Texas, mientras que solo 27 se reportaron en Texarkana, Arkansas. Este resultado desigual fue consecuencia de la política de Arkansas, que exigía un comprobante de vacunación contra el sarampión para el ingreso a la escuela. Por lo tanto, el 95% de los niños de Arkansas fueron inmunizados. Texas, en cambio, no tenía tales requisitos, y solo el 57% de los niños del estado fueron vacunados.

El conocimiento es poder cuando se utiliza con prudencia para definir las políticas de salud pública. Las vacunas contra el sarampión han salvado alrededor de 94 millones de vidas en los últimos 50 años. Hay algo más que sabemos sobre las vacunas contra el sarampión, comúnmente conocidas como “MMR” porque también protegen contra las paperas y la rubéola: la vacuna MMR no causa autismo. Lo sabemos porque numerosos estudios han refutado esta relación. Un estudio danés publicado en 2002 examinó a más de medio millón de niños nacidos entre 1991 y 1998 y no encontró evidencia de que las tasas de autismo fueran mayores entre los niños vacunados. Esta conclusión se ha confirmado una y otra vez, y existe un sólido consenso científico de que la vacuna MMR no tiene relación con el autismo. ¿Por qué, entonces, se ha dedicado tanta atención a la investigación para examinar esta preocupación?

La preocupación por las vacunas es tan antigua como la vacunación misma. La reticencia puede surgir de diversos fundamentos psicológicos, conocidos como raíces de actitud. Por ejemplo, una persona puede ser reacia a vacunarse por miedo a las agujas. Por otro lado, una persona puede ser escéptica respecto a las vacunas debido a su orientación política (los conservadores tienden a ser más reticentes que los liberales) o por temor a los efectos secundarios de la vacunación. La propensión a temer los efectos secundarios ha propiciado la aceptación de un supuesto vínculo entre las vacunas y el autismo.

Este vínculo cobró relevancia con la publicación de un único artículo en 1998, que desde entonces se ha calificado como “el bulo médico más perjudicial de los últimos 100 años”. El artículo fue publicado en una de las revistas médicas más prestigiosas del mundo, *The Lancet*, por un equipo dirigido por el médico británico Andrew Wakefield. Basándose en solo 12 niños con aparentes problemas de desarrollo, el artículo afirmaba que la vacunación triple vírica (SPR) fue seguida, en cuestión de días, por síntomas “conductuales” o “neuropsiquiátricos”.

Impulsado por una conferencia de prensa televisada, el artículo despertó un intenso interés mediático y desencadenó una crisis de salud pública. Las tasas de vacunación triple vírica (SPR) en el Reino Unido descendieron de más del 90% a apenas por encima del 80%, un nivel insuficiente para mantener la inmunidad de grupo ante una enfermedad tan contagiosa como el sarampión. Dentro de la comunidad científica, el trabajo de Wakefield inicialmente recibió cierto apoyo cualificado, aunque

para 2004 había quedado meridianamente claro que no existía evidencia de un vínculo entre la vacuna triple vírica y el autismo. No se trataba de una investigación científica que llevara a una conclusión prematura o errónea. Se trataba de fraude, engaño y avaricia.

Finalmente, gracias en gran medida a las investigaciones del periodista británico Brian Deer, todo el legado del artículo de *The Lancet* se derrumbó, y en 2011, *The British Medical Journal* declaró que el artículo había sido fraudulento. No solo resultó imposible conciliar los historiales médicos con las descripciones de los pacientes proporcionadas en el artículo, sino que se reveló que Wakefield había recibido casi un millón de dólares para encontrar pruebas de la peligrosidad de las vacunas. El artículo fue retractado, el Consejo Médico General Británico declaró a Wakefield culpable de mala conducta y fue dado de baja del registro médico.

Sabemos por numerosos estudios que no existe un vínculo entre la triple vírica (MMR) y el autismo, lo cual resulta quizás irónico, ya que las verdaderas causas del autismo no se comprenden por completo. Sin embargo, este conocimiento ha sido ampliamente resistido y desestimado, con graves consecuencias adversas. Desafortunadamente, la cobertura mediática sobre la inexistente relación entre las vacunas triple vírica (MMR) y el autismo ha continuado sin cesar. Una búsqueda en la base de datos Factiva, que archiva la cobertura mediática mundial, revela que en los 11 años previos al artículo de *The Lancet*, se publicaron, en promedio, 11 artículos al año que abordaban la vacunación y el autismo. Tras la publicación del artículo, la cifra se disparó a un promedio de 2052 artículos al año, con una tendencia al alza. Muchos de estos artículos podrían estar desacreditando la supuesta relación entre la vacuna triple vírica y el autismo, pero eso no resuelve el hecho de que se preste tanta atención a un hallazgo fraudulento. Las investigaciones sobre desinformación han demostrado que la mera repetición de un mito aumenta la probabilidad de que se crea, incluso cuando la gente sabe que la información es falsa.

La continua atención a este vínculo quimérico no se limita a los medios de comunicación. El nuevo secretario de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Robert F. Kennedy Jr., ha convertido la búsqueda de la causa del autismo en un pilar central de la campaña de la administración Trump para "Hacer que Estados Unidos vuelva a ser saludable", proponiendo iniciar un nuevo estudio sobre las vacunas y el autismo. Dado que ya sabemos que no existe un vínculo, es difícil ver una necesidad científica de mayor investigación y de inversión en este tema. Además, existen al menos dos aspectos preocupantes en este estudio propuesto.

El primero es que se basará en la agregación de información de diversas bases de datos que contienen historiales médicos privados. Los historiales de medicación de las farmacias, los resultados de análisis de laboratorio y los datos genómicos de los pacientes tratados por el Departamento de Asuntos de Veteranos y el Servicio de Salud Indígena, así como las reclamaciones de las aseguradoras privadas, se vincularán con datos de relojes inteligentes y pulseras de actividad física para proporcionar una visión general de la salud de la población estadounidense. Si bien estos datos pueden ser valiosos para los investigadores, los defensores del autismo han expresado serias preocupaciones sobre las implicaciones para la privacidad. El segundo aspecto preocupante de este estudio es que no está dirigido por un científico, sino por David Geier, un licenciado que recibió una multa de 10 000 dólares por ejercer la medicina sin licencia por parte de la Junta Estatal de Médicos de Maryland en 2012. No está claro por qué Geier sería la mejor opción para dirigir dicho estudio, en particular porque su investigación previa relacionada con las vacunas ha sido desacreditada o retractada.

Mientras tanto, el sarampión ha regresado. Más de 1000 personas se habían infectado en Estados Unidos hasta mayo de 2025, principalmente en Texas y Nuevo México. De esos casos, el 96% se produjeron en personas no vacunadas o con un estado de vacunación desconocido. Y el sarampión sigue siendo mortal: dos niños y un adulto no vacunados han fallecido a causa de la enfermedad al momento de escribir este artículo.

El conocimiento debería informar al poder. ¿Cuántos más morirán innecesariamente cuando el poder, en cambio, ignora el conocimiento?

Stephan Lewandowsky. Public health suffers when those in power dismiss knowledge. Science, Vol. 388, No. 6751, 2025.

Las lociones y los perfumes pueden debilitar el "campo de oxidación humana" creado por la piel

Los productos de cuidado personal pueden alterar químicamente el aire que nos rodea. Si esto es positivo o negativo, aún no está claro. Los perfumes y las *lociones* hacen más que suavizar nuestra piel y proporcionarnos aromas característicos. Pueden alterar químicamente el aire que respiramos, debilitando un fenómeno llamado campo de oxidación humana, según informan investigadores en *Science Advances*.

Los nuevos resultados refuerzan la idea de que el cuerpo humano puede alterar significativamente la química del aire interior, afirma Nicola Carslaw, química del aire interior de la Universidad de York. "Lo fascinante de este artículo es que muestra lo que pueden hacer los cuerpos simples en un espacio". Sin embargo, aún no está claro si estas reacciones químicas nos benefician o nos perjudican.

Los científicos acuñaron el término "campo de oxidación humana" en 2022. Un estudio publicado en *Science* descubrió que cuando los aceites de nuestra piel se exponen al ozono (un oxidante que puede filtrarse desde el exterior o desde algunos purificadores de aire), pueden generar moléculas altamente reactivas llamadas radicales hidroxilo. Estos, a su vez, pueden descomponer otros gases en el aire que nos rodea, creando una nube de radicales: el campo de oxidación humana.

Sin embargo, el descubrimiento planteó más preguntas: si los productos que nos aplicamos en la piel también alteran el aire que nos rodea, afirma Manabu Shiraiwa, químico de la Universidad de California, Irvine, y autor del estudio de 2022. Para averiguarlo, Shiraiwa y sus colegas realizaron dos experimentos: uno en el que cuatro voluntarios se rociaron un perfume comercial popular en el dorso de las manos, y otro en el que cuatro voluntarios se aplicaron *loción* corporal sin perfume sobre la piel expuesta. Tras aplicar cualquiera de los productos, cada grupo de voluntarios se sentó en una cámara donde se expuso a hasta 40 partes por billón de ozono durante 2 a 4 horas, niveles inferiores a los estándares de contaminación atmosférica de EE. UU. A continuación, los investigadores identificaron las moléculas en el aire de la cámara y calcularon las reacciones radicales que debieron haber tenido lugar para producir la mezcla observada. Descubrieron que cuando los voluntarios se aplicaban *loción* o perfume, sus cuerpos generaban menos radicales hidroxilo, y que el perfume, en particular, reducía sus concentraciones en el cuerpo en un 86%.

"Esperábamos que los productos de cuidado personal debilitaran el campo de oxidación humana", afirma Shiraiwa. "Pero el alcance del impacto fue sorprendentemente enorme".

Los investigadores aún están averiguando qué significa exactamente la reducción de radicales hidroxilo para la vida cotidiana. Si los radicales reaccionan con otras moléculas para formar sustancias tóxicas, usar productos de cuidado personal podría ser una medida de protección; si descomponen gases peligrosos, esos mismos productos podrían dejar a alguien más vulnerable. Pero existe una variedad tan amplia de compuestos en el aire interior —creados por todo, desde cocinar hasta limpiar— que los investigadores no tienen respuestas fáciles.

"No podemos ofrecer ninguna recomendación pública sobre si esto significa que se debe usar mucha *loción*", afirma Shiraiwa, y añade que espera que futuras investigaciones puedan centrarse en los impactos en la salud.

Jonathan Abbatt, químico de la Universidad de Toronto, que no participó en el estudio, está interesado en cómo futuros estudios podrían basarse en estos hallazgos. La investigación podría incorporar más tipos de productos para el baño, por ejemplo, tal vez jabones o champús. También quiere saber cuánto tiempo estos productos pueden alterar el campo de oxidación humano. "Se utilizan técnicas de vanguardia", afirma. "Pero me pregunto cómo cambiaría el aire... 10 horas después".

Con investigaciones futuras, Shiraiwa espera que los científicos puedan comprender aún mejor los espacios donde pasamos gran parte de nuestras vidas. "Si pensamos en cuánto tiempo pasamos en interiores en comparación con el exterior, en realidad pasamos la mayor parte del tiempo en interiores, ¿verdad?", afirma. "Lo que ocurre en el aire interior requiere mucha más atención".

Jenna Ahart. *Science*, 21 May 2025. doi: [10.1126/science.zdggz27](https://doi.org/10.1126/science.zdggz27)

El poder de las hembras

En los mamíferos, la dominancia femenina sobre los machos es un fenómeno poco común. Sin embargo, hallazgos recientes indican que incluso en especies con dimorfismo sexual sesgado hacia los machos, las hembras a veces ocupan un estatus elevado. **Martin Surbeck, Leveda Cheng, Melodie Kreyer, Gerrit Gort, Roger Mundry, Gottfried Hohmann y Barbara Fruth** probaron tres hipótesis principales que explican las relaciones de poder intersexuales: los efectos autorreforzantes de ganar y perder conflictos, la fuerza de la competencia por la pareja y la formación de coaliciones femeninas. Las probaron en bonobos (*Pan paniscus*), uno de nuestros parientes vivos más cercanos, donde las hembras tienen un estatus elevado en relación con los machos a pesar del dimorfismo de tamaño sesgado hacia los machos. Recopilaron datos demográficos y de comportamiento de 30 años y seis comunidades silvestres. Los resultados solo respaldan las predicciones de la hipótesis de la coalición femenina. Descubrieron que las hembras atacan a los machos en el 85% de sus coaliciones y que ocupan puestos más altos en comparación con los machos cuando forman coaliciones con mayor frecuencia. Este resultado indica que la formación de coaliciones femeninas es una herramienta conductual que utilizan las hembras para obtener poder sobre los machos.

Los machos son dominantes sobre las hembras en la mayoría de los mamíferos sociales. Normalmente, los observadores infieren los rangos de dominancia basándose en la señalización de subordinación y/o el resultado de la interacción agresiva a nivel diádico. Basándose en el concepto de poder establecido por Simon, Lewis identificó factores que influyen en la probabilidad de que un individuo gane en interacciones diádicas y, en consecuencia, afectan su estatus. Estos factores incluyen la capacidad de lucha de un individuo (dominancia), que depende de la capacidad para usar la fuerza física y la probabilidad de obtener apoyo agonístico. Además, incluyen aspectos que influyen en el poder de influencia, como el control sobre las oportunidades de apareamiento y la posesión de conocimientos especiales. Asimismo, el historial de interacciones previas puede ser relevante para el resultado de las interacciones diádicas. Debido a las diferencias en la naturaleza de la competencia entre machos y hembras, los sexos suelen ubicarse en jerarquías diferentes, lo que impide la cuantificación de las relaciones de poder entre ellos. Sin embargo, el poder intersexual puede tener consecuencias en el uso de estrategias de apareamiento coercitivas y el infanticidio por parte de los machos, la elección femenina y el acceso a recursos. Identificar los mecanismos próximos que subyacen a la variación de poder entre individuos de ambos sexos puede ayudar a identificar los factores que favorecen el surgimiento del poder de un sexo sobre el otro.

Muchas especies de mamíferos, incluida la mayoría de las especies de primates, muestran dimorfismo sexual con sesgo masculino en cuanto al tamaño corporal y la capacidad de lucha. Una mayor competencia competitiva entre machos que entre hembras presumiblemente explica esta diferencia. Los mecanismos evolutivos que conducen al poder de las hembras sobre todos los machos dentro de un grupo, un fenómeno poco común entre los mamíferos sociales, parecen ser específicos de cada especie y, en ocasiones, se asocian con la ausencia de dimorfismo sexual con sesgo masculino, como en las hienas manchadas (*Crocuta crocuta*) y las especies de lémures (*Lemoroidea spp.*). Sin embargo, las relaciones de poder entre los sexos varían entre grupos en varias especies a pesar del dimorfismo sexual con sesgo masculino, incluyendo los monos vervet (*Chlorocebus pygerythrus*), los macacos (*Macaca spp.*), los monos capuchinos (*Sapajus libidinosus*; *S. nigritus* y *S. xanthosternus*) y los damanes de roca (*Procavia capensis*). Esta variación permite comprobar hipótesis sobre los mecanismos que influyen en el grado de poder de las hembras sobre los machos.

Se han planteado tres hipótesis principales para explicar la variación del poder femenino sobre los masculinos dentro de los grupos: la hipótesis de la autoorganización, la hipótesis del control reproductivo y la hipótesis de la coalición femenina.

La hipótesis de autoorganización se basa en el efecto de autorrefuerzo de ganar y perder conflictos. Este autorrefuerzo de los resultados de los conflictos implica que los individuos tienen mayor probabilidad de perder tras haber perdido un conflicto y mayor probabilidad de ganar tras haber ganado un conflicto. Según la hipótesis de autoorganización basada en la proporción de sexos, las mujeres pueden dominar a varios hombres, a pesar de su menor tamaño corporal. Se ha demostrado un alto poder femenino sobre los hombres, particularmente en sociedades con una gran proporción de hombres. Las altas tasas de conflictos entre hombres hacen que algunos hombres pierdan fuerza competitiva en el transcurso de conflictos frecuentemente perdidos y que desciendan por debajo de ciertas mujeres en su capacidad de victoria y su posición dentro de la jerarquía. La asociación entre

el grado de poder femenino sobre los machos y la proporción de machos dentro de un grupo se muestra en DomWorld, un modelo basado en agentes de este proceso, y ha sido respaldada empíricamente por estudios en varias especies, incluyendo humanos, donde la composición de género de los grupos afectó la influencia relativa de mujeres frente a hombres en la toma de decisiones. Una explicación alternativa al vínculo entre la proporción de sexos y el poder femenino dentro de un grupo podría ser que una proporción de sexos decreciente, con sesgo hacia las hembras, modifica la oferta y la demanda de oportunidades de apareamiento y reduce la influencia de las hembras.

La hipótesis del control reproductivo se centra en los mecanismos que favorecen las estrategias de apareamiento no agresivas de los machos. Según esta hipótesis, los machos se ven incentivados a recurrir a estrategias no agresivas si se reduce su capacidad para monopolizar hembras potencialmente fértiles. Esta reducción en la capacidad para monopolizar hembras potencialmente fértiles puede ser el resultado de varias vías ecoevolutivas, como la ovulación oculta o la sincronización de la reproducción femenina. Por lo tanto, como consecuencia del aumento de la influencia femenina sobre la reproducción, la agresión masculina contra las hembras en el contexto del apareamiento podría dejar de ser adaptativa, y la posición femenina en la jerarquía de poder aumentó en relación con la de los machos. Estudios sobre el sifaca de Verreaux (*Propithecus verreauxi*) y el mono vervet (*Chlorocebus pygerythrus*) respaldan parcialmente la relación entre el control sobre las oportunidades de apareamiento y las relaciones de poder intersexuales.

La hipótesis de la coalición femenina implica la formación de alianzas femeninas y un poder femenino derivado basado en la agresión coalicional contra los machos. Si bien esta hipótesis es la menos discutida, la formación de coaliciones femeninas contra los machos puede reducir las diferencias de poder (agonístico) entre los sexos en algunos casos, lo que resulta en que las hembras ganen una mayor proporción de conflictos diádicos contra los machos y, en consecuencia, asciendan en rango. El apoyo empírico a la relación entre el número de aliados y un alto dominio de las hembras sobre los machos proviene de las hienas moteadas, donde las hembras suelen permanecer en sus comunidades natales.

El objetivo del presente estudio fue investigar estas hipótesis en bonobos (*Pan paniscus*) para comprender los mecanismos subyacentes al alto grado observado de poder de las hembras sobre los machos. Los bonobos son uno de nuestros parientes vivos más cercanos; viven en grupos (también conocidos como comunidades) con múltiples machos y múltiples hembras, presentan un dimorfismo sexual predominantemente masculino y se diferencian de todas las demás especies de grandes simios en que las hembras ocupan altos rangos dentro de sus comunidades. En los bonobos, aunque las hembras suelen ser el sexo migratorio, pueden tener prioridad en el acceso a los recursos alimenticios, pueden superar en rango a los machos adultos, y los rangos más altos entre los adultos los ocupan las hembras. Esta dinámica entre los sexos contrasta marcadamente con la de los chimpancés (*Pan troglodytes*), su especie hermana, donde los machos dominan a todas las hembras antes de que alcancen la madurez completa. Si bien el alto grado de poder de las hembras sobre los machos puede ser un rasgo derivado, en los bonobos, los mecanismos subyacentes aún se debaten.

En primer lugar, se ha propuesto la hipótesis de la autoorganización, con su proceso de autorrefuerzo de ganar y perder conflictos, para explicar las diferencias en la dinámica de poder entre los sexos en bonobos y chimpancés: las comunidades de bonobos más cohesionadas y el mayor número de interacciones competitivas entre machos en el modelo DomWorld resultaron en una mejor clasificación de las hembras en comparación con las comunidades de chimpancés menos cohesionadas. Además, el sistema de los bonobos parece adherirse a muchos supuestos subyacentes del modelo, incluyendo una mayor capacidad de lucha de los machos que de las hembras, mayores tasas de agresión en los machos y una alta variación en el porcentaje de machos. Los autores probaron una predicción diferente derivada de DomWorld de que el grado de poder femenino sobre los hombres aumenta con una mayor proporción de hombres en el grupo y predijeron un mayor grado de poder femenino sobre los hombres en comunidades con una mayor proporción de hombres.

En segundo lugar, se ha propuesto la hipótesis del control reproductivo en bonobos basándose en los patrones de señalización sexual de las hembras. Los largos y frecuentes periodos de máxima tumescencia de las protuberancias sexuales femeninas constituyen un indicador poco fiable de la ovulación en comparación con los chimpancés y otros primates. Los prolongados periodos de receptividad potencial y el amplio solapamiento en la receptividad sexual femenina conllevan altos costes de protección de la pareja por parte de los machos y, según el modelo de prioridad de acceso, reducen la posibilidad de que los machos solteros monopolicen el acceso a hembras potencialmente fértiles. En consecuencia, las estrategias de apareamiento no agresivas de los machos, que maximizan

el tiempo que pasan cerca de hembras con máxima tumescencia, pueden aumentar la tolerancia de las hembras hacia estos machos y resultar en más oportunidades de apareamiento y, posiblemente, un mayor éxito reproductivo para los machos. En apoyo de la relación entre la competencia por la pareja y el grado de poder de la hembra sobre los machos, un estudio previo demostró que una hembra de bonobo tiene más probabilidades de ganar un conflicto diádico contra un macho cuando exhibe una protuberancia tumescente máxima. Sin embargo, aún no está claro si el potencial de un macho para monopolizar a las hembras contribuye a la variación en el grado de poder de las hembras sobre los machos dentro y entre las comunidades de bonobos. Según la hipótesis del control reproductivo, es esperable un mayor grado de poder de las hembras sobre los machos dentro y entre las comunidades cuando varias hembras en tumescencia máxima están presentes simultáneamente, ya que las hembras se vuelven menos monopolizables por los machos individuales.

En tercer lugar, la hipótesis de la coalición femenina en bonobos se basa en varios estudios que indican la relevancia de las coaliciones femeninas que subyacen al alto grado de poder femenino sobre los machos. Se ha descrito que las hembras de bonobo forman coaliciones agonísticas contra los machos, lo que puede provocarles lesiones. Estas coaliciones a veces son desencadenadas por la agresión de los machos contra las hembras o sus crías, pero no parecen ser igualmente prominentes en las diferentes comunidades de estudio. Según esta hipótesis, se predijo que un mayor grado de poder de las hembras sobre los machos se asociaría con una mayor frecuencia de las hembras en agresiones coalicionales, especialmente contra los machos.

En este estudio, solo se encontró apoyo para la hipótesis de coalición femenina. En concreto, la propensión de las hembras a formar coaliciones contra los machos se asoció positivamente con el grado de poder que tenían las hembras sobre los machos y, en consecuencia, los resultados destacan la relevancia del apoyo agonístico entre las hembras bonobo para su poder sobre los machos.

Surbeck, M., Cheng, L., Kreyer, M. et al. *Drivers of female power in bonobos. Commun Biol* 8, 550 (2025). <https://doi.org/10.1038/s42003-025-07900-8>

Penalización científica y profesional por mariposear en investigación

Científicos e inventores definen la dirección de su trabajo en un contexto de preguntas, oportunidades y desafíos en constante evolución. Sin embargo, la comprensión de las relaciones entre las áreas de investigación y sus resultados sigue siendo limitada. Las teorías de la búsqueda creativa destacan los beneficios potenciales de la exploración, pero también enfatizan las dificultades de ir más allá de la propia experiencia. **Ryan Hill, Yian Yin, Carolyn Stein, Xizhao Wang, Dashun Wang y Benjamin F. Jones** presentan un marco de medición para cuantificar el grado de desvío de los investigadores respecto a su trabajo actual y lo aplican a millones de artículos y patentes. Encontraron una "penalización por pivotar" generalizada, en la que el impacto de una nueva investigación disminuye drásticamente cuanto más se desvía un investigador de su trabajo previo. La penalización por pivote se aplica casi universalmente en la ciencia y las patentes, y ha ido creciendo en magnitud durante las últimas cinco décadas. Los pivotes más grandes muestran además un compromiso débil con las mezclas establecidas de conocimiento previo, menores tasas de éxito de publicación y menor impacto en el mercado. Las perturbaciones inesperadas en el panorama de la investigación, que pueden alejar a los investigadores de las áreas existentes o atraerlos a otras nuevas, demuestran además penalizaciones sustanciales por pivote, incluso en el contexto de la pandemia de COVID-19. La penalización por pivote se generaliza en todos los campos, etapas profesionales, productividad, contextos de colaboración y financiación, lo que pone de relieve tanto la amplitud como la profundidad del desafío adaptativo. En general, los hallazgos apuntan a desafíos grandes y crecientes para adaptarse eficazmente a nuevas oportunidades y amenazas, con implicaciones para los investigadores individuales, las organizaciones de investigación, la política científica y la capacidad de la ciencia y la sociedad en su conjunto para afrontar las demandas emergentes.

Hill, R., Yin, Y., Stein, C. et al. *The pivot penalty in research. Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09048-1>

La agudeza visual de la ballena jorobada (*Megaptera novaeangliae*) permite la detección de siluetas, pero no la discriminación de detalles finos a distancias ecológicas

Se han realizado pocos estudios sobre la capacidad visual de los grandes cetáceos, como la ballena jorobada (*Megaptera novaeangliae*), y comprenderla proporciona información sobre la historia natural y las vulnerabilidades antropogénicas de estos animales, que de otro modo serían difíciles de estudiar *in situ*. **Jacob Bolin, Vanessa Moreno, Sonke Johnsen y Lorian Schweikert** realizaron un estudio anatómico e histológico del ojo de una ballena jorobada subadulto para estimar la agudeza visual (es decir, la resolución espacial de la visión) y así modelar la percepción de objetivos visuales relevantes en un entorno oceánico abierto. La agudeza visual se estimó en 3.95 ciclos por grado (CPD), un valor un orden de magnitud inferior al predicho por el tamaño absoluto del ojo. Los modelos perceptuales basados en esta agudeza indicaron que la información espacial de baja frecuencia (p. ej., siluetas grandes) sigue siendo distinguible a distancias ecológicamente relevantes, mientras que la información espacial de alta frecuencia, quizás crucial para la identificación de objetivos, parece perderse a una distancia de 3 a 4 longitudes corporales promedio de la ballena jorobada. Los modelos de distancia de avistamiento horizontal proporcionaron umbrales de distancia de detección que abarcaron el rango efectivo predicho para la agudeza visual. Este estudio proporciona una nueva perspectiva sobre las capacidades visuales de las ballenas jorobadas, sugiriendo una visión espacial adecuada para su ecología en mar abierto, pero que se ve dificultada por objetivos visuales con características más matizadas, a menos que se observen a corta distancia.

Jacob Bolin, Vanessa Moreno, Sonke Johnsen and Lorian Schweikert. Humpback whale (Megaptera novaeangliae) visual acuity allows silhouette detection but not fine detail discrimination over ecological distances. Proc R Soc B. Biological Sciences. 21 May 2025. <https://doi.org/10.1098/rspb.2024.3101>. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.c.7810031>.

Para hablar con los extraterrestres hay que aprender de las ballenas jorobadas, que expulsan anillos de burbujas en vórtices poroidales

Se sabe desde hace tiempo que las ballenas jorobadas (*Megaptera novaeangliae*) generan burbujas al impactar físicamente la interfaz aire-agua o al liberar aire a través de los espiráculos o la boca. Melville (1851) fue el primero en notar esta propensión al escribir que "las ballenas jorobadas agitaban el agua... creando más espuma alegre y aguas bravas que ninguna de ellas". En el mar de Noruega, un ballenero observó una ballena jorobada que "parecía sumergirse una corta distancia bajo la superficie del agua y luego liberar aire mientras nadaba en círculo. La burbuja ascendente subía a la superficie como una gruesa pared de burbujas de aire, y estas formaban una red". Los primeros estudios formales sobre el uso de burbujas por parte de las ballenas jorobadas comenzaron en el Pacífico Norte a finales de la década de 1960, seguidos de una descripción en el Atlántico Norte. Investigaciones posteriores con muchas especies de cetáceos han demostrado que producen burbujas de diversas formas, tamaños y complejidades. Una revisión reciente sobre la producción de burbujas (centrada en los odontocetos) clasifica esta amplia diversidad de estructuras de burbujas en varias categorías: estelas, estallidos, nubes y anillos.

La producción de burbujas puede ocurrir en diversos contextos conductuales. Los machos de ballena jorobada utilizan burbujas en las zonas de reproducción durante exhibiciones agonísticas, donde compiten por la proximidad a una hembra. Estas expulsiones de aire por el espiráculo y la boca suelen producir estallidos o cortinas que se cree que sirven como "exhibiciones de ferocidad" y que posiblemente desorientan a las ballenas intrusas. Las burbujas liberadas por la boca se generan tras tragar aire en la superficie y posiblemente a través de una conexión laríngeo-oral, lo que podría permitir "exhalaciones orales" de nubes finamente dispersas. También se ha observado la exhalación de burbujas por espiráculo entre parejas de ballenas jorobadas madres y crías durante el descanso pasivo. Se ha observado que los machos de ballenas jorobadas liberan burbujas dirigidas a la zona

genital-mamaria de las hembras en las zonas de reproducción. En las zonas de alimentación, las ballenas jorobadas utilizan las burbujas para arrear, acorralar y concentrar a sus presas. Las burbujas crean una potente barrera acústica, visual y mecánica que las presas en cardumen se resisten a cruzar. Estas estructuras de barrera pueden ser simples, como en el caso de las explosiones, que se crean mediante la liberación repentina y enérgica de numerosas burbujas pequeñas. Las columnas o penachos a menudo forman una corriente de aire continua que puede formarse verticalmente cuando las ballenas están quietas o horizontalmente cuando se mueven.

Se podría decir que la estructura de burbujas más compleja es la red de burbujas, en la que una o varias ballenas nadan en espiral mientras liberan una cortina de aire. La alimentación mediante red de burbujas suele realizarse de forma cooperativa. La creación de intrincadas redes espirales y otras estructuras de burbujas aprovecha las adaptaciones morfológicas únicas de las ballenas jorobadas para su maniobrabilidad, incluyendo cuerpos flexibles y fusiformes, aletas alargadas, colas de gran tamaño y protuberancias en las superficies de ataque. Las aletas o la aleta caudal también pueden golpear la superficie para inyectar aire por debajo de la interfaz aire-agua.

Un estudio de **Fred Sharpe, Jodi Frediani, Josephine Hubbard, Doug Perrine, Simon Hilbourne, Joy S. Reidenberg, Laurance R. Doyle y Brenda McCowan** se centra en los anillos de burbujas, un género único y escasamente documentado de burbujas producidas por ballenas barbadas, aunque bien descrito entre odontocetos, incluyendo delfines nariz de botella del Atlántico (*Tursiops truncatus*), ballenas beluga (*Delphinapterus leucas*) y delfines del Orinoco (*Inia geoffrensis*). No debe confundirse con una red de burbujas (trampa para peces en espiral); un anillo es un vórtice de aire que gira poloidalmente. En el Banco Stellwagen, en el Océano Atlántico Norte, Payne (1995) los describió como "nubes en forma de rosquilla que giran frenéticamente y parecen anillos de humo gigantes de aproximadamente un metro de diámetro que ascienden rápidamente a la superficie". Payne opina sobre su frecuencia, señalando: «Solo se sabe de una ballena en particular que realiza esta actividad, e incluso ella rara vez lo hace. Sin embargo, una vez que se pone en marcha, el proceso se vuelve obvio y lo hace con vigor. Por ejemplo, puede soplar veinte "anillos de humo" de burbujas seguidos durante un episodio de media hora... aún solo estamos adivinando cómo funciona y cuál es su verdadero propósito». La descripción de Payne representa la única mención publicada de anillos de burbujas en los mysticetos.

Los anillos de burbujas en los mysticetos pueden producirse en contextos similares a los de los odontocetos; sin embargo, los anillos de burbujas de los mysticetos, mucho más grandes, difieren en apariencia de los producidos por los odontocetos, ya que los primeros están llenos de una multitud de burbujas más pequeñas, lo que les da una apariencia opaca y ahumada, en lugar de ser una única burbuja translúcida en forma de anillo. En los delfines, sus anillos de burbujas translúcidos son ampliamente estudiados y se han vinculado con el juego en cautiverio, así como con la búsqueda de alimento y la agresión social en la naturaleza.

En este estudio, los autores informan sobre 12 episodios de producción de anillos que involucraron 39 anillos de burbujas producidos por 11 ballenas jorobadas. El objetivo de esta investigación es describir los contextos en los que las ballenas jorobadas producen anillos de burbujas y comprender mejor sus posibles funciones. Examinaron la evidencia de la hipótesis de Payne (1995) de que los anillos de burbujas están asociados con la búsqueda de alimento, definida por ser producidos en presencia de presas y actividad de alimentación (embarcadas verticales, bocas abiertas, pliegues ventrales extendidos). A continuación, examinaron la hipótesis de que los anillos están asociados con la agresión social, como se propone para los delfines moteados y nariz de botella salvajes. Utilizaron la definición de Baker y Herman (1984) y Pitman et al. (2017) de comportamiento agresivo en ballenas jorobadas, que incluye altos niveles de excitación, soplos sibilantes, golpes de trompeta, cortes de la cola y las aletas, y cargas dirigidas hacia antagonistas (p. ej., machos rivales, orcas [*Orcinus orca*]). También examinaron si los anillos de burbujas están vinculados al comportamiento inquisitivo de las ballenas, que las acerca a embarcaciones y nadadores. Finalmente, mediante observaciones con

drones recopiladas por varios investigadores privados, buscaron la producción de anillos en ausencia de embarcaciones y con presencia humana cercana.

Los eventos de anillos de burbujas fueron recopilados por naturalistas, científicos ciudadanos e investigadores, a quienes entrevistaron y analizaron sus grabaciones de video o fotos. Recopilaron eventos de anillos de burbujas a través de redes sociales e informes de colegas. Solicitaron informes a través de un grupo de Facebook centrado en cetáceos (Cetal Fauna) y presentaciones en tres congresos científicos (Conferencia Mundial de Mamíferos Marinos [2019], 24.ª Conferencia Bienal sobre la Biología de los Mamíferos Marinos [2022] y Congreso Mundial de Ballenas Jorobadas [2023]). Estas observaciones fueron oportunistas, mientras los observadores se encontraban en el agua por diversas razones, y se obtuvieron desde una embarcación privada, dos buques de investigación, tres embarcaciones comerciales de avistamiento de ballenas, dos embarcaciones comerciales y una privada de nado con ballenas, y dos avionetas. Todas las embarcaciones eran motorizadas.

Los patrones de producción de burbujas en los cetáceos constituyen un modo de comunicación no disponible para los mamíferos terrestres. El estudio cuidadoso de la generación de anillos en delfines ha proporcionado información sobre la intención, el estado de ánimo y la capacidad técnica del delfín. A diferencia de los delfines, que generan anillos de burbujas utilizando una variedad de medios, los autores encontraron que el espiráculo fue el único medio de producción de anillos en la ballena jorobada. Además, el espiráculo está bien establecido como el sitio de producción de redes de burbujas en otros estudios. Aparte de la ballena acercándose y colocando su cabeza cerca de un bote o nadador, no hubo evidencia externa de que la liberación de un anillo de burbujas fuera inminente, no se infló el vestíbulo, no hubo forma de O en la abertura nasal, ni ningún movimiento de cabeza o sacudida. Esto difiere de los delfines, quienes a menudo adoptan una postura corporal en S y asienten con la cabeza antes de soltar el anillo. En las ballenas jorobadas, los espiráculos se abren mediante contracciones musculares de los músculos nasales superficiales y se cierran cuando los músculos se relajan. El juego social requiere que los interactuantes estén en sintonía con la naturaleza rápidamente cambiante del juego a través del reflejo y la innovación. Las "reproducciones" interactivas de anillos de burbujas (a través de la generación mecánica de anillos de burbujas utilizando un generador de anillos de burbujas) a la manera de estudios de reproducción acústica podrían ser útiles para una mejor comprensión de este fenómeno volitivo y no verbal. Dichos estudios podrían descubrir la escala a la que las ballenas jorobadas pueden ajustar sus anillos de burbujas en respuesta a las indicaciones humanas.

Parece obvio que el lenguaje tiene muchas manifestaciones en diferentes especies. Quizá nuestra especie debe aprender de las ballenas otra forma de comunicación para entendernos con criaturas interestelares.

Fred Sharpe, Jodi Frediani, Josephine Hubbard, Doug Perrine, Simon Hilbourne, Joy S. Reidenberg, Laurance R. Doyle, Brenda McCowan. Humpback Whales Blow Poloidal Vortex Bubble Rings. Marine Mammal Science, 15 May 2025 <https://doi.org/10.1111/mms.70026>.

Los macrófagos de las astas del ciervo

Las astas de ciervo representan una característica biológica única en los mamíferos, que se distingue por su capacidad de regenerarse completamente y sirven como un ejemplo destacado de las características sexuales secundarias masculinas. Estudios previos establecieron la influencia de los andrógenos en la anterogénesis; sin embargo, el mecanismo regulador preciso sigue siendo difícil de determinar. **Datao Wang, Hengxing Ba, Xunsheng Li y Chunyi Li** demuestran que los andrógenos regulan el crecimiento de las astas a través de los macrófagos. Los hallazgos clave incluyen 1) cambios significativos en los factores inmunitarios dentro de la AP tras la estimulación androgénica estacional; 2) inhibición de la generación de astas en ciervos macho y ratones desnudos injertados con AP tras la depleción de macrófagos; 3) inducción del desarrollo de astas en hembras mediante inyección local de macrófagos, CCL2 o incluso LPS. Estos resultados revelan una vía reguladora de la anterogénesis que ofrece un profundo conocimiento del desarrollo de tejidos y órganos, la endocrinología y la inmunología.

Las astas, una característica sexual secundaria del ciervo macho, son apéndices únicos en los mamíferos que se regeneran completamente anualmente, bajo la regulación androgénica. Las células madre ubicadas en el periostio antlerogénico (AP), un tejido que recubre la cresta frontal de ciervos macho y hembra, desempeñan un papel crucial en la antlerogénesis. Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes a la regulación androgénica de la antlerogénesis permanecen en gran parte inexplorados. Los autores muestran que los andrógenos regulan el crecimiento de las astas a través de los macrófagos. La secuenciación masiva de ARN reveló un enriquecimiento significativo de factores inmunitarios en el periostio antlerogénico activado por andrógenos (AAP), y la secuenciación de ARN unicelular identificó un grupo de células AAP que sobreexpresaban la quimiocina macrófaga CCL2. Además, se detectó la presencia de un número sustancial de monocitos/macrófagos en la piel que recubre el AAP. El examen histológico confirmó la acumulación de macrófagos en el AAP. La eliminación de macrófagos con clodronato inhibió eficazmente la generación de astas en ciervos sika machos, así como en ratones desnudos injertados con el AP. Además, la testosterona reguló positivamente la expresión de CCL2 en las células del AP (APC), mejorando así su efecto quimiotáctico en el reclutamiento de macrófagos. Sorprendentemente, las hembras de ciervo sika desarrollaron astas tras la inyección local de CCL2, macrófagos autólogos o incluso lipopolisacárido (LPS), un inductor de la respuesta inmunitaria. Por lo tanto, los macrófagos juegan un papel esencial en la generación de astas de ciervo.

Datao Wang, Hengxing Ba, Xunsheng Li & Chunyi Li. Antlers on does: An unexpected role of macrophages in deer biology. PNAS, 13 June 2025, 122 (24) e2424448122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2424448122>

Base genética de un polimorfismo adaptativo que controla la iridiscencia plateada de las mariposas

Identificar los genes y las mutaciones que impulsan la variación fenotípica y que están sujetos a selección es crucial para comprender los procesos evolutivos. Las mariposas fritillary mormona (*Speyeria mormonia*) exhiben un llamativo polimorfismo en el color de sus alas a lo largo de su rango de distribución: los morfos típicos presentan manchas plateadas en sus superficies ventrales y pueden coexistir con morfos no plateados que muestran una coloración opaca. A través de estudios de asociación de todo el genoma en dos poblaciones polimórficas, **Luca Livraghi y colegas** mapearon con precisión esta diferencia en el plateado en la región 3' del gen del factor de transcripción optix. La expresión de optix se limita a las regiones no plateadas que rodean las manchas, y estos patrones se transforman en una identidad plateada al inhibir la expresión de optix mediante interferencia de ARN (ARNi), lo que implica a optix como un represor de escamas plateadas en esta mariposa. El haplotipo optix no plateado muestra firmas de barridos selectivos recientes y este alelo es compartido con una población no plateada de *Speyeria hydaspe*, lo que sugiere que las introgresiones pueden facilitar el intercambio de variantes con potencial adaptativo entre especies. Notablemente, estos hallazgos son paralelos al papel de la compartición de alelos y la modulación cis-regulatoria del optix en la conformación de los patrones rojos aposemáticos de las mariposas *Heliconius*, un linaje que se separó de *Speyeria* hace 45 millones de años. La base genética de la variación adaptativa puede, por lo tanto, ser más predecible de lo que a menudo se supone, incluso para rasgos que parecen divergentes a lo largo de grandes distancias evolutivas.

Luca Livraghi et al. Genetic basis of an adaptive polymorphism controlling butterfly silver iridescence. Current Biology, Volume 35, Issue 9, p2154-2163.e, 2025.

Los tiburones usan el páncreas para luchar contra gérmenes invasores

Los tiburones podrían usar un órgano inesperado para combatir a los invasores microbianos. El páncreas, que ayuda a controlar el azúcar en la sangre en humanos, podría ser una parte fundamental del sistema inmunitario de los tiburones.

Dado que los tiburones y sus parientes han existido durante más de 400 millones de años, no es de extrañar que posean un sistema inmunitario fuerte. Aunque carecen de ganglios linfáticos y otros órganos inmunitarios que nos ayudan a detectar y combatir a los invasores microbianos, producen muchos de los mismos tipos de células protectoras y liberan anticuerpos, incluyendo variedades inusualmente pequeñas.

Ahora, los científicos han descubierto un arma sorprendente en el arsenal inmunitario de los tiburones: el páncreas. Al igual que los humanos, estos depredadores marinos dependen del páncreas para controlar el azúcar en la sangre y producir enzimas digestivas. Pero también lo utilizan para producir anticuerpos y afinar ciertos glóbulos blancos contra las amenazas microbianas, según un estudio publicado el mes pasado en *The Journal of Immunology*. El estudio sugiere que los tiburones podrían no ser los únicos animales que utilizan el páncreas para su defensa, y otros órganos podrían asumir funciones inmunitarias inesperadas.

"Es un artículo convincente", afirma el inmunólogo evolutivo Robert Miller, de la Universidad de Nuevo México. Los resultados sugieren que estos animales acuáticos "han encontrado una solución alternativa: utilizan un órgano existente para realizar una función diferente".

Los tejidos estratégicamente ubicados, conocidos como órganos linfoides secundarios, que incluyen el bazo, los ganglios linfáticos y las amígdalas, son partes cruciales del sistema inmunitario humano. Están repletos de células inmunitarias que buscan antígenos, fragmentos de proteínas u otras moléculas de patógenos. Los diversos órganos linfoides secundarios monitorizan diferentes partes del cuerpo. El bazo, por ejemplo, detecta patógenos en la sangre, mientras que los ganglios linfáticos detectan los infiltrados que otro fluido, la linfa, recoge al circular por nuestros tejidos.

Los tiburones tienen bazo, pero ¿cómo se mantienen a salvo sin puestos de avanzada inmunitarios clave como los ganglios linfáticos? Algunos artículos previos insinuaron que el páncreas producía anticuerpos en tiburones, pero los investigadores nunca confirmaron esta posibilidad.

El estudiante de posgrado Thomas Hill, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland, y su tutora, la inmunóloga Helen Dooley, decidieron comprobar si el páncreas desempeña una función defensiva en el tiburón nodriza (*Ginglymostoma cirratum*), una especie cuyas capacidades inmunitarias Dooley lleva más de 20 años estudiando. Al examinar muestras de tejido de uno de los tiburones, Hill observó grupos de células inmunitarias en el páncreas que suelen aparecer en los órganos linfoides secundarios de los tiburones y otros animales. Estas concentraciones sirven como escenarios donde las células B, las células inmunitarias que producen anticuerpos, compiten entre sí y se eligen las mejores para combatir un patógeno específico. Cuando Hill le mostró los resultados a Dooley, pensó que debían estar equivocados. Nadie lo había hecho; los mismos grupos de células inmunitarias eran visibles en otras muestras de tiburones. Análisis posteriores indicaron que las estructuras estaban seleccionando las células B más eficaces, la misma función que desempeñan en el bazo. Para determinar si el páncreas fabrica anticuerpos, como sugerían estudios previos, los investigadores estimularon el sistema inmunitario de un tiburón con partículas extrañas y el de otro con la vacuna contra la COVID-19. Unas semanas más tarde, los científicos detectaron anticuerpos específicos para los antígenos inyectados en el páncreas de los animales, lo que sugiere que el órgano produce estas proteínas. Los autores especulan que los tiburones podrían liberar anticuerpos producidos en el páncreas en sus intestinos para protegerse de los patógenos.

"Este es un hallazgo emocionante porque demuestra que las respuestas inmunitarias podrían generarse en un órgano no linfóide", afirma el inmunólogo evolutivo J. Oriol Sunyer, de la Universidad de Pensilvania. Una pregunta que las investigaciones futuras deberían abordar es si el páncreas es un órgano inmunitario permanente en los tiburones. En los humanos, se pueden formar congregaciones temporales de células inmunitarias en tejidos no inmunitarios, incluido el páncreas. Los estudios deben confirmar que las estructuras observadas por los investigadores no son estas estructuras emergentes.

Los resultados podrían arrojar luz sobre el funcionamiento de nuestro sistema inmunitario, añade el inmunólogo viral Matthew Koci, de la Universidad Estatal de Carolina del Norte. "Cuanto más descubramos sobre cómo funciona el sistema inmunitario en otras especies, más ideas brillantes podremos obtener sobre el sistema inmunitario en los humanos".

Se desconoce si el páncreas humano también desempeña funciones similares. Si el órgano sirvió como plataforma para las células inmunitarias en vertebrados antiguos como los tiburones, podría ayudar a explicar por qué el páncreas humano es susceptible a la inflamación, una afección a veces mortal.

La investigación debería inspirar a los científicos a estudiar más de cerca el páncreas en más especies y a determinar si otros órganos también participan en las respuestas inmunitarias, afirma Koci. "¿Qué partes del sistema inmunitario hemos ignorado porque creíamos haberlo descubierto todo?"



Mitch Leslie. *Science*, 17 June 2025. doi: [10.1126/science.z6ht3u4](https://doi.org/10.1126/science.z6ht3u4)

Los pulpos "saborean" microbios dañinos con sus ventosas

Esta capacidad única les permite protegerse a sí mismos y a sus crías de la comida en descomposición y otros materiales. La mayoría de las personas pueden identificar si la carne está podrida: el olor lo delata. Pero los pulpos no tienen nariz. Ahora, un estudio publicado en *Cell* revela que los animales pueden usar un conjunto de sensores de "sabor" en sus ventosas para evitar ingerir comidas peligrosas, al igual que los humanos rechazamos un plato con mal olor. Moléculas específicas producidas por bacterias en alimentos en descomposición pueden activar estos sensores de succión, lo que provoca que los pulpos descarten alimentos o huevos que los enfermarían a ellos o a sus crías.

"Este es el artículo más impresionante que he leído en mucho tiempo", afirma Margaret McFall-Ngai, fisióloga y bioquímica del Instituto de Tecnología de California, quien califica el trabajo de "verdaderamente asombroso". McFall-Ngai afirma que estas interacciones entre microbios y organismos más grandes abren un mundo completamente nuevo en biología.

Los microbiomas intestinales son famosos por influir en todo, desde el estado de ánimo hasta el apetito. Sin embargo, solo se conocen unos pocos ejemplos de microbiomas externos que determinan el comportamiento de especies más grandes. Por ejemplo, cuando los coanoflagelados, organismos unicelulares, detectan ciertas especies bacterianas, se agrupan formando una comunidad que funciona como un único organismo multicelular, lo que podría otorgarles cierta ventaja para la supervivencia y dar pistas sobre la evolución de la vida multicelular.

Nicholas Bellono, biólogo molecular de la Universidad de Harvard, sospechó que los pulpos también podrían reaccionar a los microbios con los que se encuentran. Él y su investigadora posdoctoral, Rebecka Sepela, observaron en el laboratorio a pulpos de dos manchas de California (*Octopus bimaculoides*) madres revisando sus huevos y desechando algunos. Cuando Sepela observó estos huevos con un microscopio electrónico de barrido, notó que los descartados estaban cubiertos de microbios. Es posible, afirma, que la madre detectara los microbios y desechara los huevos estropeados para evitar que toda la nidada se contaminara. Los pulpos interactúan con sus presas de forma similar, desechando cangrejos con bacterias en sus caparazones. Así que Sepela y sus colegas investigaron más a fondo e identificaron alrededor de 300 especies microbianas que eran más comunes en las superficies de los huevos y caparazones de cangrejo que los pulpos rechazaban. Los

investigadores recolectaron sustancias químicas producidas por estos microbios y las colocaron en una placa con células modificadas genéticamente para producir las moléculas "quimiotáctiles" presentes en las ventosas de los pulpos, que utilizan para saborear los objetos que encuentran. Cuando estos receptores detectaron las moléculas, las células produjeron señales eléctricas que, en un pulpo vivo, enviarían mensajes al cerebro del animal.

Los activadores más potentes fueron una sustancia química brillante llamada H_3C presente en los caparazones de cangrejo en descomposición, producida por la especie bacteriana *Vibrio alginolyticus*, y un compuesto llamado LUM presente en las cáscaras de huevo, producido por *Vibrio mediterranei*. A continuación, el equipo pintó H_3C sobre cangrejos de plástico y dejó que los pulpos investigaran los juguetes. Los animales intentaron rápidamente comer cangrejos sin H_3C , pero rechazaron los que contenían la sustancia química, probablemente porque presentaban un signo revelador de descomposición. Las madres pulpo hicieron lo mismo con huevos falsos hechos de un gel: criaron huevos gelatinosos sin LUM junto a sus propias puestas mientras desechaban los que contenían la sustancia química.

Bellono afirma que ha sido difícil determinar cómo interactúan los organismos con los microbiomas, tanto externos como internos, debido a la complejidad de estas comunidades y a la diversidad de sustancias químicas que producen. Dado que los receptores quimiotáctiles solo interactúan con superficies, afirma, «el pulpo nos brindó una excelente manera de plantearnos la cuestión de qué sucede entre la señal generada por los microbios y cómo el animal evoluciona para recibirla».

El trabajo es una auténtica proeza, afirma Heather Eisthen, bióloga de la Universidad Estatal de Michigan. Sin embargo, no le sorprende que los pulpos puedan detectar los microbios de esta manera. «Las bacterias liberan sustancias químicas todo el día, todos los días», afirma. «Sería sorprendente que los animales no prestaran atención».

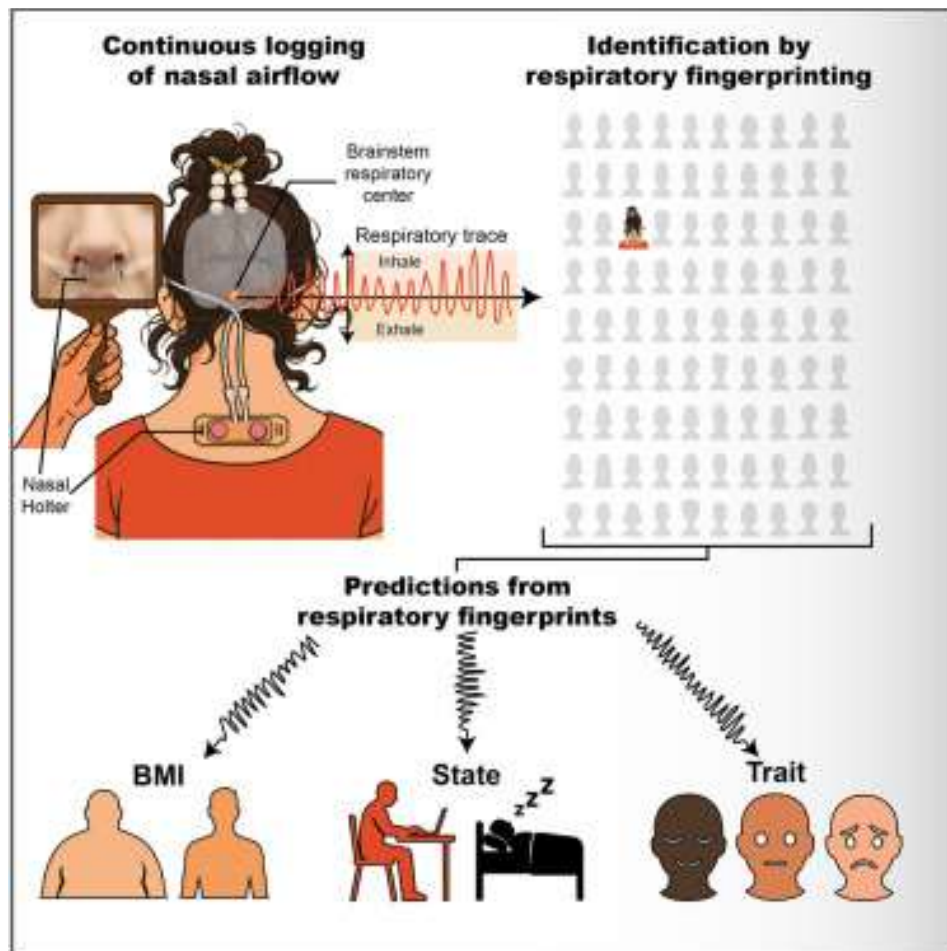


Sara Reardon. *Science*, 17 June 2025. doi: [10.1126/science.zk0ytrf](https://doi.org/10.1126/science.zk0ytrf)

Los humanos tienen huellas respiratorias nasales

Los patrones respiratorios a largo plazo son generados por redes cerebrales extraordinariamente complejas. Dado que cada cerebro es único, **Timna Soroka, Aharon Ravia, Kobi Snitz, Tali Weiss, Ofer Perl, Noam Sobel y colegas** plantean la hipótesis de que sus patrones respiratorios dependientes podrían ser igualmente únicos. Para comprobar esta hipótesis, desarrollaron un dispositivo portátil que mide y registra con precisión el flujo de aire nasal en cada fosa nasal por separado durante periodos de hasta 24 horas. Pudieron identificar a los miembros de una cohorte de 97 participantes con una notable precisión del 96.8% únicamente a partir de los patrones de flujo de aire nasal. En otras palabras, los humanos tenemos huellas dactilares individuales del flujo de aire nasal. Además, en

experimentos test-retest, observaron que estas huellas individuales se mantienen estables durante largos periodos de tiempo, de modo que la identificación individual mediante huellas dactilares del flujo de aire nasal fue igual o mejor que el reconocimiento de voz. Finalmente, descubrieron que la alta sensibilidad de estas huellas proporciona indicaciones significativas tanto sobre estados fisiológicos, como los niveles de excitación y el índice de masa corporal, como sobre rasgos cognitivos, como los niveles de ansiedad, los niveles de depresión y las tendencias conductuales. Concluyen que los patrones a largo plazo del flujo de aire nasal reflejan los impulsores cerebrales de la respiración, son individualmente únicos y tienen implicaciones significativas para la salud, la emoción y la cognición.



Timna Soroka et al. *Humans have nasal respiratory fingerprints. Current Biology*, 12 June 2025.

La pesca artesanal en los modelos económicos

¿Cuántos de los ocho mil millones de personas del mundo pescan para alimentar a sus familias? ¿Cuánto contribuye la pesca artesanal a las economías? ¿Y cuáles son los beneficios nutricionales y ambientales de lanzar el anzuelo en una zanja de drenaje, lanzar la red desde la orilla o zambullirse en un lago?

Estas son preguntas importantes porque sus respuestas afectan el bienestar de los casi 500 millones de personas cuyo sustento depende, al menos parcialmente, de la pesca artesanal. También son preguntas difíciles porque los datos sobre este enorme y relativamente invisible grupo son dispersos e incompletos. Esto está cambiando gracias a un proyecto de investigación llamado *Illuminating Hidden Harvests*, en marcha desde 2017, que recopila datos sobre la pesca artesanal en 58 países. *Nature* lanza un sitio web dedicado a sintetizar y difundir los estudios resultantes de la iniciativa.

La pesca artesanal es una práctica en la que, por lo general, los pescadores son individuos, familias o pequeños grupos de personas sin acceso a mucho capital que capturan peces para su propio consumo o para la venta. Su salud es clave para varios de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las

Naciones Unidas. Sin embargo, a menudo faltan datos relevantes, especialmente de las estadísticas económicas y de los modelos utilizados para la toma de decisiones políticas. Si esto no cambia, la marginación de las personas ya vulnerables solo empeorará, según los investigadores del proyecto.

Illuminating Hidden Harvests es el trabajo de un equipo de 800 personas, incluyendo especialistas en medio ambiente, economía, sociedad, nutrición y gobernanza. El proyecto está liderado conjuntamente por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) en Roma; el instituto de investigación WorldFish en Batu Maung, Malasia; la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte; y la Universidad de Stanford en California. Los investigadores estiman que las capturas de la pesca artesanal representan alrededor del 44% del valor económico de todo el pescado en el momento de la captura a nivel mundial. Entre quienes participan en la pesca, unos 53 millones de personas salen a pescar, principalmente para alimentar a sus familias, alimentando así a cientos de millones de personas (X. Basurto et al. *Nature* 637, 875–884; 2025).

El valor monetario de las capturas a pequeña escala es difícil de calcular. El equipo de *Illuminating Hidden Harvests* estima que el valor de las capturas de la pesca a pequeña escala, por sí solo, aporta 77 000 millones de dólares estadounidenses anuales a la economía mundial. Esto supone un 50% más de lo que se creía, aunque probablemente siga siendo una cifra inferior a la real. Se desconoce en qué medida estos resultados se tienen en cuenta en las decisiones de política económica pertinentes. Esto se debe, en parte, a que los modelos económicos se basan en la literatura científica, la más accesible de la cual está dominada por estudios sobre actividades más grandes e industrializadas. Un sesgo similar prevalece en las ciencias agrícolas. Lo que sabemos es que al menos 60 millones de personas realizan trabajo remunerado en la pesca a pequeña escala, pero hay muchas otras, a menudo mujeres, que contribuyen con trabajo no remunerado al proceso, como la reparación de redes. Esto tampoco incluye a unos 53 millones de pescadores de subsistencia.

El efecto general de esta subestimación es perjudicial para los pescadores artesanales y sus familias. Supongamos, por ejemplo, que un gobierno planea expandir el turismo costero o considera otorgar licencias a una gran flota pesquera. Los responsables políticos utilizarán modelos para estimar la contribución de estas actividades a las economías. Sin embargo, los riesgos o posibles daños a las capturas, los medios de vida o el bienestar de los pescadores artesanales y sus familias tienden a no considerarse en los modelos, lo que aumenta la vulnerabilidad de los pescadores y sus familias.

Incluso antes de *Illuminating Hidden Harvests*, se han realizado investigaciones cualitativas y cuantitativas en ciencias sociales. Estudios de caso exhaustivos han examinado el funcionamiento de estas comunidades, incluyendo la distribución de la carga de trabajo por género; qué porcentaje de la actividad general de los pescadores consiste en la pesca; cómo se determinan los derechos de pesca; las prácticas culturales; el procesamiento de las capturas; y cómo se lleva el pescado al mercado. Sin embargo, esta información no se encuentra en los modelos. Esto es algo que los autores del proyecto, con razón, quieren cambiar. Ahora que están empezando a revelarse cifras, los responsables políticos deben invertir un esfuerzo adicional para apoyar a este sector crucial.

El trabajo de *Illuminating Hidden Harvests* aún no ha concluido. Esclarecer la verdadera magnitud e impacto de la pesca en pequeña escala no puede ser una actividad aislada. El mundo necesita datos periódicos y estudios de seguimiento, que, a su vez, requieren financiación y otros tipos de apoyo. Muchos pescadores artesanales informan que la sobrepesca por parte de las grandes empresas está agotando sus capturas, pero no se han realizado suficientes investigaciones ni datos publicados que reflejen lo que observan. Esto, a su vez, ha impedido cualquier acción significativa.

Los investigadores también han descubierto numerosos repositorios de datos nacionales sin explotar que podrían brindar información sobre la pesca. Al mismo tiempo, muchos países aún no han desagregado sus datos generales sobre pesca en pescadores industriales y de pequeña escala, ni por género. Si esto se hiciera, los beneficios podrían ser considerables. Por ejemplo, los datos de la pesca en pequeña escala, específicos de género y región, podrían compararse con datos de teledetección sobre temperatura y precipitaciones para comprender cómo el cambio climático está afectando a los diferentes géneros.

Otro paso fundamental es que los institutos de investigación de los países que dependen de la pesca artesanal formen y capaciten a sus estudiantes de pesca para estudiar esta actividad descuidada. Actualmente, muchos de estos cursos se centran exclusivamente en la pesca artesanal.

La ONU celebrará una conferencia internacional este mes en Niza, Francia. La reunión busca impulsar acciones urgentes para conservar y utilizar de forma sostenible los océanos, los mares y los recursos marinos, apoyando específicamente la implementación del Objetivo de Desarrollo Sostenible 14, denominado «Vida submarina». El trabajo del equipo de *Illuminating Hidden Harvests* debería ayudar a impulsar la pesca artesanal en el ámbito de las políticas internacionales. Ya no hay excusa para que los gobiernos o sus asesores económicos no consideren a esta industria en su toma de decisiones.

Editorial. Nature 642, 271-272 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01726-4>

Cómo mantener la salud de los astronautas en el espacio profundo

La exploración espacial está entrando en una nueva era. El programa Artemis de la NASA y los Acuerdos Artemis relacionados (una cooperación internacional que involucra a más de 50 naciones) buscan llevar humanos a la Luna en 2026 y, eventualmente, a Marte. China planea enviar sus propias misiones tripuladas a la Luna para 2030 y construir una base lunar.

Las misiones que involucran colaboraciones público-privadas también están transformando el sector espacial. Por ejemplo, en 2024, Polaris Dawn, una misión privada de la empresa de tecnología espacial SpaceX, vio al empresario estadounidense Jared Isaacman —quien está nominado para el cargo de administrador de la NASA— y a la ingeniera de SpaceX, Sarah Gillis, convertirse en los primeros civiles en realizar una caminata espacial. Sin embargo, existen muchos desafíos por delante. Garantizar la salud de los astronautas es uno de ellos. Los humanos estamos construyendo un futuro en el espacio. Pero no estamos hechos para el espacio. Incluso la persona más en forma y saludable puede encontrar el espacio incapacitante.

Fuera de la atmósfera protectora de la Tierra, el cuerpo humano está expuesto a altos niveles de radiación. Según la Agencia Espacial Europea, un astronauta que viaje a Marte recibiría el equivalente a un año de exposición a la radiación en la Tierra por cada día de su viaje de varios meses. Esto probablemente aumentaría el riesgo de cáncer y enfermedades cardiovasculares, por ejemplo. Además, la combinación de radiación y el tiempo pasado en microgravedad puede causar diversas afecciones de salud. Los huesos que soportan peso pierden, en promedio, alrededor del 1% de su densidad mineral al mes durante los vuelos espaciales, lo que aumenta el riesgo de fracturas. Los cambios de líquido en los ojos pueden aumentar la presión y afectar la visión. Incluso existe un mayor riesgo de enfermedades renales.

A los obstáculos físicos se suma la posibilidad de que el aislamiento afecte el estado de ánimo y la productividad de los astronautas, lo que perjudica su salud mental.

Con la mirada puesta en la Luna y Marte, estos y otros desafíos deben abordarse mediante tecnología e investigación innovadoras. Estas innovaciones también deberían beneficiar a la población terrestre.

La telemedicina es fundamental para los vuelos espaciales tripulados, ya que permite a los médicos supervisar y apoyar a distancia el bienestar mental y físico de los astronautas mediante tecnologías de telecomunicaciones. Sin embargo, dado que las misiones en el espacio profundo se centran en recorrer grandes distancias, los retrasos en las telecomunicaciones pueden generar esperas potencialmente mortales; por ejemplo, los astronautas en Marte pueden tardar 20 minutos en cada trayecto para recibir atención médica desde la Tierra. Esto supone un tiempo considerable si, por ejemplo, alguien sufre un infarto y la tripulación necesita apoyo para tratarlo.

Se están desarrollando aplicaciones de inteligencia artificial (IA) para ayudar a los astronautas a obtener asistencia médica rápidamente, de forma similar a cómo las tecnologías de diagnóstico y asesoramiento médico basadas en IA pueden ayudar a los médicos y pacientes en la Tierra. Esto contribuiría a que la atención médica en el espacio fuera autónoma. Sin embargo, el uso de IA en el

espacio plantea desafíos operativos. Por ejemplo, ¿quién reparará el sistema si falla? ¿Y cómo se puede actualizar un dispositivo durante una misión para adaptarse a los nuevos conocimientos y directrices médicas, así como a las necesidades cambiantes de la tripulación?

Garantizar la disponibilidad de medicamentos adecuados es otro gran desafío, especialmente en misiones largas. Un estudio reveló que, en la Estación Espacial Internacional (EEI), cada miembro de la tripulación estudiado tomaba un promedio de cuatro medicamentos rutinarios a la semana, como analgésicos para el alivio del dolor y el dolor de cabeza, pastillas para dormir y descongestionantes. También se almacenan a bordo medicamentos esenciales, como antibióticos y fármacos para tratar emergencias cardíacas. Sin embargo, según una estimación, más de la mitad de los medicamentos en la EEI tienen una vida útil inferior a tres años, y algunos caducan en menos de dos. Este tiempo es demasiado corto para una misión tripulada a Marte, que duraría al menos tres años. Entre el 60% y el 98% de los medicamentos podrían caducar antes de que finalice una misión a Marte. Reabastecer medicamentos a distancias tan grandes es inviable.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha demostrado que, en la Tierra, los medicamentos pueden ser eficaces durante años después de su fecha de caducidad. Sin embargo, tomar medicamentos después de su fecha de caducidad puede ser arriesgado y su eficacia puede disminuir. Su potencia puede disminuir, su composición química puede cambiar y existe el riesgo de proliferación bacteriana (véase [go.Nature.com/4mkqbeb](https://www.nature.com/4mkqbeb)). Además, muchos ingredientes farmacéuticos se degradan en condiciones extremas, como la radiación. Algunas evidencias sugieren que almacenar los medicamentos a su temperatura óptima y evitar la exposición a la luz y al calor puede prolongar su periodo de eficacia. Sin embargo, dado que esta investigación se realizó en la Tierra, no está claro si esto mismo aplica en el espacio.

Incluso las dosis recomendadas pueden cambiar en el espacio. Un estudio que exploró el uso de somníferos en la Estación Espacial Internacional y en transbordadores espaciales, por ejemplo, observó que en el 17-19% de los casos en que un astronauta tomó un somnífero, se tomó una segunda dosis esa misma noche. Aún no está claro si esto se debió al pequeño número de astronautas estudiados, a una diferencia en la degradación de los medicamentos con el tiempo o a otra causa. Por lo tanto, los investigadores necesitan establecer la dosis y las condiciones óptimas de almacenamiento de los medicamentos, así como determinar su tasa de degradación en el espacio. Estos hallazgos también podrían ayudar a mejorar la medicación en la Tierra. De igual manera, las tecnologías médicas desarrolladas para el espacio o que utilizan conocimientos espaciales pueden adaptarse para su uso en la Tierra. El dispositivo de asistencia ventricular izquierda del cirujano cardiovascular Michael DeBakey —una bomba de titanio que se utiliza para mantener el flujo sanguíneo en personas con afecciones cardíacas que esperan trasplantes— es una de estas innovaciones derivadas de la tecnología espacial. El diseño se perfeccionó en colaboración con ingenieros de la NASA mediante simulaciones de flujo de fluidos similares a los que circulan por los motores de los cohetes.

Garantizar la salud mental de la tripulación es una preocupación en cualquier misión espacial, desde una estancia en la Estación Espacial Internacional hasta un viaje de larga duración a Marte, con la tripulación confinada en habitaciones limitadas, pocos acompañantes y retrasos en la comunicación que limitan las conversaciones con sus seres queridos. La fatiga y la alteración del sueño —causadas por el estrés, el ruido, estar lejos de casa y dormir en un entorno inusual— son comunes en el espacio y podrían agravar los problemas de salud mental. En cualquier entorno extremo, toda la tripulación podría verse afectada, como lo ilustran los informes de marzo sobre un investigador destacado en una base remota en la Antártida que amenazó con matar a sus colegas.

Durante décadas de apoyo a astronautas, la NASA y otras agencias espaciales han acumulado experiencia en salud mental en entornos extremos que implican aislamiento y confinamiento, conocimiento que ha resultado invaluable para resolver crisis en la Tierra. Por ejemplo, el gobierno chileno contactó a la NASA en busca de orientación y apoyo en 2010 durante los esfuerzos para rescatar a 33 mineros chilenos atrapados y aislados bajo tierra.

Las misiones análogas terrestres, que simulan los desafíos de estar en el espacio, pueden ayudar a los investigadores a anticipar los problemas que podrían surgir del aislamiento y el confinamiento. Se

pueden aprender otras lecciones una vez que los astronautas se hayan establecido en la superficie lunar y en órbita alrededor de la Luna, lo que ofrece nuevas oportunidades para prepararse para ir a Marte.

Se necesita investigación para encontrar maneras de mejorar la salud mental en el espacio. Por ejemplo, la Agencia Espacial Europea está probando iniciativas como un sistema de iluminación para mantener ritmos circadianos más convencionales, explorando cómo cambian los ritmos circadianos diarios durante misiones espaciales largas y utilizando gafas de realidad virtual para proporcionar relajación mental a los astronautas.

Se necesitan sistemas para producir alimentos de forma sostenible para las misiones al espacio profundo. Viajar a Marte podría tardar entre siete y diez meses, lo que hace impráctico depender únicamente de los alimentos transportados desde la Tierra.

Farhan M. Asrar. How to keep astronauts healthy in deep space. Nature, 2 June 2025.

Una novedosa innovación en el consumo de agua en una población urbana de cacatúas

La difusión de la innovación se ha propuesto como una fuente potencialmente importante de respuestas conductuales adaptativas al cambio antropogénico. Sin embargo, si bien se ha documentado una diversidad de innovaciones urbanas en animales, existen relativamente pocos ejemplos de su propagación para formar tradiciones locales. Un ejemplo notable es la «innovación de abrir cubos de basura» en las cacatúas de cresta azufrada (*Cacatua galerita*), donde los individuos abren las tapas de los cubos de basura domésticos para acceder a los residuos de comida. Este comportamiento se ha extendido por el sur de Sídney, Australia. **Barbara C. Klump, David Walter, John M. Martin y Lucy M. Aplin** describen una segunda innovación en esta especie: la «innovación del bebedero». Individuos de una población del oeste de Sídney beben de fuentes públicas de agua con manija giratoria, y este comportamiento persiste durante al menos dos años. Para que funcione correctamente se requiere una secuencia coordinada de acciones, y solo el 41% de los intentos observados lo logran. Una observación intensiva en una fuente durante 44 días reveló 525 intentos y el 46% de los individuos marcados realizaron el comportamiento con éxito, acudiendo al amanecer y al anochecer, de acuerdo con las expectativas de uso de un recurso hídrico. Las fuentes públicas varían en diseño entre los ayuntamientos, pero generalmente están muy extendidas. Sin embargo, hasta donde sabemos, este comportamiento no se ha observado en otros lugares. En conjunto, esto sugiere que esta innovación en el consumo de agua se ha extendido hasta formar una nueva tradición local adaptada a las zonas urbanas.

En un mundo en constante cambio, las respuestas conductuales flexibles se han identificado como una fuente vital de plasticidad adaptativa que permite a los animales persistir en entornos modificados. Esto se ha estudiado mejor en hábitats urbanos, donde estudios comparativos han identificado un vínculo entre el tamaño del cerebro, la capacidad de innovación, la neofilia y la adaptación urbana. Estos hallazgos sugieren que, si bien la tendencia no es universal, los hábitats urbanos generalmente favorecen a las especies o individuos que se sienten atraídos por la novedad y presentan una mayor capacidad de innovación. Por ejemplo, estudios que comparan la capacidad de innovación mediante un indicador de resolución de problemas entre poblaciones urbanas y rurales encuentran una tendencia general hacia una mejor resolución de problemas en las poblaciones más urbanas. Esto coincide con observaciones de innovaciones urbanas que van desde perforar las tapas de las botellas de leche en carboneros comunes (*Parus major*) y herrerillos comunes (*Cyanistes caeruleus*), abrir paquetes de azúcar en pinzones de Barbados (*Loxia barbadensis*) y el trueque de alimentos con humanos en macacos de cola larga (*Macaca fascicularis*).

Sin embargo, las innovaciones sobrevivirán y morirán con los individuos a menos que los nuevos patrones de comportamiento se fijen mediante la selección natural o se transmitan socialmente y se hereden culturalmente. Por lo tanto, se ha propuesto la difusión de la innovación a través de grupos y poblaciones para formar nuevos rasgos culturales como un posible mecanismo mediante el cual los animales pueden expresar cambios conductuales adaptativos rápidos, generalizados y duraderos. Los

hábitats urbanos incluso podrían promover el surgimiento y la propagación de la innovación, ya que los animales suelen estar expuestos a más novedades y viven en mayores densidades sociales. Sin embargo, los ejemplos empíricos siguen siendo escasos. En una revisión reciente sobre primates realizada por Gruber et al., los autores identificaron tan solo ocho casos de innovaciones que condujeron a la invención o modificación de rasgos culturales en respuesta al cambio antropogénico, cinco de los cuales implicaron el consumo de un nuevo alimento. Por lo tanto, identificar más ejemplos en diversas especies y contextos conductuales es fundamental para comprender mejor los factores que predicen el surgimiento de adaptaciones culturales locales a entornos novedosos.

A pesar de estar amenazados globalmente por la pérdida de hábitat y el comercio de mascotas, los loros suelen adaptarse con éxito a las zonas urbanas, con poblaciones invasoras y nativas establecidas en ciudades de todo el mundo. Dos estudios recientes destacados han descrito un comportamiento innovador en loros urbanos: primero, una población introducida de agapornis de cara rosada (*Agapornis roseicollis*) en Phoenix, Arizona, utiliza los respiraderos de los aires acondicionados industriales para refrescarse y sobrevivir a las altísimas temperaturas de su nuevo entorno urbano. Segundo, en una población nativa de cacatúas de cresta azufrada (*Cacatua galerita*) al sur de Sidney, las cacatúas han innovado en la forma de abrir las tapas de los contenedores de basura domésticos para acceder a los residuos de comida. El posterior mapeo de la propagación social y geográfica de este comportamiento proporciona evidencia clara del establecimiento de una cultura local.

*Barbara C. Klump, David Walter, John M. Martin and Lucy M. Aplin. Emergence of a novel drinking innovation in an urban population of sulphur-crested cockatoos, *Cacatua galerita*. Biology Letters, 4 June 2025, Volume 21, Issue 62025. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2025.0010>*

Los dispositivos de lectura cerebral plantean dilemas éticos

Durante dos décadas, Ann Johnson no ha podido caminar ni hablar tras sufrir un derrame cerebral que afectó su equilibrio y sus capacidades respiratorias y de deglución. Pero en 2022, Johnson finalmente pudo escuchar su voz a través de un avatar gracias a un implante cerebral. El implante es un ejemplo de las neurotecnologías que se han sometido a ensayos clínicos en humanos durante los últimos cinco años. Estos dispositivos, desarrollados por equipos de investigación y empresas como Neuralink del empresario Elon Musk, pueden alterar la actividad del sistema nervioso para influir en funciones como el habla, el tacto y el movimiento. El mes pasado, fueron el tema central de una reunión en París, organizada por la UNESCO, la agencia científica y cultural de las Naciones Unidas, en la que los delegados ultimaron un conjunto de principios éticos para regir las neurotecnologías.

Las recomendaciones se centran en proteger a los usuarios del uso indebido de la tecnología que podría vulnerar sus derechos humanos, incluyendo su autonomía y libertad de pensamiento. Los delegados, entre los que se encontraban científicos, especialistas en ética y juristas, acordaron nueve principios. Estos incluyen recomendaciones para que los desarrolladores de tecnología divulguen cómo se recopila y utiliza la información neuronal, y para que garanticen la seguridad a largo plazo de un producto en el estado mental de las personas.

“Este documento aclara cómo proteger los derechos humanos, especialmente en relación con el sistema nervioso”, afirma Pedro Maldonado, neurocientífico de la Universidad de Chile en Santiago, quien fue uno de los 24 expertos que redactaron las recomendaciones en 2024. Los principios no son jurídicamente vinculantes, pero los países y las organizaciones pueden utilizarlos para desarrollar sus propias políticas. En noviembre, los 194 estados miembros de la UNESCO votarán sobre la adopción de las normas.

La reunión consideró diversas aplicaciones de la neurotecnología, incluyendo dispositivos diseñados para ser implantados en el cuerpo y dispositivos no invasivos, que se están explorando en los ámbitos de la medicina, el entretenimiento y la educación.

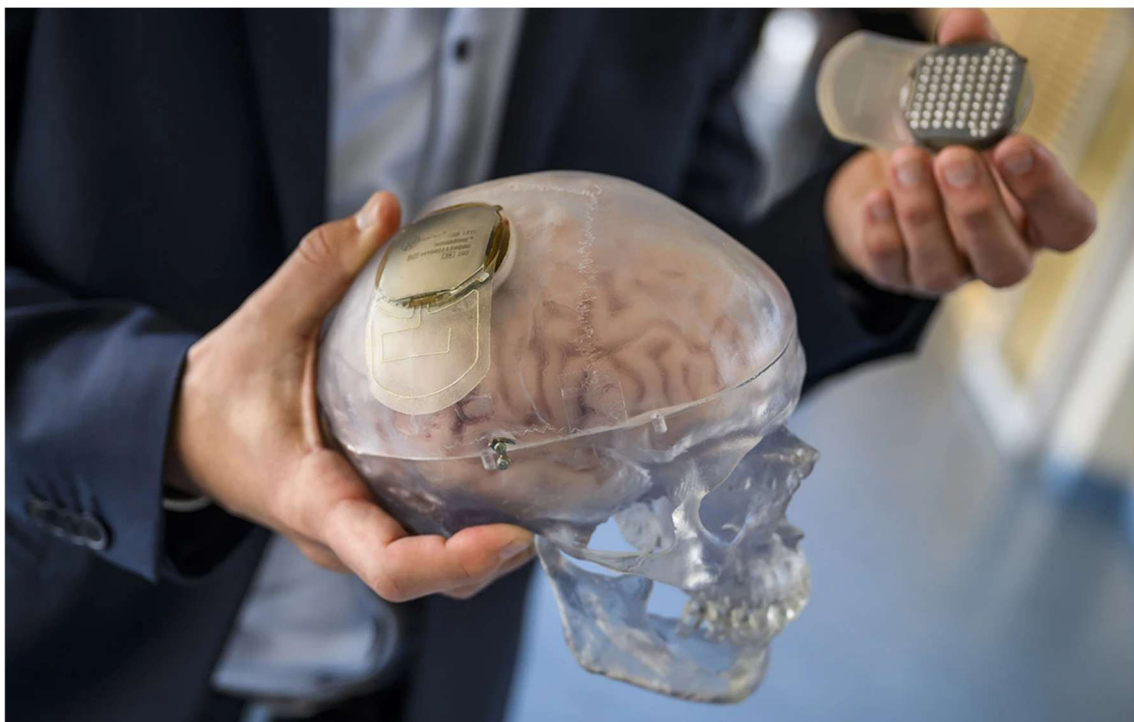
Ya existe legislación para dispositivos cerebro-computadora implantados en regiones como Estados Unidos y la Unión Europea. Sin embargo, los dispositivos de consumo no médicos, como los wearables, están menos regulados. Estos dispositivos plantean inquietudes éticas debido a su potencial de rápida

expansión, afirma Nataliya Kosmyna, neurotecnóloga del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) en Cambridge, quien colaboró en la redacción de las recomendaciones. Cada aplicación plantea inquietudes específicas. Por ejemplo, en entornos educativos, los delegados recomendaron prohibir el uso de la neurotecnología para evaluar el rendimiento de estudiantes o educadores de forma que pueda generar desigualdades.

Otra preocupación sobre los dispositivos no invasivos es que información como el movimiento ocular y el tono de voz podría utilizarse para inferir datos neuronales, como el estado mental o la actividad cerebral de una persona. Una posible aplicación que los delegados quieren regular se refiere al neuromarketing, mediante el cual los procesos neuronales de una persona pueden manipularse para influir en decisiones sobre anuncios comerciales o mensajes políticos. A los expertos les preocupaba que esta actividad pudiera ocurrir sin el debido consentimiento cuando los usuarios no son conscientes de que está ocurriendo, por ejemplo, cuando duermen.

Los dispositivos neuronales comerciales ya plantean riesgos para la seguridad y los datos, especialmente para la privacidad mental, afirma Marcello Ienca, especialista en ética de la Universidad Técnica de Múnich (Alemania) y participante en la reunión. «Los datos sobre el cerebro y la mente deberían tratarse con mayor protección para evitar la divulgación no autorizada de información mental», afirma.

Una forma de proteger la privacidad mental es mediante el consentimiento del usuario. Las recomendaciones de la UNESCO establecen que estos consentimientos deben ser "previos, libres e informados" e incluir la opción de retirarse del uso de una tecnología en cualquier momento. Sin embargo, el consentimiento informado no es infalible, argumenta Vikram Bhargava, especialista en ética tecnológica de la Universidad George Washington en Washington D. C. "Esos datos neuronales no solo proporcionan información sobre ti, sino que también pueden proporcionar información sobre otras personas que comparten propiedades neuronales similares", afirma. Otros discrepan. "Las similitudes en la forma de pensar de las personas se relacionan más con el lugar y la forma de vida que con el funcionamiento de sus cerebros", afirma Maldonado. Aun así, "tener un estándar global al que los países se comprometan es muy importante", afirma Nita Farahany, jurista y especialista en ética de la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte. Pero la tendencia hacia la desregulación en Estados Unidos en áreas como la inteligencia artificial sugiere que los instrumentos legales podrían no ser la solución. En cambio, los países deberían incentivar a los desarrolladores a diseñar funciones que ofrezcan mayor protección a los usuarios, afirma Farahany.





Kristel Tjandra. *Nature* 642, 280-281 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01679-8>.

La igualdad de género en las publicaciones científicas

En marzo del año pasado, *Nature* publicó un análisis preliminar del número de hombres y mujeres que enviaron manuscritos a la revista durante un período de cinco meses. Los resultados, como escriben en un editorial en aquel momento, fueron una lectura esclarecedora (véase *Nature* 627, 7-8; 2024). Entre los autores de correspondencia —quienes asumen la responsabilidad de un manuscrito durante el proceso de publicación— solo el 17% de quienes revelaron su género se identificaron como mujeres. *Nature* se comprometió a reflexionar sobre este y otros hallazgos, mientras continuaba recopilando datos. También se comprometió a redoblar los esfuerzos para diversificar el grupo de autores de correspondencia y revisores; sobre esto último, presentaron algunos resultados iniciales hace dos semanas.

Los analistas de datos de Springer Nature, la editorial de *Nature*, han continuado el seguimiento del género de los autores de correspondencia de *Nature* y de un grupo más amplio de revistas de *Nature Portfolio*, y esta semana presentan sus últimos hallazgos (véase [go.Nature.com/3sm3d42](https://go.nature.com/3sm3d42)). En total, el equipo analizó 215 000 manuscritos enviados entre enero de 2023 y julio de 2024. El análisis incluye datos de diversas etapas del proceso de publicación de un manuscrito: el momento del envío, la revisión por pares y la aceptación del artículo para su publicación.

En el caso de *Nature*, las mujeres representan alrededor del 16% de los autores de correspondencia que envían manuscritos, un porcentaje ligeramente inferior al resultado preliminar y que se mantiene sin cambios desde 2018. Las mujeres representan alrededor del 18% de los autores de correspondencia que envían artículos a *Nature Communications* y a las revistas de investigación de la marca *Nature*. En el caso de las revistas *Communications* (esta serie no incluye *Nature Communications*), la cifra es del 22%.

Los datos muestran que las revistas más selectivas del portafolio de *Nature* también son las que presentan una menor proporción de envíos de mujeres como autoras de correspondencia. Sin embargo, existen variaciones notables entre revistas, dependiendo de la disciplina. Por ejemplo, en revistas de psicología y ciencias de la vida, las mujeres representan, respectivamente, el 33% y el 23% de los autores correspondientes que envían manuscritos que describen investigaciones originales. En cambio, en

informática, esta proporción es del 13% y en química y física, apenas supera el 10%. Las tasas comparativamente altas de mujeres en ciencias de la salud y de la vida, y las bajas en ciencias físicas e ingeniería, también se reflejan en datos de otras editoriales, como Elsevier (véase go.Nature.com/4kfev9e), y corresponden a diferentes niveles de representación femenina en estos campos.

Los estudios señalan varias razones por las que menos mujeres que hombres envían sus trabajos. Por ejemplo, es posible que colegas con más experiencia las desaconsejen (C. Ni et al. Preimpresión en bioRxiv <https://doi.org/ppvp; 2023>). La evidencia también sugiere que las contribuciones de las mujeres a la investigación suelen estar infravaloradas o devaluadas en comparación con las de los hombres, lo que genera disparidades en el reconocimiento de la autoría (C. Ni et al. Sci. Adv. 8, eabe4639; 2021).

Los editores de contenido encargado en el portafolio de *Nature* solicitan activamente la colaboración de mujeres. Esto está teniendo un impacto positivo: los artículos de revisión tuvieron una proporción notablemente mayor de autoras correspondientes que los manuscritos de investigación original. De igual manera, se está ampliando el grupo de revisores mediante una iniciativa que anima a los investigadores con más experiencia a actuar como mentores de sus colegas en sus inicios de carrera, lo que está aumentando la participación femenina en la revisión por pares. Los artículos con mujeres como autoras correspondientes tienen una tasa ligeramente mayor de aceptación para su publicación cuando son revisados por un panel mixto que por uno compuesto exclusivamente por hombres. Cabe destacar que el análisis no encontró evidencia de un sesgo negativo hacia las mujeres en los procesos editoriales y de revisión por pares.

Es importante mencionar que no se dispone de datos de género para una quinta parte de los artículos presentados durante el período del análisis. Esto se debe a que la mayoría de estos artículos fueron enviados por administradores de investigación, a quienes no se les solicitó que revelaran su género. Además, en el resto de los manuscritos, alrededor del 10% de los autores correspondientes prefirieron no revelar su género.

En definitiva, la distribución por género de los autores correspondientes es una medida imperfecta, ya que no representa necesariamente la lista completa de autores de un artículo. Mejorar la diversidad de todos los autores de manuscritos debe ser, en última instancia, el objetivo.

Editorial. Nature 642, 7 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01614-x>

Las mujeres van detrás en matemáticas

Un análisis de casi tres millones de niños capta cuándo surge la "brecha de género en matemáticas" y podría ayudar a centrar los esfuerzos para evitar que las niñas se retrasen.

En todo el mundo, los adolescentes varones superan a las niñas en las pruebas de matemáticas, y los hombres tienen más probabilidades de seguir carreras afines, a pesar de que los bebés varones no muestran un sentido superior de los números ni de la lógica. Ahora, un estudio exhaustivo con escolares en Francia señala que esta "brecha de género en matemáticas" aparece durante el primer año de escuela. Este hallazgo podría ayudar a centrar los esfuerzos para evitar que las niñas se retrasen.

Niños y niñas obtienen puntuaciones similares en matemáticas al inicio de la escuela, pero los niños superan a las niñas después de tan solo cuatro meses. Una brecha más drástica en el rendimiento matemático surge después de 12 meses de escuela, según el análisis, publicado el 11 de junio en *Nature*.

“Este artículo sugiere que las desigualdades de género en el rendimiento matemático de los niños no son innatas ni inevitables”, afirma la psicóloga Jillian Lauer, de la Universidad de Cambridge (Reino Unido). “Si queremos evitar que las niñas se queden atrás, debemos centrarnos en sus primeras experiencias escolares”.

Los autores del estudio ofrecen diversas sugerencias para lograrlo, como brindar apoyo a los niños para reducir la ansiedad relacionada con las matemáticas; que el profesorado fomente la participación de las niñas con la misma frecuencia que la de los niños en clase; y fomentar la curiosidad y la resolución de problemas fuera del aula.

“Desde el punto de vista ético, no podemos hacer nada al ver estos resultados”, afirma la autora del estudio y neurocientífica Pauline Martinot, de la Comisión Francesa de Energías Alternativas y Energía Atómica en París.

Este último estudio es más exhaustivo que los anteriores, que hallaron una brecha de género similar en el primer año de escolaridad. Abarca cuatro cohortes: todos los niños que comenzaron su primer año escolar en Francia en 2018, 2019, 2020 o 2021. Esto equivale a casi tres millones de niños de cinco,

seis y siete años. Confirma el hallazgo en todo el país: la brecha se manifestó en todas las cohortes, grupos socioeconómicos, regiones de Francia y tipos de escuela.

Esta "sorprendente" universalidad sugiere que las políticas destinadas a reducir la brecha deben dirigirse a todos, afirma el economista Andrew Simon, de la Universidad de Virginia en Charlottesville. "La política no puede limitarse a un grupo específico si realmente se quiere solucionar el problema".

El estudio utiliza el poder del big data para demostrar que es el inicio de la educación formal, no la edad, lo que desencadena la brecha. En Francia, los niños comienzan la escuela en septiembre del año calendario en que cumplen seis años. Los investigadores comparan a niños que nacieron con pocos días de diferencia, pero que cursan cursos escolares diferentes. La brecha de género está presente en los niños y niñas nacidos en diciembre que comienzan su segundo año escolar, informan los investigadores, pero no en sus compañeros nacidos días después, en enero, que acaban de empezar la escuela.

La ausencia de diferencias promedio en el rendimiento de niños y niñas al comienzo del primer año sugiere que las causas residen en el entorno que experimentan los niños una vez que comienzan la escuela, más que en diferencias innatas en intereses o habilidades, afirman los investigadores. "Podría haber algún factor biológico que no hayamos podido vincular claramente con las matemáticas o el razonamiento espacial", afirma Lauer. "Pero este estudio sugiere que sus experiencias con el mundo son más importantes que cualquier otra cosa".

Desde bebés y niños muy pequeños, las niñas y los niños muestran una comprensión muy similar de los números y la lógica. "Todos compartimos este conocimiento básico común de las matemáticas", afirma Martinot.

Una posible causa es que profesores y padres transmiten el estereotipo de que los niños son mejores que las niñas en matemáticas, o que el éxito de los niños se debe al talento y el de las niñas al esfuerzo, lo que socava la confianza de las niñas, escriben los autores en el artículo.

La clasificación de ciertas actividades como "matemáticas" al inicio de la escuela (con horarios y libros separados dedicados a ellas) podría incitar a las niñas a aplicar estos estereotipos a sí mismas, según el estudio. Las niñas también tienden a mostrar más ansiedad por las matemáticas que los niños, lo que podría reducir su capacidad para obtener buenos resultados en las pruebas cronometradas.

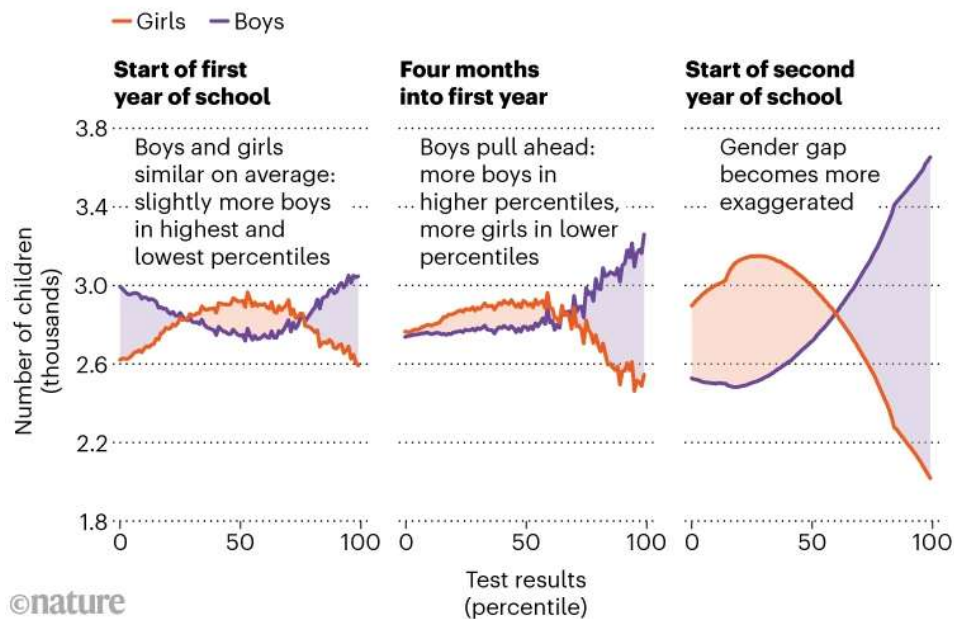
También podría ser necesario ampliar la definición de lo que se considera ser bueno en matemáticas, para que las niñas puedan tener éxito en sus propios términos, afirma la investigadora en educación Meghna Nag Chowdhuri del *University College* de Londres.

Responder una pregunta rápidamente puede ser un logro en las clases de matemáticas de niños pequeños, por ejemplo, pero encontrar una forma innovadora de resolver un problema también podría ser un indicador de habilidad.



WATCH THE MATHEMATICS GENDER GAP EMERGE

The school environment triggers a gender gap in mathematics. Test results from all children in France who started school in 2018 reveal the trend.



Celeste Biever. *Nature*, 11 June 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01831-4>

Martinot, P. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09126-4> (2025).

Un modelo abierto de IA podría ayudar a los expertos médicos a interpretar radiografías de tórax

La radiografía de tórax es la principal herramienta de imagen utilizada para diagnosticar enfermedades pulmonares debido a su accesibilidad, precio asequible y eficiencia. Como modalidad de primera línea en la práctica clínica, se utiliza ampliamente para evaluar afecciones respiratorias graves como las complicaciones de la COVID-19, la neumonía, la tuberculosis y el cáncer de pulmón. Su naturaleza no invasiva, la rápida adquisición de imágenes y los bajos niveles de radiación la convierten en una herramienta diagnóstica indispensable. Sin embargo, la proyección de múltiples estructuras anatómicas en una sola imagen presenta desafíos para una interpretación precisa. En un artículo publicado en *Nature*, Ma et al. presentan un modelo de inteligencia artificial (IA) diseñado para abordar los desafíos clave de la interpretación de radiografías de tórax.

Los modelos de IA para aplicaciones clínicas deben ser robustos, adaptables y capaces de generalizarse en diferentes contextos. Los avances en aprendizaje automático de la última década han tenido como objetivo mejorar el análisis de radiografías de tórax, en particular mediante enfoques de aprendizaje profundo que destacan en la generación de imágenes, la extracción y segmentación de características y la adaptación a diferentes distribuciones de datos. Además, los modelos básicos, entrenados con grandes cantidades de datos sin etiquetar y diseñados para diversas tareas en redes neuronales artificiales a gran escala, están transformando la IA de imágenes médicas. A diferencia de los modelos convencionales que se centran en aplicaciones específicas, estos sistemas versátiles requieren un entrenamiento adicional mínimo al cambiar a una nueva tarea, lo que permite una amplia adaptabilidad. Al integrar diversos tipos de datos, como imágenes radiográficas, notas clínicas y resultados de laboratorio, los modelos básicos ofrecen un enfoque integral para el diagnóstico médico.

Ma y sus colegas describen un modelo básico para la interpretación de radiografías de tórax llamado Ark⁺, disponible abiertamente para que otros investigadores lo utilicen y adapten. Ark⁺ se entrenó inicialmente (preentrenado) con anotaciones de imágenes de rayos X realizadas por médicos

expertos. El modelo está diseñado para integrar y refinar iterativamente estas diversas anotaciones de expertos en numerosos conjuntos de datos mediante un enfoque de "acumulación cíclica de conocimiento", lo que resulta en un mejor rendimiento diagnóstico para enfermedades torácicas, incluyendo afecciones comunes y raras, en comparación con los modelos de IA médica existentes.

En general, los modelos de IA para la lectura de radiografías de tórax son altamente precisos en entornos controlados. Sin embargo, su rendimiento suele disminuir en escenarios clínicos reales, donde las variaciones en las poblaciones de pacientes y las afecciones médicas emergentes presentan desafíos sustanciales. Estas desventajas implican que los modelos suelen aprender de conjuntos de datos limitados anotados con un conjunto definido de etiquetas, lo que restringe su adaptabilidad y aumenta el riesgo de errores de diagnóstico en situaciones clínicas. Ark⁺ supera estas limitaciones actualizando constantemente su conocimiento; este refinamiento continuo ayuda al modelo a aprender de una población diversa de pacientes, lo que aumenta la fiabilidad de sus predicciones y reduce la necesidad de un etiquetado manual exhaustivo.

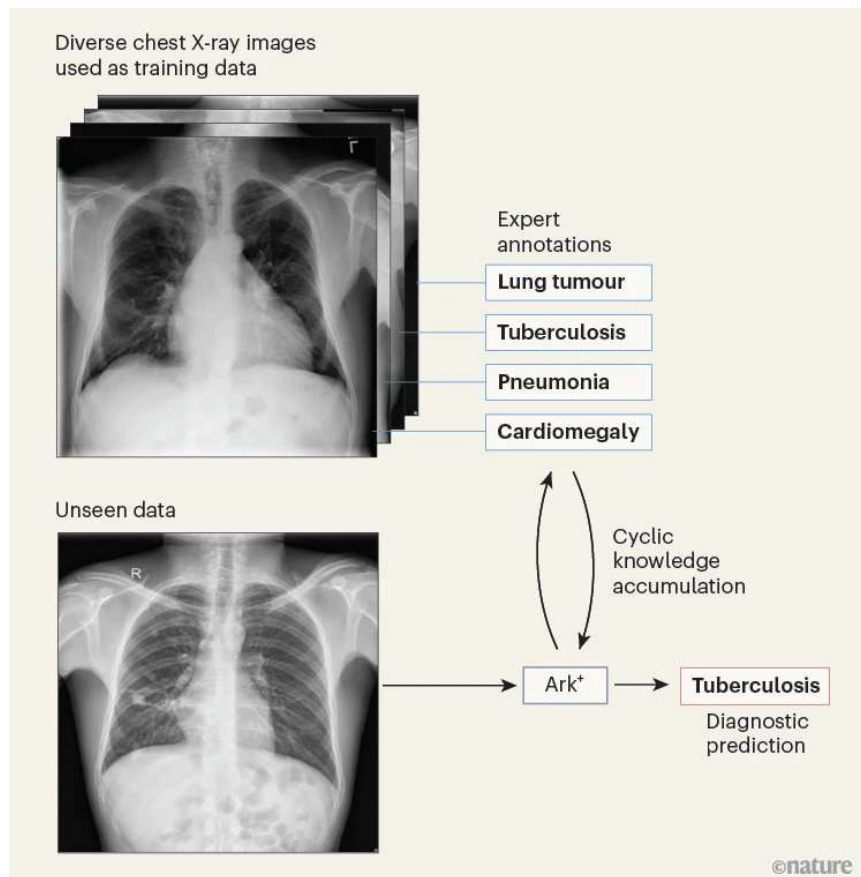
Para evaluar el rendimiento de Ark⁺ de forma justa, se realizaron evaluaciones internas y externas en diez conjuntos de datos en ocho escenarios de diagnóstico. Las evaluaciones internas probaron Ark⁺ con datos similares a los utilizados en su preentrenamiento, demostrando su eficacia en entornos habituales. Las evaluaciones externas evaluaron Ark⁺ con conjuntos de datos no vistos de diversas instituciones con diferentes protocolos para la adquisición de imágenes de rayos X, midiendo la aplicabilidad del modelo en el mundo real más allá de su entorno de entrenamiento.

Una fortaleza clave de Ark⁺ es su amplio alcance diagnóstico, lo que significa que puede detectar e interpretar una gama más amplia de afecciones clínicas que otros modelos. Esta capacidad podría facilitar la toma de decisiones clínicas y reducir el riesgo de sobrediagnóstico: el diagnóstico de una afección que no habría causado daño si no se hubiera diagnosticado.

Se dice que las radiografías de tórax presentan un problema de "cola larga": la mayoría de los diagnósticos corresponden a trastornos comunes, y las anomalías raras no se detectan con frecuencia, lo que resulta en una distribución de datos diagnósticos con una "cola larga". Una ventaja de Ark⁺ es que puede gestionar distribuciones de enfermedades de cola larga y sesgos de datos (como los relacionados con el sexo), lo que debería mejorar la fiabilidad en diversas poblaciones de pacientes. También puede diagnosticar enfermedades raras con datos limitados y adaptarse a nuevos entornos de diagnóstico (como diferentes protocolos de adquisición de imágenes) sin necesidad de reentrenamiento. Esta característica es esencial en la práctica clínica real, donde los casos atípicos y las enfermedades emergentes, como la COVID-19, requieren una interpretación precisa. Además, Ark⁺ puede integrar múltiples conjuntos de datos descentralizados sin necesidad de transferir los datos sin procesar de cada fuente, un enfoque conocido como aprendizaje federado. Dado que este método evita compartir información confidencial, el modelo fomenta un proceso de desarrollo de IA seguro y ético que preserva la privacidad del paciente.

Más allá de los avances técnicos, Ark⁺ representa un compromiso con la ciencia abierta y la colaboración. Dado que el código y los modelos preentrenados están disponibles públicamente, investigadores y profesionales clínicos pueden adaptar y refinar el modelo para diversos entornos sanitarios. Esta apertura respalda las filosofías de mejora continua, accesibilidad y adaptabilidad global.

El desarrollo de Ark⁺ refleja una visión más amplia de la IA en medicina: intercambio de conocimientos y colaboración federada para crear soluciones sanitarias equitativas. A medida que evolucionen los modelos basados en IA, la investigación futura se centrará en mejorar el razonamiento multimodal a partir de diferentes tipos de datos, integrando la visión y el lenguaje, y mejorando la adaptación a dominios específicos. Se espera que estos avances, incluidos los iniciados por Ark⁺, transformen los flujos de trabajo de las imágenes médicas, permitiendo la detección temprana de enfermedades, la planificación personalizada del tratamiento y la toma de decisiones clínicas asistida por IA.



Namkug Kim. *Nature*, 11 June 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01525-x>

Ma, D., Pang, J., Gotway, M. B. & Liang, J. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09079-8> (2025).

Hacia la inteligencia artificial diagnóstica conversacional

En el corazón de la medicina se encuentra el diálogo médico-paciente, donde una anamnesis eficaz permite un diagnóstico y tratamiento eficaces, y una confianza duradera. Los sistemas de inteligencia artificial (IA) capaces de dialogar sobre diagnóstico podrían aumentar la accesibilidad y la calidad de la atención. Sin embargo, aproximarse a la experiencia de los profesionales clínicos es un desafío importante. **Tao Tu, Mike Schaeckermann, Anil Palepu, Khaled Saab, Jan Freyberg, Ryutaro Tanno, Amy Wang, Brenna Li, Mohamed Amin, Yong Cheng, Elahe Vedadi, Nenad Tomasev y colegas** presentan *AMIE (Articulate Medical Intelligence Explorer)*, un sistema de IA basado en un modelo de lenguaje extenso (LLM) optimizado para el diálogo diagnóstico. AMIE utiliza un entorno simulado basado en autojuegos con retroalimentación automatizada para escalar el aprendizaje en diferentes enfermedades, especialidades y contextos. Diseñaron un marco para evaluar ejes de desempeño clínicamente significativos, como la anamnesis, la precisión diagnóstica, la gestión, las habilidades comunicativas y la empatía. Compararon el desempeño de AMIE con el de médicos de atención primaria en un estudio cruzado, aleatorizado y doble ciego de consultas basadas en texto con pacientes-actores validados, similar a la exploración clínica estructurada objetiva. El estudio incluyó 159 casos de profesionales de Canadá, Reino Unido e India, 20 médicos de atención primaria comparados con AMIE, y evaluaciones realizadas por médicos especialistas y pacientes-actores. AMIE demostró una mayor precisión diagnóstica y un rendimiento superior en 30 de los 32 ejes, según los médicos especialistas, y en 25 de los 26 ejes, según los pacientes-actores. Esta investigación presenta varias limitaciones y debe interpretarse con cautela. Los médicos utilizaron chat de texto sincrónico, que permite interacciones a gran escala entre LLM y pacientes, pero esto no es habitual en la práctica clínica. Si bien se requiere más investigación antes de que AMIE pueda aplicarse a entornos reales, los resultados representan un hito en el desarrollo de la IA diagnóstica conversacional.

Tu, T., Schaeckermann, M., Palepu, A. et al. *Towards conversational diagnostic artificial intelligence. Nature* 642, 442–450 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08866-7>

Diseño rápido de modelos vasculares a escala de órganos para biofabricación

Mientras que pequeños grupos de células pueden extraer nutrientes y oxígeno de su entorno, los tejidos más grandes necesitan disponer de un sistema vascular que garantice un transporte y una disponibilidad suficientes. Esta limitación supone un reto en la ingeniería de tejidos sintéticos debido a la complejidad del diseño y la posterior fabricación de un sistema vascular. **Sexton et al.** desarrollaron una plataforma de diseño basada en modelos para diseñar rápidamente árboles vasculares para la generación de miméticos de órganos o tejidos. El modelo incluye propiedades hemodinámicas como patrones de flujo y presión en el contexto de puntos de ramificación y árboles jerárquicos, lo que permite la fabricación de formas de complejidad arbitraria. Los autores demuestran la perfusión de redes vasculares tridimensionales bioimpresas en un biorreactor que muestran una mejor viabilidad celular.

Nuestra capacidad para producir órganos biofabricados a escala humana se ve limitada por una vascularización y una perfusión inadecuadas. Para geometrías de complejidad arbitraria, diseñar e imprimir vasculatura capaz de una perfusión adecuada supone un obstáculo importante. Zachary A. Sexton y colegas presentan una plataforma de diseño basada en modelos que demuestra la generación rápida de modelos vasculares sintéticos junto con simulaciones de dinámica de fluidos computacional de multifidelidad y bioimpresión tridimensional. Los avances algorítmicos clave aceleran la generación vascular 230 veces y permiten su aplicación a formas de complejidad arbitraria. Demuestran que es posible generar modelos de redes vasculares a escala de órgano y utilizarlos para vascularizar computacionalmente más de 200 modelos de ingeniería y anatómicos. La perfusión vascular sintética mejora la viabilidad celular en estructuras de tejido vivo fabricadas. Esta plataforma permite la generación rápida y escalable de modelos vasculares y el análisis de física de fluidos para tejidos biofabricados, necesarios para la futura ampliación y producción.

Zachary A. Sexton et al. Rapid model-guided design of organ-scale synthetic vasculature for biomanufacturing. Science, 12 Jun 2025, Vol 388, Issue 6752, pp. 1198-1204.

¿Pueden las adaptaciones de las plantas silvestres ayudar a los cultivos a tolerar el calor?

El cambio climático está provocando el calentamiento global y cambios pronunciados en los regímenes de precipitaciones, lo que supone un desafío evolutivo sustancial para la vida en la Tierra. Las plantas son particularmente sensibles al clima, ya que no pueden reubicarse para mitigar su impacto. Para afrontar los extremos ambientales históricos, las plantas han desarrollado diversas estrategias, desde cambios fisiológicos que aumentan la eficiencia del uso del agua hasta el cambio de la época de floración para evitar periodos de sequía. Todos estos cambios afectan la energía disponible para el crecimiento, y comprender estas compensaciones es particularmente importante en el mejoramiento de cultivos, donde el objetivo de maximizar el rendimiento debe equilibrarse con la necesidad de sobrevivir al estrés durante el crecimiento. Dado que algunos modelos predicen reducciones en el rendimiento de los cultivos del 7 al 23% como resultado del cambio climático, compensar estos efectos requerirá soluciones innovadoras. La diversidad de estrategias adaptativas encontradas en las especies de plantas silvestres podría proporcionar algunas de las respuestas.

La biotecnología y la genómica han producido una amplia gama de métodos para mejorar el rendimiento de los cultivos y las características de tolerancia al estrés, desde la selección genómica que complementa las prácticas tradicionales de mejoramiento hasta la mutagénesis y el uso de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) para identificar variantes causales que produzcan características deseables. Con la llegada de la tecnología de edición genómica CRISPR-Cas9, ahora es posible editar variantes genéticas específicas en líneas de mejoramiento genético, lo que permite cambios que podrían ser extremadamente lentos o incluso imposibles de lograr con el mejoramiento genético convencional. Las técnicas de edición genómica se han implementado experimentalmente en una amplia gama de especies de cultivos, a menudo inactivando o eliminando genes diana para obtener aumentos o disminuciones en los rasgos de tolerancia al estrés. Sin embargo, las mejoras en la tolerancia al estrés pueden tener efectos secundarios negativos en otros rasgos, por lo que los resultados agronómicamente útiles pueden requerir la edición de numerosos *loci*, en consonancia con

la naturaleza altamente poligénica de rasgos como la tolerancia al estrés térmico. Si solo se centran en una especie agrícola objetivo, estos enfoques se limitan a utilizar el conjunto de variación genética existente en estas especies y el espacio adicional accesible mediante mutagénesis o inactivación genética. Desde hace tiempo se reconoce que los parientes silvestres de los cultivos proporcionan una fuente adicional de diversidad genética; sin embargo, esto todavía representa un conjunto relativamente pequeño en comparación con la amplia gama de estrategias adaptativas y la variación de rasgos presente en miles de especies silvestres de plantas. El estudio de la diversidad de formas en que las plantas silvestres se adaptan a climas extremos está permitiendo el descubrimiento de vías, genes y variantes que existen más allá del reducido grupo de especies agrícolas, lo que proporciona nuevos objetivos para la biotecnología.

Las continuas mejoras en la secuenciación genómica están aumentando sustancialmente el número de especies con genomas secuenciados. El Proyecto BioGenoma de la Tierra coordina el ensamblaje de los genomas de todas las especies complejas conocidas en la Tierra, incluyendo más de 10 000 plantas. Sin embargo, un solo genoma no revela mucho sobre cómo una especie se adapta a su entorno, incluso al compararlo con los genomas de miles de otras especies. Los métodos filogenéticos utilizan comparaciones entre muchas especies para identificar genes con tasas de cambio particularmente rápidas en la secuencia de aminoácidos de las proteínas que codifican. Sin embargo, estos métodos solo son sensibles a la detección del cambio evolutivo que se produce por la acumulación de muchas sustituciones de aminoácidos durante un período prolongado. Por ello, a menudo identifican genes involucrados en una carrera armamentística evolutiva, por ejemplo, los genes involucrados en el sistema inmunitario. Si la adaptación se ha producido mediante cambios en regiones del genoma que no codifican proteínas o sólo mediante unos pocos cambios importantes en los aminoácidos, puede ser difícil o imposible detectarla con métodos filogenéticos.

Para revelar los secretos de cómo una especie prospera en condiciones climáticas extremas, cientos o miles de individuos deben ser muestreados de todo el rango de condiciones ambientales que habita. Esto permite el uso de métodos que buscan firmas de asociación entre la frecuencia de un alelo en una población y el ambiente donde se encuentra la población (p. ej., alelos asociados con la temperatura o la cantidad de precipitación). Estos métodos aplican enfoques similares a los GWAS pero buscan asociaciones con el ambiente habitado por cada planta individual, en lugar del fenotipo. Sin embargo, aunque se han publicado cientos de estudios utilizando tales métodos, no está claro cómo comparar los resultados entre ellos para identificar genes que son particularmente importantes para la tolerancia a estresores ambientales como el calor extremo. En cualquier especie dada, es notoriamente difícil analizar la señal de la selección natural del fondo ruidoso de fluctuaciones aleatorias en la frecuencia de los alelos (deriva genética). Los diferentes métodos que corrigen el efecto de la deriva genética en el espacio (estructura poblacional) pueden producir resultados notablemente diferentes: algunos son más efectivos para reducir los falsos positivos, a costa de pasar por alto algunas señales verdaderas, mientras que otros priorizan lo contrario. Por lo tanto, la comparación de los conjuntos de genes presuntamente adaptativos identificados por diferentes estudios se complica debido a la heterogeneidad de estos métodos de análisis.

Un enfoque prometedor consiste en combinar muchos conjuntos de datos de una sola especie y analizar genes con fuertes indicios de adaptación en muchas especies que evolucionan independientemente (adaptación repetida). Esto también evita el complejo problema de corregir la estructura poblacional, ya que la deriva genética es un proceso aleatorio que es poco probable que genere asociaciones aleatorias en múltiples especies. Un estudio reciente de 25 especies de plantas distantes encontró muchos genes con indicios de adaptación repetida a la variación espacial de la temperatura y la precipitación, incluyendo genes candidatos bien conocidos como el *LOCUS DE FLORACIÓN T* (FT), que afecta la respuesta a los cambios estacionales en la duración del día en la especie modelo *Arabidopsis thaliana*. Curiosamente, se sabe poco sobre algunos de los genes con las señales más fuertes de adaptación repetida, como AT5G16780 y AT3G03010, que mostraron una fuerte asociación con variables de precipitación en 13 de 25 especies. Ningún gen mostró participación en todas las especies, y la mayoría de los 108 candidatos presentaron características fuertes en solo entre 4 y 8 especies (FT solo mostró una fuerte asociación con la precipitación, y en tan solo 3 especies). Presumiblemente, las familias de genes con miembros como la proteína 3 relacionada con la ubiquitina (RUB3), que mostró fuertes asociaciones con variables de temperatura o precipitación en 14 de 25 especies, son candidatas principales para aplicaciones biotecnológicas destinadas a mejorar la tolerancia al estrés asociado con los cambios en estas condiciones ambientales.

Sin embargo, al igual que otros métodos de escaneo genómico, este enfoque ofrece pocas posibilidades para identificar los cambios causales de nucleótidos que impulsan la adaptación, ya que muchas variantes neutrales vecinas presentan asociaciones fuertes pero falsas debido a la proximidad cromosómica (ligamiento genético) con la variante seleccionada. Dado que la identificación de variantes causales requiere una manipulación laboriosa y una validación funcional, se pueden utilizar enfoques bioinformáticos para generar una lista de los principales candidatos con mayor probabilidad de tener efectos fenotípicos. Muchas herramientas utilizan la conservación filogenética para identificar cambios de aminoácidos que rara vez se observan en el árbol de la vida, lo que sugiere que es más probable que tengan efectos sustanciales en la supervivencia o la reproducción. Métodos desarrollados recientemente, como AlphaMissense, utilizan inteligencia artificial para modelar el plegamiento de proteínas y predecir el impacto de una sustitución de aminoácidos. Estas herramientas ofrecen formas prometedoras de mejorar la comprensión de la adaptación y refinar la búsqueda de variantes de importancia agronómica antes de la validación funcional.

Si bien encontrar genes implicados en la adaptación repetida puede revelar candidatos prometedores para la biotecnología, estudiar por qué la adaptación no se repite es igualmente importante para comprender cómo responderán las especies al cambio climático. Por ejemplo, mientras que algunos estudios en *A. thaliana silvestre* han encontrado grandes efectos de FT impulsando cambios en el momento de la floración entre poblaciones que habitan diferentes entornos, otros han implicado otros *loci* de gran efecto como FRIGIDA (FRI) y FLOWERING LOCUS C (FLC) y también suelen encontrar muchos alelos de pequeño efecto. Estos resultados sugieren una redundancia considerable en el número de maneras en que una especie puede adaptarse a un estrés dado. El trabajo experimental enfocado puede ayudar a esclarecer cómo tales variantes afectan la tasa de crecimiento y la fecundidad, proporcionando información sobre la naturaleza de las compensaciones que serán críticas para manejar en un contexto agronómico, donde tanto el rendimiento como la resistencia a factores de estrés como el calor extremo son rasgos deseables.

Aunque la adaptación repetida tiene una explicación relativamente clara, la ausencia de una señal repetida puede deberse a diversas razones. Un metaanálisis reciente sobre la repetibilidad de los genes que subyacen a la variación fenotípica tanto en plantas como en animales reveló que las especies estrechamente relacionadas presentan mayor solapamiento que las distantes. Asimismo, los pares de especies que ocupan entornos similares presentan mayores indicadores de adaptación repetida que aquellos que habitan entornos más diferentes, como se observa en los insectos palo. En otros casos, poblaciones de la misma especie que habitan entornos similares pueden presentar fenotipos notablemente diferentes, un fenómeno que se ha estudiado para el escape a la sequía (aceleración del desarrollo para completar un ciclo de vida antes de la sequía) frente a la evasión (reducción de la pérdida de agua) en *A. thaliana*, girasol (*Helianthus anomalus*), flor de mono (*Mimulus guttatus*) y otras. Sin embargo, incluso en especies que desarrollan el mismo rasgo en respuesta al mismo entorno, una alta redundancia en la correlación entre el genotipo, el fenotipo y la adaptación también puede resultar en una adaptación no repetida a nivel genético. La alta redundancia se produce cuando un rasgo es altamente poligénico, con muchos más *loci* que pueden mutar para causar cambios en los valores del rasgo de los que se necesitarían para producir un cambio óptimo en el fenotipo. Por lo tanto, dado que se sabe poco sobre el grado de redundancia en la tolerancia al estrés climático, sigue siendo un área clave para futuros estudios. Actualmente, se están llevando a cabo proyectos de mayor envergadura que exploran la repetibilidad en numerosas especies, con el consorcio de Genómica de la Conservación de California analizando 81 especies de plantas en todo el estado y el grupo de trabajo RepAdapt combinando datos de 164 especies de plantas en todo el mundo. A medida que se acumulen más ejemplos de la genómica comparativa de la adaptación, se aprenderá mucho más sobre los factores fundamentales que determinan cómo la interacción entre la genética y la evolución configura los rasgos de tolerancia al estrés.

¿Cómo se traduce el estudio de la adaptación repetida en conocimiento útil para el mejoramiento genético de los cultivos agrícolas? Sin duda, el mejoramiento convencional y la biotecnología seguirán mejorando el rendimiento de los cultivos y la tolerancia al estrés, pero los conocimientos sobre plantas silvestres ayudarán tanto a identificar nuevos objetivos para la biotecnología como a determinar qué combinación de enfoques probablemente producirá resultados óptimos para un rasgo de interés determinado. El estudio de la diversidad de soluciones adaptativas en especies silvestres puede revelar qué tipos de rasgos son tan poligénicos y redundantes que serán más adecuados para los enfoques de mejoramiento genético convencional o la selección genómica que para la edición

genética dirigida. Para estos rasgos, que presentan una adaptación repetida mínima, la magnitud del efecto de las mutaciones individuales tiende a ser tan pequeña que resulta extremadamente difícil identificar alelos causales, y cualquier edición dirigida requeriría cambios en demasiados *loci* para ser práctica, dados los métodos actuales. Por el contrario, los rasgos que se adaptan mediante cambios repetidos en unos pocos genes clave en muchas especies probablemente impliquen mutaciones de mayor efecto. Aunque estos rasgos también pueden ser poligénicos, serán más susceptibles a los enfoques biotecnológicos dirigidos a estos genes clave, por ejemplo, mediante la adición de genes (transformación), la edición genética de secuencias existentes (mediante CRISPR-Cas9) y la mutagénesis combinada con el cribado. A medida que los métodos de edición genética mejoran y permiten la selección simultánea de muchos *loci*, será cada vez más importante encontrar dianas adecuadas. Comprender la base genética de la adaptación de las plantas al estrés térmico y otros cambios asociados al cambio climático ayudará a mejorar los resultados en la agricultura y la silvicultura, pero no está claro si será suficiente. Dado el ritmo sin precedentes del cambio climático actual, se prevé que las temperaturas extremas se extiendan mucho más allá de los límites históricos, lo que podría llevar a los cultivos más allá de las mejoras en la resistencia al calor que pueden lograrse mediante el mejoramiento y la ingeniería. Por lo tanto, el mejoramiento genético de los cultivos constituye solo una parte de lo que debe ser una estrategia multifacética para la adaptación de la agricultura al cambio climático. El aumento de las tasas de fracaso de los cultivos asociado al cambio climático puede reducir sustancialmente los rendimientos de las variedades de cultivos convencionales cuando se promedian tanto en temporadas de crecimiento favorables como desfavorables. En tales condiciones, los genotipos tolerantes al estrés con rendimientos anuales más bajos pueden alcanzar rendimientos promedio más altos a lo largo de varios años si se incluye el fracaso de los cultivos en el cálculo. Inevitablemente, es necesario comprender la naturaleza de las compensaciones entre el crecimiento y la tolerancia al estrés para encontrar genotipos óptimos, y la diversidad del mundo natural ofrece una verdadera biblioteca de soluciones para estudiar.

Sam Yeaman. Can wild plant adaptations help crops tolerate heat? Science, 12 Jun 2025, Vol 388, Issue 6752, pp. 1148-1150.

Protección contra las armas biológicas

La Convención sobre Armas Biológicas cumplió 50 años este año. Desde 1975, el objetivo de este tratado internacional ha sido prohibir el desarrollo, la producción y el almacenamiento de armas biológicas y tóxicas. El compromiso mundial con estos objetivos se refleja en el total de 188 Estados miembros del tratado. Sin embargo, hasta la fecha, los Estados miembros no han logrado establecer barreras sólidas contra el desarrollo ilícito de armas biológicas. Ante los rápidos avances en ciencia y tecnología y el auge de la desinformación sobre armas biológicas, se necesitan urgentemente mejoras en la Convención. Una forma de reforzar el tratado es considerar un mecanismo de inspección que tenga como objetivo desmantelar programas ilícitos en lugar de detectarlos.

La falta de un mecanismo formal de verificación ha sido la mayor debilidad del tratado, permitiendo que signatarios como la Unión Soviética e Irak violaran el acuerdo durante años. A mediados de la década de 1990, los Estados miembros negociaron una propuesta para mejorar su implementación mediante inspecciones *in situ*, pero Estados Unidos la desestimó abruptamente en 2001, argumentando que el cumplimiento del tratado no era verificable debido a la naturaleza de "doble uso" de las biotecnologías y los materiales (aquellos con uso tanto civil como militar). Estados Unidos no reconoció en ese momento que las inspecciones *in situ* podrían ser poderosos instrumentos de implementación de la Convención, ya que se centran en dos importantes vulnerabilidades de los programas encubiertos de armas biológicas: la fragilidad de los bioagentes y el miedo a la detección. Las armas biológicas se diferencian de otros sistemas de armas en que dependen de microorganismos vivos muy sensibles a las condiciones ambientales y de manipulación. Por ello, los agentes biológicos son impredecibles durante todas las etapas de desarrollo y uso como armas. Por lo tanto, perturbar la continuidad y la estabilidad del trabajo necesario para manipular estos frágiles agentes y mantener sus características letales puede retrasar o descarrilar un programa. Varios ejemplos del pasado demuestran el efecto disruptivo de las inspecciones *in situ*. En virtud del Acuerdo Trilateral de 1992 firmado entre Estados Unidos, el Reino Unido y Rusia para abordar las preocupaciones sobre las actividades de armas biológicas soviéticas/rusas, la espera de visitas a las instalaciones llevó a Rusia

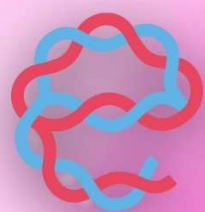
a detener las obras en varias instalaciones de armas biológicas, limpiarlas y destruir parte del equipo. Irak reaccionó de forma similar en 1991, cuando las inspecciones previstas de una Comisión Especial de las Naciones Unidas llevaron al país a eliminar agentes a granel, limpiar las instalaciones y descartar equipo y armas biológicas. El grupo terrorista japonés Aum Shinrikyo hizo lo mismo al temer que la policía descubriera su programa de armas biológicas.

Las interrupciones causadas por las inspecciones no solo tienen efectos temporales. Estas intrusiones también pueden retrasar un programa a largo plazo si ocurren en etapas de desarrollo particularmente sensibles a las interrupciones. Estas incluyen el inicio de un programa, cuando el conocimiento de los equipos científicos aún es incierto, o durante la fase de producción, cuando cambios mínimos en el entorno pueden causar la contaminación de lotes y la destrucción de agentes frágiles. Además, los cambios en los protocolos experimentales suelen realizarse espontáneamente, y la confusión de un traslado repentino causado por una inspección pendiente puede aumentar la probabilidad de pérdida de registros y conocimiento. Los protocolos científicos también pueden funcionar en un lugar pero no en otro debido a cambios en las características de los materiales, como el pH del agua. Las interrupciones repetidas pueden incluso impedir la reanudación del trabajo al añadir tiempo y costo a un programa. En resumen, las inspecciones, o sus expectativas, pueden hacer que los infractores destruyan sus capacidades y ralenticen o impidan futuros desarrollos, dos objetivos clave de la Convención sobre Armas Biológicas.

Quienes se oponen a las inspecciones *in situ* podrían argumentar que estas podrían exponer a las empresas farmacéuticas y biotecnológicas al espionaje industrial. Esto solo es cierto si las inspecciones son intrusivas y tienen como objetivo detectar infracciones. Un mecanismo de inspección que, en cambio, busque prevenir e interrumpir el uso de armas biológicas imponiendo un coste político mediante la amenaza de exposición no conllevaría ese riesgo. En Estados Unidos, los laboratorios de agentes selectivos y las empresas farmacéuticas son inspeccionados rutinariamente por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA), a veces sin previo aviso. Involucrar a diferentes ramas de las industrias biotecnológica y farmacéutica en las discusiones sobre la Convención garantizaría una mayor aceptación de la industria y aprovecharía su experiencia para establecer un mecanismo que sea disruptivo para los programas encubiertos, pero menos para las instalaciones legítimas.

En la última conferencia de revisión del tratado, celebrada en 2022, los Estados miembros de la Convención acordaron encargar a un Grupo de Trabajo la tarea de considerar maneras de impulsar la implementación y la eficacia del tratado, incluyendo un acuerdo jurídicamente vinculante y medidas de cumplimiento y verificación. Es fundamental que las mejoras aborden cómo se podría persuadir a los Estados miembros para que implementen inspecciones disruptivas.

Sonia Ben Ouagrham-Gormley. Safeguarding against biological weapons. Science, 22 May 2025, Vol 388, Issue 6749, p. 797. DOI: [10.1126/science.adz0714](https://doi.org/10.1126/science.adz0714)



eurospes
health



Cerebro

Nuevas tecnologías para que los fármacos puedan atravesar la barrera hematoencefálica

Daiza Gordon vio morir a sus dos hermanos menores en la adolescencia. Padeían el síndrome de Hunter, una enfermedad rara e incurable que afecta principalmente a varones y en la que falta un gen que codifica una enzima importante. La culpa agravó su dolor cuando sus intentos por resucitar a su hermano menor fracasaron. Tenía solo 19 años. Gordon descubrió lo despiadada que puede ser la genética. Sus tres hijos nacieron con esta afección. Cuando sus dos hijos mayores cumplieron dos años, comenzaron a manifestarse los síntomas: engrosamiento de los rasgos faciales, pérdida del lenguaje, la audición y el movimiento, y otros impactos en el desarrollo mental y físico.

Pero ve para sus hijos la esperanza que les fue negada a sus hermanos. Sus hijos participan en un ensayo clínico que prueba una tecnología para transportar al cerebro un sustituto de la enzima faltante, llamada iduronato-2-sulfatasa (IDS). Los primeros resultados indican una mejora en algunos de los síntomas cognitivos y físicos de la afección. Los hijos mayores de Gordon ya no son sordos y han empezado a correr. Están alcanzando hitos de desarrollo que ella nunca se había atrevido a soñar. Su hijo de dos años, que comenzó la terapia cuando tenía solo tres meses, no presenta ninguno de los primeros síntomas.

Las infusiones regulares de IDS de reemplazo han sido el tratamiento estándar durante las últimas dos décadas y protegen órganos importantes como el hígado y los riñones de daños. Pero sin ayuda, esta enzima de gran tamaño no puede atravesar la barrera protectora que separa la sangre de uno de los órganos más importantes: el cerebro.

Para los hijos de Gordon, esa ayuda proviene de un innovador sistema de transporte molecular: una etiqueta química adherida al IDS que lo transporta a través de las células estrechamente unidas que conforman la barrera hematoencefálica. Actualmente se están desarrollando varias lanzaderas de este tipo, que aprovechan los sistemas de transporte naturales del cerebro. Con la capacidad de transportar fármacos biológicos de gran tamaño, como anticuerpos, proteínas y los virus utilizados en terapia génica, estas lanzaderas prometen revolucionar la neurofarmacología. Y esto no solo aplica para enfermedades raras como el síndrome de Hunter, sino también para el cáncer, el Alzheimer y otros trastornos cerebrales comunes.

El campo está en sus inicios, y aún queda mucho por descubrir sobre cómo dirigir moléculas terapéuticas de gran tamaño a los puntos exactos del cerebro donde se necesitan, afirma James Gorman, investigador principal del Programa de Focalización Cerebral del Instituto Wyss de la Universidad de Harvard en Boston, Massachusetts. Sin embargo, el entusiasmo es palpable. "Parece que todas las grandes empresas de este sector tienen un programa para desarrollar lanzaderas cerebrales", afirma.

Flotando en su saco protector en un mar de líquido cefalorraquídeo, el cerebro humano es un órgano muy exigente. Sus importantes necesidades metabólicas y de otro tipo son satisfechas por alrededor de 650 kilómetros de vasos sanguíneos grandes y pequeños, revestidos por una capa de células endoteliales densamente compactadas. Este revestimiento forma la barrera hematoencefálica, que impide el paso de moléculas tóxicas, permitiendo el paso de las que el cerebro necesita. El oxígeno y otras moléculas pequeñas y liposolubles simplemente se difunden a través de ella. Sin embargo, algunas moléculas, como el hierro y la glucosa, requieren transportadores especializados integrados en las células endoteliales.

Los desarrolladores farmacéuticos generalmente han intentado que los fármacos para el cerebro sean lo suficientemente pequeños y liposolubles como para atravesar la barrera hematoencefálica sin obstáculos. Algunos fármacos sintéticos pequeños se aprovechan de los transportadores; por ejemplo, la levodopa, un fármaco contra la enfermedad de Parkinson, se conecta a un transportador que normalmente permite el acceso a un aminoácido.

Pero se requiere un enfoque diferente para los fármacos biológicos de gran tamaño, que ofrecen nuevas maneras de interrumpir los procesos patológicos, como la descomposición de grupos de proteínas, la sustitución de enzimas faltantes y la reparación o sustitución de genes defectuosos. Estos medicamentos no atraviesan fácilmente el sistema inmunitario.

En los últimos cuatro años, la FDA ha aprobado varios anticuerpos dirigidos a las proteínas amiloides que forman las placas cerebrales en la enfermedad de Alzheimer. Son las primeras terapias que abordan la patología subyacente de la enfermedad, pero menos del 0.1% de una dosis intravenosa atraviesa la barrera hematoencefálica. "Con tan pocos anticuerpos que llegan al cerebro, es necesario administrar

dosis altas, lo que supone un desperdicio de material y una probable fuente de efectos secundarios, en ocasiones graves", afirma el neurobiólogo Dag Sehlin de la Universidad de Uppsala (Suecia).

Cómo esta pequeña cantidad de anticuerpos penetra la barrera hematoencefálica había sido un misterio hasta hace aproximadamente un año. Las investigaciones actuales indican que su vía es indirecta, filtrándose al líquido cefalorraquídeo desde los vasos sanguíneos del saco encefálico, donde la barrera es algo menos hermética. Esta ruta dista mucho de ser óptima. Cuando las moléculas pequeñas cruzan la barrera hematoencefálica directamente, fluyen hacia los capilares más diminutos que alimentan las neuronas. Cuando las moléculas grandes entran en el líquido cefalorraquídeo, tienden a permanecer en el exterior de los vasos sanguíneos arteriales que las transportaron, donde también se deposita gran parte del amiloide cerebral. Esto presenta dos problemas. Los anticuerpos no se distribuyen a las partes más profundas del cerebro y pueden atacar el amiloide junto a los vasos sanguíneos, causando inflamación y pequeñas hemorragias que pueden ser mortales.

Los científicos llevan más de 25 años buscando rutas más eficaces y directas hacia el cerebro, afirma Azad Bonni, director de investigación y desarrollo en neurociencia de la farmacéutica Roche en Basilea, Suiza, "pero apenas ahora se está despegando".

El enfoque más avanzado intenta aprovechar el sistema que garantiza el suministro de hierro al cerebro, necesario para muchas enzimas importantes y transportado por la sangre por la proteína transferrina. Esta gran molécula portadora de hierro es transportada a través de la barrera hematoencefálica por los receptores de transferrina de las células endoteliales.

Con suficientes habilidades en ingeniería de proteínas, casi cualquier agente biológico terapéutico podría atravesar la barrera uniéndolo a una construcción molecular que se dirige al receptor de la misma manera que lo hace la transferrina, afirma Bonni. Esta construcción suele incluir una pequeña parte de un anticuerpo diseñado para unirse al receptor. "Se necesitaron muchos años de investigación para descubrir cómo crear una lanzadera cerebral segura", afirma Bonni. Los investigadores debían asegurarse de que no interfiriera con la función normal del receptor de transferrina; que no se atascara dentro de las células endoteliales; y que el agente terapéutico que transportaba siguiera funcionando al alcanzar su objetivo.

Las terapias basadas en lanzaderas cerebrales se encuentran en desarrollo activo para diversas afecciones cerebrales. "Ahora es evidente que podemos lograr que estos fármacos atraviesen la barrera hematoencefálica", afirma Gorman. "La gran dificultad que enfrentamos es cómo llevarlos eficientemente a su destino dentro del cerebro para diferentes enfermedades y con diferentes cargas".

Algunas enfermedades se prestan especialmente bien a las lanzaderas cerebrales. El síndrome de Hunter ha sido uno de los primeros en beneficiarse. Forma parte de una familia de enfermedades genéticas raras conocidas como enfermedades de almacenamiento lisosomal. Los lisosomas son centros subcelulares de procesamiento de desechos que contienen enzimas (incluidas las IDS), que descomponen los productos de desecho de la célula. Las células consideran las proteínas extrañas, como las IDS terapéuticas, como desechos y las dirigen directamente al lisosoma, afirma Gorman, "lo cual es perfecto, ya que es ahí donde debe estar la enzima de reemplazo".

En 2021, una terapia de reemplazo enzimático para el síndrome de Hunter, desarrollada por JCR Pharmaceuticals en Ashiya, Japón, se convirtió en el primer, y hasta la fecha, el único tratamiento basado en el transporte cerebral autorizado en todo el mundo. Aún no está disponible de forma generalizada fuera de Japón. Denali Therapeutics, una empresa de transporte cerebral con sede en San Francisco, California, que lleva a cabo el ensayo en el que participan los hijos de Gordon, ha recibido designaciones de vía rápida por parte de las agencias reguladoras de medicamentos de EE. UU. y Europa para agilizar el proceso de aprobación.

El Alzheimer es otra enfermedad en la que la patología ofrece una ventaja logística a la tecnología de transporte. Las placas amiloides, a las que se dirigen los anticuerpos, se desarrollan en los espacios interneuronales. Por lo tanto, las lanzaderas no tienen que entrar en las células una vez que atraviesan la barrera hematoencefálica. El primer anticuerpo con transporte en pasar a ensayos clínicos fue el trontinemab, desarrollado por Roche, y los resultados provisionales parecen prometedores. En abril, Roche informó que, en un pequeño número de participantes del ensayo, el fármaco eliminó el amiloide tres veces más rápido y con una quinta parte de la dosis que el mismo anticuerpo sin el transporte, y con una incidencia mucho menor de inflamación cerebral. Los primeros ensayos clínicos están en curso.

Los investigadores que trabajan con transportes basados en transferrina están estudiando otras posibles afecciones diana, como las enfermedades de depósito lisosomal, los trastornos neurodegenerativos y también algunos tipos de cáncer para los que los anticuerpos terapéuticos se han convertido en el tratamiento estándar. Por ejemplo, se están creando lanzaderas para transportar el fármaco contra el cáncer de mama herceptina y anticuerpos similares al cerebro para tratar metástasis diminutas a las que no se puede acceder por otros medios. Las mejoras prometen mejorar la eficiencia de estas lanzaderas de primera generación. Modificaciones en su construcción podrían prolongar la permanencia de las moléculas terapéuticas en el cerebro (las lanzaderas actuales que transportan enzimas se agotan en una semana, por lo que las personas con síndrome de Hunter y los hijos de Gordon necesitan infusiones regulares).

Los científicos están evaluando el valor potencial de otros transportadores naturales de la barrera hematoencefálica como transportadores de fármacos. Una de las dianas más investigadas es el CD98hc, que forma parte de un complejo molecular que promueve el transporte de aminoácidos. El CD98hc transfiere su carga a las células mucho más lentamente que el receptor de transferrina, por lo que podría resultar más adecuado para dianas patológicas extracelulares, ya que los fármacos permanecerán allí durante más tiempo, afirma Robert Thorne, neurocientífico de Denali y director de la Sociedad Internacional de Barreras Cerebrales. "Creemos que las propiedades únicas de los diferentes transportadores podrían permitirnos optimizar la administración de cualquier terapia en particular, aunque se necesita más investigación para comprender cómo podría funcionar esto". La gama de terapias potenciales se amplía a medida que se diseñan sistemas de transporte para transportar cargas cada vez más sofisticadas. Los oligonucleótidos, hebras cortas de moléculas de ARN o ADN que pueden modular la expresión génica o proteica, por ejemplo, pueden diseñarse para suprimir la transcripción de proteínas patógenas. Un estudio dirigido por científicos de Denali diseñó una molécula de unión al receptor de transferrina que distribuyó con éxito un oligonucleótido en extensas regiones cerebrales de ratones y macacos, reduciendo la síntesis de una proteína diana.

Para enfoques terapéuticos más complejos, como la edición génica o la terapia génica, se suelen utilizar virus modificados para transportar carga a las células. Sin embargo, también necesitan ayuda para atravesar la barrera hematoencefálica. Ben Deverman, del Instituto Broad de Cambridge, Massachusetts, y sus colegas, han adaptado la cubierta proteica de un tipo de adenovirus para que se adhiera a los receptores de transferrina. Él y sus colegas han demostrado en ratones que este tipo de virus puede transferir un gen funcional (defectuoso en una enfermedad de almacenamiento lisosomal) a las células cerebrales.

"Si funciona, tiene la ventaja de que solo se requeriría un único tratamiento", afirma Deverman. Sin embargo, trasladar este trabajo a la práctica clínica es particularmente difícil, añade.

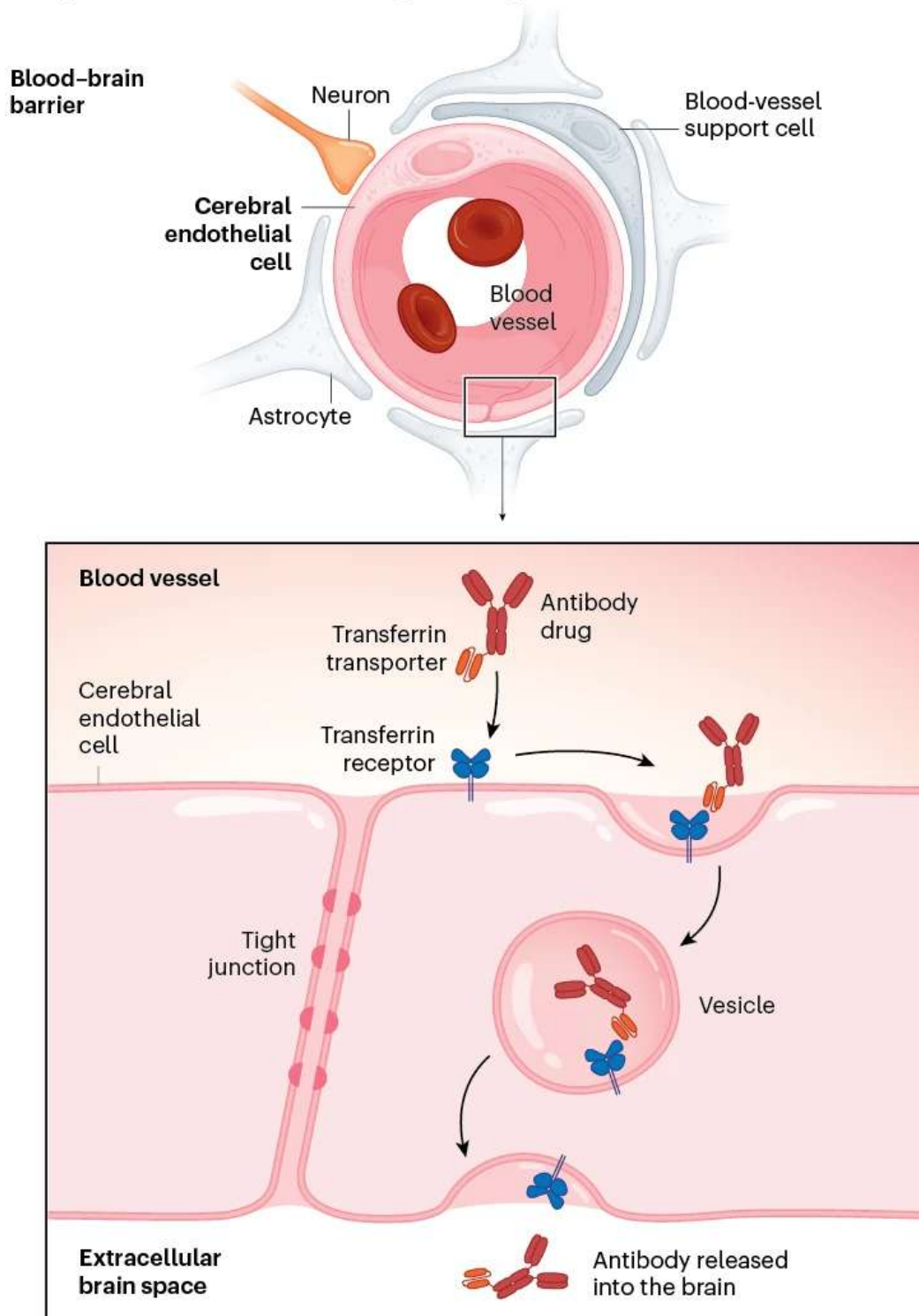
Otros investigadores están explorando los exosomas, pequeñas vesículas que transportan moléculas entre las células. Matthew Wood, biólogo especializado en ARN de la Universidad de Oxford, Reino Unido, y su equipo han añadido anticuerpos contra el receptor de transferrina a la superficie de los exosomas y los están desarrollando para que transporten componentes de sistemas de edición génica como CRISPR-Cas9. "Los exosomas son casi perfectamente adecuados para esto, ya que su capacidad natural es transportar cargas de proteínas y ácidos nucleicos", afirma Wood.

Hace quince años, las grandes compañías farmacéuticas comenzaron a retirarse de la investigación en neurociencia, asustadas por el fracaso de tantos fármacos candidatos en los ensayos clínicos. Pero una mejor comprensión de la biología cerebral y los nuevos métodos para evaluar la eficacia de un fármaco con biomarcadores han aumentado la confianza. La inversión de la industria se ha disparado en los últimos seis años, a menudo en forma de adquisiciones multimillonarias de pequeñas empresas de biotecnología. Entre 2018 y 2023, las tecnologías de transporte contribuyeron a aumentar la cartera de medicamentos que actúan en el cerebro en más de un 30%. Una cuarta parte de estas terapias candidatas son fármacos biológicos, las moléculas que más necesitan la ayuda de las lanzaderas.

Las lanzaderas cerebrales están ampliando la esperanza para muchas enfermedades prevalentes que afectan a la sociedad, así como para enfermedades raras que reciben menos atención.

CROSSING THE DIVIDE

To get large therapeutic molecules such as antibodies into the brain, drug companies have been using 'shuttles' that bind to natural receptors on the endothelial cells that make up the blood–brain barrier. One approach uses a molecule (a transferrin transporter) that binds to the transferrin receptor, which normally transports iron into the brain. When bound, the receptor and drug are enveloped in a vesicle and transported across the cell, releasing the therapeutic molecule into the brain.



©nature

Alison Abbott. *Nature* 641, 1086–1088 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01569-z>.
Khouri, N. et al. *Nature Commun.* 16, 1822 (2025).

La morfogénesis de los astrocitos requiere autorreconocimiento

El autorreconocimiento es un proceso celular fundamental a lo largo de la evolución y constituye la base de la autoevitación neuronal. Las proteínas protocadherinas agrupadas (cPcdh), que comprenden una amplia familia de moléculas de reconocimiento homofílico específicas de isoformas, desempeñan un papel fundamental en la autoevitación neuronal, necesaria para el desarrollo cerebral de los mamíferos. La expresión probabilística de diferentes isoformas de cPcdh confiere identidades únicas a las neuronas y sienta las bases de los procesos neuronales para discriminar entre lo propio y lo ajeno. Se desconoce si este mecanismo de autorreconocimiento también existe en los astrocitos. **John H. Lee, Alina P. Sergeeva, Göran Ahlsén, Seetha Mannepalli, Fabiana Bahna, Kerry M. Goodman, Runzhe Xu, Baljit S. Khakh, Joshua A. Weiner, Lawrence Shapiro, Barry Honig y S. Lawrence Zipursky** reportan que γ C3, una isoforma específica de la familia Pcdh, se encuentra enriquecida en astrocitos humanos y murinos. Mediante manipulación genética, demuestran que γ C3 actúa de forma autónoma para regular la morfogénesis de los astrocitos en la corteza visual murina. Para determinar si las proteínas γ C3 actúan promoviendo el reconocimiento entre procesos del mismo astrocito, generaron pares de proteínas quiméricas γ C3 capaces de unirse de forma heterofílica entre sí, pero incapaces de unirse de forma homofílica. La coexpresión de pares de isoformas de unión heterofílica complementarias en el mismo astrocito γ C3-nulo restauró la morfología normal. En cambio, las proteínas quiméricas γ C3 expresadas individualmente en astrocitos mutantes sin γ C3 no lo hicieron. Estos datos establecen que el autorreconocimiento mediado por γ C3 contribuye al desarrollo de los astrocitos en el cerebro de los mamíferos.

Lee, J.H., Sergeeva, A.P., Ahlsén, G. et al. *Astrocyte morphogenesis requires self-recognition*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09013-y>

La señalización de GPCR regula la respuesta de los astrocitos a los neurotransmisores y el control de la actividad neuronal

Se ha demostrado que los astrocitos modulan la actividad neuronal y la disfunción en la comunicación entre neuronas y astrocitos causa alteraciones en muchos procesos cognitivos. Sin embargo, los mecanismos fundamentales por los cuales los astrocitos podrían integrarse en los circuitos neuronales han permanecido en gran parte inciertos. Tres estudios independientes investigaron los mecanismos y los actores moleculares involucrados en la comunicación astrocito-neurona utilizando múltiples modelos *in vivo* e *in vitro*. **Guttenplan et al.** utilizaron larvas de mosca de la fruta y cultivos de astrocitos de mamíferos para demostrar que la exposición a tiramina, homólogo de la noradrenalina (NE), permite que los astrocitos respondan repentinamente de forma potente a una gama de neurotransmisores a los que normalmente no responden. En el pez cebra, Chen et al. descubrieron que la NE modula el comportamiento larvario a través de la activación del receptor de NE en los astrocitos, la secreción astrocítica de ATP, el metabolismo extracelular de ATP en adenosina y la activación de los receptores neuronales de adenosina. Finalmente, Lefton et al. demostraron que, en ratones, la NE modula la función sináptica a través de una vía de señalización que involucra a los receptores adrenérgicos astrocíticos. Estos tres estudios apuntan a un modelo de la función de las redes neuronales en el que la señalización neuronal y la función de la red pueden ser reguladas mediante cálculos en astrocitos.

Cómo los astrocitos regulan los circuitos neuronales es una cuestión fundamental en neurobiología. Específicamente, cómo responden los astrocitos a diferentes neurotransmisores *in vivo* y cómo afectan a la modulación del circuito posterior son preguntas que aún no se han dilucidado por completo. Kevin A. Guttenplan y colegas informan de un mecanismo en *Drosophila* mediante el cual la señalización adrenérgica acoplada a la proteína G en los astrocitos puede controlar, o "regular", su capacidad para responder a otros neurotransmisores. Además, demostraron que la manipulación de esta vía regula potencialmente la actividad del circuito neuronal y el comportamiento animal. Este mecanismo de regulación se conserva en astrocitos primarios de mamíferos en cultivo, lo que sugiere que podría ser una característica antigua de la función del circuito astrocítico. Este trabajo establece un mecanismo mediante el cual los astrocitos responden dinámicamente y modulan la actividad neuronal en diferentes regiones cerebrales y en diferentes estados de comportamiento.

Kevin A. Guttenplan et al. *GPCR signaling gates astrocyte responsiveness to neurotransmitters and control of neuronal activity*. *Science*, 15 May 2025, Vol 388, Issue 6748, pp. 763-768.

DOI: [10.1126/science.adq5729](https://doi.org/10.1126/science.adq5729)

La noradrenalina modifica el estado conductual a través de la señalización purinérgica astrogliar

Tanto las neuronas como la glía se comunican a través de neuromoduladores difusibles; sin embargo, no está claro cómo las interacciones neurogliales en dichas redes neuromoduladoras influyen en el cálculo y el comportamiento del circuito. Durante las transiciones conductuales inducidas por futilidad en las larvas de pez cebra, el neuromodulador noradrenalina (NE) impulsa la excitación rápida y la inhibición retardada del comportamiento y la actividad del circuito. **Alex B. Chen et al** descubrieron que la señalización purinérgica astrogliar implementa el componente inhibitorio de este motivo. En las larvas de pez cebra, la NE desencadena la liberación astrogliar de trifosfato de adenosina (ATP), la conversión extracelular de ATP en adenosina y la supresión conductual mediante la activación de los receptores neuronales de adenosina del rombencéfalo. Estos resultados sugieren un papel computacional y conductual para un eje de señalización purinérgica astrogliar conservado evolutivamente en las transiciones conductuales y de estados cerebrales mediadas por NE y posicionan a la astrogliar como efectores importantes en la señalización neuromoduladora.

Alex B. Chen et al. Norepinephrine changes behavioral state through astroglial purinergic signaling. Science, 15 May 2025, Vol 388, Issue 6748, pp. 769-775. DOI: [10.1126/science.adq5233](https://doi.org/10.1126/science.adq5233)

Señales de noradrenalina a través de los astrocitos para modular las sinapsis

La noradrenalina (NE) derivada del locus ceruleus (LC) impulsa las adaptaciones de la red y del comportamiento a las características ambientales mediante la reconfiguración de la conectividad funcional del circuito, pero los mecanismos subyacentes a nivel sináptico son difíciles de determinar. **Katheryn B. Lefton et al** demostraron que la remodelación de la función sináptica por parte de la NE es completamente independiente de su unión a los receptores neuronales. En cambio, los receptores adrenérgicos astrocíticos y la dinámica del calcio regulan completamente el efecto de la NE en las sinapsis. Además, observaron que la supresión de la fuerza sináptica por parte de la NE se debe a un control de la eficacia presináptica mediado por el adenosín 5'-trifosfato (ATP) y el receptor de adenosina A1. Estos hallazgos sugieren que los astrocitos son un componente esencial de los sistemas neuromoduladores y el efector del circuito a través del cual la NE produce adaptaciones de la red y del comportamiento.

Katheryn B. Lefton et al. Norepinephrine signals through astrocytes to modulate synapses. Science, 15 May 2025, Vol 388, Issue 6748, pp. 776-783. DOI: [10.1126/science.adq5480](https://doi.org/10.1126/science.adq5480)

Las neuronas preópticas EP3R constituyen un interruptor bidireccional para la fiebre y el letargo

Muchas especies utilizan una disminución temporal de la temperatura corporal y la tasa metabólica (letárgico) como estrategia para sobrevivir a la escasez de alimento en un ambiente frío. El letargo es causado por neuronas preópticas que expresan diversos péptidos y receptores, pero no se ha encontrado un único marcador genético para esta población. **Natalia L. S. Machado, Nicole Lynch, Luis H. A. Costa, David Melville, Hakan Kucukdereli y colegas** muestran que la expresión del receptor de prostaglandina EP3 (EP3R) define una población única de neuronas del núcleo preóptico medio (MnPO) necesarias tanto para el letargo como para la fiebre inducida por lipopolisacáridos. Las neuronas MnPO-EP3R producen respuestas febriles persistentes cuando se inhiben y respuestas hipotérmicas prolongadas cuando se activan quimiogénica u optogénicamente, incluso durante breves periodos. El mecanismo de estas respuestas prolongadas parece implicar aumentos en los niveles intracelulares de AMPc y calcio, que pueden persistir durante varios minutos e incluso horas tras la finalización de un estímulo. Estas propiedades confieren a la población de neuronas MnPO-EP3R la capacidad de actuar como un interruptor bidireccional para las respuestas hipotérmicas e hipertérmicas necesarias para la supervivencia.

Machado, N.L.S., Lynch, N., Costa, L.H.A. et al. Preoptic EP3R neurons constitute a two-way switch for fever and torpor. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09056-1>

Las señales dinámicas de salida de los ganglios basales autorizan y suprimen los movimientos de las extremidades anteriores

Los ganglios basales son fundamentales para el control motor y su disfunción se relaciona con déficits motores. Investigaciones influyentes sobre el sistema oculomotor de los primates postularon que el movimiento generalmente depende de pausas transitorias de la activación tónica de las neuronas inhibitorias de salida de los ganglios basales, que liberan los centros motores del tronco encefálico. Sin embargo, los aumentos notables en la activación de las neuronas de salida de los ganglios basales observados durante otras tareas motoras ponen en duda los mecanismos propuestos de regulación del movimiento a través de los circuitos de los ganglios basales. **Antonio Falasconi, Harsh Kanodia y Silvia Arber** demuestran que las neuronas de salida de los ganglios basales en la pars reticulata de la sustancia negra (SNr) del ratón representan movimientos complejos de las extremidades anteriores con cambios altamente granulares y dinámicos en la actividad de impulsos, lo que equilibra la ejecución de tareas a nivel poblacional. Las neuronas SNr individuales presentan pausas y aumentos de la activación específicos del movimiento, cada uno de los cuales ocurre en sintonía con movimientos precisos y diferentes de las extremidades anteriores. Combinando la optogenética y registros simultáneos de la salida de los ganglios basales y las neuronas postsinápticas del tronco encefálico, revelan el papel funcional de estos cambios dinámicos en la tasa de activación en la liberación y supresión del movimiento a través de objetivos posteriores. En conjunto, estos resultados demuestran la existencia y función de representaciones de movimiento altamente específicas y temporalmente precisas en los circuitos de salida de los ganglios basales. Proponen un modelo en el que las neuronas de salida de los ganglios basales se activan dinámicamente para proporcionar señales granulares y bidireccionales específicas del movimiento para la liberación y supresión de programas motores a los circuitos posteriores.

Los movimientos de las extremidades anteriores permiten a los vertebrados realizar una serie de acciones esenciales para la vida, como guiar sus manos para alcanzar objetivos y obtener alimento. Son altamente complejos, implican la coordinación de numerosos músculos y pueden concatenarse en configuraciones flexibles según las necesidades. Su generación requiere patrones precisos de actividad neuronal que se despliegan en diferentes regiones cerebrales. Los ganglios basales desempeñan un papel fundamental en este proceso, integrando las entradas de la corteza, el tálamo y las neuronas dopaminérgicas y enviando señales de salida al tronco encefálico y al tálamo. Tanto en primates como en roedores, las lesiones o perturbaciones focales en los ganglios basales degradan el control de las extremidades anteriores y los trastornos neurológicos de los circuitos de los ganglios basales, como la enfermedad de Parkinson o la corea, pueden afectar o activar anormalmente el movimiento de las extremidades anteriores. A pesar de esta evidencia funcional, aún no se ha esclarecido cómo la actividad neuronal dentro de los ganglios basales contribuye al control de las extremidades anteriores.

El SNr es el principal núcleo de salida de los ganglios basales de roedores y está compuesto por subpoblaciones de neuronas inhibitorias, cada una de las cuales inerva centros motores específicos en el tronco encefálico y subdivisiones del tálamo. Las neuronas SNr se activan a altas frecuencias basales que, según el modelo teórico, mantienen a los objetivos posteriores bajo inhibición constante, con breves disminuciones en la frecuencia de activación (es decir, pausas) que permiten la ejecución del movimiento mediante la liberación transitoria de la inhibición tónica. Este modelo se basa principalmente en trabajos sobre el sistema oculomotor de primates, que estudian la ejecución de movimientos oculares horizontales con grados de libertad limitados. Sin embargo, el registro de neuronas SNr durante hurgarse la nariz y lamerse la nariz reveló no solo disminuciones de disparo, sino también modulación bidireccional con aumentos, y los registros de neuronas de salida de los ganglios basales durante tareas más complejas de las extremidades anteriores o cambios posturales revelaron la prevalencia de aumentos de la tasa de disparo en relación con el movimiento, lo que en conjunto pone en duda la aplicabilidad general del modelo de desinhibición de la selección de acciones. Específicamente, no ha quedado claro si las disminuciones y los aumentos en la tasa de picos son propiedades de la mayoría de las neuronas SNr y el grado en que estos cambios en la tasa de disparo están relacionados con movimientos de grano fino. De hecho, los modelos funcionales de los circuitos de los ganglios basales

postulan que, a medida que se selecciona un movimiento, se suprimen otros programas motores competitivos. Sin embargo, no está claro cómo se podría implementar un sistema de selección-supresión de este tipo a nivel neuronal a través de la salida de los ganglios basales.

Los circuitos cerebrales que regulan el movimiento de las extremidades anteriores fuera de los ganglios basales incluyen la corteza, el tálamo y el tronco encefálico. En roedores, una región del tronco encefálico caudal, denominada bulbo raquídeo rostral lateral (MRlat), contiene poblaciones neuronales con diferentes patrones de proyección descendente y funciones de control de las extremidades anteriores. Recibe información cortical altamente organizada anatómicamente y funcionalmente, así como proyecciones de la parte caudal y lateral del SNr. Desde hace tiempo se ha planteado la hipótesis de que este dominio del SNr contribuye al control de las extremidades anteriores debido a las entradas recibidas de las áreas del cuerpo estriado de las extremidades anteriores. Sin embargo, la dinámica de su actividad neuronal y su contribución al movimiento de las extremidades anteriores han permanecido inexploradas.

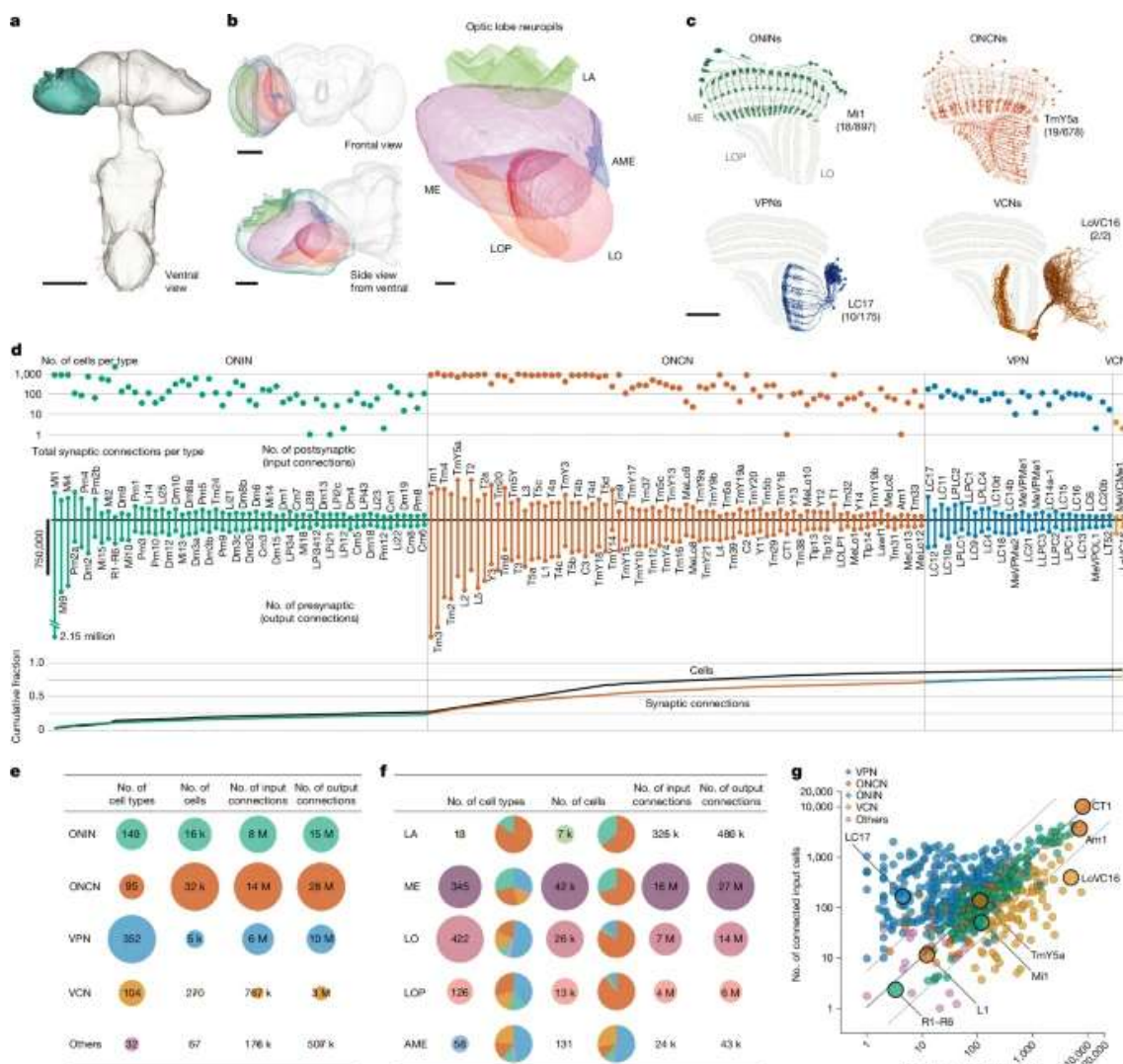
En este trabajo, los autores identifican correlatos neuronales del control de las extremidades anteriores en el SNr, utilizando el MRlat como punto de entrada anatómico. Mediante registros electrofisiológicos y manipulaciones optogenéticas, revelan cómo la activación sincronizada de las neuronas SNr disminuye y aumenta con precisión su actividad, lo que contribuye a la especificación del movimiento de las extremidades anteriores mediante la desinhibición y la supresión de los objetivos posteriores, respectivamente, alineándose con los movimientos ejecutados con un alto nivel de granularidad. Estos hallazgos demuestran que las neuronas de salida individuales de los ganglios basales configuran dinámicamente la ejecución del programa motor, desinhibiendo las neuronas posteriores para la producción de un movimiento y suprimiéndolas al generarse otros movimientos específicos, utilizando así una codificación bidireccional y de grano fino de los movimientos individuales.

Falasconi, A., Kanodia, H. & Arber, S. *Dynamic basal ganglia output signals license and suppress forelimb movements. Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09066-z>

Inventario neuronal basado en el conectoma de un sistema visual completo

La visión proporciona a los animales información detallada sobre su entorno y transmite diversas características como el color, la forma y el movimiento en la escena visual. El cálculo de estas características espaciales paralelas requiere una red neuronal extensa y diversa. En consecuencia, desde las moscas hasta los humanos, las regiones visuales del cerebro constituyen la mitad de su volumen. Estas regiones visuales suelen presentar marcadas relaciones estructura-función, con neuronas organizadas a lo largo de mapas espaciales y con formas que se relacionan directamente con su papel en el procesamiento visual. Más de un siglo de estudios anatómicos han catalogado en detalle los tipos celulares en los sistemas visuales de las moscas, y experimentos conductuales y fisiológicos paralelos han examinado sus capacidades visuales. Para desentrañar la diversidad de un sistema visual complejo, es esencial un mapeo cuidadoso de la arquitectura neuronal, adaptado a herramientas para la exploración específica de este circuito. **Aljoscha Nern, Frank Loesche, Shin-ya Takemura, Laura E. Burnett, Marisa Dreher, Eyal Gruntman, Judith Hoeller, Gary B. Huang y colegas** presentan un conectoma del lóbulo óptico derecho de un macho de *Drosophila melanogaster*, adquirido mediante fresado de haz de iones enfocado y microscopía electrónica de barrido. Establecen un inventario completo de las neuronas visuales y desarrollan un marco computacional para cuantificar su anatomía. En conjunto, estos datos sientan las bases para interpretar cómo se relacionan las formas de las neuronas visuales con la visión espacial. Al integrar este análisis con información de conectividad, identidad de neurotransmisores y selección experta, clasifican las aproximadamente 53 000 neuronas en 732 tipos. Estos tipos se describen sistemáticamente y aproximadamente la mitad tienen un nuevo nombre. Finalmente, comparten una extensa colección de líneas GAL4 divididas que coinciden con el catálogo de tipos de neuronas. Este completo conjunto de herramientas y datos abre nuevas posibilidades para las investigaciones sistemáticas de la visión en *Drosophila* y sienta las bases para una comprensión más profunda del procesamiento sensorial.

Una gran cantidad de comportamientos visuales de alto rendimiento y herramientas genéticas para la identificación de tipos celulares específicos han hecho de la *Drosophila* una célula muy adecuada para el estudio de la implementación de circuitos neuronales para la computación visual. La comprensión anatómica del sistema visual de la *Drosophila* ha sido revolucionada por la conectómica, que implica la reconstrucción de las formas neuronales y las conexiones sinápticas a partir de datos de microscopía electrónica (ME). La vía movimiento-visión ofrece un ejemplo impresionante. Tras años de estudios conductuales y fisiológicos, las reconstrucciones ME detalladas de una pequeña parte del sistema visual de la *Drosophila* transformaron el campo al proponer varias hipótesis comprobables sobre el mecanismo de selectividad direccional en neuronas T4 y T5. Los análisis del conectoma revelaron que estas células reciben entradas sinápticas asimétricas de distintas poblaciones neuronales en diferentes posiciones a lo largo de sus dendritas asimétricas. Esta información estructural y la identidad de los tipos celulares implicados dieron inicio a una década de experimentos para evaluar estas propuestas mecanicistas. Este desarrollo ilustra que la comprensión crucial de la función proviene de la descripción de las formas y conexiones neuronales. Un conectoma completo del sistema visual aportará este nivel de análisis y un diseño experimental incisivo a todas las áreas del procesamiento visual.



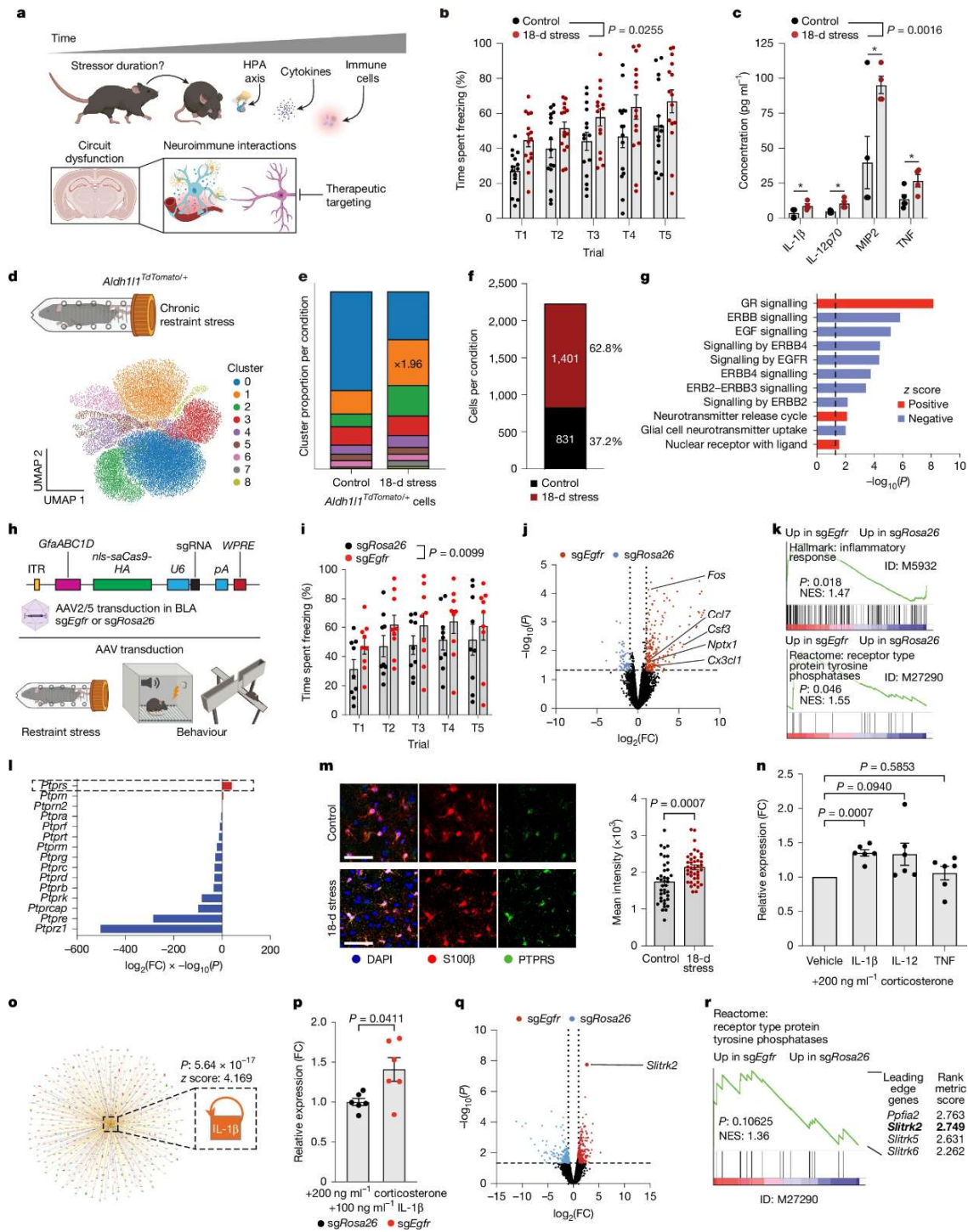
Nern, A., Loesche, F., Takemura, Sy. et al. Connectome-driven neural inventory of a complete visual system. *Nature* 641, 1225–1237 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08746-0>

Control psicodélico de las interacciones neuroinmunes que gobiernan el miedo

Las interacciones neuroinmunes (señales transmitidas entre las células inmunitarias y las cerebrales) regulan muchos aspectos de la fisiología tisular, incluyendo las respuestas al estrés psicológico, que puede predisponer a las personas a desarrollar enfermedades neuropsiquiátricas. Sin embargo, las interacciones entre las células hematopoyéticas y las células residentes en el cerebro que influyen en comportamientos complejos son poco conocidas. **Elizabeth N. Chung, Jinsu Lee, Carolina M. Polonio, Joshua Choi, Camilo Faust Akl, Michael Kilian, Wiebke M. Weiß, Georgia Gunner y colegas** utilizaron una combinación de análisis genómicos y conductuales para demostrar que los astrocitos de la amígdala limitan la conducta de miedo inducida por estrés a través del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Mecanísticamente, la expresión del EGFR en los astrocitos de la amígdala inhibe una cascada de transducción de señales proinflamatoria inducida por estrés que facilita la comunicación neuronal-glial y la conducta de miedo inducida por estrés a través del receptor nuclear huérfano NR2F2 en las neuronas de la amígdala. A su vez, la disminución de la señalización del EGFR y la conducta de miedo se asocian con el reclutamiento de monocitos meníngeos durante el estrés crónico. Este conjunto de interacciones neuroinmunes se puede abordar terapéuticamente mediante la administración de compuestos psicodélicos, que revirtieron la acumulación de monocitos en las meninges cerebrales junto con la conducta de miedo. Junto con la validación en muestras clínicas, estos datos sugieren que los psicodélicos pueden utilizarse para abordar las interacciones neuroinmunes relevantes para los trastornos neuropsiquiátricos y, potencialmente, otras enfermedades inflamatorias.

La comunicación neuroinmune facilita la adaptación de los tejidos a los cambios ambientales. De hecho, el sistema inmunitario se comunica bidireccionalmente con el cerebro durante el estrés psicológico. Las señales de las células inmunitarias al cerebro pueden influir en el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas como el trastorno depresivo mayor (TDM). Por lo tanto, si bien las inmunoterapias dirigidas a las señales periféricas inducidas por el estrés psicológico pueden ser un área terapéutica viable en trastornos neuropsiquiátricos como el TDM, aún quedan por definir muchas relaciones entre los cambios conductuales y los mecanismos inmunorreguladores cerebrales.

Para investigar los vínculos entre la comunicación cerebro-inmune en los trastornos neuropsiquiátricos, podemos establecer paralelismos con otras enfermedades cerebrales en las que las células gliales residentes en los tejidos cerebrales, como los astrocitos, han emergido como actores clave en la inmunorregulación del sistema nervioso central (SNC). Los astrocitos también desempeñan un papel directo en la regulación de las respuestas al estrés psicológico e influyen en las conductas afectivas relacionadas con los trastornos neuropsiquiátricos, como la compulsión, el miedo y la impotencia. Por lo tanto, definir los mecanismos inmunorreguladores de los astrocitos en el estrés crónico puede proporcionar un vínculo entre la inflamación y la conducta afectiva y potencialmente ofrecer nuevas vías terapéuticas para el tratamiento del TDM.



Cómo el cerebro separa las imágenes reales de las imaginadas

Las imágenes reales e imaginarias se procesan mediante los mismos sistemas cerebrales; sin embargo, la mayoría de las personas pueden distinguirlas. Los neurocientíficos han identificado dos regiones cerebrales que separan las imágenes imaginadas de la realidad, descritas en un estudio publicado en *Neuron* el 5 de junio.

“Ser capaz de separar el mundo interior de la realidad real es muy útil para el funcionamiento normal de la vida diaria”, afirma la coautora **Nadine Dijkstra**, neurocientífica cognitiva del *University College* de Londres. “Esto es algo que falla en la psicosis y la esquizofrenia”, añade.

Dijkstra y sus colegas desarrollaron un método para explorar el límite de la capacidad de las personas para distinguir imágenes reales e imaginarias. Esto consistió en mostrar a voluntarios franjas blancas y negras de transparencia variable sobre un fondo similar a la estática de la televisión. En algunos ensayos, los investigadores pidieron a los participantes que imaginaran las rayas mientras observaban la imagen y que informaran si realmente las veían y, de ser así, qué tan vívidas eran. Cuando los participantes pensaban que las rayas eran más vívidas, era más probable que las reportaran como reales, independientemente de si realmente existían.

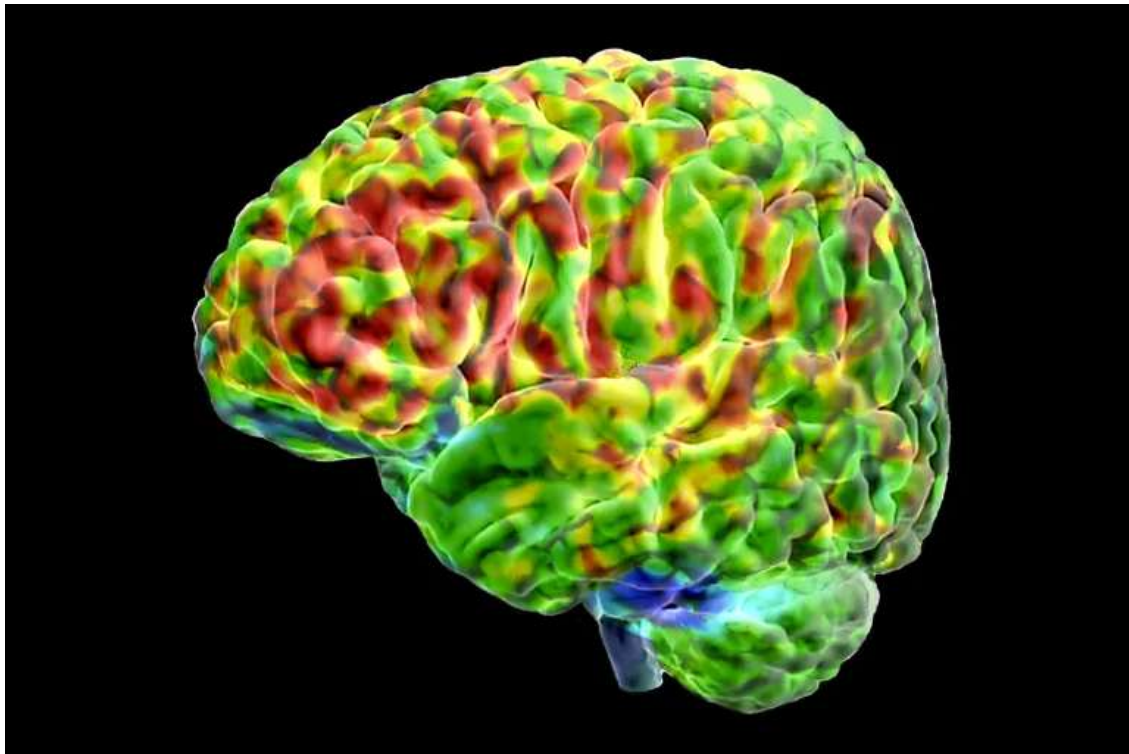
Los investigadores intentan medir y luego modelar un concepto importante, aunque abstracto, —la interacción entre imaginación y visión— que hasta ahora ha sido una cuestión filosófica, afirma Thomas Naselaris, neurocientífico de la Universidad de Minnesota Twin Cities.

Para correlacionar las observaciones de los participantes con la actividad cerebral, los investigadores tomaron imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf) de los participantes mientras visualizaban las imágenes con y sin rayas. Las imágenes de IRMf, que se basan en el seguimiento de los cambios en el flujo sanguíneo como indicador de la actividad cerebral, mostraron que la actividad en una región llamada giro fusiforme tenía una alta correlación con la intensidad reportada de las rayas. Los neurocientíficos ya sabían que la circunvolución fusiforme procesa información visual de alto nivel, pero se desconocía su papel para distinguir las imágenes imaginadas de la realidad. Esto sugiere que la circunvolución fusiforme resume la totalidad del estímulo imaginado y real, afirma Dijkstra. “La circunvolución fusiforme rastrea esta ‘señal de realidad’, esta señal de viveza que predice los juicios de realidad [si los participantes juzgaron la imagen como real]”, añade.

La ínsula anterior, otra región central para el procesamiento y la gestión de la información, mostró actividad solo cuando el participante juzgó las rayas como reales. Dijkstra señala que se necesitan más estudios para confirmar el grado de participación de la ínsula anterior en la separación de las imágenes imaginadas de la realidad.

Naselaris afirma que el estudio constituye un primer paso importante para desentrañar la percepción y la imaginación, pero señala que los estudios basados en la información proporcionada por personas deben tener en cuenta otros procesos cognitivos: por ejemplo, si la atención de un participante se desvía al ver las rayas durante el experimento, podría informar incorrectamente que la imagen no era real.

Tanto Dijkstra como Naselaris desean observar la actividad cerebral en ambas regiones con imágenes más complejas, como rostros y escenas, ya que esto proporcionaría más información sobre cómo funciona este proceso en el procesamiento visual del mundo real, en particular en personas que experimentan alucinaciones visuales.



Rita Aksenfeld. *Nature*, 4 June 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01752-2>

Dijkstra, N., von Rein, T., Kok, P. y Fleming, S. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2025.05.015> (2025).

Cálculo vectorial para la computación neuronal en el cerebelo

Durante la última década, la teoría del espacio nulo se ha convertido en uno de los principales marcos para el análisis de registros neuronales. Sin embargo, ha faltado una forma directa de comprobar esta idea en el cerebro. **Fakharian et al.** investigaron la codificación poblacional en el cerebelo del tití. Las células de Purkinje exhibieron patrones de actividad de espículas simples evocadas por sacadas, que se activaron con mayor eficacia a lo largo de un vector potente. A pesar de esta especificidad de ajuste, la mayoría de las células de Purkinje emitieron espículas simples durante todas las sacadas. La comparación de la actividad de las espigas simples reveló que las células de Purkinje individuales se anulaban mutuamente en el vector no potente, en comparación con el vector potente. Esto concuerda con los principios de la teoría de la computación en el espacio nulo. Las entradas de las fibras musgosas que interactúan a través de las interneuronas permitieron a las poblaciones de células de Purkinje predecir aspectos cinemáticos clave de las acciones dirigidas a un objetivo.

La teoría del espacio nulo predice que las neuronas generan espigas no solo para producir comportamiento, sino también para prevenir el efecto indeseable de otras neuronas sobre el mismo. Mohammad Amin Fakharian y colegas demostraron que esta anulación competitiva es esencial para comprender la computación en el cerebelo. En titíes, identificaron un vector para cada célula de Purkinje (célula P) a lo largo del cual sus espigas desplazaban los ojos. Dos espigas en dos células P diferentes produjeron la superposición de sus vectores. En la actividad poblacional resultante, las espigas se anulaban si sus contribuciones eran perpendiculares al movimiento previsto. Las fibras musgosas proporcionaron una copia de las órdenes motoras y del objetivo del movimiento. Las interneuronas de la capa molecular transformaron estas entradas de modo que la población de células P predijo cuándo el movimiento había alcanzado el objetivo y debía detenerse.

Mohammad Amin Fakharian et al. *A vector calculus for neural computation in the cerebellum. Science*, 22 May 2025, Vol 388, Issue 6749, pp. 869-875. DOI: [10.1126/science.adu6331](https://doi.org/10.1126/science.adu6331)

Oscilaciones theta neocorticales e hipocampales rastrean la integración audiovisual y la reproducción de la memoria del habla

"¿Me estás hablando a mí?". Si alguna vez viste la obra maestra "Taxi Driver", dirigida por Martin Scorsese, seguramente recuerdas el monólogo en el que Travis Bickle ensaya una confrontación imaginaria frente a un espejo. Al recordar esta escena, se recopilan innumerables características del habla a través de los sentidos visual y auditivo, con una suave sensación de memoria unificada. **Emmanuel Biau, Danying Wang, Hyojin Park, Ole Jensen y Simon Hanslmayr** investigaron cómo la sincronía de grano fino entre características visuales y auditivas coincidentes impacta las oscilaciones cerebrales durante la formación de memorias de habla multisensoriales. Desarrollaron una tarea de memoria que presentaba a los participantes clips cortos de película sincrónicos o asincrónicos enfocados en el rostro de hablantes en entrevistas reales, todo mientras se sometían a una grabación de magnetoencefalografía. En la condición sincrónica, la alineación natural entre los inicios visuales y auditivos se mantuvo intacta. En la condición asincrónica, los inicios auditivos se retrasaron para presentar movimientos labiales y sonidos del habla en antifase específicamente con respecto a la oscilación theta que los sincronizaba en la película original. Los resultados mostraron primero que las oscilaciones theta en el neocórtex y el hipocampo fueron moduladas por el nivel de sincronía entre los movimientos labiales y las sílabas durante la percepción del habla audiovisual. Segundo, la asincronía theta entre los movimientos labiales y la envoltura auditiva durante la percepción del habla audiovisual redujo la precisión del restablecimiento posterior de la oscilación theta durante la evocación de la memoria. Las oscilaciones theta neuronales desempeñan un papel fundamental tanto en la integración audiovisual como en la reproducción del habla en la memoria.

Este estudio pone a prueba la hipótesis de plasticidad modulada por fase, proponiendo que la sincronía precisa entre los movimientos labiales y los sonidos del habla dentro de las oscilaciones theta determina la formación de memorias multisensoriales del habla. Se supone que la sincronía theta aumenta la probabilidad de que las dos entradas, visual y auditiva, lleguen a la misma fase theta en el hipocampo y se asocien en la memoria. La asincronía audiovisual influyó en las oscilaciones theta neocorticales e hipocampales durante la codificación de películas. Además, la desincronización de los movimientos labiales y los sonidos del habla con respecto a la oscilación theta dominante en las películas interrumpió la posterior restitución de theta durante la evocación de la memoria. Estos hallazgos demuestran el papel crucial de las oscilaciones theta neuronales en la integración del habla audiovisual y la reproducción de la memoria, ofreciendo información sobre cómo memorizamos experiencias multisensoriales.

El papel de la sincronía audiovisual en la percepción se ha investigado ampliamente. Una definición de "sincronía" es que dos eventos son sincrónicos si ocurren simultáneamente, mientras que la asincronía significa que no ocurren simultáneamente. Estudios previos demostraron que la sincronía entre las entradas visuales y auditivas en ritmos theta durante la codificación predijo asociaciones audiovisuales exitosas en la memoria. En el cerebro, ritmos theta similares se originan a partir de conjuntos neuronales durante la percepción y se cree que coordinan la activación neuronal en las regiones de la memoria. En el lóbulo medial-temporal, el hipocampo recibe entradas de múltiples neocórtices sensoriales, y se cree que las oscilaciones theta regulan dos mecanismos fundamentales de plasticidad sináptica que sustentan las asociaciones multisensoriales en la memoria episódica: En esencia, la fase theta en la que las entradas sensoriales del neocórtex alcanzan las oscilaciones theta en curso en el hipocampo determinará la potenciación a largo plazo (PLP) o la depresión (LTD). Además, la relativa coincidencia de picos que ocurre dentro de intervalos de tiempo cortos a través de múltiples entradas conduce a LTP/LTD a través de la plasticidad dependiente del tiempo de pico. Con base en esto y aplicando la misma definición de sincronía que la anterior, los autores plantearon la hipótesis de que el papel de la sincronía audiovisual sobre los ritmos theta [4–8 Hz] se extiende también a las memorias del habla. En primer lugar, los inicios regulares de sílabas imponen ritmos comparables en el habla continua que oscila a una tasa theta preferida. Estudios previos de EEG mostraron que la corteza auditiva primaria rastrea y sincroniza con la fase theta de la envoltura del habla durante la percepción. En segundo lugar, los movimientos labiales del hablante visual llevan información silábica equivalente a una tasa theta y se alinean con las fluctuaciones del sonido en el

habla multisensorial. En consecuencia, las aperturas labiales y los aumentos de la amplitud de la envolvente ocurren naturalmente de forma simultánea en la condición sincrónica, pero no en la condición asincrónica. Como era de esperar, la coherencia entre la fase de los movimientos labiales y la envolvente auditiva durante el habla audiovisual espontánea es máxima a ~ 6 Hz, lo que corresponde a la frecuencia silábica theta. De igual forma, la corteza visual rastrea y sincroniza las oscilaciones theta transmitidas por los labios del hablante durante la percepción del habla. Por lo tanto, los oyentes procesan simultáneamente dos flujos de información que se sincronizan con las oscilaciones theta durante la percepción del habla audiovisual. Dentro de este marco de "plasticidad modulada por fase", asumimos que, si las dos entradas visuales y auditivas llegan al mismo tiempo al hipocampo, entonces sus probabilidades de estar asociadas son mayores porque caerán en la misma fase theta, lo cual favorece la formación de la memoria, lo cual no ocurre en el habla asincrónica. La asincronía específica de la información audiovisual de alineación de frecuencia theta en las películas debería disminuir los rendimientos posteriores de la memoria del habla. Las regiones que integran información audiovisual en el neocórtex y el hipocampo deberían rastrear la sincronía audiovisual con mayor potencia theta para películas sincrónicas que asincrónicas. Los mismos patrones theta codificados durante las películas se restablecen durante la recuperación de la memoria, y su fidelidad depende de la sincronía audiovisual durante la codificación del habla.

Emmanuel Biau, Danying Wang, Hyojin Park, Ole Jensen and Simon Hanslmayr. Neocortical and Hippocampal Theta Oscillations Track Audiovisual Integration and Replay of Speech Memories. Journal of Neuroscience 21 May 2025, 45 (21) e1797242025; <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1797-24.2025>

Un implante cerebral permite a un hombre hablar y cantar: un dispositivo que traduce el pensamiento a voz en tiempo real

Un hombre con una discapacidad grave del habla puede hablar con expresión y cantar gracias a un implante cerebral que traduce su actividad neuronal en palabras casi al instante. El dispositivo transmite cambios de entonación cuando hace preguntas, enfatiza las palabras que elige y le permite tararear una serie de notas en tres tonos. El sistema, conocido como interfaz cerebro-computadora (BCI), utilizó inteligencia artificial (IA) para decodificar la actividad cerebral eléctrica del participante mientras intentaba hablar. El dispositivo es el primero en reproducir no solo las palabras que una persona pretendía decir, sino también características del habla natural como la entonación, el tono y el énfasis, que ayudan a expresar significado y emoción.

En un estudio, una voz sintética que imitaba la del participante pronunció sus palabras en 10 milisegundos tras la actividad neuronal que indicaba su intención de hablar. El sistema, descrito en *Nature*, supone una mejora significativa respecto a los modelos BCI anteriores, que transmitían el habla en tres segundos o la producían solo después de que los usuarios terminaran de imitar una frase completa.

"Este es el santo grial de las BCI de voz", afirma Christian Herff, neurocientífico computacional de la Universidad de Maastricht (Países Bajos), que no participó en el estudio. "Ahora se trata de habla real, espontánea y continua".

El participante del estudio, un hombre de 45 años, perdió la capacidad de hablar con claridad tras desarrollar esclerosis lateral amiotrófica, una enfermedad de las neuronas motoras que daña los nervios que controlan los movimientos musculares, incluidos los necesarios para el habla. Aunque aún podía emitir sonidos y pronunciar palabras, su habla era lenta y confusa.

Cinco años después del inicio de sus síntomas, el participante se sometió a una cirugía para insertarle 256 electrodos de silicio, cada uno de 1.5 mm de longitud, en una región del cerebro que controla el movimiento. **Maitreyee Wairagkar**, neurocientífica de la Universidad de California en Davis y coautora del estudio, y sus colegas entrenaron algoritmos de aprendizaje profundo para capturar las señales cerebrales del hombre cada 10 milisegundos. Su sistema decodifica, en tiempo real, los sonidos que el hombre intenta producir, en lugar de las palabras que pretende pronunciar o los fonemas constituyentes (las subunidades del habla que forman las palabras habladas).

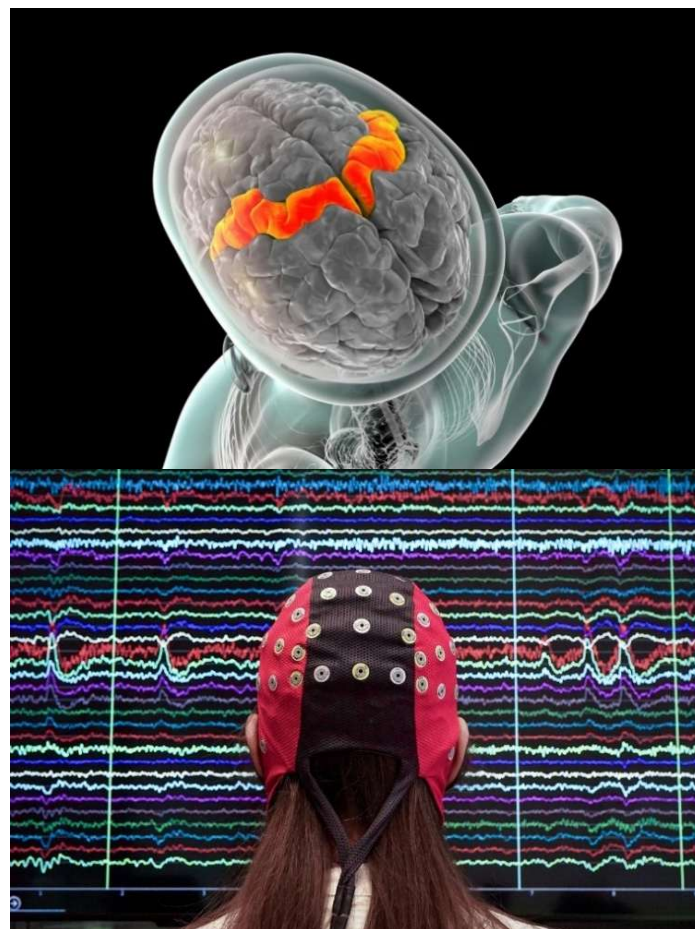
"No siempre usamos palabras para comunicar lo que queremos. Tenemos interjecciones. Tenemos otras vocalizaciones expresivas que no están en el vocabulario", explica Wairagkar. "Para lograrlo, hemos adoptado este enfoque, que es completamente ilimitado".

El equipo también personalizó la voz sintética para que sonara como la del hombre, entrenando algoritmos de IA con grabaciones de entrevistas que había realizado antes del inicio de su enfermedad. El equipo pidió al participante que intentara hacer interjecciones como "aah", "ooh" y "hmm" y que dijera palabras inventadas. La BCI produjo estos sonidos con éxito, demostrando que podía generar habla sin necesidad de un vocabulario fijo.

Usando el dispositivo, el participante deletreó palabras, respondió a preguntas abiertas y dijo lo que quería, usando algunas palabras que no formaban parte de los datos de entrenamiento del decodificador. Comentó a los investigadores que escuchar la voz sintética producir su habla lo hacía "sentir feliz" y que la sentía como su "voz real".

En otros experimentos, la BCI identificó si el participante intentaba decir una oración como una pregunta o como una afirmación. El sistema también pudo determinar cuándo enfatizaba diferentes palabras en la misma oración y ajustar la entonación de su voz sintética en consecuencia. "Estamos incorporando todos estos elementos del habla humana que son realmente importantes", afirma Wairagkar. Las BCI anteriores solo podían producir un habla plana y monótona.

"Esto supone un cambio de paradigma, ya que realmente puede dar lugar a una herramienta práctica", afirma Silvia Marchesotti, neuroingeniera de la Universidad de Ginebra (Suiza). Las características del sistema serían cruciales para su adopción en el uso diario por parte de los pacientes en el futuro.



Miryam Naddaf. *Nature*, 11 June 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01818-1>

Wairagkar, M. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09127-3> (2025).

Implantación cerebral de bioelectrónica blanda durante el desarrollo embrionario

El desarrollo de bioelectrónica capaz de rastrear de forma estable la actividad neuronal unicelular, con resolución de milisegundos, en todo el cerebro durante el desarrollo es fundamental para el avance de la neurociencia y la comprensión de los trastornos del neurodesarrollo. Durante el desarrollo, la estructura tridimensional del cerebro de los vertebrados surge de una placa neural bidimensional. Estos grandes cambios morfológicos han planteado previamente un reto para la bioelectrónica implantable, ya que permite rastrear de forma fiable la actividad neuronal a lo largo del desarrollo cerebral. **Hao Sheng, Ren Liu, Qiang Li, Zuwan Lin, Yichun He, Thomas S. Blum, Hao Zhao, Xin Tang, Wenbo Wang, Lishuai Jin, Zheliang Wang, Emma Hsiao, Paul Le Floch, Hao Shen, Ariel J. Lee y colegas** presentan una matriz de microelectrodos de malla, suave a nivel tisular y con un grosor submicrométrico, que se integra en la placa neural embrionaria aprovechando la reconfiguración natural del tejido, de bidimensional a tridimensional. A medida que progresa la organogénesis, la malla se deforma, se estira y se distribuye por todo el cerebro, integrándose a la perfección con el tejido neural. La inmunotinción, el análisis de expresión génica y las pruebas de comportamiento confirman la ausencia de efectos adversos sobre el desarrollo o la función cerebral. Esta matriz de electrodos integrada permite un mapeo estable y a largo plazo de cómo la actividad neuronal individual y la dinámica poblacional surgen y evolucionan durante el desarrollo cerebral. En modelos de ajolote, no solo registra la actividad eléctrica neuronal durante la regeneración, sino que también modula el proceso mediante estimulación eléctrica.

El seguimiento de la actividad neuronal a lo largo del desarrollo cerebral es fundamental para comprender cómo las neuronas se autoensamblan en un órgano capaz de aprender, comportarse y cognición. Sin embargo, lograr registros de todo el cerebro, de células individuales y con una resolución de milisegundos durante todo el desarrollo cerebral sigue siendo un desafío. La resonancia magnética funcional permite un mapeo no invasivo de la actividad cerebral, pero carece de una alta resolución espaciotemporal. Las imágenes microscópicas que utilizan indicadores de calcio o voltaje codificados genéticamente proporcionan imágenes específicas de cada célula, pero se limitan a especies transparentes como las larvas de pez cebra. Sin embargo, en animales no transparentes, la dispersión tisular y el escaneo volumétrico limitan el acceso óptico rápido a las neuronas en las estructuras cerebrales tridimensionales (3D).

Los microelectrodos implantados ofrecen una posible solución, ya que permiten registros de unidades individuales con precisión de milisegundos en tejido tridimensional. Las matrices multielectrodo pueden rastrear simultáneamente la actividad de grandes poblaciones neuronales sin comprometer la resolución espacial ni temporal. Sin embargo, el cerebro en desarrollo presenta desafíos adicionales. Los cerebros de los vertebrados son estructuras tridimensionales complejas que se originan a partir de una capa unicelular bidimensional (2D) en el embrión. Durante el desarrollo, la división celular, la proliferación y el plegamiento provocan una rápida expansión del volumen y grandes cambios en la morfología tisular. La microelectrónica convencional no puede analizar entornos tan dinámicos con precisión, compatibilidad y longevidad debido a desajustes mecánicos fundamentales entre los materiales electrónicos y biológicos.

Los recientes avances en electrónica flexible han dado lugar a la microelectrónica de malla «similar a la de los tejidos»: estructuras de malla de espesor submicrométrico con flexibilidad a nivel tisular. Estos dispositivos imitan las propiedades fisicoquímicas de la matriz extracelular, lo que permite una integración fluida en tejidos neuronales *in vitro* e *in vivo*. Forman interfaces bioelectrónicas sin gliosis que permiten registros eléctricos multicanal estables y a largo plazo en tejidos cerebrales 3D con una resolución de pico único durante meses. Sin embargo, en cerebros maduros, las neuronas están inervadas a escala nanométrica. Independientemente del tamaño y la suavidad del diseño de la bioelectrónica, su implantación en cerebros maduros inevitablemente causa daños agudos. La electrónica extensible podía integrarse en el tejido en desarrollo *in vitro* mediante procesos normales de desarrollo. Las fuerzas endógenas del crecimiento tisular despliegan y distribuyen la bioelectrónica por toda la estructura tridimensional, lo que permite una interconexión estable a largo plazo.

a Non-invasive implantation

Stage 24

Stage 40

Stage 46

Continuous electrophysiology during embryonic development (*X. laevis* as an example)

Implanted ribbons

Neural plate

b Three-dimensional distribution of bioelectronics

Neural plate

Implanted ribbons

Mesoderm

Notochord

Neural crest

Neural groove

Neural tube

Spinal ganglion

Somite

c Three-dimensional distribution of bioelectronics

Embryo brain

I/O connector

Implanted serpentine ribbons

Tadpole brain

Fully embedded 3D ribbons

Electrode

Forebrain

Midbrain

Hindbrain

d

Elastic modulus (Pa)

Molecular weight of PFPE-DMA (kDa)

4

8

10

12

e

Elastic modulus (Pa)

Stage 15 embryo

Brain

PFPE-DMA (this case)

SEBS

SU-8

4 kDa

8 kDa

10 kDa

12 kDa

f

Cyclic loading

PFPE-DMA sample

Stress (kPa)

Strain (%)

Cyclic loading times

0

50

g

Load

Sample

Load

1%

5%

10%

20%

30%

50%

h

PFPE-DMA

SU-8

Stress (kPa)

0.8

0

i

PFPE-DMA

SU-8

Stress (kPa)

100

0

j

Force on neural plate (μN)

PFPE-DMA

SU-8

Stage 15

Implantation

Stage 16

Development

Stage 18

Ectoderm

Neural plate

Device

Inside tissue

k

Stress on neural plate (Pa)

SU-8

PFPE-DMA

Stage 15

Implantation

Stage 16

Development

Stage 18

Sheng, H., Liu, R., Li, Q. et al. Brain implantation of soft bi...
Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09106-8>

Los dispositivos de lectura cerebral plantean dilemas éticos

Los delegados de una reunión de las Naciones Unidas sobre la ética de la neurotecnología han elaborado el primer conjunto de directrices globales para la protección de la privacidad de los usuarios.

Durante dos décadas, Ann Johnson no ha podido caminar ni hablar tras sufrir un derrame cerebral que afectó su equilibrio y sus capacidades respiratorias y de deglución. Pero en 2022, Johnson finalmente pudo escuchar su voz a través de un avatar gracias a un implante cerebral. El implante es un ejemplo de las neurotecnologías que se han sometido a ensayos clínicos en humanos durante los últimos cinco años. Estos dispositivos, desarrollados por equipos de investigación y empresas como Neuralink del empresario Elon Musk, pueden alterar la actividad del sistema nervioso para influir en funciones como el habla, el tacto y el movimiento. El mes pasado, fueron el tema central de una reunión en París, organizada por la UNESCO, la agencia científica y cultural de las Naciones Unidas, en la que los delegados ultimaron un conjunto de principios éticos para regir las neurotecnologías.

Las recomendaciones se centran en proteger a los usuarios del uso indebido de la tecnología que podría vulnerar sus derechos humanos, incluyendo su autonomía y libertad de pensamiento. Los delegados, entre los que se encontraban científicos, especialistas en ética y juristas, acordaron nueve principios. Estos incluyen recomendaciones para que los desarrolladores de tecnología divulguen cómo se recopila y utiliza la información neuronal, y para que garanticen la seguridad a largo plazo de un producto en el estado mental de las personas.

“Este documento aclara cómo proteger los derechos humanos, especialmente en relación con el sistema nervioso”, afirma Pedro Maldonado, neurocientífico de la Universidad de Chile en Santiago, quien fue uno de los 24 expertos que redactaron las recomendaciones en 2024. Los principios no son jurídicamente vinculantes, pero los países y las organizaciones pueden utilizarlos para desarrollar sus propias políticas. En noviembre, los 194 estados miembros de la UNESCO votarán sobre la adopción de las normas.

La reunión consideró diversas aplicaciones de la neurotecnología, incluyendo dispositivos diseñados para ser implantados en el cuerpo y dispositivos no invasivos, que se están explorando en los ámbitos de la medicina, el entretenimiento y la educación.

Ya existe legislación para dispositivos cerebro-computadora implantados en regiones como Estados Unidos y la Unión Europea. Sin embargo, los dispositivos de consumo no médicos, como los wearables, están menos regulados. Estos dispositivos plantean inquietudes éticas debido a su potencial de rápida expansión, afirma Nataliya Kosmyna, neurotecnóloga del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) en Cambridge, quien colaboró en la redacción de las recomendaciones. “Es fundamental comprender la infraestructura y la escalabilidad de estos dispositivos”, afirma.

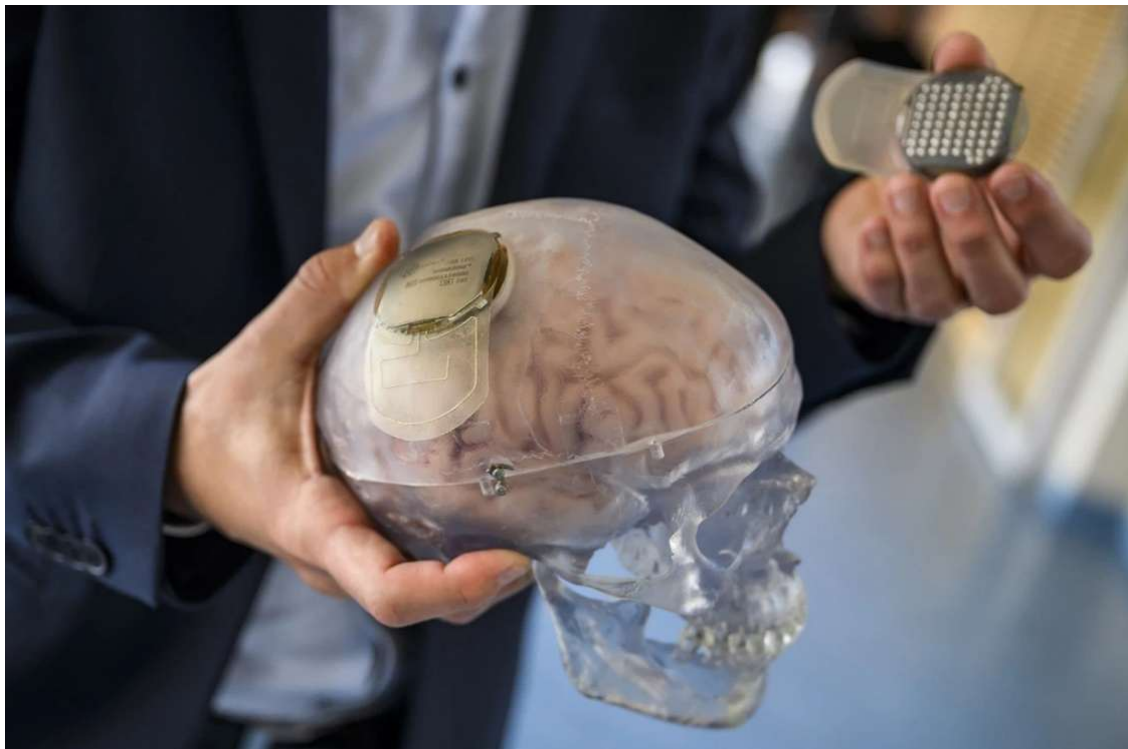
Cada aplicación plantea inquietudes específicas. Por ejemplo, en entornos educativos, los delegados recomendaron prohibir el uso de la neurotecnología para evaluar el rendimiento de estudiantes o educadores de forma que pueda generar desigualdades. Otra preocupación sobre los dispositivos no invasivos es que información como el movimiento ocular y el tono de voz podría utilizarse para inferir datos neuronales, como el estado mental o la actividad cerebral de una persona. Una posible aplicación que los delegados quieren regular se refiere al neuromarketing, mediante el cual los procesos neuronales de una persona pueden manipularse para influir en decisiones sobre anuncios comerciales o mensajes políticos. A los expertos les preocupaba que esta actividad pudiera ocurrir sin el debido consentimiento cuando los usuarios no son conscientes de que está ocurriendo, por ejemplo, cuando duermen.

Los dispositivos neuronales comerciales ya plantean riesgos para la seguridad y los datos, especialmente para la privacidad mental, afirma Marcello Lenca, especialista en ética de la Universidad Técnica de Múnich (Alemania) y participante en la reunión. «Los datos sobre el cerebro y la mente deberían tratarse con mayor protección para evitar la divulgación no autorizada de información mental», afirma.

Una forma de proteger la privacidad mental es mediante el consentimiento del usuario. Las recomendaciones de la UNESCO establecen que estos consentimientos deben ser “previos, libres e informados” e incluir la opción de retirarse del uso de una tecnología en cualquier momento. Sin embargo,

el consentimiento informado no es infalible, argumenta Vikram Bhargava, especialista en ética tecnológica de la Universidad George Washington en Washington D. C., quien no participó en la reunión. "Esos datos neuronales no solo proporcionan información sobre ti, sino que también pueden proporcionar información sobre otras personas que comparten propiedades neuronales similares", afirma.

Otros discrepan. "Las similitudes en la forma de pensar de las personas se relacionan más con el lugar y la forma de vida que con el funcionamiento de sus cerebros", afirma Maldonado. Aun así, "tener un estándar global al que los países se comprometan es muy importante", afirma Nita Farahany, jurista y especialista en ética de la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte. Pero la tendencia hacia la desregulación en Estados Unidos en áreas como la inteligencia artificial sugiere que los instrumentos legales podrían no ser la solución. En cambio, los países deberían incentivar a los desarrolladores a diseñar funciones que ofrezcan mayor protección a los usuarios, afirma Farahany.



Kristel Tjandra. *Nature* 642, 280-281 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01679-8>

La acción duradera de la psilocibina requiere tipos de células piramidales y receptores 5-HT2A

La *psilocibina* es un psicodélico serotoninérgico con potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades mentales. A nivel celular, los psicodélicos inducen plasticidad neuronal estructural, ejemplificada por el crecimiento y la remodelación de las espinas dendríticas en las células piramidales corticales, inducidos por la droga. Una pregunta clave es cómo estas modificaciones celulares se asignan a circuitos específicos de cada tipo celular para producir las acciones conductuales de los psicodélicos. **Ling-Xiao Shao, Clara Liao, Pasha A. Davoudian, Neil K. Savalia, Quan Jiang, Cassandra Wojtasiewicz, Diran Tan, Jack D. Nothnagel, Rong-Jian Liu, Samuel C. Woodburn, Olesia M. Bilash, Hail Kim, Alicia Che y Alex C. Kwan** utilizaron imágenes ópticas *in vivo*, perturbación quimiogénica y electrofisiología específica de cada tipo celular para investigar el impacto de la *psilocibina* en los dos tipos principales de células piramidales de la corteza frontal medial de ratón. Observaron que una dosis única de *psilocibina* aumenta la densidad de espinas dendríticas tanto en las células del tracto piramidal (TP) con proyección subcortical como en las intratelencefálicas (IT). En términos conductuales, silenciar las neuronas del TP elimina la capacidad de la *psilocibina* para mejorar los fenotipos relacionados con el estrés, mientras que silenciar las neuronas IT no tiene ningún efecto

detectable. Solo en las neuronas PT, la psilocibina potencia los transitorios de calcio sináptico y eleva las tasas de activación de forma aguda tras su administración. La inactivación selectiva de los receptores 5-HT_{2A} anula los efectos de la psilocibina sobre el comportamiento relacionado con el estrés y la plasticidad estructural. En conjunto, estos resultados identifican que un tipo de célula piramidal y el receptor 5-HT_{2A} en la corteza frontal medial desempeñan un papel esencial en la acción farmacológica a largo plazo de la psilocibina.

La psilocibina es un psicodélico clásico que ha demostrado ser prometedor como tratamiento para trastornos psiquiátricos. Ensayos clínicos demostraron que una o dos sesiones de terapia asistida con psilocibina atenúan los síntomas de depresión durante varias semanas. Se ha planteado la hipótesis de que los antidepresivos podrían actuar formando y fortaleciendo sinapsis en la corteza prefrontal, lo que contrarresta la disfunción sináptica en la depresión. En consonancia con este marco, estudios recientes en ratones demostraron que una dosis única de psilocibina o drogas psicodélicas relacionadas produce aumentos sostenidos en la densidad y el tamaño de las espinas dendríticas apicales en las células piramidales corticales.

Sin embargo, las neuronas son heterogéneas y no está claro cómo se manifiestan las adaptaciones neuronales inducidas por psicodélicos en los diferentes tipos de células excitatorias. Existen dos poblaciones principales de células piramidales corticales que no se superponen: las neuronas TP e IT. Las neuronas TP e IT tienen propiedades celulares distintas y participan en diferentes circuitos de largo alcance porque envían proyecciones axónicas dispares para comunicarse con diferentes regiones cerebrales. Las neuronas TP son predominantemente neuronas de proyección subcerebral que envían axones a destinos subcorticales, como el tálamo y el tronco encefálico. Por el contrario, los axones de las neuronas IT permanecen dentro del cerebro, pero pueden proyectarse a ubicaciones corticales y estriales ipsilaterales y contralaterales. Estos tipos de células piramidales constituyen un motivo de microcircuito que se encuentra en la mayoría de las regiones del neocórtex y que sustenta diversas funciones conductuales. Las alteraciones en estos distintos tipos de células piramidales se han relacionado con trastornos neuropsiquiátricos.

No está claro cómo las neuronas PT e IT responden a la psilocibina. Los psicodélicos clásicos son agonistas de los receptores de serotonina. En respuesta a la serotonina, algunas células piramidales elevan la actividad de descarga a través de los receptores 5-HT_{2A}, mientras que otras células piramidales suprimen la descarga a través de los receptores 5-HT_{1A}. Se ha descrito que, en cortes cerebrales de ratón, la descarga inducida por serotonina se produce en células piramidales con proyecciones comisurales (neuronas IT), pero no en aquellas con proyecciones corticopontinas (neuronas PT). La expresión de la transcripción en la corteza frontal del ratón corrobora esta opinión: si bien tanto las neuronas PT como las IT expresan Htr2a, existe una mayor concentración de Htr2a en las neuronas IT. Sin embargo, otro estudio realizado en ratas anestesiadas demostró que los psicodélicos pueden excitar las células piramidales que se proyectan al mesencéfalo, las cuales constituirían las neuronas PT. Por lo tanto, la literatura actual ofrece indicios contradictorios sobre cómo los principales tipos de células piramidales podrían contribuir a la acción de las drogas psicodélicas.

Shao, LX., Liao, C., Davoudian, P.A. et al. Psilocybin's lasting action requires pyramidal cell types and 5-HT_{2A} receptors. Nature 642, 411–420 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08813-6>

Emergencia cerebral conservada de la respuesta emocional a partir de la experiencia sensorial

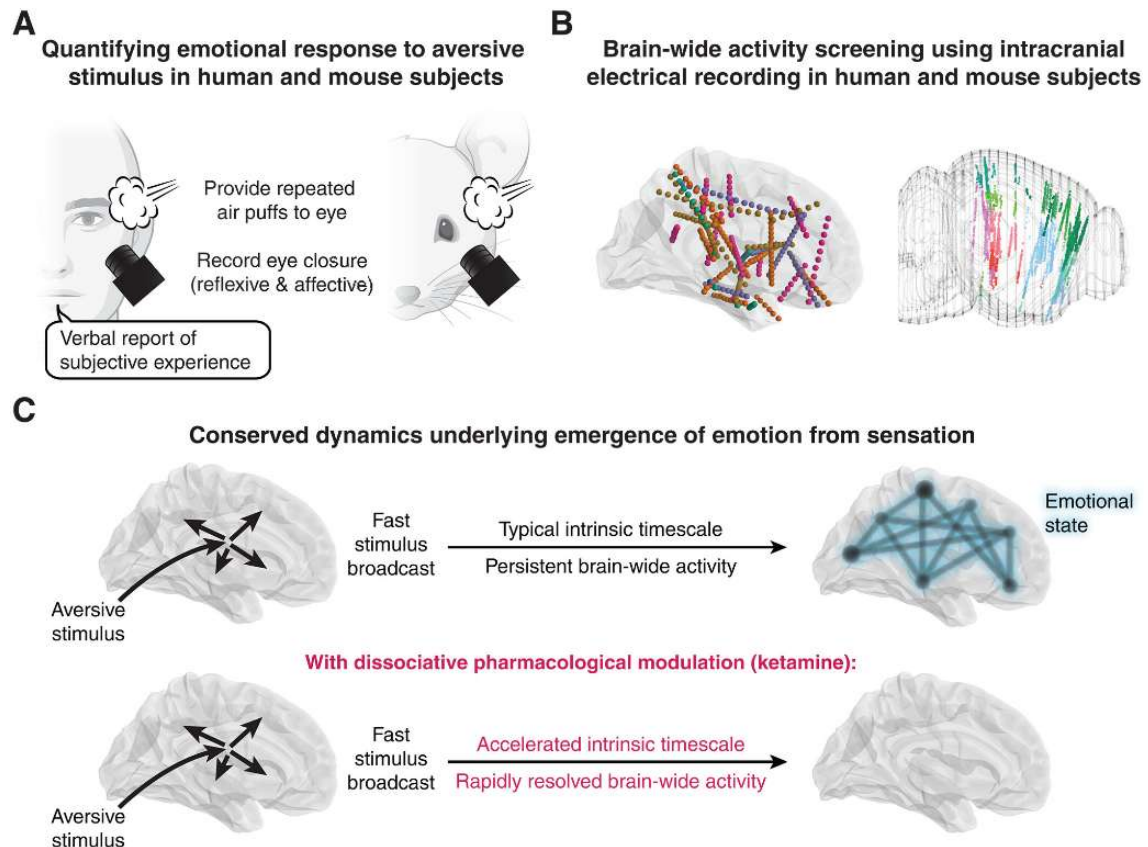
Se ha demostrado que muchas especies animales presentan estados emocionales distintivos. Sin embargo, se sabe poco sobre los mecanismos neuronales que subyacen a la aparición de respuestas emocionales ante eventos discretos. **Kauvar et al.** realizaron experimentos conductuales, farmacológicos y electrofisiológicos paralelos en ratones y humanos e identificaron señales cerebrales conservadas evolutivamente que constituyen la base del procesamiento sensorial y emocional de estímulos aversivos relevantes. Tras la rápida difusión de la información (sensorial) específica del estímulo por el cerebro de los mamíferos, se produce una activación (emocional) más lenta y persistente de las redes cerebrales. Estos resultados traslacionales mejoran nuestra comprensión de los sustratos neuronales de los estados afectivos en las distintas especies.

Los estados emocionales son fundamentales para la condición humana, tanto en la salud como en la enfermedad; sin embargo, los procesos neuronales mediante los cuales las emociones surgen de la experiencia siguen siendo un misterio. En los mamíferos, las respuestas emocionales duraderas pueden servir para integrar la información externa e interna distribuida por el cerebro y guiar comportamientos contextualmente apropiados. Isaac Kauvar y colegas plantean la hipótesis de que las limitaciones estructurales y funcionales comunes a la integración sensorial en los estados emocionales en el linaje de los mamíferos podrían dar lugar a principios dinámicos conservados que rigen el establecimiento y el mantenimiento de las respuestas emocionales.

Para identificar patrones ampliamente conservados de actividad neuronal, primero desarrollaron análisis imparciales de la actividad cerebral que abarcan especies de mamíferos muy divergentes. Específicamente, exploraron cuándo, dónde y cómo surgen los estados emocionales, utilizando métodos invasivos, globales y de alta velocidad en sujetos humanos y ratones que realizaban la misma tarea. Si bien reconocemos y aprovechamos el valor de obtener descripciones verbales de la experiencia emocional subjetiva de sujetos humanos para esta pregunta, también conectamos explícitamente los sistemas humanos y de ratones con medidas de comportamiento afectivo temporalmente precisas, intervenciones farmacológicas clínicamente compatibles y lecturas electrofisiológicas intracraneales profundas que abarcan todo el cerebro, diseñadas para llevarse a cabo de manera similar en paralelo en sujetos humanos y ratones, para investigar los principios conservados que subyacen al surgimiento de estados emocionales duraderos a partir de una breve entrada sensorial.

Los autores determinaron que secuencias de soplos de aire, dirigidas a la córnea de sujetos humanos o ratones, provocan comportamientos de cierre ocular tanto rápido/reflexivo como sostenido/afectivo; este último (en ambas especies) se caracteriza por valencia negativa, persistencia, generalización y ablación por el agente disociativo ketamina. Realizaron un cribado de la actividad neuronal a nivel cerebral de esta respuesta conductual temporalmente precisa, utilizando estereoelectroencefalografía intracraneal (iEEG) en humanos y electrofisiología de unidad única con multisonda Neuropixels en ratones. Este cribado a nivel cerebral reveló un proceso bifásico en el que las señales sensoriales emocionalmente salientes se transmiten rápidamente por todo el cerebro de los mamíferos y son seguidas directamente por una señal persistente más lenta y ampliamente distribuida. La señal persistente podría ser bloqueada selectivamente y de forma similar por la ketamina, preservando al mismo tiempo la transmisión sensorial rápida en ambas especies, y la aparición de un estado emocional definido conductualmente podría ser bloqueada selectivamente por esta intervención. El patrón de acumulación y decaimiento de la actividad neuronal persistente de la población era coherente con la dinámica de sistemas de primer orden, y el impacto farmacológico dependiente de la dosis en la respuesta emocional podía modelarse adecuadamente variando un único parámetro de la escala temporal de decaimiento, acelerando dicho decaimiento los fármacos disociativos que mitigaban las emociones. La ketamina aceleraba la escala temporal intrínseca de la actividad espontánea basal y reducía el acoplamiento poblacional a nivel cerebral en redes con actividad persistente desencadenada por caladas. Experimentos de control en ratones con un estímulo auditivo neutro (mientras operaban en escalas temporales más rápidas que los estímulos emocionalmente salientes) revelaron que el efecto farmacológico de agudizar la dinámica de respuesta y reducir la capacidad de mantener información persistente en todo el cerebro era generalizable, lo que destaca la importancia de la persistencia de la señal en el establecimiento de respuestas a nivel cerebral.

Los estados emocionales de los mamíferos, en un patrón conservado que abarca especies divergentes, se integran a partir de las experiencias sensoriales mediante dinámicas de actividad persistente que pueden ser moldeadas por una escala de tiempo intrínseca global y ajustable, similar a la acción del pedal de sostenido de un piano. Al funcionar como un contexto neuronal distribuido, los estados emocionales adaptativos parecen depender de mecanismos cerebrales de persistencia de señales en redes específicas. Además, en consonancia con mediciones de modulación de la escala de tiempo intrínseca mediante intervenciones clínicamente relevantes, aspectos de la etiología y el tratamiento de ciertos trastornos neuropsiquiátricos podrían estar regidos por la estabilidad alterada de los estados cerebrales relacionada con escalas de tiempo intrínsecas desadaptativas, rápidas o lentas.



Isaac Kauvar et al. Conserved brain-wide emergence of emotional response from sensory experience in humans and mice. Science, 29 May 2025, Vol 388, Issue 6750. DOI: [10.1126/science.adt3971](https://doi.org/10.1126/science.adt3971)



euroespes
health

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Predicción y prevención de la enfermedad de Alzheimer

Gracias a todos los avances en la ciencia del envejecimiento y la inteligencia artificial (IA), nos encontramos en una posición ideal para determinar con precisión quién tiene un alto riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer años antes de que se presenten signos de déficit cognitivo, incluso leves. Se necesitan al menos 20 años para que los agregados de proteínas β -amiloide y tau mal plegadas se acumulen en el cerebro, junto con la neuroinflamación que provocan. Esto ofrece una amplia ventana de oportunidad para anticiparse al proceso patobiológico, tanto para la predicción como para la prevención.

Los antecedentes familiares de Alzheimer y la presencia de variantes genéticas en el alelo APOE4 (apolipoproteína E4) indican un mayor riesgo, al igual que una puntuación de riesgo poligénico basada en la influencia combinada de numerosas variantes genéticas. Sin embargo, cada una de estas pistas proporciona poca información sobre cuándo es probable que se presenten los síntomas iniciales. Después de todo, existe una gran diferencia entre si una persona corre el riesgo de manifestar la enfermedad a los 98 años en lugar de a los 68. Ahora existen diversas herramientas más eficaces que han agudizado nuestra capacidad predictiva. A nivel corporal, medir el grado de metilación del ADN puede servir como una especie de reloj, indicando si la edad biológica supera a la edad cronológica, un predictor de demencia. Se ha demostrado que las mediciones del envejecimiento acelerado realizadas mediante ocho de los llamados relojes orgánicos, incluyendo los del cerebro y el sistema inmunitario, predicen resultados adversos para la salud, como la enfermedad de Alzheimer.

Además de los cientos de proteínas plasmáticas que pueden servir como reloj cerebral, existen biomarcadores proteicos específicos basados en la sangre. Un ensayo que mide la cantidad de una proteína mal plegada llamada p-tau217 (tau fosforilada en treonina-217) diferencia con precisión el Alzheimer de otras formas de demencia. Aunque se han descrito varios otros biomarcadores sanguíneos, p-tau217 es el que aumenta más temprano en el curso largo del desarrollo de la enfermedad y ha destacado consistentemente en la precisión y especificidad de sus predicciones. Se ha demostrado que es tan bueno o superior al p-tau217 evaluado a partir del líquido cefalorraquídeo, que requiere una punción lumbar, y tan preciso como una tomografía por emisión de positrones (PET) de tau. Este biomarcador proporciona una ventana temporal para detectar el riesgo de la enfermedad con varios años de antelación. Otros marcadores proteicos también se han correlacionado con el riesgo (incluyendo p-tau181, la región de unión a microtúbulos que contiene el residuo 243, la proteína ácida fibrilar glial, la cadena ligera del neurofilamento y proteínas plasmáticas como el factor de diferenciación del crecimiento 15). Un grupo de estos podría utilizarse en un panel para respaldar el hallazgo de p-tau217.

Por otro lado, la IA ofrece la posibilidad de predecir el Alzheimer con imágenes de la retina a partir de una fotografía o mediante tomografía computarizada óptica. Al analizarlas mediante IA de aprendizaje profundo, las imágenes pueden pronosticar el riesgo de Alzheimer en los próximos 5 años en personas asintomáticas. Además, capas de datos de relojes cerebrales, biomarcadores y otras pruebas pueden integrarse en un modelo de IA multimodal para determinar si una persona tiene un alto riesgo de Alzheimer y, de ser así, proyectar un cronograma de progresión de la enfermedad.

Una vez que se ha identificado con precisión que una persona tiene un alto riesgo de Alzheimer, existen numerosos medios de prevención o, al menos, de postergación sustancial. Se ha demostrado que factores del estilo de vida, como el ejercicio, reducen sustancialmente los niveles de p-tau217, lo que podría indicar una estrategia preventiva similar a la reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) para la prevención de enfermedades cardíacas. En un estudio reciente que siguió a más de 100 000 participantes durante 30 años, solo el 9% llegó a los 70 años sin enfermedades crónicas, incluido el Alzheimer. Su dieta era rica en frutas, verduras y cereales, baja en carne roja y, por lo demás, similar a la mediterránea. Un ensayo aleatorizado reciente con participantes con niveles elevados de p-tau217 y otros biomarcadores indicó que las mejoras en el estilo de vida, como una dieta saludable, la pérdida de peso y el ejercicio, redujeron el riesgo. Múltiples estudios han enfatizado la importancia de unos hábitos de sueño saludables, incluyendo la duración del sueño profundo, ya que es cuando se eliminan los productos de desecho metabólicos del cerebro.

La reciente Comisión *Lancet* sobre demencia concluyó que alrededor del 70% de los casos son causados por la enfermedad de Alzheimer y que el 45% son prevenibles. Las estrategias de prevención, más allá de los factores de estilo de vida implicados en la reducción de p-tau217, incluyen el control de la hipertensión, la diabetes, el colesterol alto y la obesidad, así como el tratamiento de la pérdida de audición y visión, evitar el consumo excesivo de alcohol, reducir la ingesta de alimentos ultraprocesados y dejar de fumar.

Recientemente, tres impresionantes experimentos naturales (estudios observacionales de eventos reales que ocurren de forma natural) señalaron el papel de la vacunación contra el herpes zóster en la protección contra la demencia. Otros estudios observacionales también han indicado que las vacunas contra la gripe pueden proteger contra la enfermedad de Alzheimer. Si bien estos hallazgos no demuestran una base viral para el Alzheimer, sí respaldan la idea de que fortalecer el sistema inmunitario puede ayudar a prevenir la enfermedad.

Cuando se identifica un alto riesgo de Alzheimer en una persona, se puede realizar una vigilancia intensiva utilizando las mismas evaluaciones iniciales que establecieron el riesgo. Esto incluye pruebas adicionales que involucran el reloj cerebral, análisis de la retina mediante IA, p-tau217 y otros biomarcadores, y, si es necesario, imágenes cerebrales con resonancia magnética (RM) o PET.

Múltiples estudios observacionales han indicado una reducción del riesgo de Alzheimer con el uso de fármacos GLP-1 (glucagón péptido-1), que actualmente se están probando en ensayos aleatorizados. Si resultan eficaces, esto podría deberse a sus potentes efectos antiinflamatorios en el cerebro. Además de las intervenciones mencionadas anteriormente, se está trabajando considerablemente para manipular el microbioma intestinal. Estudios en los que se trasplantan microorganismos intestinales de personas con Alzheimer y sujetos control a ratas jóvenes sanas indican que la composición del microbioma intestinal es un marcador de riesgo de la enfermedad. También se están desarrollando potentes medicamentos orales con alta penetración cerebral para la prevención del Alzheimer en personas de alto riesgo, como uno dirigido a la NLRP3, una proteína implicada en la inflamación.

Con todas estas innovaciones, nunca ha habido una mejor oportunidad para identificar a las personas con alto riesgo de Alzheimer y prevenir su desarrollo, una estrategia integral que sería mucho más preferible a intentar curarla o tratarla una vez que el deterioro cognitivo ya ha comenzado.

Eric Topol. Predicting and preventing Alzheimer's disease. Science, 29 May 2025, Vol 388, Issue 6750. DOI: 10.1126/science.ady3217

La proteína amiloide, cuya acumulación tóxica causa Alzheimer, participa en el envejecimiento cerebral

Una proteína involucrada en la progresión de la enfermedad de Alzheimer se ha vinculado con el envejecimiento cerebral normal, lo que plantea la posibilidad de que los investigadores puedan dirigirse a ella para prevenir el deterioro mental relacionado con la edad.

La proteína precursora β -amiloide (APP) ayuda a formar enlaces entre las neuronas del cerebro. Ha sido ampliamente estudiada porque su degradación crea péptidos β -amiloide, que suelen estar presentes en las placas cerebrales de las personas con Alzheimer.

Ahora, Dario Valenzano, biólogo evolutivo del Instituto Leibniz sobre el Envejecimiento en Jena, Alemania, y sus colegas han descubierto que la eliminación del gen *appa*, responsable de la APP, en el pez killi turquesa (*Nothobranchius furzeri*) reduce los signos del envejecimiento.

"Hemos descubierto que probablemente la proteína precursora amiloide tenga un papel que se ha pasado por alto en el envejecimiento cerebral normal", afirma Valenzano.

Los peces killi turquesa no suelen vivir más de unos 9 meses y presentan un rápido declive cerebral relacionado con la edad. El equipo de Valenzano analizó el interior de las neuronas de peces mayores (de unos 6 meses) y descubrió una acumulación de derivados de APP, incluyendo un tipo dañino de

amiloide- β , ausente en peces de 6 semanas. Esto difiere de lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer, donde las placas amiloides se forman fuera de las células. Posteriormente, los investigadores analizaron muestras cerebrales de personas mayores de 80 años con y sin Alzheimer. Encontraron una acumulación similar de APP y amiloide- β dentro de las células de la corteza y el hipocampo, tanto en cerebros sanos como enfermos. A continuación, el equipo utilizó la edición genética CRISPR para criar peces killi que no poseen el gen appa. Estudios de tejido cerebral demostraron que esto ralentizó la muerte celular y disminuyó la inflamación cerebral en peces mayores. También mejoró el declive de la actividad neuronal y la capacidad de aprendizaje asociado con la edad. "Observamos una recuperación del aprendizaje bastante notable en peces mayores", afirma Valenzano. "Aprenden de una forma similar a la de los peces más jóvenes".

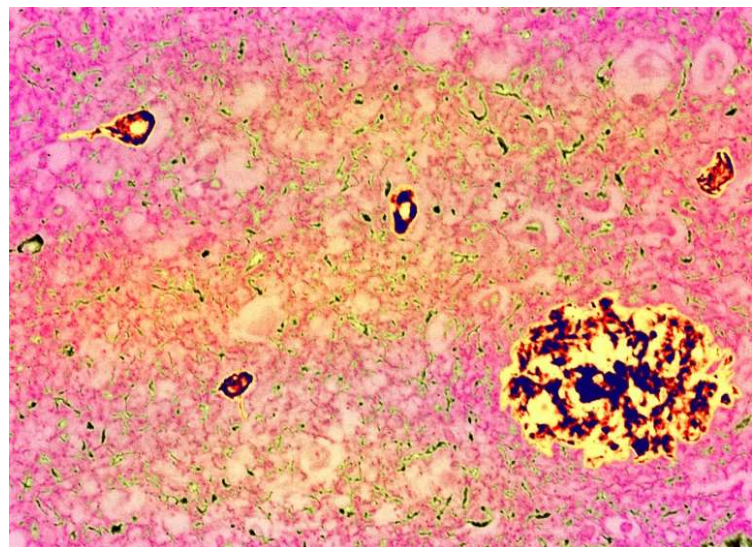
El equipo demostró esto entrenando a peces killi para que asociaran una explosión de burbujas de aire con una luz: cuando la luz se enciende, los peces deben alejarse para evitar que la burbuja explote. Los peces modificados genéticamente aprendieron esto más rápido que los peces normales de la misma edad.

"Esto proporciona evidencia convincente de que la APP desempeña un papel crucial en el envejecimiento cerebral", afirma Guanghui Liu, biólogo que estudia el envejecimiento en el Instituto de Zoología de la Academia China de Ciencias en Pekín.

Dado que la acumulación de APP también se observa en cerebros humanos, Valenzano afirma que la proteína podría ser un buen objetivo para terapias antienvjecimiento. "Antes de cualquier intervención en humanos, necesitamos ver cómo podemos replicar esta técnica en otros modelos animales más estrechamente relacionados con los humanos", dice Claudia Suemoto, investigadora del envejecimiento cerebral en la Universidad de São Paulo en Brasil.

Advierte que, dado que la APP es importante para el desarrollo cerebral, detener su producción podría perjudicar la función cerebral. "En lugar de eliminar por completo la APP, los investigadores podrían explorar formas más seguras de reducir sus efectos nocivos, como disminuir la producción de β -amiloide o aumentar su eliminación", afirma Suemoto.

Valenzano reconoce esto y sugiere que una terapia con anticuerpos, como algunas que se están probando para el tratamiento del Alzheimer, podría preparar al sistema inmunitario para detectar y eliminar la APP, ralentizando así el envejecimiento cerebral. "Lo que podría estar fallando en el contexto del Alzheimer podría, en realidad, convertirse en una estrategia eficaz para abordar el envejecimiento cerebral normal si se administra a una edad más temprana", afirma.



Chris Simms. *Nature*, 29May 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00689-w>

de Bakker, D. E. M. et al. Preimpresión en bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2024.10.11.617841> (2025).

Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

El diagnóstico diferencial preciso de la enfermedad de Alzheimer (EA) y demencias relacionadas (ADRD) continúa siendo un desafío para los neurólogos. Las vesículas extracelulares (VE) se han convertido en una herramienta popular por su capacidad para encapsular las características específicas de la enfermedad, particularmente en trastornos neurodegenerativos. **Hash Brown Taha** realizó una revisión sistemática y un metaanálisis guiados por PRISMA, utilizando modelos estadísticos sofisticados para evaluar la precisión diagnóstica, la varianza, la heterogeneidad (I_2) y el sesgo de publicación utilizando biomarcadores derivados de VE generales ($n = 44$) o VE especulativas enriquecidas en el SNC ($n = 18$). Los biomarcadores derivados de VE generales demostraron una precisión diagnóstica superior, menor varianza, heterogeneidad y sesgo de publicación que los de VE especulativas enriquecidas con el SNC. La precisión diagnóstica fue baja al diferenciar entre diferentes trastornos de demencia o de controles negativos. Sin embargo, el análisis que distingue la EA del deterioro cognitivo vascular y la demencia alcanzó la mayor precisión diagnóstica. Las metarregresiones revelaron la importancia de varios factores y métodos preanalíticos.

La EA es un trastorno multifactorial que se caracteriza típicamente por la acumulación neuropatológica de placas amiloides extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares, compuestos predominantemente por amiloide- β ($A\beta$) y tau, respectivamente. Si bien la EA constituye la mayor parte de los casos de demencia, otros trastornos notables incluyen el deterioro cognitivo leve (DCL) prodrómico, la demencia frontotemporal (DFT), la demencia con cuerpos de Lewy (DCL), la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (PDD) y el deterioro cognitivo vascular y la demencia (DCV). Cada uno presenta típicamente una fisiopatología subyacente única. Por ejemplo, la DFT puede afectar otras proteínas como TDP43 y FUS, y áreas como los lóbulos frontal y temporal; las sinucleinopatías como el PDD y la DCL afectan predominantemente a la α -sinucleína (α -sin) y, en menor medida, a la tau, mientras que el DCV implica patología cerebrovascular en diferentes regiones cerebrales.

A pesar de sus características fisiopatológicas, en su mayoría distintas, estas afecciones a menudo se diagnostican erróneamente ante mortem debido a la superposición de sus síntomas de disfunción cognitiva. El diagnóstico definitivo solo es posible mediante un examen neuropatológico post mortem, dada la ausencia actual de biomarcadores ante mortem precisos y fiables. La coexistencia de características neuropatológicas distintivas, como los depósitos de $A\beta$ y α -sinucleína y la disfunción vascular, es común, y con frecuencia se diagnostica a las personas con una o más de estas enfermedades en la autopsia.

Esto conlleva varias consecuencias perjudiciales. La imposibilidad de diagnosticar con precisión estas afecciones en personas vivas dificulta el desarrollo y la evaluación de posibles terapias modificadoras de la enfermedad, ya que las estrategias de tratamiento pueden estar mal dirigidas o ser ineficaces contra la patología subyacente. Esta falta de especificidad en el diagnóstico también complica el proceso de estratificación en los ensayos clínicos, lo que resulta en resultados menos fiables y puede ocultar los efectos beneficiosos de los tratamientos que podrían ser eficaces en personas correctamente diagnosticadas. Además, un diagnóstico erróneo puede causar un importante sufrimiento emocional a los médicos, los pacientes y sus familias, quienes a menudo se ven obligados a lidiar con la incertidumbre y el impacto emocional de una trayectoria de enfermedad impredecible. Por lo tanto, encontrar biomarcadores ante mortem precisos y fiables para diagnosticar a las personas con demencia o predecir la fenotipo conversión de las poblaciones en riesgo es una necesidad urgente de salud pública, especialmente durante las primeras etapas de la enfermedad.

Las vesículas extracelulares (VE) son estructuras diminutas, similares a burbujas, encapsuladas por una bicapa de fosfolípidos que protege su diversa carga de proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos. A diferencia de las células, no se replican. Pueden tener la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica hasta la circulación periférica, lo que les permite transportar señales específicas del estado celular por todo el cuerpo. Dado su potencial para transportar materiales que reflejan sus células de origen, las VE se han convertido en un tema destacado en el descubrimiento de

biomarcadores para trastornos neurodegenerativos y neurológicos. En particular, se plantea la hipótesis de que las VE enriquecidas a partir del sistema nervioso central (SNC), denominadas "VE especulativas enriquecidas en el SNC", ofrecen una herramienta de diagnóstico mínimamente invasiva. Por lo tanto, el descubrimiento de biomarcadores para trastornos neurodegenerativos utilizando biomarcadores derivados de EV generales y/o EV especulativas enriquecidas en el SNC, con la esperanza de reflejar hipotéticamente las condiciones neuropatológicas presentes en el cerebro, se ha convertido en un enfoque de diagnóstico popular.

Taha, H.B. Alzheimer's disease and related dementias diagnosis: a biomarkers meta-analysis of general and CNS extracellular vesicles. npj Dement. 1, 3 (2025). <https://doi.org/10.1038/s44400-024-00002-y>

Terapia antirretroviral en la enfermedad de Alzheimer

Los retrotransposones constituyen más del 40% del genoma humano. Estudios en *Drosophila*, ratones, células cultivadas y cerebro humano muestran que los retrotransposones se activan en tauopatías, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, e impulsan causalmente la neurodegeneración. El inhibidor de la transcriptasa inversa 3TC (lamivudina) reduce la activación de los retrotransposones y suprime la neurotoxicidad de tau entre los sistemas modelo. Este ensayo de fase 2a abierto (Estudio piloto para investigar la seguridad y viabilidad de la terapia antirretroviral para la enfermedad de Alzheimer, NCT04552795, registrado el 10/09/2020) siguió a 12 participantes con enfermedad de Alzheimer temprana (MMSE > 24, CDR = 0.5) durante 24 semanas para evaluar la seguridad, tolerabilidad y viabilidad del tratamiento diario de 300 mg de 3TC. La muestra tenía un alto nivel educativo (12-20 años) y era culturalmente diversa (25% de grupos subrepresentados). Además de un perfil de seguridad favorable y medidas cognitivas estables, se observaron cambios significativos notables en los biomarcadores basados en fluidos, como la reducción de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) (P = 0.03) en el LCR, lo que sugiere una reducción de la neuroinflamación, y la elevación de A β 42/40 (P = 0.009) en plasma, lo que sugiere una reducción de la carga de placa en el cerebro. Estos resultados justifican una mayor exploración en un ensayo clínico más amplio, controlado con placebo.

Si bien la prevalencia global estimada de la demencia por enfermedad de Alzheimer se cita con frecuencia en más de 50 millones de personas y cuesta más de un billón de dólares anuales en Estados Unidos, estas estimaciones no incluyen a quienes se encuentran en las primeras etapas de la enfermedad. Al analizar el espectro de la enfermedad de Alzheimer, desde quienes se encuentran en las etapas preclínicas hasta quienes presentan demencia avanzada, las estimaciones globales se disparan a aproximadamente 416 millones de personas, lo que representa aproximadamente el 22% de las personas mayores de 50 años en todo el mundo.

Dadas las altas tasas de prevalencia y las crecientes cargas económicas y sociales, se han acelerado los esfuerzos para desarrollar tratamientos modificadores de la enfermedad de Alzheimer. La FDA aprobó recientemente dos tratamientos dirigidos a la eliminación de agregados anormales de A β en el cerebro. Si bien prometedores, estos tratamientos antiamiloides han arrojado resultados clínicos limitados en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se han reportado hallazgos similares, aunque poco concluyentes, en los esfuerzos dirigidos a la eliminación de tau en el cerebro. Aunque las estrategias para eliminar los agregados de A β y tau siguen siendo prometedoras, estas proteínas comienzan a acumularse en el cerebro décadas antes del diagnóstico clínico de Alzheimer. Los nodos dentro de la secuela de eventos tóxicos inducidos por la deposición de A β o tau proporcionan, por lo tanto, nuevas dianas farmacológicas para mitigar la progresión de la enfermedad.

A. Campbell Sullivan, Gabrielle Zuniga, Paulino Ramirez, Roman Fernandez, Chen-Pin Wang, Ji Li, Lisa Davila, Kristine Pelton, Sandra Gomez, Clairah Sohn, Elias Gonzalez, Marisa Lopez-Cruzan y colegas, y otros autores también, han reportado que las formas patógenas de tau impulsan la neurotoxicidad mediante la activación de retrotransposones en *Drosophila*, modelos celulares y murinos de patología de tau. Los retrotransposones son elementos genéticos "egoístas" que componen más del 40% del genoma humano. Se cree que estos elementos derivan de infecciones virales ocurridas a lo largo de la evolución; los retrotransposones intactos son similares a los retrovirus en que tienen la capacidad de replicar su ADN mediante un ARN intermediario e insertar la nueva copia en el genoma. Además

de generar mutaciones insercionales, los retrotransposones pueden activar el sistema inmunitario innato mediante la producción de ARN bicatenarios (ARNbc), ADN circular extracromosómico (ADNec) y proteínas similares a los virus, y pueden causar roturas de la doble cadena del ADN como consecuencia de una inserción fallida. Los análisis transcripcionales de cerebros humanos post mortem identifican transcripciones codificadas por retrotransposones, en particular de la clase de "retrovirus endógenos", que se encuentran elevadas en la enfermedad de Alzheimer y la parálisis supranuclear progresiva, una tauopatía "primaria", y sugieren que dicha activación es consecuencia de formas patógenas de tau. En consonancia con estos hallazgos, el análisis longitudinal de sangre aislada de pacientes con enfermedad de Alzheimer revela además un aumento significativo en las transcripciones de retrotransposones antes de la fenotipo conversión de cognición normal a deterioro cognitivo. El trabajo en organismos modelo de tauopatía demuestra que la activación de retrotransposones es un factor causal que impulsa la neurodegeneración y la neuroinflamación.

El inhibidor de la transcriptasa inversa 3TC reduce eficazmente la activación de retrotransposones y la neurotoxicidad en modelos de tauopatía y enfermedad de Alzheimer en *Drosophila*, ratones y esferoides cerebrales. 3TC es un medicamento antirretroviral aprobado por la FDA en la década de 1990 para tratar el VIH/SIDA y la hepatitis B crónica, y continúa prescribiéndose como monoterapia o terapia combinada para la infección retroviral. 3TC se considera seguro, se prescribe ampliamente y presenta pocas interacciones farmacológicas clínicamente relevantes debido a su bajo aclaramiento metabólico, mínima unión a proteínas plasmáticas y ausencia de efectos detectables sobre la función hepática. Además de los efectos positivos de 3TC en modelos de laboratorio de enfermedad de Alzheimer y tauopatías relacionadas, el análisis de bases de datos de seguros médicos en Estados Unidos indica que el uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, como 3TC, se asocia con una menor incidencia de enfermedad de Alzheimer. Teniendo en cuenta estos datos preclínicos convincentes y el perfil de seguridad alentador de 3TC, se realizó el primer ensayo clínico de 3TC en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer predemencial.

Sullivan, A.C., Zuniga, G., Ramirez, P. et al. A Phase IIa clinical trial to evaluate the effects of anti-retroviral therapy in Alzheimer's disease (ART-AD). *npj Dement.* 1, 2 (2025). <https://doi.org/10.1038/s44400-024-00001-z>

La inhibición postsintomática de *NLRP3* rescata el deterioro cognitivo y mitiga la neurodegeneración inducida por amiloide y tau

Nuevas evidencias han establecido que la neuroinflamación es un factor principal de la pérdida neuronal progresiva observada en las enfermedades neurodegenerativas (END). El inflammasoma NLRP3 es un complejo citosólico inmunoprotector de detección de peligros que, al activarse de forma aberrante, impulsa la neuroinflamación, propaga el depósito de amiloide y la neurodegeneración. **Anick Auger, Rania Faidi, Alexis D. Rickman, Carolina Pena Martinez, Austin Fajfer, Jeremy Carling, Addison Hilyard, Mubashshir Ali, Ryosuke Ono, Connor Cleveland, Ria Seliniotakis y colegas** informan del beneficio terapéutico de la inhibición del inflammasoma NLRP3 en la enfermedad de Alzheimer (EA), utilizando un inhibidor de NLRP3 de molécula pequeña, novedoso y selectivo, con penetración cerebral, VEN-02XX, que perfilan en el modelo de EA 5XFAD/Rubicon KO. Los autores demuestran, por primera vez, que la inhibición de NLRP3, tras el establecimiento de los síntomas, rescata los déficits cognitivos, mitiga la pérdida neuronal y es suficiente para reducir significativamente la microglia reactiva, la neuroinflamación y la patología tau. Estos datos sugieren además que la inhibición farmacológica de NLRP3, tras el inicio de la enfermedad, tiene el potencial de reducir la carga amiloide cortical e hipocámpal. En conjunto, estos resultados resaltan el potencial de la inhibición de NLRP3 como diana terapéutica sintomática y modificadora de la enfermedad en la EA y, en general, en los TND.

Las enfermedades neurodegenerativas son una familia de trastornos neurológicos que se caracterizan principalmente por la degeneración progresiva de neuronas en el sistema nervioso central y periférico. Entre las END se incluyen la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedades caracterizadas por una amplia

gama de síntomas cognitivos y motores. A pesar de su diversa presentación clínica, las END comparten características patológicas comunes. Por ejemplo, todas se caracterizan por el depósito celular de agregados proteicos mal plegados, específicamente β -amiloide ($A\beta$) y tau en la EA, α -sinucleína en la EP y la proteína de unión al ADN TAR (TDP-43) en la ELA.

Durante la última década, la intervención terapéutica se ha centrado principalmente en estos agregados proteicos. Sin embargo, el éxito clínico por esta vía ha sido limitado. En la EA, por ejemplo, los enfoques con anticuerpos dirigidos al $A\beta$ han demostrado recientemente una eficacia clínica limitada para ralentizar la progresión de la enfermedad, pero con un mayor riesgo de efectos adversos. Por lo tanto, las necesidades insatisfechas en la EA y otros trastornos neurodegenerativos siguen siendo considerables.

Nuevas evidencias han establecido el papel de la neuroinflamación como principal impulsor de la muerte neuronal progresiva observada en enfermedades neurodegenerativas. En el cerebro patógeno, la microglía se activa en respuesta a diversas señales, como la α -sinucleína, el $A\beta$, la patología tau, la lesión neuronal y la retroalimentación de otras glías activadas, lo que conduce a una producción robusta de citocinas inflamatorias. La desregulación de la homeostasis microglial y la activación crónica o microgliosis reactiva propagan y aceleran la deposición de agregados proteicos, lo que conduce a una neurodegeneración exacerbada. Curiosamente, estos eventos de señalización y la alteración de la regulación de la neuroinflamación están ahora bien definidos en la mayoría de los trastornos neurodegenerativos.

Si bien la microglía activada produce diversas citocinas proinflamatorias, se ha demostrado que la interleucina (IL)- 1β está altamente correlacionada con la patología neurodegenerativa y se encuentra significativamente elevada tanto en muestras cerebrales humanas post mortem con EA y EP como en modelos murinos de EA y EP. La IL- 1β derivada de la microglía activa la muerte neuronal a través de múltiples mecanismos, incluyendo la activación de la vía de estrés del RE, el aumento de la expresión proapoptótica de Bax y la liberación mejorada de citocromo C de las mitocondrias neuronales, la activación de la señalización de p53 y mecanismos indirectos, incluyendo el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además de promover la neurodegeneración, la IL- 1β impulsa la disfunción neuronal y el deterioro de la señalización a través de la alteración de la estructura sináptica, la plasticidad y la dinámica alterada de los receptores NMDA/AMPA. En conjunto, esta combinación de inducción de muerte y deterioro de la señalización neuronal se observa claramente en enfermedades neurodegenerativas como la EA, la EP y la ELA.

La IL- 1β es producida por el inflamasoma NLRP3, un complejo proteico multimérico compuesto por NLRP3 (proteína 3 que contiene dominios NOD, LRR y pirina), ASC (proteína tipo speck asociada a la apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento de caspasas) y procaspasa. Tras la activación, NLRP3 se autooligomeriza, se une a la proteína adaptadora ASC y, posteriormente, activa la caspasa-1, que procesa proteolíticamente las citocinas IL- 1β e IL-18 para generar las formas maduras e inducir la forma altamente inflamatoria de muerte celular conocida como piroptosis mediante la activación de Gasdermina D (GSDMD). Dado que las citocinas son mediadores primarios de los procesos inflamatorios en el sistema nervioso central (SNC), la activación de NLRP3 en las células cerebrales, y específicamente en la microglía, contribuye directamente a la neuroinflamación. La activación canónica de la vía se caracteriza mejor en respuesta a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados a peligros (DAMP) tras el reconocimiento por NLRP3. NLRP3 se está consolidando como un detector de perturbaciones para el estrés celular y el daño a la membrana celular. En el contexto de las enfermedades neurodegenerativas, se sabe que múltiples estímulos activan NLRP3, incluyendo la α -sinucleína, $A\beta$, tau y las especies reactivas de oxígeno (ROS).

Estudios recientes han demostrado que la pérdida de conjugación de ATG8/LC3 a membranas individuales (CASM) sensibiliza a las células hacia la activación del inflamasoma y la producción de IL- 1β . En el contexto de los trastornos neurodegenerativos de la membrana, la deficiencia de CASM, impulsada por la ablación del regulador clave Rubicon, provoca un aumento de la neuroinflamación y la neurodegeneración. El modelo 5XFAD/Rubicon KO se basa en el ratón 5XFAD estándar, que impulsa la patología de la EA mediante mutaciones humanizadas en APP y PS1 que conducen a la formación de

placas de A β , como se observa en pacientes humanos. El modelo murino 5XFAD/Rubicon KO recapitula múltiples marcadores de la enfermedad neurodegenerativa humana y, específicamente, de la patología de la EA, incluyendo un depósito robusto de A β , patología de tau selecta, neurodegeneración específica de la región, deterioro cognitivo y de la memoria, microgliosis reactiva, neuroinflamación y una arquitectura de IL-1 β que imita la enfermedad humana. La fisiopatología incrementada y acelerada del modelo 5XFAD/Rubicon KO se debe a la reducción del reciclaje del receptor microglial y al aumento de la producción neuronal de A β , lo que conlleva un mayor depósito de A β y la supresión de su depuración, así como un efecto directo de la pérdida de la lipidación de LC-3 de membrana única en la regulación de la activación de la vía inflamatoria, incluyendo la señalización de NLRP3. Sin embargo, la contribución más amplia de la activación del inflamasoma y la producción de IL-1 β como factor clave de la patología posterior a la deficiencia de CASM sigue siendo incierta.

La modulación genética del inflamasoma NLRP3 y la inhibición de la señalización de IL-1 β mediante la ablación de NLRP3 o caspasa-1 proporcionan una sólida protección neuronal, preservan la memoria espacial y mitigan otras secuelas clave de la enfermedad en múltiples modelos murinos de EA. Sin embargo, la inhibición farmacológica del inflamasoma NLRP3 en el contexto del SNC ha resultado difícil debido a múltiples factores de confusión, como la falta de especificidad del compuesto y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE). En el presente estudio, los autores utilizan VEN-02XX, un nuevo inhibidor de NLRP3 altamente selectivo, penetrante en el SNC y biodisponible por vía oral, como molécula herramienta en ratones. Para determinar la capacidad terapéutica de VEN-02XX en enfermedades neurodegenerativas y la contribución de la señalización del inflamasoma a la patología de la EA observada tras la deficiencia de CASM, los ratones deficientes en 5XFAD/Rubicon fueron tratados tras el establecimiento de los síntomas y la neuropatología.

Como se muestra en este estudio, la intervención terapéutica con VEN-02XX redujo significativamente la microgliosis y la neuroinflamación, limitó la neurodegeneración y mejoró drásticamente la memoria y la cognición de forma dosis-dependiente. Aunque no estadísticamente significativos, estos datos sugieren que la inhibición de NLRP3 podría reducir la carga amiloide. En conjunto, estos resultados validan aún más el sólido potencial del inflamasoma NLRP3 y la señalización IL-1 β como un objetivo terapéutico con potencial sintomático y modificador de la enfermedad en los trastornos neurodegenerativos y establecen por primera vez la sólida contribución de la activación del inflamasoma como un factor impulsor posterior a la deficiencia de CASM.

Auger, A., Faidi, R., Rickman, A.D. et al. Post-symptomatic NLRP3 inhibition rescues cognitive impairment and mitigates amyloid and tau driven neurodegeneration. *npj Dement.* 1, 3 (2025). <https://doi.org/10.1038/s44400-025-00011-5>

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y enfermedad de Alzheimer

Para evaluar los posibles beneficios terapéuticos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (I-PDE5) en la enfermedad de Alzheimer (EA), **Saman Behboodi Tanourlouee, Parham TorabiNavid, Ali Vaezi, Mina Ghorbanpour, Mir Saeed Yekaninejad, Erfan Amini y Masoud Bitaraf** realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos electrónicas Embase, Scopus y Medline desde su inicio hasta el 18 de marzo de 2024. Se incluyeron estudios que evaluaban la asociación entre el uso de I-PDE5 y la incidencia de EA. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios del estimador de máxima verosimilitud restringida para agrupar los datos. Se revisaron siete estudios con 4 833 558 personas, de las cuales 348 546 recibieron tratamiento con un inhibidor de la PDE5 (IPD5). Se calcularon los cocientes de riesgos instantáneos (HR) agrupados para la incidencia de la EA, comparando los IPD5 con la ausencia de fármacos (HR = 0.47; IC del 95%: 0.26-0.82; valor de p: 0.01) y los IPD5 con la ausencia de fármacos o fármacos no en fase de ensayo para la EA (HR = 0.41; IC del 95%: 0.33-0.52; valor de p: <0.01). La evidencia sintetizada indica que la administración de IPD5 se asocia con una reducción del riesgo de EA, lo que respalda la realización de ensayos clínicos de fase 3.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia y la quinta causa principal de muerte en personas de 65 años o más. Este trastorno neurodegenerativo progresivo deteriora la cognición, la memoria y las funciones visoespaciales del individuo afectado. La predisposición genética, la edad y los antecedentes familiares se encuentran entre los factores de riesgo no modificables de la EA; mientras que el tabaquismo, la falta de actividad física y la falta de sueño son factores modificables. La fisiopatología de la enfermedad implica la acumulación de placas de amiloide- β ($A\beta$) y proteínas tau hiperfosforiladas, conocidas como ovillos neurofibrilares, lo que provoca alteraciones de las funciones sinápticas y degeneración neuronal. Los tratamientos convencionales se centran en el alivio sintomático e incluyen inhibidores de la colinesterasa y antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Los anticuerpos monoclonales aducanumab y lecanemab, dirigidos al $A\beta$, recibieron recientemente la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Sin embargo, no se dispone de datos de seguridad y eficacia para personas con EA moderada o grave.

Si bien se han logrado avances en el tratamiento de personas con EA, la identificación de intervenciones con el potencial de prevenir la enfermedad o retrasar su desarrollo es un área de investigación activa. La reutilización de fármacos, que implica la investigación de nuevas aplicaciones clínicas para fármacos existentes, ha ayudado a identificar inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (I-PDE5) para su posible aplicación en la prevención y el tratamiento de la EA. Los I-PDE5 han demostrado efectos neuroprotectores en estudios preclínicos, lo que proporciona una sólida base mecanística para su posible papel en el tratamiento de la EA. En modelos animales y estudios *in vitro*, se ha demostrado que los I-PDE5, como el sildenafil y el tadalafil, aumentan los niveles de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), que son fundamentales para mantener la salud neuronal. Se ha demostrado que los niveles elevados de GMPc se asocian con una mayor plasticidad neuronal, una menor fosforilación de tau, una menor acumulación de placas de beta-amiloide ($A\beta$) y una mejor perfusión cerebral. Estos mecanismos están estrechamente relacionados con la patogénesis de la EA, donde los ovillos de tau y las placas amiloides alteran la función sináptica y la integridad neuronal. Además, se ha demostrado que los inhibidores de la PDE5 mejoran el flujo sanguíneo cerebral, lo cual es fundamental para mantener la función cognitiva en enfermedades neurodegenerativas.

Recientemente, varios estudios han evaluado la asociación entre la prescripción de inhibidores de la PDE5 para diversas indicaciones, como la disfunción eréctil (DE), la hipertensión pulmonar (HTP) y la hiperplasia prostática benigna (HPB), y el nuevo diagnóstico de EA. Un estudio reciente revisó esta asociación. Sin embargo, cuestiones metodológicas, como la combinación de la razón de probabilidades (*odds ratio*) con la razón de riesgos instantáneos (*hazard ratio*), la ausencia de un estudio con datos de dos grandes bases de datos dentro del período de búsqueda, y la combinación de datos de otras demencias con datos sobre la EA al extraer conclusiones para la EA, suscitaron preocupación.

Behboodi Tanourlouee, S., TorabiNavid, P., Vaezi, A. et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors and Alzheimer's disease; a meta-analysis on clinical studies. npj Dement. 1, 2 (2025). <https://doi.org/10.1038/s44400-025-00005-3>

La demencia es mortal

Es crucial que las organizaciones multilaterales reconozcan mejor la demencia como una enfermedad no transmisible grave para concienciar y aumentar la financiación destinada a combatir esta enfermedad insidiosa. En 2019, **Paola Barbarino** refiere que conoció al ministro de salud de un país muy poblado. Tras pasar 30 minutos comentando las estadísticas de demencia del país, el ministro le interrumpió cortésmente a media frase y le preguntó si podía definir la demencia. Nunca antes habían oído el término.

Este no es un caso aislado. Hablando como directora ejecutiva de *Alzheimer's Disease International* (ADI), Barbarino dice: “más de un ministro me ha dicho que su país está completamente libre de demencia. El Informe Mundial sobre el Alzheimer 2024 de ADI reveló que el 65% de los profesionales de la salud encuestados a nivel mundial consideraban que la demencia era una parte normal del envejecimiento, no una afección causada por una enfermedad (véase [go.Nature.com/3sxtjwj](https://www.nature.com/3sxtjwj))”.

Existen muchos factores que explican esta falta de concienciación global. Las causas biológicas de la demencia son complejas y poco conocidas, lo que dificulta su explicación a personas sin formación científica. Existe un estigma asociado a la afección que puede hacer que las personas no estén dispuestas a participar. Y, quizás debido a este estigma, las primeras organizaciones que apoyaron y defendieron a las personas con demencia no se crearon hasta la década de 1980, décadas después de otras comparables para personas con cáncer.

Sin embargo, la invisibilidad de la afección también se debe en parte a que la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las Naciones Unidas no clasificaron la demencia como una de las enfermedades no transmisibles (ENT) más mortales del mundo. La inclusión de la demencia en los debates de estas organizaciones sobre las ENT podría cambiar drásticamente las actitudes a nivel mundial y mejorar el acceso a la atención y el apoyo para las personas que viven con esta enfermedad y sus cuidadores.

En septiembre, tendremos la oportunidad de obtener este reconocimiento. Durante la cuarta reunión de alto nivel de la ONU sobre la prevención y el control de las ENT y la promoción de la salud mental y el bienestar, los Estados miembros se proponen elaborar una declaración política para definir cómo el mundo abordará las ENT en los próximos cinco años.

A continuación, se explica por qué la demencia debe formar parte de dicha declaración.

La primera reunión de alto nivel de la ONU sobre ENT, celebrada en 2011, se centró en un grupo de enfermedades conocidas como las "cuatro grandes" de la OMS: cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes. Desde entonces, la inclusión en esta lista ha sido fundamental. La OMS la utiliza al proponer intervenciones rentables para prevenir y controlar las ENT. Los gobiernos con dificultades económicas utilizan estas recomendaciones para asignar fondos.

Pero la lista está desactualizada. Se basa en el número de personas fallecidas por ENT antes de los 70 años. Esto podría haber tenido sentido cuando se establecieron las cuatro grandes enfermedades, pero hoy en día, las personas en todo el mundo viven más. En el Reino Unido, por ejemplo, los datos de 2017 mostraron que los hombres de 70 años y las mujeres de 72 tenían una esperanza de vida restante de 15 años. Se espera que estas edades aumenten.

Para 2040, la demencia será la tercera causa de muerte a nivel mundial (L. Arthurton et al. *Nature Rev. Neurol.* 21, 63–64; 2025). Esto coincide con los datos de mortalidad por edades de la OMS, que revelaron que la demencia cobró más vidas que la diabetes en 2021. Estas cifras demuestran que la demencia es una de las ENT más mortales e insidiosas. Debe reconocerse como tal.

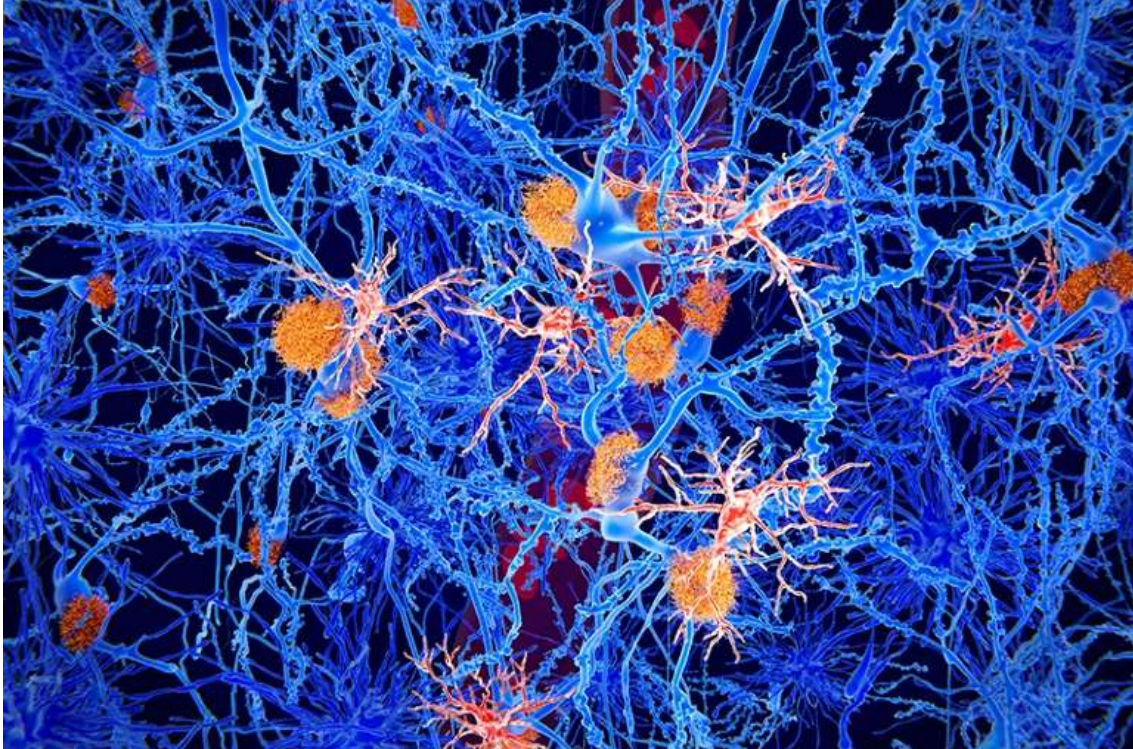
Un mayor reconocimiento podría tener un gran impacto, ya que la enfermedad se puede prevenir y tratar. Hasta un 45% de los casos de demencia podrían evitarse o retrasarse abordando 14 factores de riesgo, como el tabaquismo, la falta de ejercicio y la contaminación atmosférica (G. Livingston et al. *Lancet* 404, 572–628; 2024). Abordar estos riesgos podría permitir que las personas con la enfermedad y sus cuidadores trabajen o continúen sus estudios durante más tiempo. Las intervenciones pueden mejorar la calidad de vida de las personas, y están empezando a surgir tratamientos farmacológicos.

Los esfuerzos de promoción de ADI están empezando a dar sus frutos. El borrador preliminar de la declaración política de la ONU, publicado el 13 de mayo, menciona la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia dos veces: un primer paso clave y el resultado de muchos meses de campaña. Sin embargo, este trabajo está lejos de terminar. El borrador es una versión preliminar, sin refinar, que ahora está sujeta a intensas negociaciones y reelaboración por parte de los Estados miembros de la ONU. Con un número limitado de palabras y prioridades contrapuestas, existe un riesgo real de que la demencia pierda prioridad o se elimine del documento; no sería la primera vez.

Los funcionarios gubernamentales y multilaterales deben seguir destacando la demencia durante las negociaciones con los países menos solidarios. Los científicos y médicos deben promover la investigación epidemiológica, económica y de otro tipo que contribuya a la defensa de esta causa. Y los investigadores y el público pueden contactar a sus parlamentarios para explicar por qué es tan

importante mejorar el apoyo a las personas con demencia; los gobiernos deben estar convencidos de que esta es una causa que vale la pena defender.

Las personas que viven con demencia no dejarán de existir solo porque el mundo las excluya de los debates y la financiación. La demencia está presente en todos los países, en todas las ciudades; mejorar la atención y el apoyo comienza por reconocer la amenaza que representa.

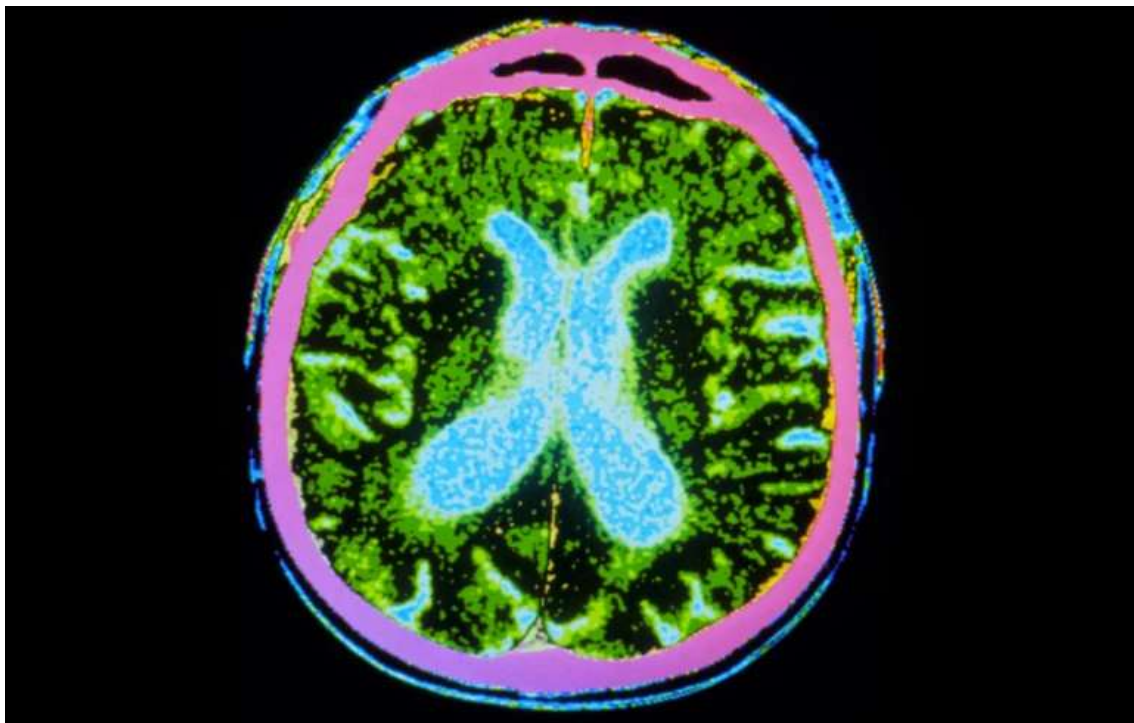


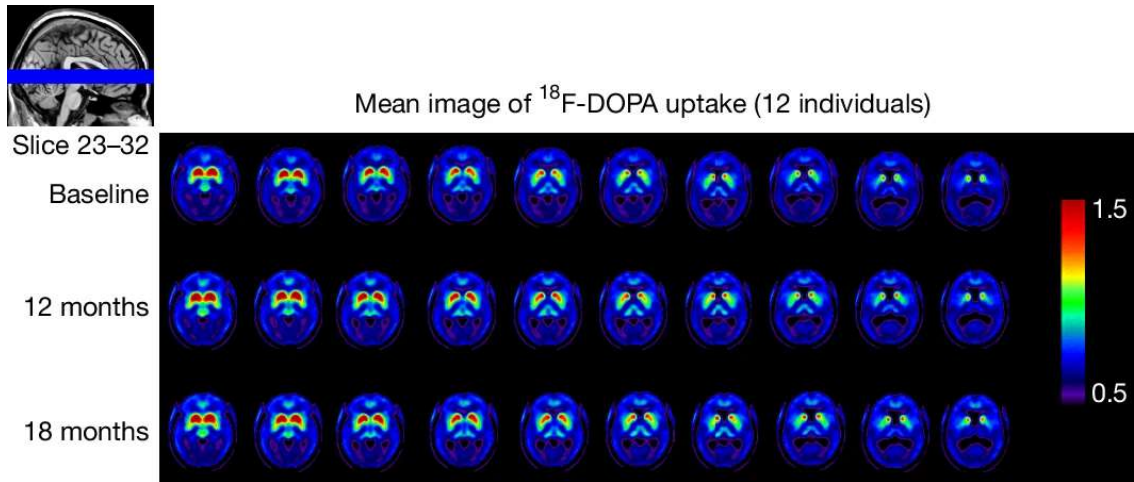
Paola Barbarino. *Nature*, 642, 273 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01768-8>

Enfermedad de Parkinson

Neuronas dopaminérgicas derivadas de células madre embrionarias humanas (hES) para la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con una considerable carga sanitaria y económica. Se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo y una menor respuesta al tratamiento médico o quirúrgico sintomático a medida que la enfermedad progresa. La terapia celular tiene como objetivo reponer las neuronas dopaminérgicas perdidas y sus proyecciones estriatales mediante injerto intraestriatal. **V. Tabar, H. Sarva, A. M. Lozano, A. Fasano, S. K. Kalia, K. K. H. Yu, C. Brennan, Y. Ma, S. Peng, D. Eidelberg, M. Tomishima, S. Irion, W. Stemple, N. Abid, A. Lampron, L. Studer y C. Henchcliffe** mostraron los resultados de un ensayo clínico de fase I abierto (NCT04802733) de un producto de células progenitoras de neuronas dopaminérgicas criopreservadas y listas para usar en investigación (bemdaneprocel) derivado de células madre embrionarias humanas (hES) e injertado bilateralmente en el putamen de pacientes con enfermedad de Parkinson. Doce pacientes fueron inscritos secuencialmente en dos cohortes: una cohorte de dosis baja (0.9 millones de células, n = 5) y una cohorte de dosis alta (2.7 millones de células, n = 7), y todos los participantes recibieron un año de inmunosupresión. El ensayo alcanzó sus objetivos principales de seguridad y tolerabilidad un año después del trasplante, sin eventos adversos relacionados con el producto celular. A los 18 meses del injerto, la captación putaminal de 18Fluoro-DOPA en la tomografía por emisión de positrones (TEP) aumentó, lo que indica la supervivencia del injerto. Los resultados clínicos secundarios y exploratorios mostraron una mejoría o estabilidad, incluyendo una mejoría de 23 puntos en la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (MDS-UPDRS), Parte III, en la puntuación OFF de la cohorte de dosis alta. No se observaron discinesias inducidas por el injerto. Estos datos demuestran la seguridad y respaldan futuros estudios clínicos definitivos.





Tabar, V., Sarva, H., Lozano, A.M. et al. Phase I trial of hES cell-derived dopaminergic neurons for Parkinson's disease. *Nature* 641, 978–983 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08845-y>

Análisis de escritura personalizada asistido por redes neuronales para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson

Diagnosticar la enfermedad de Parkinson (EP) de forma rápida, accesible y eficaz es crucial para mejorar los resultados de los pacientes; sin embargo, alcanzar este objetivo sigue siendo un desafío. **Guorui Chen, Trinny Tat, Yihao Zhou, Zhaoqi Duan, Junkai Zhang, Kamryn Scott, Xun Zhao, Zeyang Liu, Wei Wang, Song Li, Katy A. Cross y Jun Chen** desarrollaron un bolígrafo de diagnóstico con una punta magnetoelástica suave y tinta ferrofluidica, capaz de convertir de forma sensible y cuantitativa los movimientos de escritura, tanto en superficie como en el aire, en señales analizables de alta fidelidad para el diagnóstico autónomo de la EP. El mecanismo de funcionamiento del bolígrafo de diagnóstico se basa en el efecto magnetoelástico de su punta y el movimiento dinámico de la tinta ferrofluidica. Para validar el potencial clínico, se realizó un estudio piloto en humanos, que incluyó tanto a pacientes con EP como a participantes sanos. El bolígrafo de diagnóstico registró con precisión las señales de escritura, y un análisis unidimensional asistido por redes neuronales convolucionales distinguió con éxito a los pacientes con EP con una precisión promedio del 96.22%. El desarrollo de este bolígrafo para diagnóstico representa una tecnología económica, ampliamente difundible y fiable, con el potencial de mejorar el diagnóstico de la EP en grandes poblaciones y zonas con recursos limitados.

Chen, G., Tat, T., Zhou, Y. et al. Neural network-assisted personalized handwriting analysis for Parkinson's disease diagnostics. *Nat Chem Eng* (2025). <https://doi.org/10.1038/s44286-025-00219-5>

Terapias con células madre en la enfermedad de Parkinson

Ensayos históricos con células madre para tratar la enfermedad de Parkinson en EE. UU. y Japón marcan un punto de inflexión para la terapia celular en neurodegeneración. Enfoques similares para la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica también muestran indicios prometedores.

Durante el apogeo del confinamiento por la COVID-19 en la ciudad de Nueva York, un pequeño grupo de personas con enfermedad de Parkinson acudió al Centro Oncológico *Memorial Sloan Kettering* para un procedimiento neuroquirúrgico experimental: la implantación de neuronas productoras de dopamina cultivadas a partir de células madre embrionarias humanas. Ahora, los investigadores responsables del ensayo han publicado los resultados de ese estudio de fase 1, que demuestran que las células trasplantadas sobrevivieron, liberaron dopamina y fueron bien toleradas. Algunos participantes incluso experimentaron reducciones visibles de los temblores.

Los hallazgos fueron lo suficientemente alentadores como para que la FDA otorgara al programa un estatus especial como terapia avanzada de medicina regenerativa y una designación de vía rápida, lo

que permitió al equipo pasar directamente a un ensayo de fase 3. Se han necesitado más de 20 años para llegar a este punto, afirma el biólogo de células madre Lorenz Studer, del Centro Oncológico *Memorial Sloan Kettering*, quien codirigió el proyecto junto con su colega Viviane Tabar. "Los resultados, tanto en términos de seguridad como de eficacia, parecen bastante prometedores. Por lo tanto, no podíamos haber esperado mucho mejor en esta etapa".

El ensayo, patrocinado por BlueRock Therapeutics, una empresa de biotecnología con sede en Cambridge, Massachusetts, donde Studer y Tabar son cofundadores científicos, marca un importante punto de inflexión en la búsqueda de terapias regenerativas para enfermedades neurodegenerativas, un campo que durante mucho tiempo se ha visto obstaculizado por las limitaciones de los medicamentos convencionales. La terapia con células madre ofrece el potencial de reemplazar o proteger neuronas moribundas y detener la progresión de enfermedades neurológicas devastadoras. Sin embargo, los investigadores que implementan estas terapias en la práctica clínica se enfrentan a muchas complejidades.

El equipo de Studer y Tabar no es el único que ha obtenido resultados satisfactorios con el trasplante de células madre en la enfermedad de Parkinson. En Japón, los investigadores completaron un ensayo de fase 1/2, publicado en *Nature*, esta vez con células de donantes adultos revertidas a un estado pluripotente (células pluripotentes inducidas) y luego convertidas en células progenitoras neuronales. A lo largo del estudio de dos años, el equipo no observó problemas de seguridad importantes en siete pacientes tratados en el Hospital Universitario de Kioto, y algunos participantes experimentaron mejoras en sus síntomas de la enfermedad de Parkinson. Otros grupos, incluido un equipo dirigido por Malin Parmar en Lund, Suecia, también están preparando resultados preliminares de ensayos para la terapia con células madre en la enfermedad de Parkinson. Una colaboración internacional, coordinada a través del consorcio GForce-PD, está ayudando a que el campo avance con mayor rapidez y seguridad, afirma Tabar.

Entre las enfermedades cerebrales, la enfermedad de Parkinson se considera ampliamente el ejemplo perfecto de la terapia con células madre, explica Tabar. Esto se debe a que implica la pérdida de un único tipo de neurona bien caracterizado. "Si logramos que esto funcione, se abrirá la puerta al abordaje de enfermedades mucho más complejas", añade. El próximo ensayo de fase 3 del equipo incluirá a 102 participantes, con un criterio de valoración principal que analizará la mejora de los síntomas de movimiento de los pacientes a lo largo de 78 semanas, e incluirá cirugías simuladas como control.

Aun así, incluso en la enfermedad de Parkinson, persisten los desafíos, explica Clive Svendsen, neurocientífico del Centro Médico Cedars-Sinai de Los Ángeles, California. En esta enfermedad, las neuronas dopaminérgicas perdidas se encuentran en el tronco encefálico y se proyectan hasta el cuerpo estriado. Por lo tanto, la inyección de terapias con células madre en el cuerpo estriado no restaura completamente el circuito neuronal. "Si las neuronas dopaminérgicas no están correctamente conectadas al circuito o se activan demasiado, se pueden producir discinesias descontroladas (movimiento anormal inducido por el trasplante)", explica Svendsen. Sin embargo, Studer afirma que no se observaron evidencias de discinesias ni otros efectos secundarios graves en su ensayo en el Centro Oncológico *Memorial Sloan Kettering*.

Aunque la enfermedad de Parkinson acapara actualmente la atención, la terapia con células madre también se muestra prometedora en diversas afecciones neurológicas. Svendsen, por ejemplo, está probando un tratamiento con células madre en personas con esclerosis lateral amiotrófica, una enfermedad progresiva que destruye las neuronas motoras y provoca parálisis. Su equipo utiliza células progenitoras neuronales humanas para generar astrocitos que secretan factores de crecimiento neuroprotectores. En lugar de reemplazar neuronas, está ayudando a las supervivientes a prolongar su vida. Un ensayo inicial dirigido a la médula espinal mostró una leve ralentización de la progresión en la parte tratada del cuerpo. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo de fase 1/2a, esta vez dirigido a la corteza motora. Otros grupos, como el de la neuróloga Letizia Mazzini, de la Universidad del Piemonte Oriental (Italia), también están avanzando con células madre en la esclerosis lateral amiotrófica. Su equipo está preparando un ensayo de fase 2 de trasplante de células neuronales fetales, basado en protocolos probados en la esclerosis múltiple.

Para la enfermedad de Alzheimer, Longeveron, una empresa de biotecnología con sede en Miami, está desarrollando laromestrocel, una terapia con células madre mesenquimales (células derivadas de la médula ósea que pueden diferenciarse en varios tipos celulares). Los resultados de su ensayo de fase 2a de 39 semanas con 49 pacientes mostraron una reducción de la atrofia cerebral, especialmente en el hipocampo y los lóbulos temporales, y signos de reducción de la inflamación tras una sola inyección.

"Fue sorprendente ver datos tan convincentes con el pequeño tamaño de la muestra y un ensayo relativamente breve", afirma Joshua Hare, director científico de la empresa. La FDA ha reconocido a laromestrocel como terapia avanzada de medicina regenerativa, lo que permite a la empresa llevar a cabo un ensayo de fase 2b/3 simplificado.

En otros países, los ensayos con células madre están progresando en la epilepsia, la degeneración macular y la lesión de la médula espinal. Por ejemplo, *Neurona Therapeutics*, una empresa de biotecnología de San Francisco, California, afirma que planea realizar un estudio de fase 3 para probar NRTX-100, una terapia regenerativa derivada de células madre pluripotentes humanas que transporta neuronas secretoras de GABA al cerebro para reducir las convulsiones, para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente. Los resultados de las fases 1 y 2 mostraron que el 80% de los participantes reportaron reducciones de convulsiones superiores al 75% entre 7 y 12 meses después de recibir una dosis baja de NRTX-100.

Los investigadores están explorando las ventajas y desventajas de diversas estrategias con células madre. Las células madre embrionarias pueden convertirse en todo tipo de células; sin embargo, esto plantea inquietudes éticas sobre la destrucción del embrión. Las células madre mesenquimales, como las utilizadas por Longeveron, son valoradas por sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Pueden obtenerse de un solo donante y utilizarse en muchos pacientes sin desencadenar una respuesta inmunitaria, afirma Hare. La ventaja de las células pluripotentes inducidas es su increíble versatilidad, afirma Roger Hajjar, director del Instituto de Terapia Genética y *Celular Mass General Brigham* en Boston, Massachusetts. "Su flexibilidad es una gran ventaja". Sin embargo, también conlleva un mayor riesgo de respuestas inmunitarias impredecibles. Por ello, las células pluripotentes inducidas suelen requerir protocolos de fabricación y seguridad más complejos. "Y actualmente no está claro si pueden integrarse correctamente en los circuitos cerebrales o abordar los componentes inflamatorios y de disfunción vascular de las enfermedades neurodegenerativas", añade Hare.

Otro reto importante en el trasplante de células madre neuronales es el tiempo. Las células madre trasplantadas pueden tardar años en madurar e integrarse. Sin embargo, muchos ensayos clínicos están diseñados con periodos de seguimiento de hasta dos años, lo cual podría ser demasiado corto para captar el efecto completo. Además, existe el problema de la permanencia. Con una pastilla, si presenta un efecto secundario, se puede dejar de tomar, explica Svendsen. Pero una vez implantadas las células madre, son de por vida. La naturaleza irreversible de los trasplantes de células madre plantea cuestiones éticas en torno al consentimiento informado y la monitorización posterior al ensayo. Si una empresa patrocinadora quiebra o si el gobierno deja de financiar un proyecto de investigación, los participantes del ensayo seguirían con injertos vivos y podrían no recibir un seguimiento adecuado, advierte.

El coste y el acceso también son interrogantes importantes en el horizonte. Las terapias con células madre no son económicas. Pero si ofrecen beneficios duraderos con una sola dosis o un número limitado de dosis, podrían resultar rentables, afirma Rash. Aumentar la producción es otro reto, añade. No se trata solo de la ciencia, sino de los sistemas que administrarán las terapias neurológicas con células madre.

A pesar de las complejidades, los investigadores se mantienen cautamente optimistas. Ya se están explorando avances en la edición genética, como las células pluripotentes inducidas modificadas con CRISPR, que son más resilientes o menos propensas a provocar rechazo por parte del sistema inmunitario, afirma Svendsen. Y Mazzini señala que los avances en la fabricación automatizada de células están facilitando la ampliación de la producción. Mientras tanto, la inteligencia artificial está empezando a desempeñar un papel en todos los ámbitos, desde la optimización de la producción celular hasta el análisis de datos de ensayos clínicos, añade. Junto con la mayor participación de la industria y la mayor aceptación de la terapia con células madre para enfermedades neurológicas, se espera que estos avances aceleren el progreso en los próximos años.

Lo que comenzó hace décadas como una idea ambiciosa se está acercando cada vez más a la realidad clínica. Aunque aún queda mucho camino por recorrer, ensayos clínicos recientes sugieren que podría ser factible reparar el cerebro, el órgano más complejo de todos.

Natalie Healey. *Nature Medicine*. 4 June 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41591-025-00036-6>.

Tabar, V. et al. *Nature* 641, 978–983 (2025).

Sawamoto, N. et al. *Nature* 641, 971–977 (2025).

Enfermedad de Huntington

Manejo de la Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington, un trastorno neurodegenerativo hereditario autosómico dominante, se caracteriza por la tríada clínica de movimientos coreiformes involuntarios con alteraciones cognitivas y conductuales. Se produce debido a repeticiones de trinucleótidos de citosina, adenina y guanina (CAG) en el brazo corto del cromosoma 4p16.3 del gen huntingtina (HTT). Esta mutación provoca una expansión anormalmente larga de poliglutamina en el fragmento N-terminal de la proteína HTT, lo que provoca neurodegeneración. La expansión también provoca que la proteína HTT sea más propensa a la agregación y acumulación, lo que mitiga el plegamiento proteico. La enfermedad de Huntington afecta comúnmente a pacientes de entre 30 y 50 años. Sin embargo, cuanto más largas sean las repeticiones de CAG, más temprana será la aparición de los síntomas. El término "enfermedad de Huntington juvenil" se refiere a la aparición de la enfermedad antes de los 20 años y se caracteriza por dificultades de aprendizaje, así como trastornos del comportamiento escolar.

El diagnóstico se puede realizar clínicamente en un paciente con trastornos motores o cognitivos y del comportamiento con un progenitor diagnosticado con la enfermedad de Huntington, y puede confirmarse mediante la determinación del ADN. El diagnóstico premanifiesto puede determinar si son portadores del gen en pacientes con riesgo de padecerla. La enfermedad no tiene cura y los pacientes afectados tienden a depender completamente de sus cuidadores a medida que progresa. Por lo tanto, el tratamiento busca mejorar la calidad de vida y reducir las complicaciones. La neumonía es una causa frecuente de muerte, seguida del suicidio.

Ajitkumar A, Lui F, De Jesus O. Huntington Disease. 2025 Apr 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32644592.

La expansión de repeticiones largas de ADN somático impulsa la neurodegeneración en la enfermedad de Huntington

En la enfermedad de Huntington (EH), las neuronas de proyección estriatal (SPN) se degeneran durante la mediana edad; la pregunta biológica central gira en torno a cómo la repetición de ADN (CAG) causante de enfermedad en el gen huntingtina (HTT) conduce a la neurodegeneración tras décadas de latencia biológica. **Robert E Handsaker y colegas** desarrollaron un método unicelular para medir la longitud de esta repetición junto con la expresión de ARN en todo el genoma. Descubrieron que la repetición CAG de HTT se expande somáticamente de 40-45 a más de 100-500 CAG en las SPN. La expansión somática de 40 a 150 CAG no tuvo un efecto aparente de autonomía celular, pero las SPN con más de 150-500 CAG perdieron características positivas y luego negativas de identidad neuronal, desreprimieron genes de senescencia/apoptosis y se perdieron. Estos resultados sugieren que la expansión de la repetición somática más allá de 150 CAG provoca la degeneración rápida y asincrónica de las SPN. En la EH, en cualquier momento, la mayoría de las neuronas tienen un gen HTT inocuo pero inestable y que la patogénesis de la EH es un proceso de ADN durante casi toda la vida de una neurona.

Handsaker RE, Kashin S, Reed NM, Tan S, Lee WS, McDonald TM, Morris K, Kamitaki N, Mullally CD, Morakabati NR, Goldman M, Lind G, Kohli R, Lawton E, Hogan M, Ichihara K, Berretta S, McCarroll SA. Long somatic DNA-repeat expansion drives neurodegeneration in Huntington's disease. Cell. 2025 Feb 6;188(3):623-639.e19. doi: 10.1016/j.cell.2024.11.038. Epub 2025 Jan 16. PMID: 39824182; PMCID: PMC11822645.

Esclerosis Múltiple

Resonancia magnética en el diagnóstico y pronóstico de la esclerosis múltiple

En la mayoría de los casos, la esclerosis múltiple (EM) se caracteriza por episodios reversibles de disfunción neurológica, a menudo seguido de una discapacidad clínica irreversible. Unos criterios diagnósticos y marcadores pronósticos precisos son cruciales para permitir un diagnóstico precoz e identificar correctamente a los pacientes con EM con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Los criterios diagnósticos de McDonald de 2017, que incluyen la resonancia magnética (RM) como herramienta paraclínica fundamental, muestran una alta sensibilidad y precisión para el diagnóstico de la EM, lo que permite un diagnóstico y tratamiento precoces. Sin embargo, su aplicación inadecuada, especialmente en el contexto de presentaciones clínicas atípicas, puede aumentar el riesgo de diagnóstico erróneo. Para mejorar aún más el proceso diagnóstico, están surgiendo nuevos marcadores de imagen, pero aún se requiere una validación y estandarización rigurosas antes de que puedan incorporarse a la práctica clínica.

Maria A Rocca y colegas analizan el papel actual de la RM en el diagnóstico y el pronóstico de la EM, a la vez que examinan marcadores prometedores de RM que podrían servir como predictores fiables de la progresión posterior de la enfermedad, ayudando a optimizar el tratamiento de cada paciente con EM. También exploran el potencial de las nuevas tecnologías, como la inteligencia artificial y las herramientas de cuantificación automatizadas, para apoyar a los profesionales clínicos en el tratamiento de los pacientes. Sin embargo, para garantizar la coherencia y la mejora en el uso de la resonancia magnética en el diagnóstico de la EM y el seguimiento de los pacientes, es esencial que se apliquen protocolos estandarizados de resonancia magnética del cerebro y la médula espinal, y que la interpretación de los resultados la realicen (neuro)radiólogos cualificados en todos los países.

Rocca MA, Preziosa P, Barkhof F, Brownlee W, Calabrese M, De Stefano N, Granziera C, Ropele S, Toosy AT, Vidal-Jordana À, Di Filippo M, Filippi M. Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. Lancet Reg Health Eur. 2024 Aug 22;44:100978. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100978. PMID: 39444702; PMCID: PMC11496980.

Biomarcadores séricos al inicio de la enfermedad para la terapia personalizada en la esclerosis múltiple

Sigue existiendo la posibilidad de combinar los niveles séricos de cadena ligera de neurofilamento (sNfL) y proteína ácida fibrilar glial (sGFAP) para predecir el empeoramiento de la discapacidad en la esclerosis múltiple. **Enric Monreal y colegas** investigaron si los valores de sNfL y sGFAP identifican subgrupos distintos de pacientes según el riesgo de empeoramiento de la discapacidad y su respuesta a los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME). Este estudio multicéntrico, realizado en 13 hospitales europeos, abarcó del 15 de julio de 1994 al 18 de agosto de 2022, con seguimiento hasta el 26 de septiembre de 2023. Inscribieron a pacientes con esclerosis múltiple cuyas muestras de suero se recolectaron dentro de los 12 meses desde el inicio de la enfermedad y antes de iniciar los TME. Se utilizaron modelos de regresión multivariable para estimar el riesgo de empeoramiento asociado a la recaída (RAW), la progresión independiente de la actividad de la recaída (PIRA) y la puntuación de 3 en la Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS). De los 725 pacientes incluidos, la media de edad fue de 34.2 (rango intercuartil, 27.6-42.4) años, y 509 pacientes (70.2%) eran mujeres. La media de la duración del seguimiento fue de 6.43 años (rango intercuartil: 4.65-9.81). Valores más altos de sNfL se asociaron con un mayor riesgo de RAW [cociente de riesgo [HR] de 1.45; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.19-1.76; $p < 0.001$], PIRA (HR de 1.43; IC del 95%: 1.13-1.81; $p = 0.003$) y de alcanzar una EDSS de 3 (HR de 1.55; IC del 95%: 1.29-1.85; $p < 0.001$). Además, los niveles más altos de sGFAP se asociaron con un mayor riesgo de alcanzar una puntuación EDSS de 3 (HR de 1.36; IC del 95%: 1.06-1.74; $p = 0.02$) y, en pacientes con valores bajos de sNfL, con un PIRA (HR de 1.86; IC del 95%: 1.01-3.45; $p = 0.04$). También examinamos el efecto combinado de los niveles de sNfL y sGFAP. Los pacientes con valores bajos de sNfL y sGFAP presentaron un bajo riesgo de todos los resultados y sirvieron como referencia. Los pacientes no tratados con altos niveles de sNfL mostraron un mayor riesgo de RAW,

PIRA y alcanzar una EDSS de 3. Los DMT inyectables u orales redujeron el riesgo de RAW en estos pacientes, pero no lograron mitigar el riesgo de PIRA y alcanzar una EDSS de 3. Por el contrario, los DMT de alta eficacia contrarrestaron el mayor riesgo de estos resultados, excepto por el riesgo de PIRA en pacientes con altos niveles de sNfL y sGFAP. Los pacientes con bajos valores de sNfL y altos de sGFAP mostraron un mayor riesgo de PIRA y alcanzar una EDSS de 3, que se mantuvo sin cambios con DMT de alta eficacia u otros. En conclusión, evaluar los niveles de sNfL y sGFAP al inicio de la enfermedad en la esclerosis múltiple podría identificar fenotipos distintos asociados con diversas vías inmunológicas de adquisición de discapacidad y respuesta terapéutica.

Monreal E, Fernández-Velasco JI, Álvarez-Lafuente R, Sainz de la Maza S, García-Sánchez MI, Llufríu S, Casanova B, Comabella M, Martínez-Yélamos S, Galimberti D, Ramió-Torrentà L, Martínez-Ginés ML, Aladro Y, Ayuso L, Martínez-Rodríguez JE, Brieua L, Villarrubia N, Eichau S, Zamora J, Rodero-Romero A, Espiño M, Blanco Y, Saiz A, Montalbán X, Tintoré M, Domínguez-Mozo MI, Cuello JP, Romero-Pinel L, Ghezzi L, Pilo de la Fuente B, Pérez-Miralles F, Quiroga-Varela A, Rubio L, Rodríguez-Jorge F, Chico-García JL, Sainz-Amo R, Masjuan J, Costa-Frossard L, Villar LM. Serum biomarkers at disease onset for personalized therapy in multiple sclerosis. *Brain*. 2024 Dec 3;147(12):4084-4093. doi: 10.1093/brain/awae260. PMID: 39101570.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Esclerosis lateral amiotrófica causada por mutaciones en *TARDBP*: de la genética a la proteinopatía por TDP-43

Las mutaciones en el gen *TARDBP*, que codifica la proteína TDP-43, representan solo entre el 3% y el 5% de los casos familiares de esclerosis lateral amiotrófica y menos del 1% de los casos aparentemente idiopáticos. Sin embargo, el descubrimiento de inclusiones neuronales de TDP-43 como el sello neuropatológico distintivo en la mayoría de los casos de esclerosis lateral amiotrófica ha transformado nuestra comprensión de los patomecanismos subyacentes a la neurodegeneración. Una mutación individual de *TARDBP* puede causar heterogeneidad fenotípica. La mayoría de las mutaciones se encuentran dentro del extremo C-terminal de la proteína TDP-43. En condiciones patológicas, TDP-43 se localiza incorrectamente desde el núcleo hasta el citoplasma, donde puede ser fosforilada, escindida y formar agregados insolubles. Esta localización incorrecta conduce a la disfunción de las vías descendentes del metabolismo del ARN, la proteostasis, la función mitocondrial, el estrés oxidativo, el transporte axonal y la traducción local. Se están desarrollando biomarcadores para la disfunción de TDP-43 y terapias dirigidas, lo que justifica un optimismo cauteloso para los enfoques de medicina personalizada que podrían rescatar los efectos posteriores de la patología de TDP-43.

Balendra R, Sreedharan J, Hallegger M, Luisier R, Lashuel HA, Gregory JM, Patani R. Amyotrophic lateral sclerosis caused by *TARDBP* mutations: from genetics to TDP-43 proteinopathy. *Lancet Neurol*. 2025 May;24(5):456-470. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00109-7. PMID: 40252666; PMCID: PMC7617675.

Esclerosis lateral amiotrófica causada por mutaciones del gen *FUS*

Las mutaciones autosómicas dominantes en el gen que codifica la proteína de unión al ADN y al ARN *FUS* son una causa de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), y aproximadamente entre el 0.3% y el 0.9% de los pacientes con ELA son portadores de la mutación *FUS*. La ELA asociada a la mutación *FUS* (ELA-*FUS*) se caracteriza por un inicio temprano y una progresión rápida, en comparación con otras formas de ELA. Sin embargo, diferentes mutaciones patogénicas en *FUS* pueden resultar en una edad de inicio de los síntomas y una tasa de progresión de la enfermedad marcadamente diferentes. La mayoría de las mutaciones de *FUS* alteran su localización nuclear, lo que lleva a su acumulación citoplasmática en el SNC. *FUS* también forma inclusiones en alrededor del 5% de los pacientes con

demencia frontotemporal, una afección neurodegenerativa relacionada. No obstante, existen diferencias clave entre ambas enfermedades a nivel genético y neuropatológico, que sugieren procesos patogénicos distintos. Modelos experimentales han descubierto posibles mecanismos patogénicos en FUS-ELA y han fundamentado estrategias terapéuticas actualmente en desarrollo, incluyendo el silenciamiento de la expresión de FUS mediante un oligonucleótido antisentido administrado intratecalmente.

Moens TG, Da Cruz S, Neumann M, Shelkovernikova TA, Shneider NA, Van Den Bosch L. Amyotrophic lateral sclerosis caused by FUS mutations: advances with broad implications. *Lancet Neurol.* 2025 Feb;24(2):166-178. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00517-9. PMID: 39862884.

Depresión

El ejercicio físico activa el circuito de oxitocina PVN-NAc para aliviar las conductas depresivas inducidas por el estrés

Jie Xia, Yong Zou, Yuqing Cui y Weina Liu muestran el papel crucial del circuito de oxitocina (OT) PVN-NAc en la mediación de los efectos protectores del ejercicio contra la depresión. Demuestran que el ejercicio restaura las interrupciones inducidas por el estrés en este circuito, previniendo así conductas de tipo depresivo. Cabe destacar que la activación del circuito OT PVN-NAc imita los efectos antidepresivos del ejercicio, mientras que su inhibición anula estos beneficios. Estos hallazgos no solo amplían nuestra comprensión de cómo el ejercicio modula la función cerebral, sino que también identifican el circuito OT PVN-NAc como una diana terapéutica prometedora para el desarrollo de tratamientos más eficaces contra la depresión.

Se sabe que el ejercicio físico reduce la depresión, pero los mecanismos cerebrales subyacentes siguen sin estar claros. Basándose en un modelo de estrés crónico por restricción en ratones, los autores demuestran que el ejercicio en cinta de correr durante 4 semanas mantuvo profundamente la actividad neuronal normal en el núcleo accumbens (NAc), en asociación con la prevención de conductas depresivas. El análisis de microarrays realizado en el NAc reveló que el receptor de oxitocina (OT) mostró la expresión diferencial más significativa, lo que implica una participación crucial de la señalización de OT en los efectos antidepresivos inducidos por el ejercicio. La fotometría de fibra *in vivo* reveló una liberación interrumpida de OT en el NAc y una actividad alterada de las neuronas OT en el núcleo paraventricular (PVN) y sus proyecciones al NAc en ratones estresados, que se restauraron mediante el ejercicio. Además, observaron que la activación del circuito OT PVN-NAc previno las conductas depresivas inducidas por el estrés. La inhibición adicional del circuito OT PVN-NAc bloqueó los efectos antidepresivos del ejercicio en ratones estresados. En resumen, estos hallazgos revelan un papel crucial del circuito OT PVN-NAc en la regulación de conductas depresivas, lo cual es necesario para los efectos antidepresivos del ejercicio. Este mecanismo neuronal explica las adaptaciones de la red cerebral tras el ejercicio y también sugiere una prometedora diana terapéutica para la depresión.

Jie Xia et al. Physical exercise activates a PVN–NAc oxytocin circuit to relieve stress-induced depressive-like behaviors. *PNAS*, 21 April 2025, 122 (21) e2503675122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2503675122>

La actividad mejorada de ERK extiende los efectos antidepresivos de la ketamina al aumentar la plasticidad sináptica

La ketamina ha demostrado una eficacia sorprendente en el tratamiento de pacientes con depresión. Los efectos antidepresivos comienzan en cuestión de minutos u horas después de la infusión intravenosa y duran días. Sin embargo, dado que los efectos solo duran varios días, pueden requerirse infusiones adicionales de ketamina. Con el uso repetido, la ketamina puede producir efectos secundarios no deseados. **Ma et al.** descubrieron que los efectos antidepresivos de la ketamina pueden prolongarse mediante la manipulación de la cascada de transducción de señales que involucra a la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK). Una dosis única de ketamina aumentó la plasticidad sináptica en la región CA1 del hipocampo durante un corto período, pero la mejora de la función de ERK provocó que estos cambios fueran duraderos. Estos resultados demuestran que la acción antidepresiva de la ketamina puede prolongarse significativamente después de una dosis única, evitando así la administración repetida.

El tratamiento repetido con ketamina para mantener un efecto antidepresivo rápido puede provocar efectos secundarios a lo largo del tiempo, lo que pone de relieve la necesidad clínica no satisfecha de mantener la acción antidepresiva de este fármaco tras una sola administración. Se ha propuesto que la potenciación sináptica inducida por ketamina en las sinapsis CA3-CA1 es un sustrato sináptico clave para la acción antidepresiva. Z. Zack Ma y colegas observaron que la potenciación sináptica CA3-CA1 inducida por ketamina podría aumentarse mediante el aumento transitorio de la actividad de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) mediante la inhibición farmacológica de las fosfatasa de doble especificidad 6 (DUSP6). Los efectos conductuales, similares a los antidepresivos, del tratamiento agudo con ketamina se prolongaron hasta dos meses mediante la inhibición de DUSP6. La eliminación selectiva de la quinasa del receptor de tropomiosina B (TrkB) en neuronas excitatorias eliminó estos efectos sinápticos y conductuales mediados por la inhibición de DUSP6. Estos datos sugieren que los rápidos efectos antidepresivos de la ketamina pueden mantenerse mediante la señalización intracelular dirigida selectivamente.

Z. Zack Ma et al. Enhanced ERK activity extends ketamine's antidepressant effects by augmenting synaptic plasticity. Science, 8 May 2025, Vol 388, Issue 6747, pp. 646-655.

DOI: [10.1126/science.abb6748](https://doi.org/10.1126/science.abb6748).

Esquizofrenia

Psicosis y esquizofrenia en pacientes con epilepsia

Investigaciones previas han indicado una asociación entre la epilepsia y la psicosis. **Sangharsha Thapa, Mohammad Yazdan Panah, Saeed Vaheb, Krishna Dahal, Prashanna Man Maharjan, Sangam Shah y Omid Mirmosayyeb** estudiaron la tasa de prevalencia global de psicosis y esquizofrenia en pacientes con epilepsia (PWE) y evaluaron la probabilidad de psicosis y esquizofrenia en pacientes con epilepsia (PWE).

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva utilizando palabras clave relevantes en PubMed/MEDLINE y Scopus, desde el 1 de enero de 1990 hasta el 18 de noviembre de 2023. El metanálisis se realizó con el software R, empleando un modelo de efectos aleatorios para establecer la prevalencia general y la razón de probabilidades (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%), de psicosis y esquizofrenia en la epilepsia.

Ochenta y un estudios, que abarcaron 970 497 pacientes con epilepsia, cumplieron los criterios de inclusión. El metanálisis reveló que la prevalencia general de psicosis y esquizofrenia entre las personas con epilepsia fue del 7.8 % (IC del 95%: 6.3-9.2%, $I^2 = 100\%$) y del 3% (IC del 95%: 1.7-4.3%, $I^2 = 95\%$),

respectivamente. Además, la epilepsia se asoció con un aumento de tres veces en las probabilidades de psicosis (OR = 3.41, IC del 95%: 2.3-5.08, valor $p < 0.01$, $I^2 = 99\%$, heterogeneidad $p < 0.01$). Además, se encontró que la epilepsia estaba significativamente correlacionada con un aumento de cinco veces en las probabilidades de esquizofrenia (OR = 5.22, IC del 95%: 2.99-9.11, valor $p < 0.01$, $I^2 = 94\%$, heterogeneidad $p < 0.01$). La epilepsia puede aumentar el riesgo de desarrollar psicosis y esquizofrenia. Se justifica investigación longitudinal adicional para dilucidar la influencia de la epilepsia y sus tratamientos en el riesgo de psicosis y esquizofrenia, y también será necesario un conjunto integral de ajustes de confusión.

Thapa S, Panah MY, Vaheb S, Dahal K, Maharjan PM, Shah S, Mirmosayyeb O. *Psychosis and schizophrenia among patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsy Res.* 2024 Nov;207:107452. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107452. Epub 2024 Sep 18. PMID: 39307105.

Identificación y tratamiento de personas con esquizofrenia de inicio en la infancia

Aproximadamente el 8% de los pacientes con esquizofrenia son diagnosticados antes de los 18 años, y el 18% experimenta sus primeros síntomas antes de esa edad. **Christoph U Correll y colegas** exploraron el manejo de pacientes con esquizofrenia de inicio temprano (EIT) y esquizofrenia de inicio en la infancia (EIP) desde el diagnóstico hasta su transición a entornos de atención para adultos. El diagnóstico temprano de la esquizofrenia en niños y adolescentes es esencial para mejorar los resultados, pero los retrasos son frecuentes debido a la superposición de síntomas con fenómenos del desarrollo y otras afecciones psiquiátricas, como el consumo de sustancias, y a la falta de conocimiento por parte de los profesionales sanitarios. Una vez diagnosticado, el tratamiento antipsicótico es fundamental, y generalmente se prefieren fármacos específicos de segunda generación debido a su mejor tolerabilidad y a su amplia base de evidencia de eficacia en jóvenes. La dosificación debe individualizarse cuidadosamente, considerando las diferencias en el metabolismo de los fármacos y la probabilidad de efectos secundarios según la edad. Los profesionales sanitarios deben estar atentos para detectar la falta de respuesta temprana y considerar el cambio o la escalada de dosis cuando sea apropiado. Dado que la edad temprana de inicio de la enfermedad es un factor de riesgo constante para la esquizofrenia resistente al tratamiento (TRS), los profesionales sanitarios deben ser competentes en el diagnóstico de TRS y en el uso de clozapina. Dado que la COS y la EOS se asocian con déficits cognitivos y deterioro del funcionamiento, se deben considerar intervenciones psicosociales para mejorar el funcionamiento general y la calidad de vida. Los buenos resultados a largo plazo dependen de la participación continua en el tratamiento, y una transición exitosa de la atención pediátrica a la atención para adultos requiere una planificación cuidadosa, una preparación temprana y la colaboración entre los profesionales pediátricos y los de adultos. Centrarse en los resultados funcionales y la calidad de vida, además de la remisión de los síntomas, puede mejorar el bienestar general del paciente. Se necesitan evaluaciones integrales, evaluaciones específicas para cada edad e intervenciones específicas para abordar los desafíos específicos de la EOS y la COS.

Correll CU, Arango C, Fagerlund B, Galderisi S, Kas MJ, Leucht S. *Identification and treatment of individuals with childhood-onset and early-onset schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol.* 2024 May;82:57-71. doi: 10.1016/j.euroneuro.2024.02.005. Epub 2024 Mar 15. PMID: 38492329.

Trastorno de Conducta Alimentaria

Trastornos del sueño en la anorexia nerviosa

El sueño es crucial para la salud física y psicológica, y sus alteraciones están estrechamente relacionadas con los trastornos psiquiátricos, lo que hace que su manejo sea esencial para mejorar los resultados del tratamiento y prevenir las recaídas. Si bien las alteraciones del sueño están implicadas en la psicopatología de los trastornos alimentarios, su papel en la anorexia nerviosa (AN) sigue sin estar claro. **Pia Burger y colegas** estudiaron las condiciones de sueño en la AN.

Se realizó una búsqueda sistemática en cuatro bases de datos científicas, incluyendo artículos desde su inicio hasta el 25 de mayo de 2024. Se utilizó un algoritmo de aprendizaje automático (ASReview) para

evaluar la elegibilidad de títulos y resúmenes. Se investigó la cantidad, la arquitectura y la calidad del sueño. Se realizaron metanálisis para investigar la diferencia entre pacientes con anorexia nerviosa (AN) y controles sanos (CS) en el tiempo total de sueño (TST), el despertar tras el inicio del sueño (WASO), la latencia del inicio del sueño (SOL), la eficiencia del sueño, las etapas 1 y 2 del sueño, el sueño de ondas lentas, el sueño REM y la latencia REM. La certeza de la evidencia se evaluó mediante el método GRADE.

De 67 artículos potencialmente elegibles, 31 se incluyeron en esta revisión y 15 en los metanálisis. Se encontraron diferencias medias estadísticamente significativas para TST (-32.1 min [IC del 95%: -50.9; -13.4]), WASO (19.0 min [IC del 95%: -2.4; 40.3]) y eficiencia del sueño (-4.4% [IC del 95%: -7.9; -0.9]). Además, la fase 1 del sueño aumentó significativamente (2.4% [IC del 95%: 0.05; 4.7]), mientras que el sueño REM se redujo (-2.1% [IC del 95%: -4.2; -0.02]). El análisis de subgrupos mostró que TST y WASO no mejoraron significativamente tras la recuperación del peso.

El sueño en pacientes con anorexia nerviosa (AN) se ve afectado, con menores TST y eficiencia del sueño, mayor WASO, mayor tiempo en la fase 1 del sueño y menor tiempo en la fase REM. La recuperación del peso por sí sola podría no mejorar el sueño. Si bien se necesita más investigación, los importantes trastornos del sueño que acompañan a la AN justifican abordarlos en la práctica terapéutica actual, también debido al carácter crónico de la AN y la importancia del sueño para la salud (mental) a largo plazo.

Burger P, Bos RW, Maas J, Simeunovic-Ostojic M, Gemke RJJ. Sleep disturbances in anorexia nervosa. Eur Eat Disord Rev. 2025 Mar;33(2):318-342. doi: 10.1002/erv.3148. Epub 2024 Oct 23. PMID: 39444255; PMCID: PMC11786938.

Dieta cetogénica terapéutica para la anorexia nerviosa

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno psiquiátrico grave. Sin embargo, carecemos de modelos e intervenciones neurobiológicas para explicar y tratar las características principales de la restricción alimentaria, la sensación de gordura y la sobreestimación del tamaño corporal. La investigación ha avanzado en la comprensión de la función cerebral implicada en la fisiopatología de la AN, pero traducir estos resultados a terapias biológicas ha sido un desafío. Algunos estudios han sugerido que factores metabólicos podrían contribuir al desarrollo y mantenimiento de la fisiopatología de la AN. **Guido K W Frank y Barbara Scolnick** describen un modelo neurobiológico que explica por qué el uso de una dieta cetogénica terapéutica podría abordar alteraciones clave en la función cerebral en la AN y prevenir el deseo de perder peso y los síntomas asociados específicos de los trastornos alimentarios. Este modelo traslacional se basa en estudios con animales y datos humanos, e integra rasgos conductuales, metabolismo energético neuronal cerebral y función de los neurotransmisores. Los datos piloto indican que la intervención puede reducir drásticamente los miedos a la comida y al cuerpo, aunque aún se requieren estudios más amplios en diferentes etapas de la enfermedad.

Frank GKW, Scolnick B. Therapeutic ketogenic diet as treatment for anorexia nervosa. Front Nutr. 2024 Sep 4;11:1392135. doi: 10.3389/fnut.2024.1392135. PMID: 39296512; PMCID: PMC11409850.

Intensificación del tratamiento para personas con anorexia nerviosa

Los pacientes adultos con anorexia nerviosa grave a menudo reciben el mismo tratamiento sin éxito, sin cambios en el contexto, las terapias ni las intervenciones nutricionales. Los entornos donde se trata a las personas con anorexia nerviosa incluyen a su médico de cabecera, una consulta psiquiátrica independiente, un equipo de salud mental comunitario (CMHT), un servicio ambulatorio especializado en trastornos de la conducta alimentaria, servicios de intervención temprana para trastornos de la conducta alimentaria, un programa de tratamiento ambulatorio o domiciliario de alta intensidad para trastornos de la conducta alimentaria, una guardería para trastornos de la conducta alimentaria, un servicio de hospitalización para trastornos de la conducta alimentaria, un hospital general o un hospital psiquiátrico general, o tratamiento residencial. En un servicio especializado en trastornos de la conducta alimentaria, se debe ofrecer a los pacientes psicoterapia basada en la evidencia para la

anorexia nerviosa, asesoramiento dietético y seguimiento de la salud física como primer paso. Además, se les puede asignar a una vía de tratamiento específica, intervenciones familiares y terapias creativas. Como segundo paso, los profesionales clínicos pueden considerar la integración de intervenciones dirigidas a comorbilidades psiquiátricas o físicas, medicación para la anorexia nerviosa o neuroestimulación no invasiva. Tras varios años de tratamiento ineficaz, se debe considerar la estimulación cerebral profunda (ECP) para prevenir la cronicidad de la anorexia nerviosa. Las intervenciones nutricionales pueden intensificarse desde el asesoramiento nutricional hasta la alimentación por sonda nasogástrica. Los pacientes que dependen de la alimentación por sonda nasogástrica podrían beneficiarse de una gastrostomía endoscópica percutánea (GEP). Los pacientes que vomitan a pesar de tener una sonda nasogástrica podrían necesitar alimentación por sonda nasoyeyunal. El tratamiento de las personas con anorexia nerviosa debe revisarse periódicamente y, si es necesario, intensificarse para evitar una evolución crónica y prolongada de la enfermedad.

Himmerich H, Keeler JL, Tchanturia K, Treasure J. Treatment escalation for people with anorexia nervosa: setting, therapies and nutritional interventions. *Curr Opin Psychiatry*. 2024 Nov 1;37(6):404-416. doi: 10.1097/YCO.0000000000000964. Epub 2024 Sep 4. PMID: 39239867; PMCID: PMC11426991.

Trastorno de Adicción

El complejo panorama de la adicción a las drogas

Tammy C Ayres y Stuart Taylor ofrecen un análisis teórico interdisciplinario único sobre la estigmatización de los "drogodependientes" y sus impactos en la salud y el bienestar. En la coyuntura actual, la adicción a las drogas se ha convertido en una metáfora de una vida "desperdiciada". La estigmatización de los adictos crea monstruos artificiales. Constituyen materia fuera de lugar —la adicción es suciedad y el adicto una forma de contaminación simbólica—, ya que su consumo excesivo significa ser excluidos y etiquetados como fracasados. Proporcionando un marco tripartito —el fracaso, el festín y el fénix—, este artículo sugerirá que la adicción ocupa un espacio social y conceptual contradictorio, a la vez causa, efecto y solución. Es en este contexto que opera la estigmatización de la adicción, a pesar de que los adictos constituyen un consumidor por excelencia, solicitado por el mismo sistema que busca castigarlos, controlarlos y curarlos. Basándose en el chivo expiatorio generativo de Girard junto con el concepto filosófico de Muselmann, que lo complementa, este artículo examina la representación, el consumo y el tratamiento hipócritas y contradictorios de la adicción; el daño social y la estigmatización que surgen de esta representación; los sistemas de poder y privilegio que la reproducen; y cómo estos afectan sistemáticamente no solo la salud y el bienestar de los adictos, sino también su atención médica y tratamiento. Los impactos en la salud que surgen de este marco ilustrarán cómo la búsqueda de chivos expiatorios puede conducir al empeoramiento de la salud mental y física, el aislamiento social y la creación de barreras para el tratamiento, lo que en última instancia perpetúa el ciclo de adicción que crea desafíos de salud pública (por ejemplo, muertes relacionadas con las drogas). El debate subsiguiente mostrará cómo la adicción es un síntoma del capitalismo y del colonialismo anterior, manteniéndolo y sirviendo como una distracción conveniente de los problemas sistemáticos, ilustrando las brutales realidades del poder biopolítico y sus contradicciones inherentes. Solo al comprender las implicaciones socioculturales y políticas más amplias de la adicción en el contexto del capitalismo tardío podremos empezar a reducir el estigma y la búsqueda de chivos expiatorios, y a enfocar la adicción como un problema médico en lugar de uno moral o criminal; una clave para mejorar los resultados de salud.

Ayres TC, Taylor S. Drug Addiction: Failure, Feast and Phoenix. *Int J Environ Res Public Health*. 2025 Mar 3;22(3):370. doi: 10.3390/ijerph22030370. PMID: 40238432; PMCID: PMC11942059.

Biología de la adicción

Las herramientas de la genética y la neurobiología modernas han impulsado un renacimiento de la investigación que ha mejorado nuestra comprensión de la fisiopatología de la adicción a las drogas. Sabemos que el riesgo de adicción de un individuo está determinado por las interacciones entre la genética y el entorno, y que solo una pequeña fracción de los agentes químicos comparte la capacidad de actuar sobre esta vulnerabilidad para inducir un estado de adicción. La exposición repetida a estas drogas causa adicción mediante la activación repetida de la transmisión dopaminérgica (y muchas otras acciones) en el cerebro, lo que induce cambios a nivel molecular, celular y sináptico que, con el tiempo, reconfiguran los circuitos de todo el sistema límbico. **Eric J Nestler** analiza cómo estamos obteniendo una visión más clara de esta plasticidad inducida por las drogas —algunas de las cuales son comunes a todas las drogas adictivas, mientras que otros aspectos son específicos de ciertas clases de drogas— y de cómo estas adaptaciones median en la gama de anomalías conductuales que definen el estado de adicción. A pesar de los desafíos, hay motivos para el optimismo en traducir esta rica comprensión biológica de la adicción en mejores tratamientos para las numerosas personas que padecen esta enfermedad en todo el mundo.

Nestler EJ. The biology of addiction. Sci Signal. 2025 Feb 4;18(872):eadq0031. doi: 10.1126/scisignal.adq0031. Epub 2025 Feb 4. PMID: 39903810.

Biomarcadores neuronales como posibles dianas terapéuticas para la adicción a las drogas

Las disparidades biológicas según el sexo se manifiestan en diversas etapas de la adicción a las drogas, incluyendo el deseo intenso, el abuso de sustancias, la abstinencia y la recaída. Estas discrepancias se sustentan en notables distinciones en los sustratos neurobiológicos, que abarcan las estructuras cerebrales, las funciones y los sistemas de neurotransmisores implicados en la adicción a las drogas. Los biomarcadores neuronales, como los neurotransmisores, las proteínas de señalización y los genes, pueden estar asociados con el diagnóstico, el pronóstico y los resultados del tratamiento en personas de ambos sexos afectadas por el abuso de drogas. Las diferencias sexuales en el sistema de recompensa neuronal, principalmente a través de la transmisión dopaminérgica durante el abuso de drogas, pueden atribuirse a modificaciones en los sistemas de neurotransmisores y las vías de señalización. Esto resulta en patrones distintivos de activación neuronal y respuesta a sustancias adictivas en hombres y mujeres. Las hormonas sexuales, el ciclo menstrual y la neuroquímica cerebral contribuyen a la progresión de la dependencia psicológica y fisiológica tanto en hombres como en mujeres que luchan contra la adicción. Además, la alteración del equilibrio hormonal sexual y la liberación de neurotransmisores desempeña un papel fundamental en los trastornos por consumo de sustancias, modulando posteriormente las funciones cognitivas relacionadas con la recompensa, como la formación de la memoria, la toma de decisiones y la actividad locomotora. Investigaciones comparativas revelan diferencias en el volumen de las regiones cerebrales, la expresión génica, la activación neuronal y los circuitos neuronales en los trastornos por consumo de sustancias que afectan a personas de ambos sexos. **Maryam Sardari, Farina Mohammadpourmir, Oveis Hosseinzadeh Sahafi y Ameneh Rezayof** examinan los trastornos prevalentes por consumo de sustancias para dilucidar el impacto de las hormonas sexuales como biomarcadores terapéuticos en los sistemas de neurotransmisores mesocorticolímbicos a través de diversos mecanismos en el cerebro adicto. Subrayan la necesidad imperiosa de considerar estas variaciones para comprender mejor los mecanismos de la adicción y, potencialmente, discernir biomarcadores neuronales específicos del sexo para intervenciones terapéuticas personalizadas.

Sardari M, Mohammadpourmir F, Hosseinzadeh Sahafi O, Rezayof A. Neuronal biomarkers as potential therapeutic targets for drug addiction related to sex differences in the brain: Opportunities for personalized treatment approaches. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2024 Aug 30;134:111068. doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.111068. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38944334.

Trastorno del Sueño

La duración del sueño saludable parece variar según la cultura

Dos hallazgos comunes de investigaciones anteriores sobre la duración del sueño son que las personas que duermen muy poco sufren diversas consecuencias para la salud y que las personas de algunas culturas suelen tener duraciones de sueño mucho más cortas que otras. **Christine Ou y colegas** exploraron si las personas de países con duraciones de sueño más cortas padecen peor salud en dos investigaciones independientes. Descubrieron que 1) las personas de culturas con duraciones de sueño cortas no sufren más consecuencias negativas para la salud; 2) la duración óptima del sueño varía entre culturas, y 3) las personas cuya duración del sueño se acerca más a sus ideales culturales gozan de mejor salud. Esto revela que las necesidades de sueño de las personas son flexibles y están condicionadas por las normas culturales.

Investigaciones previas han demostrado que la duración del sueño está estrechamente relacionada con la salud, aunque difiere sustancialmente entre países. Los autores investigaron si los países con duraciones de sueño más cortas presentan peor salud. El Estudio 1 analizó las duraciones del sueño nacionales de 14 investigaciones previas ($k = 353$) y descubrió que no estaban asociadas con la salud nacional. El Estudio 2 recopiló datos sobre la duración del sueño y la salud de personas de 20 países diferentes ($N = 4933$). La duración promedio del sueño varió sustancialmente entre países (rango = 1.57 h). Se encontró una relación cuadrática entre la duración del sueño y la salud en todos los países, aunque los puntos de inflexión variaron entre ellos. Las personas cuya duración del sueño se acercaba más al ideal percibido en su país reportaron mejor salud. Los resultados sugieren que la cantidad de sueño asociada con una salud óptima varía entre países.

Christine Ou et al. Healthy sleep durations appear to vary across cultures. PNAS, 6 May 2025, 122 (19) e2419269122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2419269122>

Una pastilla para la apnea del sueño

Para quienes usan una incómoda mascarilla al dormir para evitar los efectos mortales y a largo plazo de una enfermedad respiratoria grave, la posibilidad de quitarse el arnés y tomar una sola pastilla antes de acostarse ha sido un sueño. Ahora, esos sueños parecen hacerse realidad para al menos algunas personas con apnea obstructiva del sueño (AOS), quienes dejan de respirar decenas o incluso cientos de veces durante la noche, lo que provoca una disminución de su nivel de oxígeno en sangre antes de despertar inconscientemente. Los resultados preliminares de un amplio ensayo clínico, publicados esta semana, mostraron que la combinación de dos medicamentos en una sola pastilla estimula los músculos que mantienen abiertas las vías respiratorias, reduciendo drásticamente las interrupciones respiratorias.

“Es bastante evidente que esta combinación de medicamentos está reduciendo los episodios de apnea obstructiva del sueño. Además, está reduciendo la gravedad de las caídas de oxígeno durante el sueño. Esto es emocionante”, afirma Sigrid Veasey, médica del sueño y neurocientífica de la Universidad de Pensilvania. “Los efectos son contundentes y tienen una sólida base científica”, añade.

La AOS afecta a un estimado de 60 a 80 millones de personas en Estados Unidos y a alrededor de mil millones a nivel mundial. Conlleva riesgos a largo plazo, como accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Alzheimer y muerte súbita cardíaca. Además, muchas personas no pueden o no cumplen con la terapia de referencia: las engorrosas máquinas de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) que insuflan aire en la garganta para mantener las vías respiratorias abiertas, lo que requiere el uso de una mascarilla nocturna.

Impulsados, como muchos antes, por la búsqueda de una alternativa, científicos de Boston identificaron hace una década una combinación de dos medicamentos existentes que mantenían abiertas las vías respiratorias superiores mediante la estimulación conjunta de los músculos relevantes, en particular el geniogloso, un músculo que forma la mayor parte de la base de la lengua y es fundamental para mantener la garganta abierta. Uno de los medicamentos, la atomoxetina, aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 2002 para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), aumenta los niveles del

neurotransmisor excitatorio noradrenalina al bloquear su recaptación en las sinapsis neuronales. En pacientes con apnea del sueño, se sabe que la disminución de noradrenalina durante el sueño contribuye a la pérdida de tono muscular en las vías respiratorias superiores, en particular el geniogloso. El otro compuesto, llamado aroxibutinina, es una forma químicamente modificada de un fármaco utilizado para tratar la vejiga hiperactiva. Bloquea ciertos receptores de acetilcolina, impidiendo que este neurotransmisor inhiba el nervio que enerva el geniogloso, tonificando efectivamente el músculo durante el sueño.

En 2017, se fundó la empresa Apnimed para comercializar el descubrimiento. Tras obtener resultados prometedores en un ensayo clínico inicial, la empresa lanzó uno más amplio en 2023, en el que 646 personas con AOS fueron asignadas aleatoriamente a tomar el medicamento, llamado AD109, o una pastilla placebo todas las noches antes de acostarse durante seis meses. En comparación con el grupo placebo, los participantes tratados experimentaron un 56% menos de episodios de respiración superficial o cesada durante el sueño, según informó Apnimed en un comunicado de prensa del 19 de mayo. Además, el 22% de los pacientes tratados logró un control completo de la enfermedad, definido como menos de cinco eventos de obstrucción de las vías respiratorias por hora. La empresa también informó que AD109 provocó una reducción significativa en la intensidad y duración de los períodos de baja oxigenación en sangre de los pacientes, una métrica importante relacionada con malos resultados cardiovasculares.

Estos resultados son simplemente emocionantes, afirma Klar Yaggi, director del Programa de Medicina del Sueño de la Universidad de Yale. (No tiene ninguna conexión con el estudio, aunque recientemente respondió una pregunta clínica para la compañía cuando esta se puso en contacto con él; no le pagaron).

En diciembre de 2024, la FDA aprobó el primer fármaco para la apnea del sueño: el tratamiento inyectable tirzepatida (Zepbound), previamente aprobado para tratar la obesidad, que actúa sobre el receptor del péptido similar al glucagón-1 y otro receptor relacionado con el metabolismo. Sin embargo, el uso de Zepbound para tratar la AOS se limita a personas con obesidad, señala Yaggi, y se necesita tiempo para lograr la pérdida de peso que mejora la enfermedad en esta población. En cambio, el AD109 benefició a personas con y sin obesidad, en todos los niveles de gravedad de la apnea del sueño, y sus efectos fueron inmediatos. El amplio espectro de beneficios es "muy prometedor", afirma. Sin embargo, los médicos tienen preguntas sobre el fármaco que el comunicado de prensa de Apnimed no abordó. Por un lado, no está claro si el fármaco afecta los síntomas reales de los pacientes, como la somnolencia diurna, afirma Najib Ayas, médico especialista en sueño de la Universidad de Columbia Británica, quien fue el investigador principal en uno de los centros del ensayo actual. "Se busca que los pacientes se sientan mejor con la terapia, no solo una reducción de [eventos de obstrucción de las vías respiratorias]", afirma.

Ayas añade que un ensayo de 6 meses no puede revelar los efectos del fármaco sobre los riesgos a largo plazo de la AOS, como los eventos cardiovasculares graves. "Con el tiempo, quizá 10 años, es una incógnita". (Ayas recibió en una ocasión un honorario de menos de 300 dólares de Apnimed por impartir una charla online de una hora a su personal sobre la apnea del sueño).

Veasey afirma que estará atenta a los posibles efectos secundarios de la atomoxetina, que es un estimulante, como signos de que el sueño no es tan reparador con AD109 o un aumento de los niveles sanguíneos de la proteína C reactiva, que se asocia con la inflamación y se utiliza como marcador de riesgo cardiovascular en pacientes con AOS. "La atomoxetina también aumenta ligeramente la frecuencia cardíaca y la presión arterial diastólica", añade, "y los pequeños detalles son realmente importantes".

Aun así, Veasey y Yaggi creen que el AD109 podría marcar el comienzo de una era en la que algunos pacientes podrán prescindir por completo de la CPAP, mientras que otros podrían combinar diferentes enfoques de tratamiento. "En lugar de un enfoque de 'CPAP para todos'", afirma Yaggi, "realmente estamos entrando en la medicina del sueño de precisión. Este medicamento es un gran paso en esa dirección".

Apnimed planea presentar los resultados completos del ensayo en una conferencia este otoño. Se espera que un segundo ensayo a gran escala de 12 meses de la píldora concluya este verano. La compañía pretende solicitar la aprobación de la FDA a principios de 2026.



Meredith Wadman. Sleep apnea pill shows striking success in large clinical trial. *Science*, 22 May 2025.
doi: [10.1126/science.zg1hnh8](https://doi.org/10.1126/science.zg1hnh8)

Trastornos del Neurodesarrollo

Trucos de los científicos para sobrevivir con Déficit de Atención

Los Científicos con TDAH se han puesto a hablar. Investigadores con este trastorno del desarrollo neurológico hablan sobre sus altibajos y cómo estructuran su vida laboral para alcanzar el éxito.

Para la vulcanóloga Lis Gallant, la primera pista de que podría tener trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) surgió durante una conversación con un profesor durante sus estudios de posgrado. Él notó que sus presentaciones orales eran muy detalladas, pero que su trabajo escrito era, como ella lo describe, "puaj". Así que le preguntó sobre su proceso de escritura. Gallant, ahora en la Universidad de Hawái en Hilo, le dijo: "Me siento cinco minutos, desarrollo algunas cosas y luego me alejo". A lo que él respondió: "Eso no está bien", recuerda ella, riendo.

El TDAH es un trastorno del desarrollo neurológico que afecta el lóbulo frontal del cerebro. Las personas con TDAH suelen concentrarse peor en tareas cotidianas y mejor en cosas que les resultan interesantes que las personas neurotípicas. En una carrera investigadora, este trastorno puede ser tanto una ventaja como una carga. El TDAH puede distraer a un científico de su lista de tareas pendientes, pero también le permite concentrarse intensamente en lo que le apasiona. En los últimos años, ha aumentado la concienciación sobre el TDAH, especialmente sobre cómo puede presentarse de forma diferente según se críe como niña o como niño.

Las formas en que se manifiesta el TDAH son casi tan variadas como las personas que lo padecen. También lo son las herramientas que consideran más eficaces para afrontarlo. "Cada persona neurodivergente es diferente, lo que significa que hay que descubrir qué funciona para uno", afirma Richard Littauer, informático de la Universidad Te Herenga Waka Victoria de Wellington (Nueva Zelanda), que padece TDAH y autismo.

Seis investigadores con TDAH hablaron con *Nature* sobre sus experiencias y cómo establecieron estrategias para alcanzar el éxito. Muchas de estas estrategias pueden ayudar a cualquier investigador que se sienta abrumado por los desafíos de la gestión del tiempo.

El TDAH conlleva muchos desafíos. Lidar con ellos puede sentirse como una carga extra de gestión, afirma Lynn Kamerlin, bioquímica evolutiva del Instituto Tecnológico de Georgia en Atlanta, quien padece TDAH, trastorno de la personalidad y trastorno obsesivo-compulsivo.

Muchas personas con TDAH se benefician de estimulantes como una combinación de anfetamina y dextroanfetamina, comercializada bajo la marca Adderall, o de otros medicamentos. "En cuanto empecé a tomar la medicación adecuada, pensé: '¿Así es como funciona un cerebro normal? ¿No se está gritando a sí mismo?'", cuenta Gallant. Katherine Morton, investigadora postdoctoral en toxicología en la Universidad de Rochester en Nueva York, afirma que su ansiedad también mejoró mucho tras empezar a tomar la medicación. Pero cada persona es única: la medicación no le funciona a Littauer, y Kamerlin tiene una alergia a medicamentos poco común que le impide tomar la mayoría de los estimulantes.

Con o sin medicación, un reto clave es la gestión de tareas. Las personas con TDAH prestan mejor atención a las cosas urgentes o que les interesan profundamente, y pueden olvidarse fácilmente de todo lo demás o sentirse abrumadas al decidir qué priorizar. Kamerlin es mitad persa y mitad sueca, o, como ella misma dice, de "una cultura que siempre llega tarde y otra que siempre llega temprano", respectivamente. Una primera señal de que tenía TDAH fue lo mucho que le costaba ser puntual. "Mi lista de tareas sigue siendo un gran detonante para mí", dice Kamerlin. Si se hace demasiado larga, se vuelve sobreestimulante, y pasa "casi tanto tiempo entrando en pánico como haciendo las cosas". El pánico y la sobreestimulación pueden alimentar la procrastinación. Gallant pospuso la redacción de su tesis de maestría y luego escribió el primer borrador en cinco días; una estrategia que no recomienda.

Gallant ahora tiene varias estrategias para gestionar las listas de tareas. Tener "compañeros de responsabilidad" ayuda. A diario, se reúne con amigos de su posgrado, algunos de los cuales también son neurodivergentes, para hablar sobre situaciones y objetivos en los que están atascados y dividirlos en tareas más pequeñas. De igual forma, para terminar de escribir como estudiante de posgrado, Morton se unió a un grupo de escritura creado por una amiga que también tiene TDAH. Tener compañeros neurodivergentes que se responsabilizaban la ayudó, ya que tenían tantos incentivos para mantener el grupo como ella, comenta. El grupo se reunía en cafeterías y utilizaba el método Pomodoro: sesiones de trabajo de 20 minutos, seguidas de descansos de 5 minutos para hablar.

Gallant también prefiere las listas de tareas en papel y lápiz en lugar de usar versiones digitales. Incluso si nunca vuelve a mirar la lista en papel, afirma, el acto de escribirla le ayuda a recordar, algo que se confirma en las investigaciones (F. R. Van der Weel y A. L. H. Van der Meer *Front. Psychol.* 14, 1219945; 2024).

A muchas personas con TDAH, incluida Gallant, les va bien con los plazos. Pero ahora que está en la mitad de su carrera, "me doy cuenta de que muchos plazos son falsos; he descubierto lo que hay detrás", afirma. "No puedo engañarme y decirme que este plazo, aunque flexible, es difícil". Contar con colaboradores con diversas habilidades y estructuras laborales —por ejemplo, algunos sin obligaciones docentes y con más tiempo para pensar a largo plazo— ayuda, "porque no soy la única que impulsa un proyecto".

Christin Monroe es profesora de química en *Landmark College* en Putney, Vermont, un instituto diseñado específicamente para estudiantes universitarios neurodivergentes. Monroe considera que las personas con TDAH, incluida ella misma, deben ser "más deliberadas con la planificación del tiempo". En ocasiones, ha sentido que la planificación extra no "cuenta" como horas de trabajo, porque sus compañeros neurotípicos no necesariamente necesitan hacerlo, pero cree que es importante que las personas con TDAH consideren el tiempo que dedican a la planificación como una parte legítima de su trabajo.

A pesar de estos obstáculos en la gestión del tiempo, el TDAH aporta muchas fortalezas que son muy adecuadas para la investigación: una abundancia de energía, ideas y la capacidad de gestionar muchas tareas. "Soy muy rápido cuando estoy concentrado", dice Kamerlin. "Pienso muy rápido, hablo muy rápido". Littauer lleva nueve meses en su programa de doctorado y ya ha publicado un informe técnico y tiene ocho artículos científicos en revisión. Monroe afirma que se le da muy bien empezar

proyectos, pero no tanto terminarlos, por lo que considera que sus mejores colaboradores son personas que son buenas para terminar y pulir proyectos y artículos.

El TDAH de Morton le proporciona una gran atención al detalle y a los patrones en los experimentos que otros pasan por alto. Por ejemplo, cuando trabajaba en un laboratorio de mosquitos, un experimento consistió en eliminar un gran fragmento de ADN que afectaba la fuerza de los músculos de vuelo de los insectos. Todos pensaron que el experimento había fracasado porque los mosquitos, que se mantenían a miles en una jaula, parecían normales. Solo Morton notó un puñado de mosquitos en el fondo de una jaula que saltaban en lugar de volar. Sus músculos de vuelo estaban más débiles, y el experimento había funcionado.

Gallant afirma que su TDAH la hace "muy adecuada para trabajar en condiciones peligrosas", lo cual, para una vulcanóloga, es invaluable en situaciones de campo. Le ayuda a mantener a su equipo seguro, por ejemplo, cuando aterrizan en un lugar de erupción activa, con lava fluyendo hacia ellos, y tienen diez minutos para recopilar datos. Su cerebro puede alternar rápidamente entre evaluar la velocidad del movimiento de la lava, ensamblar instrumentos, recopilar datos y monitorear a los miembros de su equipo.

Varios estudios han demostrado que las personas con TDAH son más sensibles a la injusticia que las personas neurotípicas (R. Bondü y G. Esser Eur. Child Adolesc. Psychiatry 24, 185-198; 2015), y Gallant ha percibido esto en sí misma como un fuerte compromiso con el trabajo en favor de la justicia, la equidad y la diversidad. "Mi cerebro funciona como una telaraña: puedo ver todas las conexiones", dice. "Cualquier cosa pequeña me enoja con todo el sistema. Eso es genial para pensar en la solución de problemas". Y es "realmente exasperante" ver tantos problemas conectados que otros pasan por alto.

Gallant dice que su TDAH también mejora su mentoría y enseñanza de los estudiantes. "Me ha convertido en una profesora más empática, porque recuerdo tener dificultades con las cosas".

Los científicos que hablaron con *Nature* encuentran diversas maneras de estructurar su vida laboral en torno a su neurodivergencia. "Es una gran inversión de tiempo entender quién eres, pero los beneficios se multiplican", dice Kamerlin.

La profesora de álgebra de Monroe le enseñó un truco que usa hasta el día de hoy. La profesora notó que se apresuraba en los exámenes y los suspendía, aunque resolvía problemas de álgebra por diversión en su tiempo libre. "¿Por qué no lo haces dos veces?", recuerda que le sugirió su profesora. Ese es un estilo que he adaptado a muchas cosas. Necesito terminar ese primer borrador de mierda para sentirme tranquilo.

Tanto Gallant como Monroe reservan un día de la semana para no dar clases. "Trabajo a mi propio ritmo", dice Monroe, "y trato de no ir al campus lo mejor que puedo. Proteger ese día es fundamental". Además, ambas trabajan mejor en espacios que no son de oficina. "Nunca soy tan eficiente como si tengo la batería de mi portátil un poco baja mientras trabajo en un aeropuerto", dice Gallant.

La sensibilidad sensorial puede ser un factor adicional que hay que controlar. Gallant no se concentra bien con demasiado ruido o silencio, así que, cuando trabaja desde casa, suele dejar la televisión encendida solo para tener sonido ambiental. Muchas personas con TDAH se concentran mejor cuando tienen las manos ocupadas con un juguete antiestrés o una manualidad. Monroe borda en todas las reuniones, y Gallant teje durante las conferencias. "Puede que la gente me mire raro, pero no voy a pedir permiso", dice, sobre todo porque le ayuda a retener la información presentada.

Littauer es un caso de estudio sobre cómo diseñar su vida de una manera que le funcione, y no necesariamente de la forma en que otros esperan o diseñan la suya. La Ley de Estadounidenses con Discapacidades (ADA) en Estados Unidos permite a las personas con TDAH solicitar adaptaciones en sus lugares de trabajo o universidades, pero él no lidia con el TDAH de esa manera. "Estructuro mi vida de tal manera que no necesito adaptaciones", dice. "Tengo cinco trabajos ahora mismo, y eso es normal para mí", dice. Además de ser estudiante de doctorado y director ejecutivo de una gran organización de software sin fines de lucro llamada Fundación GNOME, en Orinda, California, ayuda a gestionar dos redes comunitarias de software de código abierto —CURIOSS y Sustain— y crea lenguajes de ficción como contratista para series de televisión, incluyendo el drama fantástico *La Materia Oscura*. "Hago muchas cosas diferentes a la vez, así que, si me canso de una, puedo pasar a otra". Littauer sabe que no se le da bien trabajar bajo autoridad, así que cuando quiso hacer un

doctorado, se aseguró de autofinanciarse y encontró un supervisor con quien una reunión semanal le bastó. Aprovecha estas reuniones para recordar su identidad y objetivos laborales. "Aunque las reuniones son horribles, para mí sirven más para consolidar: 'Soy de los que van a estas cosas, soy de los que trabajan en estos problemas'. Sin eso, dice, "mi mente no se va a ninguna parte".

Para Littauer, es importante "conectarme mentalmente con la gente, no con el trabajo", afirma. Tiene muchas conexiones sociales y usa el intercambio de mensajes con algunas de ellas nada más despertarse para organizar su día. Encontrar maneras de que la gente te recuerde el tipo de persona que debes ser y, por lo tanto, la tarea que debes realizar, te ayuda a lidiar con el TDAH porque activan la parte de tu cerebro que dice: "Tengo que ocuparme de esto" o "Tengo que huir de esto".

La cultura que te rodea puede influir mucho en la transparencia con la que los científicos se sienten capaces de hablar de su TDAH. Existen diferencias entre países, pero también similitudes. Kamerlin, quien ha vivido en Suecia, Reino Unido, Austria y Estados Unidos, afirma que "Estados Unidos es mucho más abierto al TDAH que Europa". Sin embargo, Ana Bastos, climatóloga portuguesa que ha pasado tiempo en Francia, Estados Unidos y Alemania, afirma: "No veo grandes diferencias entre países. Casi en todas partes hay falta de apertura para hablar de ello". Bastos trabaja actualmente en la Universidad de Leipzig, Alemania. Según su experiencia, la brecha es más bien generacional: los científicos con experiencia a menudo no comprenden las necesidades laborales de las personas con TDAH. Sus garabatos o interjecciones se percibían como una falta de respeto, en lugar de como maneras útiles de centrarse en las ideas. Además, afirma, muchos científicos que inician su carrera se resisten a revelar sus problemas de salud mental "debido a la diferencia de poder en el ámbito académico y la falta de estabilidad laboral".

Los científicos entrevistados tienen un mensaje importante para quienes padecen TDAH: sean menos exigentes consigo mismos. "Hay que centrarse en los logros", afirma Kamerlin. Gallant coincide: "Hay mucha culpa asociada a observar cómo actúan otras personas y preguntarse por qué no podemos hacer lo mismo. Quiero que la gente se reconozca más lo difícil que es".



Rachael Pells. *Nature* 641, 1339-1341 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01575-1>

El mundo de los Neurodivergentes

En diversas investigaciones, las personas neurodivergentes se enfrentan a obstáculos persistentes para alcanzar el éxito. La neurodivergencia —un término que describe a las personas cuyo cerebro se desarrolla o funciona de forma diferente al de la mayoría, por razones médicas o no— puede plantear desafíos cotidianos que a menudo son invisibles para gerentes y colegas, y en muchos lugares de trabajo persiste una cultura de discriminación por discapacidad. Los trabajadores neurodivergentes a menudo se sienten excluidos e infravalorados.

La neurodivergencia puede ser genética e innata, o estar producida por un trauma u otras experiencias que alteran el cerebro. Las dificultades que enfrentan los científicos neurodivergentes varían enormemente entre individuos, según la geografía y la cultura, pero las estadísticas muestran que la neurodivergencia es extremadamente común y afecta a entre el 15% y el 20% de la población mundial. Sin embargo, las prácticas de contratación perjudican sistemáticamente a las personas neurodivergentes, quienes tienen más probabilidades de estar desempleadas que las personas con cualquier otra discapacidad.

Un claro ejemplo de esta disparidad se observa en el autismo, que se cree que afecta a poco menos del 1% de la población mundial, aunque las estimaciones son mayores en los países de altos ingresos. A pesar de la creciente conciencia pública sobre cómo las personas autistas pueden ser un activo en el ámbito laboral, los miembros de este grupo tienen más probabilidades de estar desempleados que las personas con cualquier otra discapacidad.

Nature preguntó a investigadores neurodivergentes qué cambios les gustaría ver para crear un entorno laboral más equitativo.

Aimee Grant, Investigadora principal del Centro de Lactancia, Alimentación Infantil e Investigación Traslacional (LIFT) de la Universidad de Swansea, manifiesta: “No me diagnosticaron autismo hasta los 37 años, en 2019. También soy disléxica y padezco el síndrome de activación de mastocitos. Esta afección causa episodios repetidos de síntomas alérgicos graves, como urticaria, hinchazón, presión arterial baja y fatiga extrema. Por ello, utilizo una silla de ruedas eléctrica. Esto significa que estar fuera de casa es un desafío (y a veces inseguro). Desde que me incorporé a la Universidad de Swansea, Reino Unido, en 2021, donde soy investigadora de salud pública, he trabajado desde casa y he logrado destacar. También he tenido tiempo para reflexionar sobre lo que significa ser autista. Siempre me he centrado mucho en la justicia social e investigué la vida de madres marginadas, incluidas aquellas que viven en la pobreza, para mi doctorado en políticas sociales en la Universidad de Cardiff, Reino Unido. El Centro de Lactancia, Alimentación Infantil e Investigación Traslacional (LIFT) de la universidad, donde trabajo, se centra en el embarazo y las experiencias de crianza temprana, por lo que completé una revisión sistemática sobre las experiencias de las personas autistas con la alimentación infantil, y desde entonces he seguido trabajando en ello. Las personas autistas son sistemáticamente marginadas y discriminadas, lo cual causa daños: la tasa de suicidio es nueve veces mayor que la de las personas sin autismo.

Estudios internacionales informan de tasas de desempleo de hasta el 60% para adultos con autismo. En el Reino Unido, la Oficina Nacional de Estadística informa que solo el 21.7% de las personas con autismo estaban empleadas en 2021. Sin embargo, es probable que estas estadísticas sean una subestimación significativa, debido al infradiagnóstico de adultos con autismo en el Reino Unido. A medida que leía más sobre autores con autismo, supe que debía modificar el rumbo de mi investigación para tener en cuenta la marginación y la discriminación a las que están expuestos.

Ser autista en mi trabajo tiene beneficios; décadas de "enmascaramiento" —un proceso complejo de observar y practicar comportamientos que se elogian en otros— me han permitido monitorear con precisión lo que hace otra persona y registrarlo detalladamente. El enmascaramiento significa que las personas con autismo suelen ser muy adaptables y se integran bien en diversos grupos de personas. Esto es valioso al entrevistar a participantes de investigación y obtener apoyo para proyectos de los responsables de la gestión, aunque el enmascaramiento a largo plazo se asocia con el agotamiento y el suicidio.

El mayor desafío para mí es mi necesidad de silencio, ya que las pequeñas interrupciones me dificultan retomar mis pensamientos anteriores. Las personas autistas, y muchas de aquellas con otras formas de neurodivergencia, entran en un estado de fluidez en el que todo les resulta fácil y placentero. Sin embargo, estos estados de fluidez pueden verse fácilmente alterados.

En el Reino Unido, todas las personas con discapacidad pueden solicitar una subvención gubernamental para el acceso al trabajo. Mi financiación cubre gastos como software, para que pueda

dictar y que me lean documentos. También me ayuda a tener una excelente asistente personal, que se encarga de toda la burocracia posible en mi nombre. Por ejemplo, me ayuda cuando los servicios de apoyo universitarios se ofrecen a través de sistemas en línea que me resultan difíciles de usar. Y cuando el personal de apoyo tiene poco personal, se encarga de mis solicitudes de asistencia. También toma notas en las reuniones (debido a mi déficit de memoria de trabajo, una limitación común en el autismo) y revisa mi trabajo (debido a mi dislexia). Esto me permite dedicar más tiempo a mi investigación de forma productiva.

La pandemia de COVID-19 introdujo formas de trabajo que las personas con discapacidad llevaban décadas solicitando; por ejemplo, una actitud abierta hacia el teletrabajo y las videoconferencias, que facilitan la participación de los empleados neurodivergentes en las reuniones. Ahora, muchos temen un retorno a las antiguas formas de trabajo y a las reuniones presenciales que los excluyen.

En el Reino Unido, es ilegal discriminar a las personas por su discapacidad en el empleo, la provisión de bienes y servicios, la educación y el transporte. Por ello, en las universidades, se espera que los superiores jerárquicos gestionen ajustes razonables, con formación y recursos limitados. En mi puesto actual, tengo la suerte de contar con un superior que me apoya mucho.

La terminología y el uso del lenguaje son importantes; por ejemplo, usar un lenguaje que priorice la identidad (personas autistas) en lugar de un lenguaje que priorice la persona (personas con autismo). Tanto yo como muchos otros preferimos escribir la «A» con mayúscula inicial como indicador de cultura, comunidad e identidad. Un documento de orientación sobre este tema, publicado en la revista *Sage Autism*, es un buen punto de referencia para las mejores prácticas. La Red de Autodefensa del Autismo, una organización estadounidense sin ánimo de lucro dirigida por personas con autismo, ofrece más información al respecto.

A menos que las personas sin discapacidad dediquen mucho tiempo a interactuar con el trabajo de las personas con discapacidad e intenten comprender sus experiencias, no pueden comprender realmente nuestros desafíos cotidianos. Pero el problema no se limita a los compañeros de trabajo: también se extiende a amigos y familiares. Cuando las personas no comprenden el uso de una ayuda para la movilidad muy visible (mi silla de ruedas es de color morado brillante), tenemos un largo camino por recorrer antes de lograr una comprensión generalizada y precisa de algo menos visible, como el autismo”.

Ouissam El Bakouri, Químico computacional en el Instituto de Química Computacional y Catálisis (IQCC) de la Universidad de Girona, en España, comenta: “Uno de los mayores malentendidos sobre la parálisis cerebral es que se trata de una condición puramente física. Además, con demasiada frecuencia se tiende a desestimar a quienes la padecemos, considerándolos incapaces de contribuir profesionalmente. Mi discapacidad conlleva desafíos neurológicos, pero no me frena mentalmente; apporto mucho.

En mi caso, la parálisis cerebral afecta mis acciones cotidianas, como caminar, comer o vestirme: las realizo lentamente y, a veces, con dificultad. Pero el mayor reto al que me enfrento a diario es la comunicación verbal: mi habla es lenta y, a veces, difícil de entender.

Al solicitar empleo, siempre indico mi discapacidad en mi CV. Si tengo que decírselo a la gente cara a cara, me da vergüenza. Es mejor avisarles con antelación o durante una reunión informal.

Soy de Marruecos, pero llegué a España a los tres años. De pequeña, era tímida y me sentía incómoda socialmente, y un psicólogo escolar les dijo a mis padres que no podría seguir en la educación general. Por suerte, se negaron a aceptar ese pronóstico y, unos 20 años después, en 2017, me doctoré en química por la Universidad de Girona. Tras graduarme, pasé tres años como investigadora postdoctoral en la Universidad de Uppsala (Suecia), antes de regresar a Girona el año pasado como becario postdoctoral; actualmente estudio fotoquímica allí.

Interactuar con otros becarios en el laboratorio y dirigir un proyecto de grupo son cosas que nunca pensé que haría, y eso ha mejorado mi autoestima. Pero no poder expresar mis pensamientos con la rapidez con la que surgen es frustrante. Significa que a menudo cambio mis palabras para que sean más fáciles de decir; por ejemplo, intento evitar empezar una frase con el sonido “C” o “R”, lo cual me resulta difícil. El correo electrónico me ayuda mucho en ese sentido, porque puedo comunicarme de forma más eficaz de esa manera que verbalmente”.

Heather Newell, Profesora de lingüística en la Universidad de Quebec en Montreal (UQAM), Canadá, aporta su experiencia: “Como muchas mujeres con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), me diagnosticaron tarde, a los 44 años, tras décadas de lidiar con diferentes diagnósticos y

medicamentos. Fue una experiencia verdaderamente transformadora: recibir este diagnóstico y la medicación adecuada me ha permitido mejorar mi concentración, sentir menos ansiedad y regular mejor mi estado de ánimo, y me encuentro en una situación bastante favorable.

También ha permitido a mi equipo médico centrarse en las adaptaciones específicas de mi diagnóstico. Además, he podido hablar y compadecerme de otras personas que conozco que tienen TDAH, y encontrar comunidades en línea para hablar de ello ha sido muy reconfortante. También he podido investigar por mi cuenta sobre el TDAH y participar en mi tratamiento continuo.

La sensación de que puedo hacer algo para mejorar mi salud, de que no estoy sola —y de que cuando no puedo hacer algo, tengo una buena idea del porqué— me ha hecho sentir mucho más cómoda conmigo misma y con esperanza en un futuro menos difícil. Con mis colegas cercanos, soy muy franca sobre mi diagnóstico, pero quiero ser más abierta al respecto en general.

En septiembre, presenté mi solicitud para una cátedra titular en el departamento de lingüística de la Universidad de Quebec en Montreal, donde trabajo, y había un espacio en el formulario para hablar sobre las interrupciones de mi carrera (como la baja médica o la maternidad o paternidad). En el pasado, me he visto obligada a tomar baja médica, y tuve que decidir cuánta información incluir. Se lo comenté a un colega, quien me dijo: «No tienes que poner tu diagnóstico ahí». Intentaba tranquilizarme, pero me hizo reflexionar seriamente sobre el estigma que rodea a la neurodivergencia y a los problemas mentales en general. Me parece interesante que en una institución de educación superior, llena de personas cultas (y con una tasa estadísticamente alta de problemas psicológicos), el tema siga estando tan estigmatizado.

El TDAH afecta mi capacidad de organización, mi concentración, mis niveles de estrés y mi regulación emocional. Puede ser fácilmente frustrante y dificulta mucho mi trabajo. Tengo que asegurarme de tener todo bajo control, bien alimentado, descansado y haciendo ejercicio. Esto es importante para las personas con TDAH, porque cualquier pequeña distracción puede desestabilizarnos fácilmente. Claro que no siempre es posible mantener el control de esta manera. Paso por periodos en los que me cuesta mucho concentrarme, y también por periodos de hiperconcentración, que puede ser la salvación de las personas con TDAH en el ámbito académico. Cuando aparece en el momento adecuado, puede ser un superpoder. Por otro lado, es agotador y poco saludable, y la recuperación de un episodio de hiperconcentración puede ser larga.

El periodo entre la contratación y la titularidad es estresante para quienes lo atraviesan (muchos colegas en países europeos no lo hacen). Ser neurodivergente añade una capa adicional a esta tensión. Cualquier persona con TDAH que llega al punto de ser contratada como profesora universitaria ha desarrollado mecanismos de afrontamiento para toda la vida y es altamente funcional. Pero, cuando yo era una académica al inicio de mi carrera, nunca había estado tan estresada. El hecho de que aún no me hubieran diagnosticado TDAH significaba que no tenía adaptaciones específicas para el trabajo, y el resultado fue que sufrí agotamiento inducido por el estrés. Dado el estigma en torno a la salud mental —y el miedo a que me vieran como incapaz de "definirme" en el ámbito académico—, no busqué la ayuda que necesitaba hasta que fue demasiado tarde.

La cultura de "publicar o morir" en el ámbito académico implica que constantemente aceptamos muchos proyectos que dividen nuestro enfoque. Es necesario un cambio de cultura. Me encantaría que todo el sistema avanzara hacia lo que se llama ciencia lenta. Mientras tanto, sería de gran ayuda que las universidades contrataran más personal de apoyo para tareas administrativas como rellenar formularios, organizar calendarios y proporcionar transcripciones más detalladas de las reuniones.

Gracias a mi propia experiencia con el TDAH, puedo ser más empática con los estudiantes que acuden a mí sintiéndose estresados (algo común). Como alguien con una posición sólida en el mundo académico, creo que será cada vez más importante para mí hablar de ello, aun sabiendo muy bien que algunas personas me verán con malos ojos por ello. Me alegraría mucho saber que he marcado una pequeña diferencia al eliminar parte del estigma en torno al TDAH.

Jennifer Leigh, Profesora adjunta en la Escuela de Política Social e Investigación en Ciencias Sociales, Universidad de Kent, Reino Unido, también con TDAH, añade: “Me diagnosticaron TDAH a principios de este año. Recibir un diagnóstico tardío puede ser un desafío, y me ha animado a reevaluar muchos aspectos de mi vida, incluyendo la escuela, la universidad y el trabajo. Recibir el diagnóstico me dio una gran satisfacción. También fue un alivio. Me dio una mayor comprensión de mí misma y me permitió comenzar el proceso de ser más efectiva en mi trabajo y en mi vida.

Sin embargo, es fundamental destacar que el autodiagnóstico también es válido para muchas personas, ya que obtener un diagnóstico formal de una neurodivergencia o una enfermedad crónica no es un proceso equitativo ni sencillo. Está marcado por el género, la raza y la discriminación. Esto es especialmente cierto para quienes tienen éxito académico o pueden "enmascarar" eficazmente su situación, ya que son más propensos a quedar excluidos del sistema. No están "fracasando", por lo que no se les considera necesitados de ayuda ni apoyo.

Gran parte de mi trabajo en la Universidad de Kent se centra en la marginación científica y las experiencias vividas de capacitismo en el ámbito académico; forma parte de un esfuerzo más amplio por utilizar prácticas creativas para promover la justicia social. Esto significa que los desafíos que enfrentan las personas como resultado de la neurodivergencia se combinan con los desafíos derivados de otros factores, como el género, la raza, la discapacidad, la sexualidad y la etnia.

Aún existen muchas percepciones negativas en torno a la neurodivergencia, las enfermedades crónicas y la diversidad. Esto es particularmente cierto en el ámbito académico, donde se espera que seamos intelectualmente excelentes y que trabajemos en un entorno increíblemente competitivo que exige hiperproductividad de forma natural. Puede ser muy difícil admitir tener una diferencia o una vulnerabilidad que otros podrían considerar como una incapacidad para realizar su trabajo. Por ejemplo, tener diferentes formas de comunicarse puede causar dificultades que se perciben como un déficit personal. Una razón del aumento de diagnósticos tardíos como el mío podría ser que la pandemia despojó a muchas personas de sus redes y sistemas de apoyo. Esto expuso los lugares y las formas en que luchaban, a la vez que eliminó muchas situaciones en las que previamente podrían haber enmascarado su neurodivergencia.

La sociedad aún tiene mucho que mejorar. La gente todavía asume que ser neurodivergente es un déficit. Sorprendentemente, recientemente escuché a un psicólogo clínico expresar la opinión de que las personas autistas son incapaces de mantener un trabajo, tener amigos o formar una relación, y esto lo dijo alguien responsable del diagnóstico de autismo en adultos. Asimismo, existen muchas percepciones erróneas en torno al TDAH. Esto es perjudicial, ya que significa que a las personas se les puede negar un diagnóstico y la posibilidad de comprenderse mejor a sí mismas, encontrar una comunidad de la que sentirse parte, recibir apoyo y acceder a medicamentos (si corresponde).

En el ámbito académico, la discapacidad, las enfermedades crónicas y la neurodivergencia se consideran problemas que, en su mayoría, afectan a los estudiantes más que al personal. Hay poco apoyo disponible y, para muchos, los riesgos de revelar su situación tienden a superar los beneficios.

Grupos como el Grupo de Acción STEMM de la Asociación Nacional de Redes de Personal con Discapacidad (NARPS) se esfuerzan por visibilizar los problemas que afectan a los científicos con discapacidad, colaborar con financiadores e instituciones de educación superior y ofrecer recomendaciones sobre accesibilidad. En un artículo reciente sobre laboratorios accesibles, mis coautores y yo afirmamos que la forma más sencilla y rentable de apoyar a los científicos neurodivergentes (y a todos) en el laboratorio es contratar técnicos cualificados y expertos, brindándoles una estructura profesional y oportunidades de desarrollo y reconocimiento. Esto garantiza que el entorno y el equipo se mantengan en buen estado, reduciendo así el ruido y garantizando que los laboratorios estén despejados y ordenados. También ofrece la ventaja de ofrecer y valorar trayectorias profesionales alternativas para los científicos, como promueven entidades financiadoras como *UK Research and Innovation* y *Leverhulme Trust*.

El hecho de que las entidades financiadoras reconozcan la necesidad de cambio es alentador, al igual que los cambios que observamos en algunas comunidades de investigación, impulsados por redes como la organización internacional *Women in Supramolecular Chemistry*, que aboga por la igualdad, la diversidad y la inclusión. Sin embargo, debemos asegurarnos de que haya seguimiento y de que todos trabajemos juntos para lograr cambios positivos en las políticas y las prácticas.

Rachael Pells. Nature, 2 Dec 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-04248-5>

Epilepsia

Clasificación y diagnóstico de la epilepsia

Roohi Katyal proporciona a los lectores una comprensión fundamental de la epilepsia, incluyendo su clasificación, y presenta un enfoque estratégico para el diagnóstico de las crisis y la epilepsia. Los sistemas de clasificación de la epilepsia han evolucionado con los años, mejorando la categorización de los tipos de crisis y adoptando terminologías más aceptadas y comprensibles. La Clasificación de las Epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) (2017) presenta un marco de tres niveles. Los niveles se centran en la determinación del tipo de crisis, el tipo de epilepsia y la identificación del síndrome epiléptico, cuando corresponda. La clasificación de la ILAE de 2017 enfatiza la evaluación de la etiología subyacente de la epilepsia y la identificación de comorbilidades asociadas en todas las etapas de la clasificación. Los síndromes epilépticos suelen presentar síntomas que dependen de la edad. Un enfoque sistemático para la clasificación de las crisis y la epilepsia es esencial para la selección de pruebas diagnósticas y estrategias de tratamiento adecuadas. Una clasificación precisa no solo facilita la evaluación clínica, sino que también tiene importantes implicaciones para la determinación del pronóstico.

Katyal R. Classification and Diagnosis of Epilepsy. Continuum (Minneap Minn). 2025 Feb 1;31(1):14-37. doi: 10.1212/CON.0000000000001519. PMID: 39899094.

Genética de la Epilepsia

Sudha Kilaru Kessler revisa los conceptos y la terminología esenciales de la genética de la epilepsia, analiza las directrices actuales sobre cuándo y cómo realizar una evaluación genética, ofrece una visión general de los síndromes genéticos y ofrece ejemplos ilustrativos del efecto del diagnóstico genético en la atención a pacientes con epilepsia. La creciente disponibilidad de métodos de secuenciación genética de última generación para uso clínico brinda la oportunidad de realizar diagnósticos etiológicos en un mayor número de pacientes con epilepsia, lo que puede afectar el manejo terapéutico, el asesoramiento pronóstico, la vigilancia de comorbilidades y otros aspectos de la atención a la epilepsia. La secuenciación del exoma y del genoma puede tener un alto rendimiento diagnóstico en pacientes con epilepsia de causa desconocida. El conocimiento sobre la genética de la epilepsia es cada vez más complejo, no solo debido al descubrimiento de genes, sino también a una comprensión cada vez más matizada de los diversos efectos fisiopatológicos de los tipos específicos de variación en los genes de la epilepsia. Las pruebas genéticas desempeñan un papel fundamental en la evaluación de los pacientes con epilepsia. Los profesionales clínicos que atienden a pacientes con epilepsia deben comprender la selección de pacientes, la selección de pruebas y la interpretación de los resultados en las pruebas genéticas. La prueba de primera línea recomendada para la mayoría de los pacientes es la secuenciación del exoma o del genoma.

Kessler SK. Epilepsy Genetics. Continuum (Minneap Minn). 2025 Feb 1;31(1):81-94, doi: 10.1212/CON.0000000000001520. PMID: 39899097.

Trastornos Cerebrovasculares

Datos de la Organización Mundial del Ictus

Entre los trastornos no transmisibles (ENT), el ictus sigue siendo la segunda causa principal de muerte y la tercera causa principal de muerte y discapacidad combinadas (expresadas en años de vida perdidos ajustados por discapacidad - AVAD) en el mundo. **Valery L. Feigin y colegas** estudiaron la carga mundial, regional y nacional de ictus y sus factores de riesgo entre 1990 y 2021. Los hallazgos

presentados en este artículo se derivaron principalmente del Estudio de la Carga Mundial de Enfermedad 2021 sobre la carga de ictus, publicado en *The Lancet Neurology* 2024;23:973-1003.

El coste mundial estimado del ictus supera los 890 000 millones de dólares estadounidenses (0.66% del PIB mundial). Entre 1990 y 2021, la carga (en términos del número absoluto de casos) aumentó sustancialmente (70% de aumento en ictus incidentes, 44% de muertes por ictus, 86% de ictus prevalentes y 32% de AVAD), y la mayor parte de la carga mundial de ictus (87% de muertes y 89% de AVAD) se concentra en países de ingresos bajos y medianos bajos (PIMB). Los accidentes cerebrovasculares atribuibles a riesgos metabólicos representaron el 69,0 % de todos los accidentes cerebrovasculares, los riesgos ambientales el 37.0% y los riesgos conductuales el 35.0%.

Esta Hoja Informativa Global sobre Accidentes Cerebrovasculares 2025 de la Organización Mundial del Accidente Cerebrovascular (WSO) proporciona la información más actualizada que puede utilizarse para orientar la comunicación con todas las partes interesadas internas y externas. Todas las estadísticas han sido revisadas y aprobadas para su uso por el Comité Ejecutivo de la WSO y los líderes del grupo de investigación de la Carga Global de Enfermedades.

Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins SO, Pandian J, Lindsay P, F Grupper M, Rautalin I. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. Int J Stroke. 2025 Feb;20(2):132-144. doi: 10.1177/17474930241308142. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39635884; PMCID: PMC11786524.

Accidente Cerebrovascular Infeccioso

El accidente cerebrovascular relacionado con infecciones representa una causa menos común, pero significativa, especialmente en países de ingresos bajos y medios. **Aurauma Chutinet, Chutibhorn Charnnarong y Nijasri C Suwanwela** examinan la fisiopatología del accidente cerebrovascular infeccioso, involucrando mecanismos directos e indirectos.

Las infecciones bacterianas, como la meningitis tuberculosa y la endocarditis infecciosa, pueden causar directamente accidentes cerebrovasculares a través de inflamación local, arteritis y embolia séptica. Las infecciones virales, como el virus de la varicela-zóster y el VIH, aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular mediante la activación inmunitaria crónica, la vasculopatía y la disfunción endotelial. Las infecciones parasitarias, en particular la malaria y la neurocisticercosis, pueden causar accidentes cerebrovasculares mediante oclusión vascular y respuestas inflamatorias. Las infecciones fúngicas, como la aspergilosis y la mucormicosis, pueden provocar accidentes cerebrovasculares mediante vasculitis e invasión directa del sistema nervioso central (SNC). Comprender los mecanismos por los cuales diversos agentes infecciosos contribuyen a la patogénesis del accidente cerebrovascular es esencial para desarrollar estrategias terapéuticas específicas y mejorar la evolución de los pacientes. Se necesita más investigación para establecer una prevención y un tratamiento eficaces para los accidentes cerebrovasculares relacionados con infecciones, especialmente en países de ingresos bajos y medios.

Chutinet A, Charnnarong C, Suwanwela NC. Stroke from Infection. Cerebrovasc Dis Extra. 2025;15(1):118-129. doi: 10.1159/000544986. Epub 2025 Mar 11. PMID: 40068656.

Exposición al calor nocturno y riesgo de ictus

En las últimas décadas, las temperaturas nocturnas han aumentado más rápido que las diurnas. La creciente prevalencia de la exposición al calor nocturno puede suponer un riesgo significativo para la salud cardiovascular. **Cheng He y colegas** investigaron la asociación entre la exposición al calor nocturno y el riesgo de ictus en la región de Augsburgo, Alemania, y examinaron sus variaciones temporales a lo largo de 15 años.

Se obtuvieron parámetros meteorológicos horarios, como la temperatura media, la humedad relativa y la presión barométrica, de una estación meteorológica local. Se obtuvo un conjunto de datos compuesto por 11 037 casos clínicos de ictus diagnosticados durante los meses más cálidos (de mayo a octubre) entre los años 2006 y 2020. La edad promedio de los casos fue de 71.3 años. De estos casos, 642 se identificaron como ictus hemorrágicos, 7430 como ictus isquémicos y 2947 como accidentes isquémicos transitorios. Se utilizó un análisis cruzado de casos estratificado en el tiempo

con un modelo no lineal de retardo distribuido para estimar el riesgo de ictus asociado al calor nocturno extremo, medido mediante el índice de exceso de calor nocturno (HNE), tras controlar los posibles efectos de confusión de la temperatura máxima diaria y otras variables climáticas. Se realizaron análisis de subgrupos por grupo de edad, sexo, subtipo de ictus y gravedad del ictus para identificar variaciones en la susceptibilidad al calor nocturno.

Los resultados sugirieron un aumento significativo del riesgo de ictus en días con calor nocturno extremo (percentil 97.5% de HNE) (*odds ratio*: 1.07; intervalo de confianza del 95%: 1.01-1.15) durante todo el período del estudio. Al comparar los resultados del período 2013-20 con los del período 2006-12, se observó un aumento significativo ($p < 0.05$) del riesgo relacionado con HNE para todos los ictus, y específicamente para los ictus isquémicos, durante el período más reciente. Además, las personas mayores, las mujeres y los pacientes con síntomas leves de ictus mostraron una vulnerabilidad significativamente mayor al calor nocturno.

Este estudio halló que la exposición al calor nocturno se relaciona con un mayor riesgo de ictus tras controlar la temperatura máxima diaria, con una mayor susceptibilidad entre 2006 y 2020. Estos resultados subrayan la importancia de considerar el calor nocturno como un desencadenante crítico de ictus en un clima en calentamiento.

He C, Breitner S, Zhang S, Huber V, Naumann M, Traidl-Hoffmann C, Hammel G, Peters A, Ertl M, Schneider A. Nocturnal heat exposure and stroke risk. *Eur Heart J*. 2024 Jun 28;45(24):2158-2166. doi: 10.1093/eurheartj/ehae277. PMID: 38768958; PMCID: PMC11212822.

Cefalea/Migraña

Magnesio y migraña

La migraña es una afección neurológica generalizada y compleja que involucra diversos factores y se caracteriza por episodios recurrentes de cefalea. Se encuentra entre las diez afecciones neurológicas que causan mayor discapacidad en la población general, es la principal causa de discapacidad en niños y adolescentes de 5 a 19 años y la segunda causa de discapacidad en adultos de 20 a 59 años. La deficiencia de magnesio también es una afección muy común que se debe a diversas razones, como un consumo dietético insuficiente o una mayor pérdida de magnesio a través del sistema gastrointestinal o renal. La evidencia acumulada a partir de informes de casos, estudios de casos y controles, estudios observacionales y ensayos aleatorizados controlados con placebo ha demostrado la eficacia de la suplementación con magnesio para aliviar la migraña, tanto aguda como crónica. Entre los mecanismos que podrían explicar estos resultados se incluyen la posible relación entre el déficit de magnesio y la propagación de la depresión cortical, los cambios vasculares, el estrés oxidativo, la inflamación crónica, la excitación nerviosa, la liberación de neurotransmisores y los desequilibrios electrolíticos. **Ligia J Dominguez y colegas** ofrecen una revisión exhaustiva de la evidencia disponible sobre la relación entre el magnesio y la migraña, considerando su papel en la patogénesis de la migraña y su utilidad en su prevención y tratamiento.

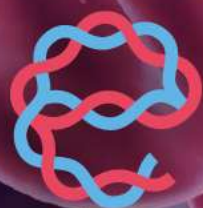
Dominguez LJ, Veronese N, Sabico S, Al-Daghri NM, Barbagallo M. Magnesium and Migraine. *Nutrients*. 2025 Feb 18;17(4):725. doi: 10.3390/nu17040725. PMID: 40005053; PMCID: PMC11858643.

Tratamiento de la migraña: Documento de posición de la Sociedad Francesa de Cefaleas

Las recomendaciones francesas para el manejo de la migraña se publicaron en 2021. Sin embargo, en los últimos tres años, han surgido nuevos datos y se han aprobado nuevos fármacos (eptinezumab, rimegepant y atogepant) por la Agencia Europea de Medicamentos, lo cual nos exige posicionarnos sobre su uso y actualizar ciertos elementos de las recomendaciones. El primer mensaje importante se

refiere a la postura de la Sociedad Francesa de Cefaleas sobre el uso de tratamientos preventivos (anticuerpos monoclonales y gepantes) dirigidos a la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). En términos de eficacia y seguridad, y como sugieren otras sociedades nacionales de cefaleas, estos tratamientos pueden ofrecerse como tratamiento de primera línea, aunque el alcance definido por la autoridad sanitaria nacional francesa para un posible reembolso se limita a pacientes con migraña severa, al menos ocho días de cefalea al mes y en quienes dos tratamientos preventivos previos han fracasado. Otro cambio importante se refiere a la posición del topiramato como tratamiento preventivo para la migraña en mujeres en edad fértil. Este tratamiento se ha propuesto como tratamiento de primera línea para la migraña crónica. Sin embargo, datos recientes de farmacovigilancia han destacado un posible efecto adverso sobre el desarrollo neurológico en niños expuestos *in utero*. Por consiguiente, este tratamiento está formalmente contraindicado durante el embarazo y debe utilizarse con extrema precaución en mujeres en edad fértil (anticoncepción eficaz, ausencia de alternativas terapéuticas y seguimiento anual, al igual que con el valproato). Por lo tanto, ya no puede ofrecerse como tratamiento de primera línea para mujeres en edad fértil.

Moisset X, Demarquay G, de Gaalon S, Roos C, Donnet A, Giraud P, Guégan-Massardier E, Lucas C, Mawet J, Valade D, Corand V, Gollion C, Moreau N, Grangeon L, Lantéri-Minet M, Ducros A. Migraine treatment: Position paper of the French Headache Society. *Rev Neurol (Paris)*. 2024 Dec;180(10):1087-1099. doi: 10.1016/j.neurol.2024.09.008. Epub 2024 Oct 15. PMID: 39406556.



euroespes
health

Cáncer

Fábricas humanas de células CAR-T

Células inmunitarias que combaten el cáncer pronto podrían diseñarse dentro de nuestros cuerpos. La fabricación de células CAR-T en el laboratorio es costosa y requiere mucho tiempo. Un enfoque *in vivo* podría llevar esta potente terapia a más personas.

Cuando **Bruce Levine y sus colegas** comenzaron a diseñar células inmunitarias para combatir el cáncer en la década de 1990, pocos creían que tendrían éxito. "La comunidad en general era muy escéptica", afirma Levine, inmunólogo de la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia. Cuando presentaron su investigación en reuniones, "estábamos en la última sesión del último día, en una sala inaccesible". Hoy en día, estas células inmunitarias diseñadas, llamadas células CAR-T, se encuentran entre las terapias más potentes que tienen los oncólogos para tratar muchos tipos de cáncer de la sangre. Y los estudios sugieren que podrían ser prometedoras para el cáncer cerebral y otros tumores sólidos, así como para enfermedades autoinmunes y otras enfermedades. Una firma de investigación estima que el valor del mercado de la terapia CAR-T, que se espera alcance los 11 000 millones de dólares este año, aumentará a casi 190 000 millones de dólares para 2034.

Sin embargo, las terapias CAR-T presentan una seria desventaja: son laboriosas de producir y difíciles de administrar. Tras extraer las células inmunitarias, llamadas linfocitos T, de la sangre de una persona, los médicos las envían a un fabricante, donde los técnicos las modifican genéticamente para que contengan una proteína especializada llamada receptor de antígeno quimérico (de ahí el nombre «CAR-T») en su superficie. Las células se cultivan y amplifican en cientos de millones de células más, se congelan y se devuelven al hospital para su reinfusión. Debido a su complejidad, solo unos 200 centros en Estados Unidos ofrecen la terapia.

«Todo este proceso es simplemente ineficiente», afirma Saar Gill, hematólogo y oncólogo, también de la Facultad de Medicina Perelman. «Si tengo un paciente con cáncer, puedo recetarle quimioterapia y la recibirá mañana». Sin embargo, con las terapias CAR-T comerciales, las personas tienen que esperar semanas para recibir el tratamiento. Este retraso, sumado al alto costo de la terapia y la necesidad de quimioterapia antes de recibir las células CAR-T, significa que muchas personas que podrían beneficiarse de estas terapias nunca las reciben. "Todos queremos que las células CAR-T se parezcan más a un medicamento", afirma Gill.

Algunas empresas de biotecnología tienen una solución: modificar las células T dentro del cuerpo. Los tratamientos que administran un gen para la proteína CAR a las células sanguíneas podrían producirse en masa y estar disponibles bajo demanda, en teoría, a un precio mucho menor que las terapias CAR-T actuales. Una sola dosis de terapia CAR-T comercial cuesta alrededor de 500 000 dólares. Un vial de tratamiento *in vivo* podría costar mucho menos.

La idea cuenta con algunos defensores de renombre. Los fundadores de Capstan Therapeutics, una empresa con sede en San Diego, California, dedicada exclusivamente a terapias celulares *in vivo*, incluyen a los pioneros de las terapias CAR-T Levine y Carl June, así como a Drew Weissman, ganador del Premio Nobel por su trabajo en vacunas de ARN mensajero. La pionera en CRISPR-Cas9 y ganadora del Premio Nobel, Jennifer Doudna, cofundó otra empresa, Azalea Therapeutics, en Berkeley, California, que desarrolla terapias CAR-T *in vivo*. Y las grandes farmacéuticas están tomando nota. En marzo, la biofarmacéutica AstraZeneca acordó pagar hasta mil millones de dólares por EsoBiotec, empresa belga de terapias CAR-T *in vivo*, que en enero lanzó su primer ensayo clínico en humanos de una terapia CAR-T *in vivo*. Aunque los ensayos en humanos acaban de comenzar, muchos investigadores están entusiasmados con el potencial de una versión más simple de la terapia CAR-T. "Si resulta eficaz y segura, podría realmente desafiar el paradigma actual", afirma Joseph McGuirk, hematólogo y oncólogo que estudia terapias celulares en el Centro Médico de la Universidad de Kansas en Kansas City. Y "necesitamos desafiar el paradigma actual".

Muchas de las terapias CAR-T *in vivo* en desarrollo se han inspirado en el método *ex vivo*. Al igual que las terapias aprobadas, los enfoques *in vivo* buscan destruir los glóbulos blancos llamados linfocitos B y, por lo tanto, tratar los cánceres que se forman en estas células. (Las terapias CAR-T también destruyen los linfocitos B sanos, pero las personas pueden vivir sin estas células).

Al igual que con las terapias *ex vivo*, muchas terapias *in vivo* se basan en una versión modificada de un lentivirus para unirse a los linfocitos T e introducir el gen de la proteína CAR en el genoma celular. Sin embargo, modificar las células dentro del cuerpo es un proceso complejo. Con el método *ex vivo*, las células T se extraen del cuerpo, por lo que los investigadores no tienen que preocuparse por introducir el gen en otros tipos de células. Sin embargo, en el cuerpo, muchas células comparten receptores comunes, por lo que los investigadores deben encontrar maneras de dirigirse específicamente a las células T, u otras células inmunitarias que podrían unirse a la lucha.

“El obstáculo es cómo llegar a la célula correcta, en el lugar correcto, en el momento preciso”, afirma Michel Sadelain, ingeniero genético y director de la Iniciativa Columbia en Ingeniería y Terapia Celular de la Universidad de Columbia en Nueva York, y otro pionero de las CAR-T.

Cada empresa ha desarrollado su propio enfoque para resolver este problema y ha ajustado su vector de diferentes maneras. Por ejemplo, Interius BioTherapeutics en Filadelfia, cofundada por Gill, está probando un vector que se une a CD7, una proteína que se encuentra únicamente en las células T y las células asesinas naturales.

Umoja Biopharma en Seattle, Washington, está probando un vector lentiviral con una proteína que se dirige a tres receptores de las células T a la vez. La empresa cuenta con evidencia en modelos animales de que esta estrategia es más eficaz que dirigirse a un solo receptor, y espera que imite con mayor precisión lo que ocurre cuando una célula T se activa de forma natural, por ejemplo, tras una infección.

De ser eficaces, estos enfoques podrían simplificar la fabricación y hacer que la terapia CAR-T llegue a más personas con mayor rapidez. McGuirk señala que cuando la terapia CAR-T *ex vivo* Carvykti (*ciltacabtagene autoleucl*) se aprobó en 2022 para personas con mieloma múltiple, el fabricante tenía una capacidad de producción limitada, lo que provocó largos tiempos de espera. “Llegamos a tener 50 pacientes en nuestra lista de espera”, afirma McGuirk. “Más de la mitad de ellos fallecieron antes de que pudiéramos conseguirles un hueco para la fabricación”.

Además de simplificar la producción, el tratamiento *in vivo* ofrece otra ventaja potencial. Con los enfoques *ex vivo*, las personas reciben quimioterapia antes del tratamiento CAR-T para eliminar las células T no editadas y dejar espacio para que las editadas proliferen. La idea es crear una página en blanco. Sin embargo, con los enfoques *in vivo*, las personas prescindirían de la quimioterapia previa al tratamiento. “No queremos matar precisamente las células T que esperamos transducir”, afirma Gill. Esto eliminaría los efectos secundarios relacionados con la quimioterapia, como un mayor riesgo de infecciones. También podría significar que las personas que están demasiado enfermas para recibir quimioterapia aún podrían ser elegibles para la terapia CAR-T.

Sin embargo, no está del todo claro si la administración *in vivo* de CAR-T a través de un vector viral puede eliminar todos los efectos secundarios de los enfoques *ex vivo*. Tras la infusión, las células CAR-T se multiplican en el organismo y liberan sustancias químicas que refuerzan el sistema inmunitario. En algunos casos, pueden causar una tormenta inflamatoria conocida como síndrome de liberación de citocinas. “Es como un tren fuera de control”, afirma Adrian Bot, director científico de Capstan Therapeutics.

Algunos investigadores sospechan que esto podría ser menos problemático con los enfoques *in vivo*. Esto se debe a que las células T modificadas se multiplicarán en presencia de otras células inmunitarias, incluidas células que podrían ayudar a frenar una respuesta inmunitaria descontrolada, explica Yi Lin, hematóloga y oncóloga de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota. Como resultado, los efectos secundarios podrían ser más leves, añade. Aun así, es poco probable que estos enfoques *in vivo* eliminen la preocupación que ha surgido en los últimos años sobre los cánceres secundarios causados por las terapias CAR-T. Aunque el riesgo es bajo, muchos países exigen que las terapias CAR-T incluyan una etiqueta de advertencia que detalle este riesgo. El problema radica en que los vectores lentivirales integran permanentemente el gen CAR en el genoma del linfocito T. Cada vez que la célula se divide, produce más células CAR-T. Esto significa que las células T podrían seguir atacando sus dianas durante largos periodos, incluso años en algunos casos.

Si bien esto podría ser una ventaja, los investigadores no tienen mucho control sobre en qué parte del genoma el lentivirus inserta el gen. Si se coloca en el punto equivocado, podría provocar la formación de cánceres secundarios. Las empresas pueden detectar este problema con terapias *ex vivo*, pero no *in vivo*.

En lugar de vectores virales, Capstan y otras empresas están recurriendo a nanopartículas para transportar el ARN a los linfocitos T. El ARN entra en el citoplasma de la célula, donde su información genética se utiliza para producir la proteína CAR durante un breve periodo. Aunque la terapia debe administrarse en múltiples dosis, podría resultar más segura. Ante la primera señal de un problema grave, los médicos podrían suspender el tratamiento y la proteína CAR desaparecería en pocos días o menos.

“Nuestros medicamentos son más bien moléculas pequeñas. Se administra una dosis, hace su efecto y desaparece”, afirma Joe Bolen, director ejecutivo de Orna Therapeutics, una empresa de biotecnología de Watertown, Massachusetts, que trabaja en enfoques basados en ARN. “Se sigue administrando hasta obtener el resultado deseado”.

Christian Buchholz, virólogo y jefe de investigación en biotecnología molecular y terapia génica del Instituto Paul Ehrlich de Langen, Alemania, se pregunta si la mayor seguridad podría ir en detrimento de la eficacia. “¿Se curará alguna vez el cáncer sin modificar permanentemente las células T?”, pregunta.

Orna Therapeutics y otras empresas apuestan a que la respuesta es sí. Con el objetivo de tratar los cánceres de sangre, Orna ha desarrollado nanopartículas que transportan ARN para la proteína CAR a linfocitos T, linfocitos citotóxicos naturales y macrófagos. Myeloid Therapeutics, con sede en Cambridge, Massachusetts, ha puesto en marcha dos ensayos clínicos que prueban una terapia de ARN *in vivo* en personas con cáncer de pulmón, mama, colon e hígado. La empresa no modifica en absoluto los linfocitos T; en cambio, transporta el ARN a los macrófagos y otras células inmunitarias, induciéndolas a atacar los tumores.

Capstan tiene la mira puesta en la terapia CAR T *in vivo* para enfermedades autoinmunes, que a menudo también implican linfocitos B defectuosos. Aunque la terapia CAR-T *ex vivo* aún no está aprobada para enfermedades autoinmunes, un equipo liderado por investigadores en Alemania reportó éxito al usarla para tratar a 15 personas con lupus y otras enfermedades autoinmunes (F. Müller et al. N. Engl. J. Med. 390, 687–700; 2024). Bot y otros investigadores de Capstan esperan emular ese éxito con el enfoque de ARN, que creen que tendrá menos efectos secundarios que los enfoques *ex vivo*. Orna también planea lanzar un ensayo para evaluar sus terapias contra enfermedades autoinmunes.

Por ahora, las ventajas de cualquier estrategia *in vivo* sobre otra son principalmente teóricas. La verdadera prueba serán los ensayos en humanos; varios que utilizan la administración de lentivirus ya están en marcha. Interius lanzó su primer ensayo en octubre y, a finales de febrero, había inscrito a tres personas con linfoma no Hodgkin. Gill presentó algunos datos preliminares en una reunión de inmunología de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer en Los Ángeles, California, en febrero. Los dos primeros individuos, que recibieron una dosis pequeña, no respondieron al tratamiento. El tercero recibió una dosis más alta; seis días después, sus células B habían sido prácticamente eliminadas y se han mantenido bajas durante tres meses.

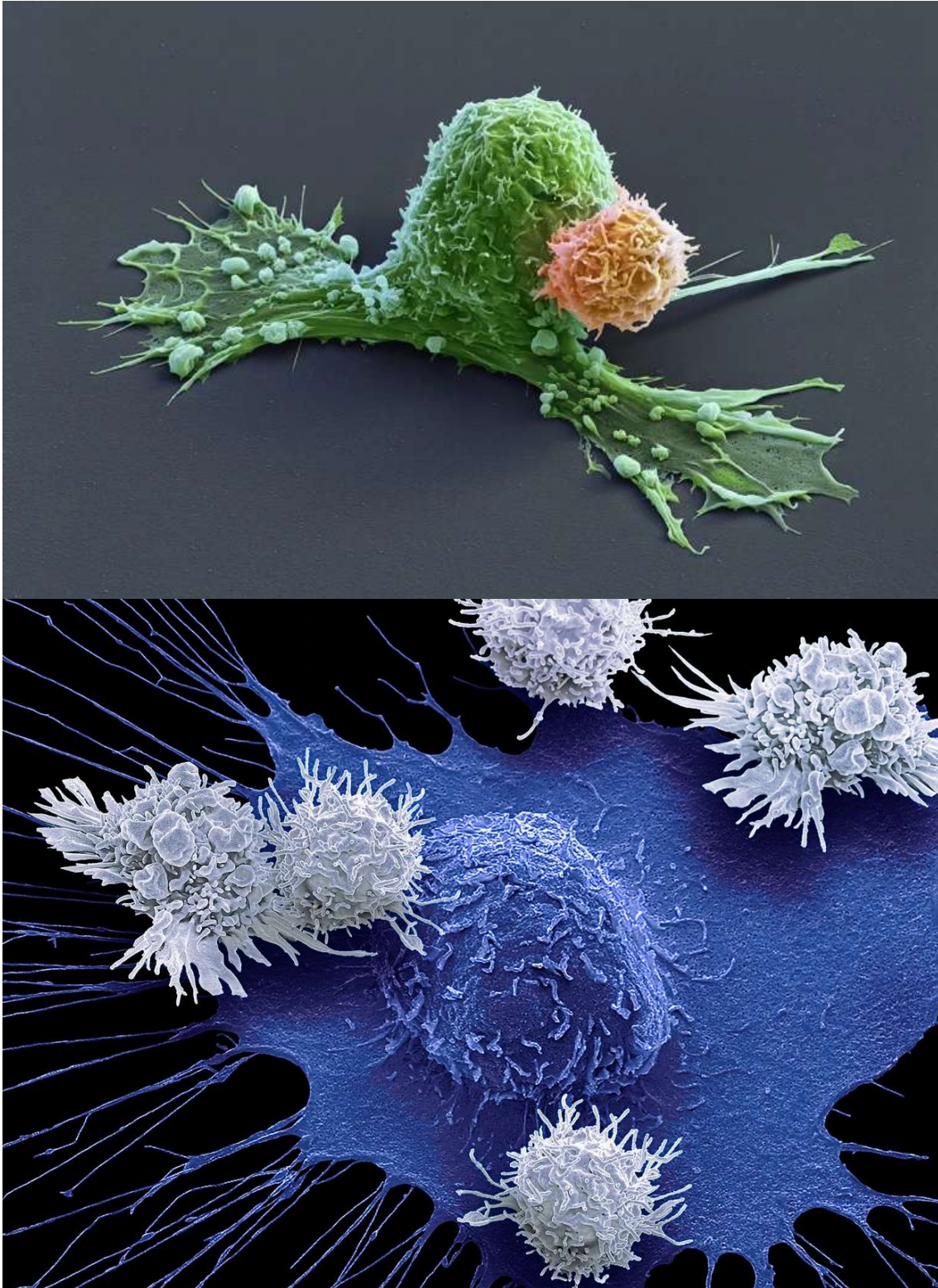
Umoja está inscribiendo actualmente a personas con linfoma no Hodgkin y leucemia en dos ensayos: uno en China y el otro en Estados Unidos, y se esperan los primeros datos para finales de año. En enero, EsoBiotec informó que, en su ensayo en China, centrado en el mieloma múltiple, la primera persona en recibir la terapia no presentó células cancerosas detectables un mes después. Tanto Capstan como Orna planean lanzar ensayos de ARN pronto. “Creo que 2025 y 2026 serán dos años muy activos en este ámbito”, afirma Bolen.

La terapia *in vivo* no es la única opción para que la terapia CAR-T sea más rápida y económica. El año pasado, AstraZeneca adquirió una empresa china que desarrolló un proceso para producir células CAR-T que tarda tan solo 22 horas, en lugar de días o semanas. Otros están estudiando cómo manipular células T y otras células inmunitarias de donantes sanos para crear una terapia lista para usar.

Cuando los investigadores comenzaron a manipular genéticamente células T para combatir el cáncer a principios de la década de 1990, un enfoque *ex vivo* parecía la opción más segura, afirma Christian

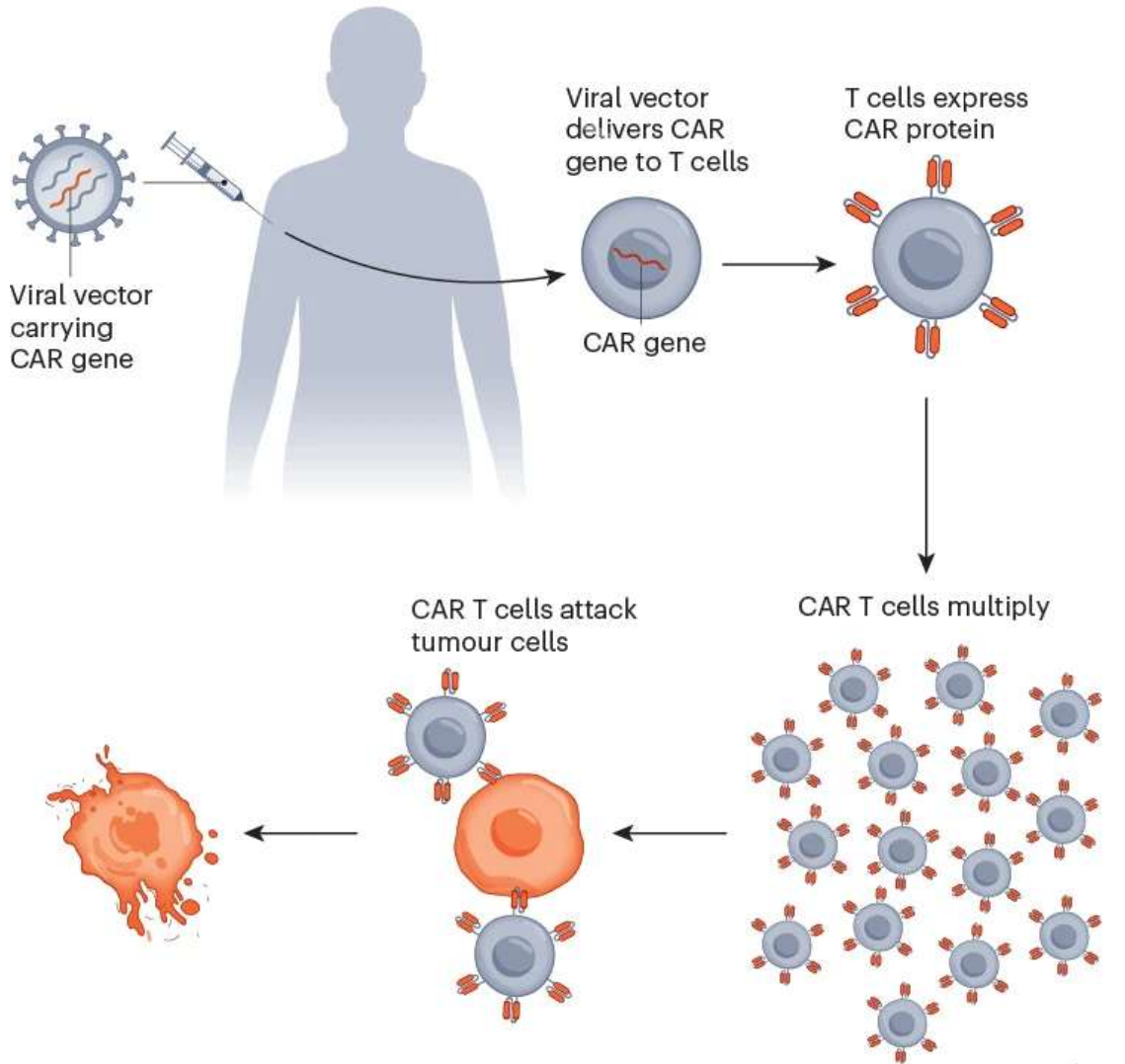
Capitini, hematólogo y oncólogo pediátrico de la Facultad de Medicina y Salud Pública de la Universidad de Wisconsin en Madison. "Si hay algún contratiempo durante la fabricación, aún no se ha causado ningún daño potencial al paciente, el producto aún se puede manipular, recuperar o probar", afirma.

Pero tres décadas después, la terapia ha demostrado su eficacia y se está volviendo más popular, afirman los investigadores. "Todos, incluso sus colegas, quieren participar en este campo", afirma Levine. Y todos los profesionales del sector quieren que la terapia CAR-T sea más sencilla y accesible.



MADE WITHIN

Immune cells in the body can be engineered to target cancer cells by expressing what's known as a chimeric antigen receptor (CAR). After the instructions for making the CAR protein are delivered to the T cells — using a viral vector (shown), for example — the T cells express the CAR protein on their surface. These cells then attack cancer.



©nature

Cassandra Willyard. *Nature* 641, 1090-1092 (2025) doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01570-6>

La dinámica clonal aberrante de las células basales da forma a la carcinogénesis pulmonar temprana

A pesar de los recientes avances en la promoción del abandono del hábito de fumar, la enfermedad pulmonar inducida por el tabaco sigue siendo una enfermedad común y mortal. Estos cánceres suelen manifestarse muchos años o décadas después de la exposición inicial al tabaco, lo que sugiere que el conocimiento detallado de los cambios premalignos en los pulmones, conocidos como cancerización de campo, puede ayudar a identificar a los pacientes en riesgo y a implementar estrategias de intervención temprana. Para estudiar este fenómeno biológico, **Gómez-López et al.** realizaron un análisis detallado de células pulmonares de ratones expuestos a carcinógenos y de humanos con o sin antecedentes de tabaquismo. Los hallazgos arrojan luz sobre los cambios inducidos por carcinógenos en la evolución y la competencia celular en el pulmón, y ayudan a identificar las células que dan lugar a lesiones preinvasivas y los mecanismos implicados.

El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. El carcinoma escamocelular de pulmón es el segundo subtipo más común y se desarrolla en un proceso gradual a partir de lesiones preinvasivas cada vez más desorganizadas en el epitelio bronquial. Los mecanismos biológicos que subyacen a la transición del epitelio normal a estados precancerosos son poco conocidos.

El epitelio traqueobronquial normal se mantiene gracias a las células basales, que se dividen para autorrenovarse y producir células luminales diferenciadas. Las células basales acumulan mutaciones de forma natural a lo largo de la vida. La exposición a mutágenos, como los presentes en el humo del tabaco, aumenta no solo la carga mutacional en las células basales, sino también la incidencia de mutaciones asociadas al cáncer. Sandra Gómez-López y colegas estudiaron los procesos celulares que conducen a la formación de lesiones precancerosas mediante el seguimiento de las trayectorias de las células basales en un modelo murino de cáncer de células escamosas de pulmón impulsado por carcinógenos y mediante la delineación de los cambios del estado celular en el epitelio normal de las vías respiratorias de fumadores actuales. Para comprender mejor la dinámica evolutiva temprana de los precursores de lesiones, investigaron las relaciones clonales entre lesiones espacialmente separadas en el árbol bronquial.

Mediante el rastreo de linaje genético, demostraron que las lesiones preinvasivas se originan en las células basales. En ratones, observaron que la exposición a carcinógenos provoca una competencia no neutral entre clones de células basales, lo que finalmente impulsa la dominancia de clones mutantes en el árbol bronquial. Este cambio en la dinámica clonal se asocia con un cambio en el destino de las células basales, que también se ha identificado en las vías respiratorias de fumadores humanos. Esto provoca una alteración de la homeostasis de las células basales, un aumento de células en estado de transición y una disminución de la diferenciación luminal. En ratones y humanos, encontraron lesiones relacionadas clonalmente en distintas localizaciones anatómicas, lo que sugiere una migración aberrante de células precursoras cancerosas.

Este trabajo identifica un cambio en el destino celular de las células basales de las vías respiratorias durante su transición a estados precancerosos y destaca la expansión de clones mutantes de células basales y la migración aberrante de células como eventos clave durante el inicio de la carcinogénesis de células escamosas pulmonares. Esto proporciona un marco conceptual para futuras investigaciones sobre la biología de las lesiones precancerosas y podría abrir nuevas vías para la detección temprana del cáncer.

Sandra Gómez-López et al. Aberrant basal cell clonal dynamics shape early lung carcinogenesis. Science, 1 May 2025, Vol 388, Issue 6752. DOI: [10.1126/science.ads9145](https://doi.org/10.1126/science.ads9145)



eurospes
health

Enfermedades Cardiovasculares

Albuminuria en Trastornos Cardiovasculares, Renales y Metabólicos

La albuminuria (aumento de la excreción urinaria de albúmina) se asocia con mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca, así como en adultos con pocos factores de riesgo cardiovascular. Muchos autores han planteado la hipótesis de que la albuminuria refleja una disfunción endotelial generalizada, pero se requieren más estudios para determinar si la albuminuria es directamente patológica o causal de la enfermedad cardiovascular. El cociente albúmina-creatinina urinaria es un biomarcador atractivo y unificador de enfermedades cardiovasculares, renales y metabólicas, que puede ser útil para identificar y monitorear la evolución de la enfermedad. Sin embargo, la albuminuria puede desarrollarse a través de mecanismos únicos en estos fenotipos clínicos distintivos. **Sophie E Claudel y Ashish Verma** analizan el papel de la albuminuria en enfermedades cardiovasculares, renales y metabólicas; identifican posibles vías que vinculan la albuminuria con resultados adversos; y proporcionan enfoques prácticos para la detección y el manejo de la albuminuria para cardiólogos clínicos. Se necesitan investigaciones futuras para determinar la amplitud y la frecuencia con que se debe realizar la detección de albuminuria en pacientes, si es rentable tratar la albuminuria de bajo grado (10-30 mg/g) y cómo ofrecer equitativamente las nuevas terapias antiproteínúricas en todo el espectro de enfermedades cardiovasculares, renales y metabólicas.

Claudel SE, Verma A. Albuminuria in Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Disorders: A State-of-the-Art Review. Circulation. 2025 Mar 11;151(10):716-732. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071079. Epub 2025 Mar 10. PMID: 40063723; PMCID: PMC11902889.

Trastornos cardiovasculares en el lupus eritematoso sistémico

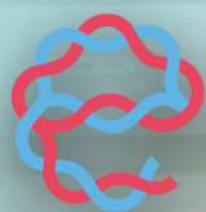
El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica con una etiología multifactorial compleja que se desarrolla como resultado de procesos autoinmunes, lo que provoca inflamación generalizada y disfunción de múltiples tejidos y órganos y, como consecuencia, desencadena arteriopatías. La hipertensión, los trastornos de la conducción, la cardiopatía valvular, la hipertensión pulmonar (HP) y los eventos de tromboembolia venosa (TEV) contribuyen al aumento de la mortalidad. Además, las anomalías autoinmunes pueden acelerar la aterogénesis y provocar numerosas manifestaciones del LES, como la enfermedad arterial coronaria (EAC) y los eventos cerebrovasculares. **Ewa Pędzich y colegas** analizan los datos existentes de los últimos trabajos y resumen las guías y recomendaciones publicadas. En particular, revisan la prevalencia de trastornos cardiovasculares en pacientes con LES, los avances en el diagnóstico (incluidos los métodos de imagen y las pruebas de laboratorio de biomarcadores), la posible orientación futura del tratamiento y las últimas guías de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) para el manejo óptimo del riesgo cardiovascular en el LES.

Pędzich E, Bednarek A, Młynarska J, Włoszek E, Klimczak-Tomaniak D, Gumieźna K, Piasecki A, Rdzanek A, Sygitowicz G, Grabowski M, Tomaniak M. An update on cardiovascular disorders in systemic lupus erythematosus. Adv Clin Exp Med. 2025 Feb;34(2):269-281. doi: 10.17219/acem/184868. PMID: 38470003.

Directrices para la evaluación de la fisiología cardiovascular materna durante el embarazo y el posparto

Las tasas de mortalidad materna por enfermedades cardiovasculares han alcanzado su máximo histórico a nivel mundial y se prevé que aumenten en los próximos años. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte durante el embarazo y el posparto, especialmente en Estados Unidos. Por lo tanto, comprender los cambios fisiológicos del sistema cardiovascular durante el embarazo normal es necesario para comprender la patología relacionada con ellas. Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos sistémicos y cardiovasculares significativos que son esenciales para el desarrollo de la díada materno-fetal. El impacto fisiológico del embarazo en el sistema cardiovascular se ha estudiado tanto en modelos animales experimentales como en humanos. Sin embargo, en este campo de estudio sigue existiendo la necesidad de mayor rigor y reproducibilidad. Por lo tanto, estas directrices tienen como objetivo proporcionar información sobre las mejores prácticas y recomendaciones para medir con precisión y rigor la fisiología cardiovascular durante embarazos normales y con complicaciones cardiovasculares en modelos humanos y animales.

Collins HE, Alexander BT, Care AS, Davenport MH, Davidge ST, Eghbali M, Giussani DA, Hoes MF, Julian CG, LaVoie HA, Olfert IM, Ozanne SE, Bytautiene Prewit E, Warrington JP, Zhang L, Gouloupoulou S. Guidelines for assessing maternal cardiovascular physiology during pregnancy and postpartum. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2024 Jul 1;327(1):H191-H220. doi: 10.1152/ajpheart.00055.2024. Epub 2024 May 17. PMID: 38758127; PMCID: PMC11380979.



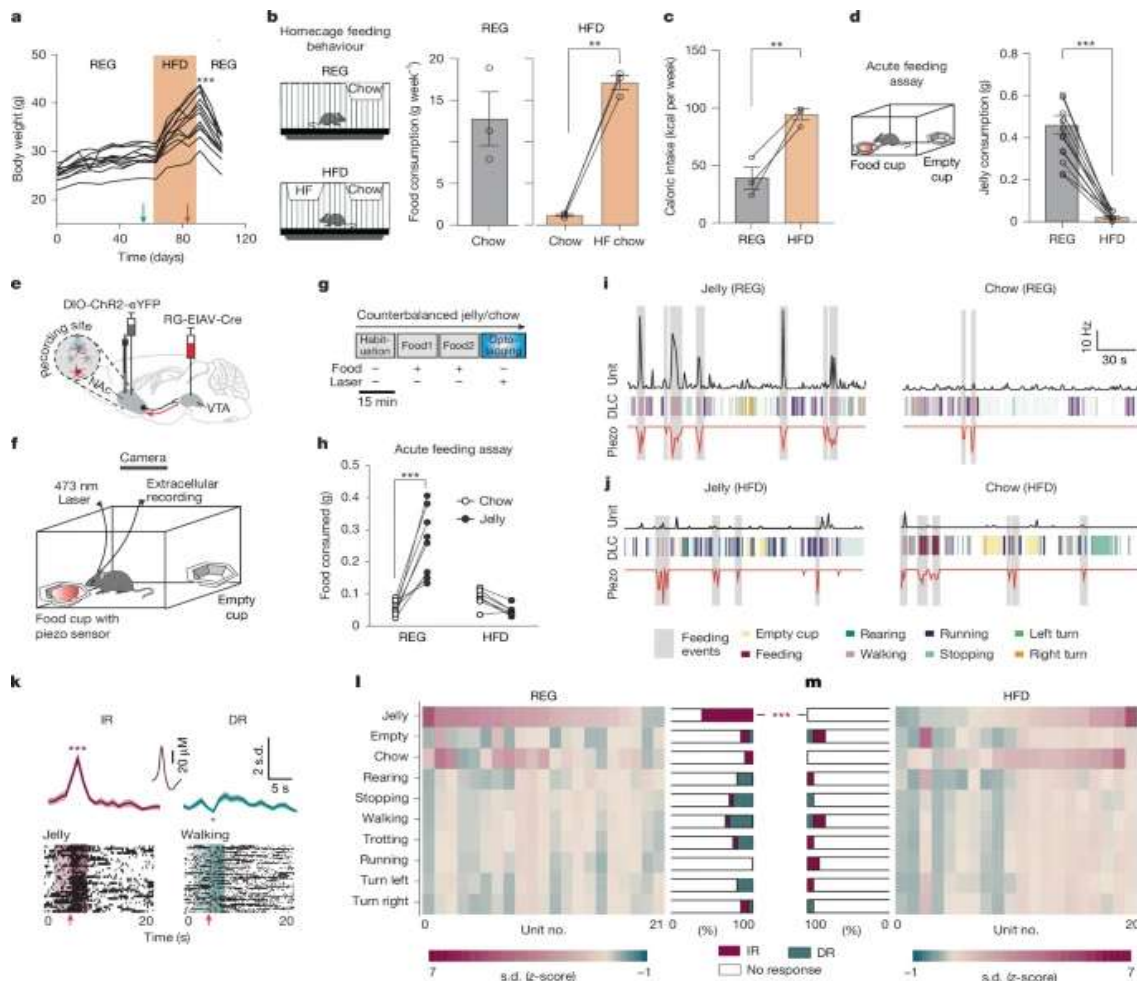
euroespes
health

Enfermedades Metabólicas

Los cambios en la señalización de la neurotensina impulsan la devaluación hedónica en la obesidad

Los alimentos ricos en calorías, en particular aquellos con alto contenido de grasas y azúcares, evocan placer tanto en humanos como en animales. Sin embargo, el consumo prolongado de estos alimentos puede reducir su valor hedónico, lo que podría contribuir a la obesidad. **Neta Gazit Shimoni, Amanda J. Tose, Charlotte Seng, Yihan Jin, Tamás Lukacsovich, Hongbin Yang y colegas** investigaron este fenómeno en ratones con una dieta alta en grasas (HFD) crónica. Aunque estos ratones preferían la comida rica en grasas a la comida regular en sus jaulas, mostraron un menor interés en los alimentos ricos en calorías en un entorno sin esfuerzo. Esta disminución paradójica en la alimentación hedónica se ha descrito previamente, pero su base neurobiológica sigue sin estar clara. En ratones con dieta regular, las neuronas del núcleo accumbens lateral (NAcLat) que se proyectan al área tegmental ventral (AVT) codifican conductas de alimentación hedónica. En los ratones con dieta alta en grasas, esta conducta se reduce y se desacopla de la actividad neuronal. La estimulación optogenética de la vía NAcLat→AVT aumentó la alimentación hedónica en los ratones con dieta regular, pero no en los ratones con dieta alta en grasas, aunque esta conducta se restableció cuando los ratones con dieta alta en grasas volvieron a una dieta regular. Los ratones con dieta alta en grasas mostraron una expresión y liberación reducidas de neurotensina en la vía NAcLat→AVT. Además, la inactivación de neurotensina en el NAcLat y el bloqueo del receptor de neurotensina en el AVT eliminaron la conducta alimentaria hedónica inducida optogenéticamente. La mejora de la señalización de neurotensina mediante la sobreexpresión normalizó aspectos de la obesidad inducida por la dieta, como el aumento de peso y la alimentación hedónica. En conjunto, estos hallazgos identifican un mecanismo neuronal que vincula la devaluación de los alimentos hedónicos con la obesidad.

El consumo excesivo de alimentos ricos en calorías contribuye de forma clave al desarrollo y la progresión de la obesidad en humanos y animales. La exposición crónica a una dieta rica en grasas influye profundamente en las conductas alimentarias, en particular en aquellas impulsadas por las propiedades placenteras (hedónicas) de los alimentos. Para investigar cómo una dieta rica en grasas crónica afecta estas conductas, los autores sometieron a ratones C57Bl/6 a una dieta rica en grasas crónica. Aunque estos ratones prefirieron sistemáticamente el pienso rico en grasas al pienso estándar en sus jaulas, paradójicamente, mostraron un menor impulso para consumir alimentos ricos en calorías de forma oportunista en un ensayo de alimentación aguda, incluso cuando no se requirió esfuerzo para obtenerlos. Una posible explicación es que la exposición crónica a la dieta rica en grasas reduce el valor hedónico de los alimentos ricos en calorías, lo que disminuye sus aspectos placenteros o gratificantes.



Cómo mantener el peso después de tomar medicamentos para la obesidad

Sheree había mantenido un peso saludable durante 15 años gracias a una cirugía que le colocó un anillo de silicona alrededor de la parte superior del estómago. Pero cuando la banda gástrica se deslizó repetidamente y tuvo que ser retirada, recuperó el peso rápidamente. Aumentó casi 20 kilogramos en tan solo dos meses. Frustrada, recurrió a la última generación de medicamentos contra la obesidad con la esperanza de frenar el rápido aumento de peso. Probó varias formulaciones de las exitosas terapias semaglutida (comercializada bajo las marcas Ozempic y Wegovy) y tirzepatida (comercializada como Zepbound para la pérdida de peso), obteniendo cierto éxito con dosis más altas de estos medicamentos, que imitan los efectos de la hormona supresora del apetito GLP-1. Pero en cada ocasión, la escasez de medicamentos interrumpía su tratamiento, obligándola a reiniciarlo con una nueva formulación o a prescindir de ellos durante semanas.

Cansada de la incertidumbre en torno a las terapias, decidió probar algo diferente. Sheree, quien pidió que se usara su segundo nombre para proteger su privacidad, se sometió a dos procedimientos mínimamente invasivos diseñados para reducir el tamaño de su estómago y mitigar las señales de hambre.

Desarrollados en las últimas dos décadas, estos procedimientos "endoscópicos" (que se realizan mediante tubos flexibles que se insertan por la boca, sin bisturí) son solo una parte de un conjunto de herramientas cada vez mayor para ayudar a quienes desean dejar de usar la terapia con GLP-1. Las cirugías bariátricas más convencionales, utilizadas rutinariamente desde la década de 1980 para redirigir el flujo de alimentos a través del intestino o restringir el tamaño del estómago, también podrían adquirir mayor popularidad. Y se está intensificando la búsqueda de otros medicamentos que podrían ofrecer alternativas duraderas para la población post-GLP-1.

Este impulso se debe a una convergencia de factores: escasez crónica de terapias con GLP-1, altos costos, barreras de seguros y efectos secundarios debilitantes. Como resultado, muchas personas que comienzan a tomar los medicamentos finalmente los abandonan, con tasas de interrupción en ensayos clínicos que oscilan entre el 37% y el 81% durante el primer año. Y una vez finalizado el tratamiento, la pérdida de peso suele acumularse.

A medida que aumenta la demanda de estrategias complementarias, el panorama de los tratamientos para la pérdida de peso, que en los últimos años ha sido superado por la semaglutida y la tirzepatida, se está ampliando de nuevo. De esta manera, afirma Ricardo Cohen, especialista en pérdida de peso del Hospital Oswaldo Cruz German en São Paulo, Brasil, los medicamentos con GLP-1 no solo están transformando el tratamiento, sino que también están atrayendo a más personas a vías de apoyo que a menudo se pasan por alto. "Los nuevos medicamentos son una puerta de entrada para las personas que buscan atención para la obesidad", afirma.

Durante sus inicios, los fármacos GLP-1 a menudo se consideraban no una vía de acceso, sino una solución farmacéutica que podría volver obsoletas las antiguas estrategias de pérdida de peso. Durante décadas, la cirugía bariátrica ha sido el estándar de oro en el tratamiento de la obesidad. En sus diversas modalidades, incluida la cirugía de banda gástrica a la que Sheree se sometió inicialmente, el tratamiento induce una pérdida de peso sustancial y sostenida y mejora las afecciones relacionadas con la obesidad. Además, cuenta con un sólido historial de seguridad, con tasas de complicaciones graves y mortalidad comparables, o incluso inferiores, a las de procedimientos comunes como la extirpación de la vesícula biliar y el reemplazo de rodilla. Aun así, muchas personas con obesidad consideran la cirugía bariátrica como un último recurso. La proporción de personas elegibles que se someten a los procedimientos se ha mantenido persistentemente baja: alrededor del 1% en Estados Unidos, y no mucho mayor en ningún otro país.

La llegada de la semaglutida y la tirzepatida ofreció una vía para alcanzar el 99% restante, prometiendo lograr reducciones de peso similares sin la invasividad, el tiempo de recuperación ni el estigma que a menudo se asocian con la intervención quirúrgica. "El revuelo generado por los fármacos relega la cirugía a un segundo plano", reconoce Cohen, presidente de la Federación Internacional de Cirugía de la Obesidad y los Trastornos Metabólicos (IFSO) en Nápoles, Italia, una organización profesional global de cirujanos bariátricos. Pero espera cambiar esa percepción.

En 2022, la IFSO y su homóloga estadounidense revisaron sus directrices, reduciendo los umbrales de índice de masa corporal recomendados para la elegibilidad de la cirugía, con el objetivo de que el procedimiento esté disponible para más personas que podrían beneficiarse. Cohen ahora ve oportunidades para ampliar el alcance de la cirugía a personas que interrumpen la terapia con GLP-1 o que no obtienen resultados solo con medicamentos, y espera fundamentar sus argumentos con datos clínicos.

En su clínica de Brasil, por ejemplo, Cohen pronto comenzará a inscribir participantes en un ensayo aleatorizado en el que las personas que primero pierdan peso con semaglutida serán asignadas a cirugía bariátrica, a continuar con inyecciones de semaglutida o a ambos tratamientos.

La más adoptada ha sido la gastroplastia endoscópica en manga (ESG), un procedimiento que se realiza bajo anestesia y que pliega y sutura internamente el estómago formando un tubo estrecho. Esto reduce el volumen del estómago hasta en un 70%, a aproximadamente el tamaño de un plátano, lo que limita la ingesta de alimentos y promueve una sensación de saciedad, aunque los resultados de pérdida de peso suelen ser más moderados que con la cirugía.

Pichamol "Sigh" Jirapinyo, endoscopista bariátrica del Hospital *Brigham and Women's* de Boston, Massachusetts, afirma que casi la mitad de las personas que se sometieron a ESG el año pasado en su hospital o en Bariendo, una red estadounidense de ocho clínicas de pérdida de peso no quirúrgicas donde ejerce como directora médica, habían tomado previamente un fármaco GLP-1. Esto representa un aumento con respecto a aproximadamente una de cada seis personas que lo hacían tan solo dos años antes.

Los sistemas ESG están aprobados como tratamientos para la obesidad en Estados Unidos, el Reino Unido y otros países, pero el procedimiento no funciona de forma uniforme en todos los pacientes. Sheree, originaria de Carolina del Norte y de unos 50 años, lo experimentó de primera mano en 2022. Al no obtener los resultados deseados con el procedimiento ESG, su médico le recomendó un método endoscópico experimental que utiliza un dispositivo médico autorizado para otras aplicaciones. Conocido como ablación de la mucosa gástrica (AMG), este procedimiento utiliza gas argón y una corriente eléctrica para generar plasma ionizado, elevando rápidamente la temperatura de los tejidos en la parte superior del estómago. El resultado es una lesión térmica controlada que crea tejido cicatricial a lo largo del revestimiento gástrico.

Vivek Kumbhari, endoscopista bariátrico de *Mayo Clinic Florida* en Jacksonville, y sus colegas han demostrado en estudios con ratas, cerdos y tejido humano que esta técnica de quema de tejido dirigida puede reducir la secreción de grelina en la parte superior del estómago, una hormona que estimula el hambre. También endurece el estómago, reduciendo así su capacidad. Las personas que se sometieron a GMA en sus primeras etapas, un procedimiento ambulatorio realizado bajo anestesia, han experimentado algunos efectos secundarios, como calambres, náuseas e hinchazón. Sin embargo, estos han sido generalmente leves y temporales, y se ven más que compensados por los beneficios de la pérdida de peso, según Christopher McGowan, gastroenterólogo y cofundador de la clínica *True You Weight Loss* en Cary, Carolina del Norte. McGowan, en colaboración con Kumbhari y otros, publicó un ensayo clínico de GMA el año pasado. El estudio incluyó a diez personas con obesidad que habían intentado perder peso con dieta y ejercicio, pero excluyó explícitamente a quienes habían tomado medicamentos para bajar de peso. Ahora, los investigadores buscan cubrir esta necesidad con un ensayo dirigido a personas que han interrumpido la terapia con GLP-1, que es más representativo de pacientes reales que exploran múltiples opciones de tratamiento. Demostrar la eficacia de GMA en esta población podría ayudar a persuadir a más médicos y posibles candidatos a considerar el procedimiento, afirma McGowan, y podría allanar el camino para el reembolso por parte de las aseguradoras y los sistemas de salud.

Experiencias individuales como la de Sheree también podrían resultar anecdóticamente convincentes. Meses después de someterse a la GMA en la clínica de McGowan —donde pagó alrededor de US\$6,000 por el procedimiento—, ha alcanzado un peso con el que se siente cómoda, no ha tenido reacciones adversas y lo mantiene sin medicamentos GLP-1. "Me dio una salida para dejar de tomar estos medicamentos", dice Sheree.

En un quirófano simulado en un parque industrial a las afueras de Boston, Harith Rajagopalan está probando un dispositivo patentado, desarrollado específicamente para el mantenimiento del peso después de la GLP-1. Al encenderlo, un catéter delgado, similar a un calamar, cobra vida. Cerca de la

punta, un pequeño globo se infla suavemente con agua que se calienta casi hasta el punto de ebullición. Este instrumento, que se inserta endoscópicamente a través de la garganta, crea una quemadura tisular controlada con precisión, similar a la de la GMA, pero se dirige al duodeno, la porción superior del intestino delgado, en lugar del estómago. Llamado Revita, su objetivo es minimizar el daño tisular y promover la regeneración, lo que podría reconfigurar la forma en que el intestino percibe los nutrientes y regula el metabolismo. Estos cambios podrían revertir el daño que las dietas crónicas ricas en grasas y azúcares causan con el tiempo, restaurando "un estado fisiológico más normal", afirma Rajagopalan, cofundador y director ejecutivo de la empresa Fractyl Health en Burlington, Massachusetts. "El duodeno no está diseñado para ver Coca-Cola y McDonald's", afirma.

La compañía ha demostrado que su procedimiento único de 40 minutos, llamado rejuvenecimiento de la mucosa duodenal, puede inducir una pérdida de peso sostenible y mejorar diversos aspectos del metabolismo, incluida la sensibilidad a la insulina, en personas con diabetes tipo 2.

Fractyl Health está avanzando en los ensayos de su procedimiento como intervención para el mantenimiento del peso en personas que han dejado de tomar tirzepatida. Según la compañía, no se han reportado problemas de seguridad en las primeras 15 personas tratadas en el ensayo, y los primeros indicios sugieren que los participantes aumentaron menos de peso durante el mismo período que quienes habían interrumpido el tratamiento con GLP-1 en ensayos anteriores. «Los datos iniciales son prometedores», afirma la investigadora del ensayo, Shailendra Singh, gastroenteróloga de la Universidad de Virginia Occidental en Morgantown.

Aunque los procedimientos quirúrgicos y endoscópicos pueden prometer una pérdida de peso duradera, la historia demuestra que las personas tienden naturalmente a optar por opciones menos invasivas, un patrón que probablemente continuará a medida que más personas busquen alternativas tras dejar los medicamentos para bajar de peso. Estudios preliminares muestran que los programas de ejercicio estructurados, los planes de alimentación especializados y las intervenciones conductuales basadas en teléfonos inteligentes pueden ayudar a controlar el peso a largo plazo. Pero no abordan las señales moleculares del hambre que impulsan la recuperación de peso, afirma Kelseanna Hollis-Hansen, investigadora en nutrición del Centro Médico Southwestern de la Universidad de Texas en Dallas. "Seguirás luchando contra el impulso fisiológico de comer", añade.

Otra opción —disponible, pero aún no ampliamente utilizada— es cambiar los fármacos GLP-1 por medicamentos antiobesidad más antiguos, asequibles y tolerables, como la metformina, un agente hipoglucemiante, o la fentermina, un supresor del apetito. Un estudio publicado el año pasado reveló que este enfoque cruzado no solo ayudó a las personas a mantener su pérdida de peso inicial, sino que también impulsó nuevas reducciones con el tiempo.

Michelle Cardel, directora de nutrición de *WeightWatchers* en la ciudad de Nueva York, dirige un ensayo aleatorizado en el que las personas que han perdido inicialmente al menos el 15% de su peso corporal mediante una terapia con GLP-1 continúan solo con apoyo para el estilo de vida o añaden uno de dos regímenes farmacológicos más antiguos. El objetivo, afirma, es "asegurarnos de contar con estrategias basadas en la evidencia que orienten directamente nuestra atención clínica". (Cardel señala que el estudio no se vio afectado por la declaración de quiebra de *WeightWatchers* en Estados Unidos el mes pasado).

También se están desarrollando nuevos medicamentos para contrarrestar el aumento de peso de rebote. Por ejemplo, las terapias con GLP-1 se están combinando con agentes experimentales que mejoran o preservan la masa muscular, un enfoque diseñado para optimizar la función metabólica y mitigar el aumento de peso de rebote si se suspenden los medicamentos. El tejido muscular quema más calorías que la grasa, lo que ayuda a estabilizar el peso.

Algunas compañías farmacéuticas incluso están posicionando terapias para bajar de peso actualmente en desarrollo como soluciones post-GLP-1, en lugar de competir con los tratamientos de primera línea para la obesidad que ya están disponibles o están a punto de salir al mercado. Una de estas empresas es *Response Pharmaceuticals*, de Falls Church, Virginia, que ha desarrollado una píldora de dos tomas diarias, RDX-002, que bloquea la absorción intestinal de grasa y se está probando en un ensayo con 68 personas como terapia post-GLP-1. La inscripción al ensayo avanzó cuatro veces más rápido de lo esperado, con un promedio de casi una nueva inscripción por cada día hábil de reclutamiento, afirma Trisha Shamp, farmacóloga clínica que dirige los servicios médicos de

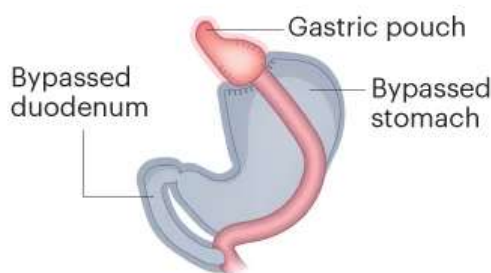
Nucleus Network en St. Paul, Minnesota, proveedor de ensayos clínicos que gestiona el estudio. Shamp atribuye la rápida inscripción a la demanda acumulada de una red de seguridad contra el rebote de peso tras el tratamiento con fármacos GLP-1. "Existe un miedo real a dejar estos medicamentos y volver a subir de peso".

Nuevos fármacos y procedimientos están empezando a disipar ese miedo, y fueron buenas noticias para Cheila, de Florida, quien pidió que solo se usara su nombre de pila para proteger su identidad. Probó semaglutida durante un par de meses, pero las náuseas y los calambres resultaron insoportables. El año pasado, se sometió a GMA, perdió más de 10 kilos y ahora disfruta de una relación más saludable con la comida. Cheila pensó que la terapia con GLP-1 sería una solución milagrosa, pero la realidad demostró lo contrario. Su procedimiento tampoco fue una solución milagrosa; aún no ha alcanzado su peso ideal. Aun así, afirma: «De ninguna manera voy a volver a tomar los medicamentos».

SHRINKING THE STOMACH

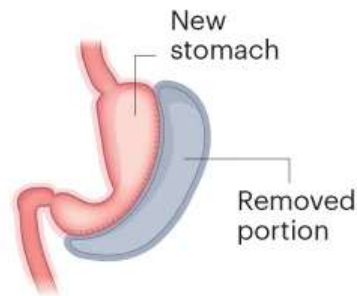
Bariatric surgeries (top panels) promote weight loss by removing or bypassing portions of the stomach and the first part of the small intestine, called the duodenum. Less-invasive endoscopic procedures (bottom panels) use a flexible tube that is temporarily inserted through the mouth to alter the digestive system.

Roux-en-Y gastric bypass



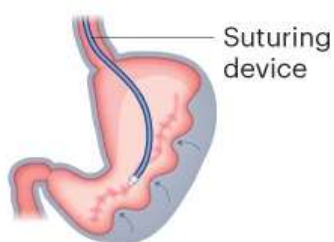
Creates a small stomach pouch that connects directly to the middle part of the small intestine.

Sleeve gastrectomy



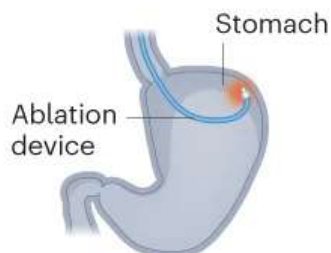
Removes a portion of the stomach to make it smaller.

Endoscopic sleeve gastroplasty



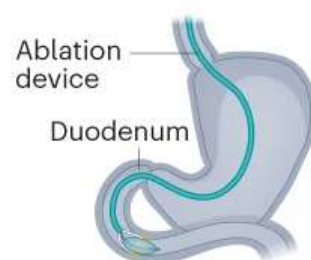
Folds and stitches the stomach into a narrow tube.

Gastric mucosal ablation



Thermally injures the upper portion of the stomach lining.

Duodenal mucosal resurfacing



Thermally injures the lining of the duodenum.

©nature

Elie Dolgin. *Nature* 642, 286-288 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01770-0>

Rodriguez, P. J. et al. *JAMA Netw. Open* 8, e2457349 (2025).

La proteómica de la proteotoxicidad en una enfermedad hepática genética

Las enfermedades por plegamiento incorrecto de proteínas, incluida la deficiencia de α 1-antitripsina (DAAT), plantean importantes desafíos para la salud, y su progresión celular aún está poco documentada. **Florian A. Rosenberger, Sophia C. Mädler, Katrine Holtz Thorhauge, Sophia Steigerwald, Malin Fromme, Mikhail Lebedev, Caroline A. M. Weiss, Marc Oeller, Maria Wahle, Andreas Metousis y colegas** utilizaron proteómica espacial mediante espectrometría de masas y aprendizaje automático para mapear el AATD en tejido hepático humano. Combinando la proteómica visual profunda (DVP) con el análisis de células individuales, analizaron biopsias intactas de pacientes para resolver eventos moleculares durante el estrés hepatocítico en pseudotiempo a lo largo de las etapas de fibrosis. Lograron una profundidad proteómica de hasta 4300 proteínas de un tercio de una sola célula en tejido fijado con formalina e incluido en parafina. Este conjunto de datos revela una regulación positiva peroxisomal potencialmente accionable que precede a la respuesta canónica de proteínas desplegadas. Estos datos de proteómica de células individuales muestran que la acumulación de α 1-antitripsina es principalmente intrínseca a la célula, con una mínima propagación del estrés entre los hepatocitos. Integraron datos proteómicos con fenotipado basado en imágenes guiado por inteligencia artificial en diferentes estadios de la enfermedad, revelando un fenotipo de hepatocito en etapa tardía caracterizado por agregados globulares de proteínas y firmas proteómicas distintivas, destacando la elevación de TNFSF10 (también conocido como TRAIL). Este fenotipo podría representar una etapa crítica de la progresión de la enfermedad. Este estudio ofrece nuevos conocimientos sobre la patogénesis del AATD e introduce una potente metodología para el análisis proteómico *in situ* de alta resolución en tejidos complejos. Este enfoque tiene el potencial de desentrañar los mecanismos moleculares en diversos trastornos de plegamiento incorrecto de proteínas, estableciendo un nuevo estándar para comprender la progresión de la enfermedad a nivel de células individuales en el tejido humano.

Rosenberger, F.A., Mädler, S.C., Thorhauge, K.H. et al. Deep Visual Proteomics maps proteotoxicity in a genetic liver disease. Nature 642, 484–491 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08885-4>

GPR45 modula G α s en los cilios primarios del hipotálamo paraventricular para controlar la ingesta de alimentos

Los cilios primarios, estructuras neuronales con forma de antena, desempeñan un papel crucial en la regulación del equilibrio energético cerebral. En ciertas regiones del hipotálamo, estos cilios albergan receptores de melanocortina-4 (MC4R) y adenilil ciclase 3 (ADCY3), ambos relacionados con la obesidad. Trabajando en ratones, **Xun et al.** identificaron el GPR45 localizado en los cilios, un receptor acoplado a proteína G huérfano, como regulador de la conducta alimentaria. El GPR45 reclutó la subunidad de proteína G G α s en los cilios, donde mejoró la señalización de MC4R y activó ADCY3, aumentando los niveles de AMP cíclico específicamente en los cilios. Así, al modular esta vía de señalización localizada, GPR45 regula la ingesta de alimentos y contribuye a la homeostasis energética.

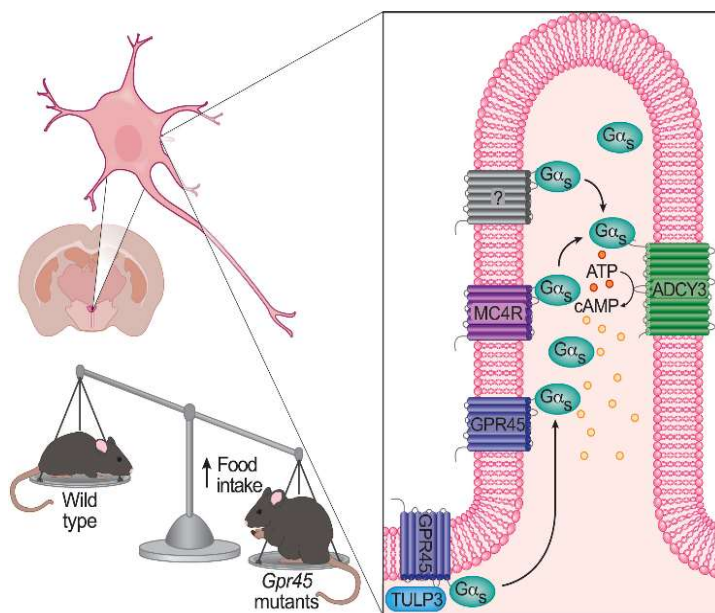
El descubrimiento de ratones obesos y la clonación posicional del gen de la leptina, responsable de la obesidad, han mejorado considerablemente nuestra comprensión del control endocrino del equilibrio energético. Secretada por el tejido adiposo, la leptina actúa principalmente sobre su receptor en el núcleo arcuato del hipotálamo (ARH) para transducir señales que promueven o suprimen el apetito a través de las neuronas del receptor de melanocortina-4 (MC4R) en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVH). Esta vía de señalización leptina-melanocortina regula centralmente la homeostasis energética, y su disfunción causa obesidad tanto en ratones como en humanos.

Para acelerar el descubrimiento de genes implicados en el equilibrio energético, Yu Xun, Yiao Jiang, Baijie Xu, Miao Tang y colegas realizaron un cribado genético directo mediante mutagénesis aleatoria en ratones, seguido de un mapeo meiótico automatizado. Este enfoque identificó múltiples genes asociados con los cilios primarios (pequeñas estructuras similares a pelos que se extienden desde la superficie de la mayoría de las neuronas). Los trastornos genéticos que alteran la función ciliar con

frecuencia causan obesidad. Tanto el MC4R como su mediador de señalización descendente, la adenil ciclasa 3 (ADCY3), se localizan en los cilios neuronales, y su localización errónea desde los cilios conduce a la obesidad. Sin embargo, no se comprenden bien los mecanismos por los cuales la señalización de la melanocortina funciona dentro de los cilios ni cómo la disfunción ciliar contribuye a la obesidad.

El análisis genético identificó dos alelos asociados con la obesidad, expansivo y extenso, que resultan de distintas mutaciones sin sentido en un receptor acoplado a proteína G (GPCR) huérfano, Gpr45. La inactivación de Gpr45 en ratones condujo a la obesidad, lo que confirma que ambas mutaciones causan una pérdida de función. Los ratones carentes de Gpr45 consumieron más alimento, y al alimentarlos en parejas con la misma cantidad que a los ratones control, se recuperó el fenotipo de obesidad. El ARNm de Gpr45 se expresó en gran medida en el PVH, y su pérdida en neuronas que expresaban PVH o MC4R condujo a la obesidad. La proteína GPR45 se localizaba exclusivamente en los cilios primarios tanto en células cultivadas como en neuronas de PVH, con su localización ciliar mediada por la proteína similar a TUB3 (TULP3), un adaptador clave para el tráfico ciliar. La sobreexpresión de GPR45 causó la acumulación de la subunidad estimuladora de la proteína G, $G\alpha_s$, en los cilios, donde normalmente está presente en niveles bajos. Por el contrario, los ratones deficientes en Gpr45 exhibieron niveles reducidos de $G\alpha_s$ ciliar en el PVH. Además, el $G\alpha_s$ transportado por GPR45 fue activo en la estimulación de ADCY3, aumentando así los niveles localizados de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en los cilios, que son distintos del acervo citoplasmático de AMPc. La mayoría de los cilios con MC4R en el PVH también mostraron presencia de GPR45, mientras que la coexpresión de GPR45 con MC4R mejoró la translocación de $G\alpha_s$ y la producción de AMPc ciliar. Es probable que GPR45 y ADCY3 colaboren en la misma vía de señalización para regular la alimentación, ya que la pérdida de Gpr45 no incrementó la obesidad en ratones deficientes en *Adcy3*. Además, tanto las mutaciones expansivas como las extensas alteraron la localización ciliar de GPR45 y afectaron su capacidad para transportar $G\alpha_s$ y aumentar los niveles de AMPc ciliar.

Este estudio identifica a GPR45 como un GPCR ciliar crítico que regula la ingesta de alimentos mediante la modulación de la señalización ciliar de $G\alpha_s$ en el PVH. A diferencia de los GPCR típicos, GPR45 transporta $G\alpha_s$ a los cilios para que sea utilizado por otros GPCR acoplados a $G\alpha_s$, como MC4R. GPR45 funciona como un regulador de $G\alpha_s$ ciliar para mantener una reserva localizada de AMPc esencial para la señalización de melanocortina ciliar. La desregulación de los cilios o la focalización ciliar de miembros clave de leptina-melanocortina altera dicha reserva ciliar de AMPc mantenida por GPR45 y, por lo tanto, causa obesidad. Dado que la proteína humana GPR45 muestra una alta similitud de secuencia con su homóloga murina y que los GPCR son altamente farmacológicamente tolerables, estos hallazgos tienen posibles implicaciones terapéuticas para el desarrollo de medicamentos contra la obesidad.



Yu Xun et al. *GPR45 modulates $G\alpha_s$ at primary cilia of the paraventricular hypothalamus to control food intake.* Science, 5 Jun 2025, Vol 388, Issue 6751. DOI: [10.1126/science.adp3989](https://doi.org/10.1126/science.adp3989)



eurospes
health

Enfermedades Infecciosas

Brote explosivo de Viruela del Mono (mpox) en Sierra Leona

A finales del año pasado, un joven viajó desde la bulliciosa capital de Sierra Leona, Freetown, a la pequeña ciudad costera de Lungi, donde mantuvo relaciones sexuales con una trabajadora sexual. Posteriormente, presentó fiebre y dolor de cabeza, y luego le apareció una erupción cutánea dolorosa en todo el cuerpo, según Jia Kangbai, epidemiólogo de la Universidad de Njala, quien entrevistó al hombre. Una enfermera sospechó inicialmente que se trataba de malaria, pero tras regresar a Freetown, gravemente enfermo, le diagnosticaron viruela del mono o viruela símica (mpox).

Su caso fue el primero reportado de lo que pronto se convirtió en un brote masivo de mpox. El pequeño país de África Occidental, con una población de aproximadamente 9 millones de habitantes, ha registrado más de 3000 casos hasta la fecha. Actualmente representa tres cuartas partes de todos los nuevos casos de mpox en África, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de África (CDC África).

La epidemia ha desbordado el sistema de salud de Sierra Leona, que solo cuenta con 60 camas en centros de tratamiento especiales donde los pacientes con mpox pueden aislarse, afirma Yap Boum, subdirector de un equipo creado por la Organización Mundial de la Salud y los CDC África para abordar los brotes de mpox en el continente. También está revolucionando la perspectiva sobre las dos variedades conocidas de mpox.

Investigadores de Sierra Leona informaron en virological.org el 28 de mayo que el virus pertenece al clado IIb, una variante que circuló durante varios años en Nigeria antes de causar repentinamente un brote mundial en 2022, principalmente entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Continúa propagándose en redes de HSH en muchos países, aunque a un ritmo más lento. Sin embargo, la variante se está comportando de forma muy diferente en Sierra Leona. Su propagación explosiva, sumada al hecho de que los casos parecen repartirse equitativamente entre hombres y mujeres, llevó inicialmente a algunos científicos a creer que el virus podría haber sufrido cambios que lo hacen más transmisible sin contacto sexual. "La propagación del Mpox en Sierra Leona es algo nunca visto", escribió Kristian Andersen, biólogo evolutivo de *Scripps Research*, en Bluesky el 22 de mayo.

Otros científicos señalan que los casos se dividieron aproximadamente por igual entre hombres y mujeres en brotes recientes en la República Democrática del Congo y su vecino Burundi. Estos se debieron principalmente a la transmisión sexual. Y al igual que en esos países, Sierra Leona está registrando muchos casos graves, incluyendo personas con lesiones en todo el cuerpo. Sin embargo, esos brotes fueron causados por una variante diferente del virus, el clado Ib. "Todavía estamos un poco desconcertados por lo que está sucediendo", afirma Boum. "La situación [en Sierra Leona], si bien se debe al clado IIb, se asemeja a la de un clado Ib en cuanto al modo de transmisión, pero también a las características clínicas".

Algunos investigadores afirman que el nuevo brote muestra que los clados Ib y IIb podrían ser más similares de lo que se creía. "Aún no estoy convencido de que exista una diferencia significativa entre ambos virus, más allá de algunas variaciones genéticas", afirma Isaac Bogoch, investigador de enfermedades infecciosas de la Universidad de Toronto. En cambio, factores locales podrían determinar cómo se propagan estas cepas y la gravedad de la enfermedad que causan. "Que haya ocurrido de una manera en un lugar no significa que vaya a ocurrir de la misma manera en otro", afirma Anne Rimoin, epidemióloga de la Universidad de California en Los Ángeles, quien ha estudiado el mpox durante décadas.

"Lo que observamos en Sierra Leona es un indicador de que, en las circunstancias adecuadas, el IIb básicamente hará lo mismo que el Ib", añade el virólogo de la Universidad de Manitoba, Jason Kindrachuk, último autor de una preimpresión publicada en medRxiv que proporciona detalles sobre 161 casos de mpox en Sierra Leona. El estudio sugiere firmemente que el sexo es el factor desencadenante de la epidemia: los adultos jóvenes parecen ser los más afectados, muchos pacientes presentan lesiones en la zona genital y al menos dos son trabajadoras sexuales. El hecho de que más pacientes parezcan tener lesiones en todo el cuerpo que en otros brotes del clado IIb podría deberse a factores como el grado de enfermedad de las personas antes de buscar atención médica y ser diagnosticadas, afirma Kindrachuk, o la frecuencia de infecciones como el VIH o la sífilis en la población.

Anderson coincide en que la transmisión en Sierra Leona parece estar vinculada principalmente a las redes sexuales, pero aún le preocupa que otros modos de transmisión desconocidos influyan, y que los futuros brotes de mpox puedan ser aún mayores. "En los próximos 5 a 10 años, creo que esto podría convertirse en un problema mucho mayor y más global", afirma. Kindrachuk teme que la enfermedad se extienda a los países vecinos de Sierra Leona. "Podríamos presenciar una expansión geográfica muy rápida del Ilb si no nos esforzamos por controlar la situación rápidamente", advierte. De hecho, el Instituto Nacional de Salud Pública de Liberia informó durante el fin de semana que el país está experimentando un aumento repentino de casos de mpox, con 69 casos recientes.

Sierra Leona no está bien preparada para frenar la transmisión a corto plazo. Recibió solo 61 000 de los 1.3 millones de dosis de la vacuna mpox enviadas a 11 países africanos desde finales del año pasado. El 28 de mayo, se asignaron otras 50 000 dosis al país. Esta cantidad es insuficiente para una campaña de vacunación dirigida, que podría ofrecer la vacuna a unos 200 contactos de cada paciente, afirma Boum. "Necesitamos más vacunas para controlar este brote".



Kai Kupferschmidt. *Science* 2 Jun 2025. doi: [10.1126/science.zpireve](https://doi.org/10.1126/science.zpireve).

Atenuación de la virulencia en *Yersinia pestis*

La peste ha devastado poblaciones humanas y de roedores por igual en numerosas ocasiones a lo largo de la historia. **Ravneet Kaur Sidhu, Guillem Mas Fiol, Pierre Lê-Bury y colegas** rastrearon la genética de la virulencia del patógeno de la peste, *Yersinia pestis*, en muestras antiguas y modernas. Observaron que el factor de virulencia bacteriano pla, un gen que codifica una proteasa, se agota periódicamente en las últimas etapas de las epidemias. Los autores verificaron que la disminución de pla reduce la virulencia en modelos murinos de peste bubónica. Por lo tanto, en respuesta a la alta mortalidad por la enfermedad, la selección podría actuar para atenuar la virulencia. Esto permitiría que el patógeno persistiera en huéspedes reservorios tolerantes cuando las poblaciones de huéspedes susceptibles se fragmentan y la transmisión del patógeno se vuelve incierta.

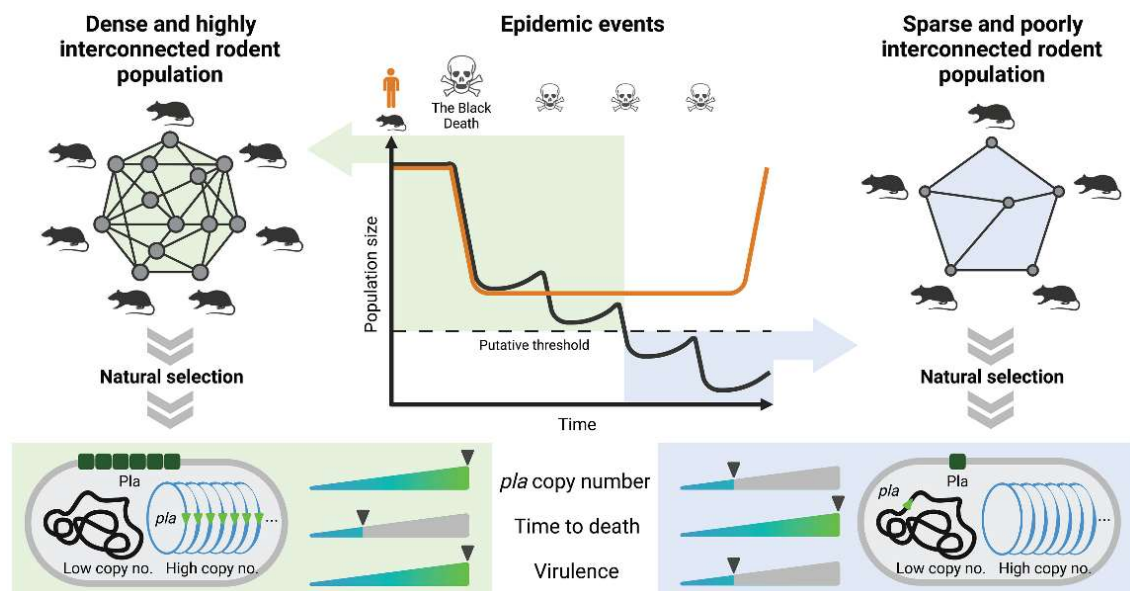
La Peste de Justiniano y la Peste Negra representan dos de los eventos con mayor mortalidad en la historia humana registrada y son oleadas precursoras de la primera y la segunda pandemia de peste.

Los genomas de la bacteria de la peste *Yersinia pestis*, reconstruidos a partir de restos humanos antiguos de aproximadamente un siglo después de cada pandemia, muestran evidencia de una disminución en el número de copias del gen de virulencia *pla*, que reside en el plásmido de alto número de copias (pPCP1) y codifica una proteasa del activador del plasminógeno (Pla), responsable de la virulencia y la patogenicidad en modelos de peste bubónica y neumónica.

Para determinar los efectos de la disminución de *pla* en la virulencia en ratones, Ravneet Kaur Sidhu et al analizaron cepas modernas (tercera pandemia) de *Y. pestis* de Vietnam que presentan la misma disminución que las cepas antiguas, utilizando modelos de peste bubónica, neumónica y septicémica. También investigaron los genomas de las cepas antiguas y modernas de *Y. pestis* para caracterizar la base molecular de la depleción de *pla*.

La reconstrucción *de novo* de las cepas antiguas y modernas de *Y. pestis* que contienen *pla* con un número de copias más bajo muestra transferencia del plásmido con un número de copias más alto (pPCP1) a características genómicas de copia única en las cepas modernas (pCD1) y antiguas (cromosoma). Es probable que un mecanismo común de delección de *pla* esté mediado por los sitios *xrs* presentes en pPCP1. La depleción del número de copias de *pla* condujo a una atenuación de la virulencia en modelos bubónicos de peste (pero no en modelos neumónicos o septicémicos), con una menor mortalidad general (del 100 al 85%) y un mayor tiempo hasta la muerte (de aproximadamente 2 días).

La hipótesis que plantean los autores es que la selección natural de cepas con *pla* reducida refleja la estructura metapoblacional de las poblaciones de ratas, lo que respalda los modelos epidemiológicos en los que la atenuación de patógenos permite la persistencia de la enfermedad en poblaciones pequeñas y fragmentadas mediante epidemias frecuentes que se reinician tras la recuperación poblacional. La masiva mortalidad de ratas que presumiblemente se produjo durante la primera y la segunda pandemia probablemente condujo a una disminución de la densidad de roedores. Al aumentar la fragmentación poblacional, se creó un entorno que favoreció a las cepas de *Y. pestis* atenuadas y con *pla* reducida sobre sus parientes silvestres, más virulentos. En concreto, una menor tasa de mortalidad y un mayor tiempo hasta la muerte del huésped permitirían el movimiento continuo de roedores entre las poblaciones existentes, ahora más distantes que al inicio de la pandemia, lo que propiciaría la persistencia continua y, por consiguiente, el aumento de la transmisión de *Y. pestis*, así como la propagación lenta y continua de la epidemia.



Ravneet Kaur Sidhu et al. Attenuation of virulence in *Yersinia pestis* across three plague pandemics. *Science*, 29 May 2025, Vol 388, Issue 6750. DOI: [10.1126/science.adt3880](https://doi.org/10.1126/science.adt3880)

Un microbio con un genoma extrañamente diminuto podría estar evolucionando hacia un virus

El microbio recién descubierto, conocido provisionalmente como *Sukunaarchaeum*, no es un virus. Pero, al igual que los virus, aparentemente tiene un propósito: multiplicarse. Por lo que los científicos pueden deducir de su genoma —la única evidencia de su existencia hasta ahora—, es un parásito que no aporta nada a la criatura unicelular que habita. La mayoría de los escasos 189 genes codificantes de proteínas de *Sukunaarchaeum* se centran en replicar su propio genoma; debe robar todo lo demás que necesita de su huésped, *Citharistes regius*, un dinoflagelado que habita en las aguas oceánicas de todo el mundo. Para aumentar el misterio del microbio, algunas de sus secuencias lo identifican como arqueón, un linaje de organismos celulares simples más estrechamente relacionados con organismos complejos como nosotros que con bacterias como *Escherichia coli*.

El descubrimiento del extraño modo de vida de *Sukunaarchaeum*, similar al de los virus, publicado el mes pasado en una preimpresión de bioRxiv, "desafía los límites entre la vida celular y los virus", afirma Kate Adamala, bióloga sintética de la Universidad de Minnesota *Twin Cities*. "Este organismo podría ser un fascinante fósil viviente, un punto de referencia evolutivo que logró mantenerse".

El hallazgo de *Sukunaarchaeum* fue casual. Investigadores de la Universidad de Tsukuba intentaban secuenciar todo el ADN del interior de las células de *C. regius*, ya que se sabía que este dinoflagelado albergaba cianobacterias simbióticas. Sin embargo, junto al ADN esperado de dinoflagelados y cianobacterias, y genomas de lo que podrían ser parásitos bacterianos, detectaron un extraño círculo de ADN de tan solo 238 000 pares de bases, apenas el 5% de la longitud del genoma de *E. coli*. "Inicialmente, sospechamos que este diminuto genoma circular podría ser algún tipo de artefacto", afirma Takuro Nakayama, microbiólogo evolutivo de Tsukuba. Pero cuando Nakayama y sus colegas emplearon diversos métodos para secuenciar y ensamblar el genoma, se toparon con este bucle de ADN una y otra vez. El equipo se vio obligado a concluir que otra entidad, aparentemente una arquea, vivía dentro de *C. regius*.

Con una aparente incapacidad para vivir fuera de su huésped y con un genoma de menos de la mitad del tamaño del genoma de la arquea más pequeña hasta entonces, *Sukunaarchaeum* —un nombre aún no oficial inspirado en *Sukuna-biko-na*, una deidad de pequeña estatura de la mitología japonesa— es diferente a cualquier otra arquea conocida. No se atribuye el genoma microbiano más pequeño, honor que corresponde a una bacteria que vive en insectos que se alimentan de savia, cuyo genoma tiene tan solo 160 000 pares de bases. Sin embargo, esta bacteria, que ostenta el récord, contiene genes que codifican la producción de moléculas útiles para sus insectos huéspedes.

En cambio, Nakayama afirma que *Sukunaarchaeum* carece de prácticamente todas las vías metabólicas reconocibles. Esto significa que probablemente no pueda producir moléculas esenciales —como los aminoácidos que componen las proteínas o los nucleótidos que componen el ADN— por sí solo, lo que sugiere que el microbio tiene una relación parasitaria o de explotación unilateral con su dinoflagelado huésped. Añade que, al igual que los virus, *Sukunaarchaeum* depende casi por completo de la maquinaria celular de *C. regius*.

Sin embargo, *Sukunaarchaeum* se distingue de los virus en un aspecto notable: puede replicar su propio material genético. Normalmente, los virus deben secuestrar a sus huéspedes para multiplicarse. Pero casi todos los genes identificados de *Sukunaarchaeum* participan en la replicación, transcripción y traducción del ADN. Aun así, Nakayama afirma que el intenso enfoque del microbio en la autopropagación, incluso a expensas de casi todas sus capacidades metabólicas, se asemeja a las estrategias virales.

La bióloga Elizabeth Waters, de la Universidad Estatal de San Diego, que formó parte del equipo que en 2003 publicó el genoma del primer parásito arqueológico, que roba de otra arquea con la que crece, no está del todo convencida de que *Sukunaarchaeum* sea un virus en desarrollo. "Es un avance considerable", afirma, aunque "de ser cierto, sería asombroso". En cualquier caso, afirma que el microbio es "fascinante" y cree que *Sukunaarchaeum* permitirá realizar pruebas fundamentales y emocionantes sobre la evolución de los genomas.

Adamala añade que, si Sukunaarchaeum realmente representa un microbio en camino a convertirse en virus, podría enseñar a los científicos cómo evolucionaron los virus en primer lugar. "La mayoría de las grandes transiciones de la evolución no dejaron registro fósil, lo que dificulta mucho determinar cuáles fueron los pasos exactos", afirma. "Podemos explorar la bioquímica existente para intentar reconstruir las formas ancestrales, o a veces recibimos un regalo de la naturaleza, en forma de un intermediario evolutivo superviviente". Lo que ya está claro: Sukunaarchaeum no está solo. Cuando Nakayama y sus colegas analizaron secuencias de ADN disponibles públicamente, extraídas de agua de mar de todo el mundo, encontraron muchas secuencias similares a las de Sukunaarchaeum. "Fue entonces cuando nos dimos cuenta de que no solo habíamos encontrado un único organismo extraño, sino que habíamos descubierto el primer genoma completo de un amplio linaje arqueológico previamente desconocido", afirma Nakayama.

El equipo ahora intenta obtener una imagen de Sukunaarchaeum: una hazaña complicada, dado que probablemente mide mucho menos de una micra de ancho. El parásito arqueológico que estudió Waters, cuyo genoma duplica el tamaño del de Sukunaarchaeum, mide tan solo 400 nanómetros de ancho. Los investigadores también intentan determinar cómo se relaciona este grupo con otras arqueas (por ejemplo, si existen parientes cercanos de vida libre) y determinar qué función cumplen exactamente las proteínas del microbio, incluyendo varias proteínas enormes asociadas a la membrana que podrían estar relacionadas con su interacción con su huésped.

Para Adamala, el hallazgo es un recordatorio de cuánto queda por descubrir. «Este trabajo pone de relieve lo fascinante, hermosa y aún poco comprendida que es la biología», afirma.



Christie Wilcox. *Microbe with bizarrely tiny genome may be evolving into a virus*. Science, 13 Jun 2025.
doi: [10.1126/science.z7ekqyv](https://doi.org/10.1126/science.z7ekqyv)

Un mecanismo de resistencia basado en metabolitos contra la malaria

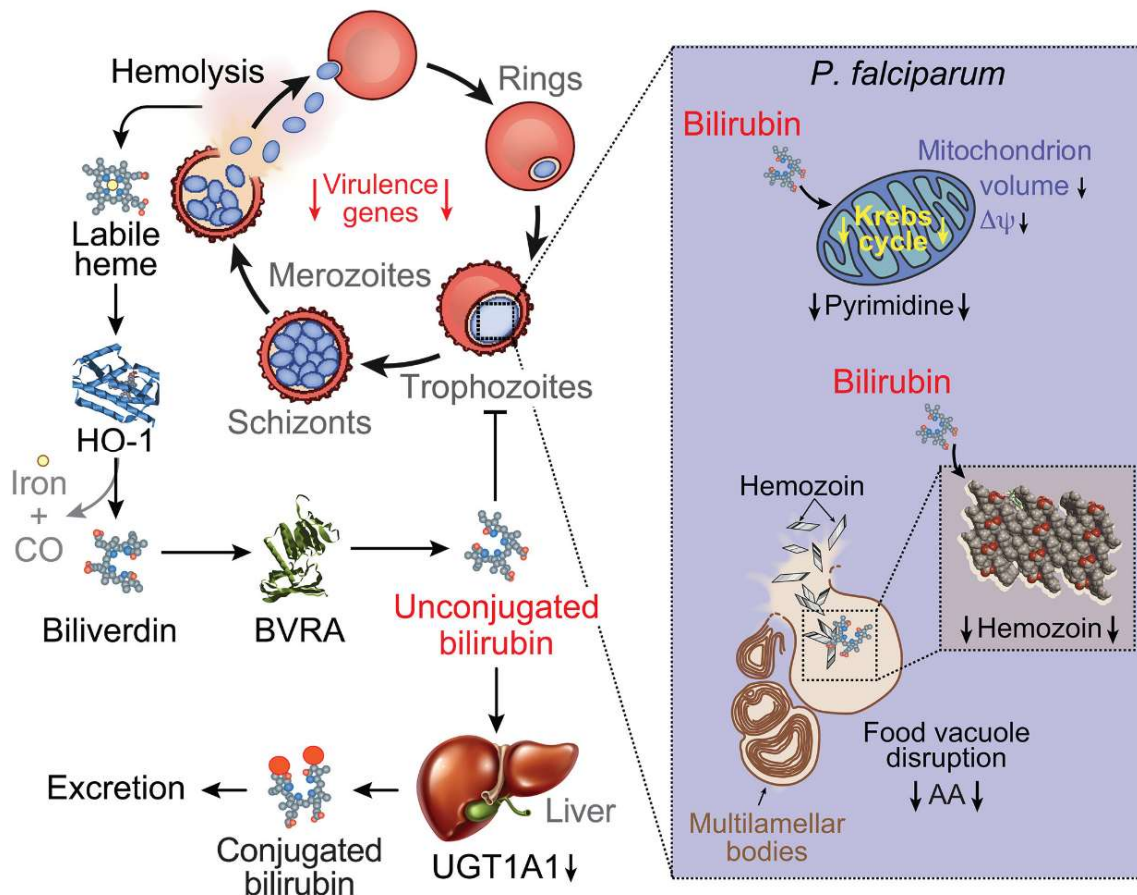
Los parásitos *Plasmodium* que causan malaria invaden los glóbulos rojos y se replican en ellos, causando hemólisis. Los parásitos desintoxican las condiciones redox ricas en hierro convirtiendo el hemo en cristales inertes de hemozoína. Sin embargo, algunas personas infectadas con malaria desarrollan ictericia, lo que indica que están desintoxicando el hemo por una vía alternativa que resulta en la producción de bilirrubina. **Figueiredo et al.** descubrieron que las personas con malaria inhiben la conjugación de la bilirrubina, lo que indica que la ictericia en la malaria podría ser ventajosa. Experimentos en ratones demostraron que la bilirrubina no conjugada penetra en las células del parásito para alterar su vacuola alimenticia y mitocondrias, inhibir la síntesis de pirimidinas y la cristalización de hemozoína, y suprimir la replicación. Por lo tanto, parece que la ictericia presenta una ventaja evolutiva para los humanos que viven en regiones con malaria.

La ictericia se produce cuando la bilirrubina, un pigmento amarillo, se acumula en el plasma y da un color amarillento a la piel y la esclerótica (la parte blanca del globo ocular). La bilirrubina se ha considerado durante mucho tiempo un "producto de desecho" del catabolismo del hemo. Debido a su naturaleza lipofílica, la excreción de bilirrubina requiere la conjugación con ácido glucurónico mediante una reacción catalizada en los hepatocitos por el miembro A1 de la familia 1 de la UDP glucuronosiltransferasa (UGT1A1). La bilirrubina conjugada, menos tóxica y soluble en agua, se excreta posteriormente por vía biliar hacia la luz intestinal. Dado que la conjugación de la bilirrubina ocurre en el hígado, su acumulación en el plasma es un biomarcador fiable de disfunción hepática. Si bien esto es cierto, ha llevado a la percepción generalizada de que la ictericia es una respuesta desadaptativa y, en última instancia, patógena. Sin embargo, varios investigadores han demostrado que la bilirrubina participa en diversas actividades, actuando como antioxidante lipofílico y presumiblemente como ligando de receptores involucrados en diferentes funciones metabólicas.

La ictericia es una manifestación frecuente de la malaria, la enfermedad infecciosa ancestral causada por parásitos del género *Plasmodium*. Estos parásitos evolucionaron para invadir y proliferar dentro de los glóbulos rojos de sus hospedadores, causando hemólisis y la acumulación de hemoglobina extracelular en el plasma. Cuando los grupos hemo prostéticos de la hemoglobina se desprenden de las cadenas de globina, se produce una acumulación de hemo lábil en el plasma, un factor de riesgo independiente para la gravedad de la malaria por *Plasmodium falciparum*. La supervivencia a la malaria experimental depende de la capacidad del hospedador infectado para catabolizar el hemo en biliverdina, el sustrato utilizado por la biliverdina reductasa para producir bilirrubina. Esto planteó la hipótesis de que la producción de bilirrubina por la biliverdina reductasa participa en una estrategia de defensa metabólica contra la malaria.

Utilizando un enfoque altamente específico para medir la bilirrubina plasmática, se encontró una correlación entre los niveles de bilirrubina no conjugada circulante y la aparición de malaria sintomática por *P. falciparum* en humanos. Se estableció que la bilirrubina protege contra la malaria en un modelo experimental de malaria en ratones, donde la represión de la producción de bilirrubina mediante la pérdida genética de la función de la biliverdina reductasa precipitó la mortalidad por malaria. Este fenotipo letal pudo revertirse mediante la administración de bilirrubina, lo que confirma que la bilirrubina no conjugada puede ser protectora contra la malaria experimental. La represión de la conjugación de bilirrubina por la UGT1A1 hepática también fue protectora contra la malaria experimental en ratones, lo que respalda aún más el efecto protector de la bilirrubina no conjugada contra la malaria. Utilizando varios enfoques ortogonales *in vivo* e *in vitro*, se observó que la bilirrubina no conjugada actúa sobre *Plasmodium* dentro del glóbulo rojo para reprimir su proliferación y virulencia. La bilirrubina ataca la mitocondria del parásito y simultáneamente interfiere con la desintoxicación del hemo, alterando la vacuola alimenticia del parásito y, por lo tanto, inhibiendo la adquisición de aminoácidos esenciales de la hemoglobina.

La inducción de la producción de bilirrubina y la inhibición de su conjugación en respuesta a la infección por *Plasmodium spp.* constituyen un mecanismo de resistencia contra la malaria conservado evolutivamente. Presumiblemente, esta estrategia de defensa basada en el metabolismo presenta una importante contrapartida evolutiva: la insidiosa incidencia de ictericia neonatal, que puede dañar las neuronas cerebrales. Queda por determinar hasta qué punto esta estrategia de defensa puede dirigirse terapéuticamente para superar la enorme carga que la malaria impone a las poblaciones humanas.



Figueiredo, A., Rastogi, S. T., Ramos, S., Nogueira, F., De Villiers, K., de Sousa, A. G. G., ... & Soares, M. P. (2025). A metabolite-based resistance mechanism against malaria. *Science*, 388(6752), eadq6741.

La dinámica de administración de fármacos dicta la evolución de las respuestas bacterianas a los antibióticos

Los microbios habitan entornos naturales notablemente dinámicos. Por lo tanto, poseen mecanismos genéticos regulados para detectar cambios en las condiciones e inducir las respuestas adecuadas. Estudios recientes sugieren que la evolución inicial de los microbios que ocupan nuevos nichos favorece las mutaciones en las vías reguladoras. Sin embargo, no está claro cómo esta evolución se ve afectada por la rapidez con la que cambian las condiciones (es decir, la dinámica) ni qué mecanismos se utilizan habitualmente para implementar una nueva regulación. **John C Crow, Hao Geng, Christopher J Geiger, Timothy J Sullivan, Shannon M Soucy y Daniel Schultz** realizaron una evolución experimental en cultivos continuos de *Escherichia coli* portadoras del operón tet de resistencia a la tetraciclina para identificar mutaciones específicas que adaptan las respuestas farmacológicas a diferentes regímenes dinámicos de administración. Observaron que los cultivos evolucionados bajo concentraciones de tetraciclina gradualmente crecientes no muestran mutaciones en el operón tet, sino un predominio de mutaciones de ajuste fino que aumentan la afinidad de una bomba de eflujo alternativa, AcrB, por la tetraciclina. En cambio, cuando los cultivos se exponen periódicamente a altas dosis del fármaco, todas las poblaciones desarrollaron inserciones de transposones en el represor TetR, lo que resulta en la pérdida de la regulación y la expresión constitutiva de la bomba de eflujo TetA. Utilizaron un modelo matemático de la dinámica de las respuestas a los antibióticos para demostrar que la exposición repentina a altas concentraciones de fármacos sobrepasa las respuestas reguladas, que no pueden inducir resistencia con la suficiente rapidez, lo que resulta en la selección para la expresión constitutiva de la resistencia. Estos resultados

ayudan a explicar la frecuente pérdida de regulación de la resistencia a los antibióticos por patógenos evolucionados en entornos clínicos. Este experimento respalda la idea de que la evolución inicial en nuevos nichos ecológicos se produce principalmente mediante mutaciones reguladoras y sugiere que la inserción de transposones es el principal mecanismo que impulsa este proceso.

Para permitir la colonización de nichos ecológicos donde las condiciones cambian con frecuencia, los microbios cuentan con mecanismos inducibles que detectan cambios en su entorno e inician los programas celulares adecuados. En algunos casos, las respuestas no son sensibles al tiempo y, en su mayoría, optimizan la expresión génica, como cuando las células responden a cambios en las condiciones nutricionales. Sin embargo, cuando las células se exponen a antibióticos u otros compuestos nocivos, la supervivencia celular depende del rápido despliegue de sus defensas, mientras que la expresión génica sigue siendo posible. Por lo tanto, incluso cuando los microbios poseen mecanismos para lidiar con entornos hostiles, los cambios repentinos y frecuentes en las condiciones aún amenazan a las células que son demasiado lentas para responder.

Los entornos dinámicos, donde las condiciones cambian rápidamente, ejercen presiones selectivas fundamentalmente diferentes sobre la evolución de las respuestas a los antibióticos. Los mecanismos de resistencia a los antibióticos se originan en el suelo, donde las concentraciones de antibióticos suelen ser bajas, dentro de una ventana de selección que inhibe el crecimiento de cepas sensibles a la vez que enriquece las subpoblaciones resistentes portadoras de mutaciones beneficiosas. Por el contrario, los antibióticos se utilizan en la clínica en dosis altas, con la intención de eliminar poblaciones microbianas enteras. Estos entornos extremos plantean cuellos de botella estrictos, lo que resulta en barridos selectivos de cualquier mutante superviviente, por muy inepto que sea. Sin embargo, aunque se ha dedicado mucha atención a la evolución de la resistencia a los antibióticos en concentraciones constantes de fármacos, aún carecemos de una comprensión de los desafíos únicos que plantean los entornos variables. La mayoría de los estudios en entornos variables se centran en cómo procede la evolución bajo demandas cambiantes y suelen implementarse mediante cambios ocasionales en condiciones que, de otro modo, serían estables. John C Crow, Hao Geng, Christopher J Geiger, Timothy J Sullivan, Shannon M Soucy, Daniel Schultz se centraron en cambio en la dinámica del propio entorno como una presión evolutiva, donde las concentraciones de fármacos son altas y cambian rápidamente. Estudios recientes sugieren que la evolución a corto plazo de los microbios en entornos tan desafiantes depende en gran medida de mutaciones que afectan las vías reguladoras.

Para estudiar la evolución de las respuestas a los antibióticos, se centraron en la resistencia a la tetraciclina en *Escherichia coli*. Si bien la tetraciclina no se utiliza habitualmente para tratar infecciones por *E. coli* en humanos, la *E. coli* de la microbiota intestinal se ve afectada por los tratamientos con tetraciclina, y la resistencia a la tetraciclina se utiliza como indicador para monitorizar la resistencia a los antibióticos. La resistencia a la tetraciclina está mediada por dos mecanismos de eflujo inducible capaces de transportar el fármaco fuera de la célula: los operones tet y acr. Si bien el operón acr transporta una amplia variedad de compuestos tóxicos y forma parte del genoma central de *E. coli*, el operón tet es un módulo específico de la tetraciclina del pangenoma de *E. coli* que proporciona la mayor parte de la resistencia en las cepas donde está presente. Ambos mecanismos están regulados por represores de la misma familia (TetR y AcrR, respectivamente), que pueden unirse a la tetraciclina y perder afinidad por el ADN, liberando así la expresión de sus respectivas bombas de eflujo, tetA y acrAB. Dado que el operón acr no está optimizado para el eflujo de tetraciclina, se ha descrito que varias mutaciones en acrB aumentan la resistencia a la tetraciclina. Además, el transporte activo de tetraciclina a través de TetA implica un intercambio iónico que, según se ha demostrado, altera el potencial de membrana, lo que plantea un equilibrio entre resistencia y toxicidad en la expresión de tetA. En última instancia, la resistencia a la tetraciclina depende de la interacción entre estos dos mecanismos inducibles, que difieren en sus costes/beneficios y especificidades farmacológicas. La resistencia puede aumentar mediante la adquisición de mutaciones en cualquiera de ellos.

John C Crow et al. Drug delivery dynamics dictate evolution of bacterial antibiotic responses Open Access. The ISME Journal, Volume 19, Issue 1, January 2025, wraf082, <https://doi.org/10.1093/ismejo/wraf082>

Evolución de la resistencia a los antibióticos en Europa, 1998-2019

La dinámica evolutiva de la resistencia a los antibióticos no se comprende bien, en particular las trayectorias a largo plazo de las frecuencias de resistencia y su dependencia del consumo de antibióticos. **Martin Emons, François Blanquart y Sonja Lehtinen** analizaron sistemáticamente las trayectorias de resistencia para 887 combinaciones de bacteria-fármaco-país en Europa entre 1998 y 2019, para ocho especies bacterianas con una considerable carga de salud pública asociada a la resistencia. Los análisis respaldan un modelo en el que, tras un aumento inicial, las frecuencias de resistencia alcanzan un equilibrio intermedio estable. El 37% de las trayectorias analizadas se describieron mejor como «estables» (ni crecientes ni decrecientes). El 21% de las trayectorias se describieron mejor como «estabilizadoras», es decir, que muestran una transición de una frecuencia creciente a una meseta estable; el 21% como decrecientes y el 20% como crecientes. El consumo de antibióticos en un país predice tanto la frecuencia de equilibrio de la resistencia correspondiente como la velocidad a la que se alcanza este equilibrio. Además, hay evidencia débil de que las fluctuaciones temporales en la frecuencia de resistencia estén impulsadas por fluctuaciones temporales en el consumo de antibióticos en el hospital. Una gran parte de la variabilidad en la velocidad de aumento y el nivel de equilibrio de la resistencia sigue sin explicarse por el uso de antibióticos, lo que sugiere que otros factores también podrían influir en la dinámica de la resistencia. En general, los resultados indican que el aumento constante de las frecuencias de resistencia a los antibióticos no es inevitable.

La resistencia a los antibióticos constituye una importante amenaza para la salud pública: las infecciones resistentes se asocian actualmente a 5 millones de muertes al año en todo el mundo. Esta carga podría aumentar aún más en las próximas décadas si aumenta la frecuencia de resistencia entre patógenos bacterianos importantes. Existe una gran incertidumbre sobre las trayectorias futuras de la resistencia y cómo predecirlas. Intuitivamente, si la resistencia proporciona a las bacterias una ventaja suficiente para emerger, cabría esperar que las frecuencias de resistencia siguieran aumentando por selección natural, hasta que las cepas resistentes a los antibióticos reemplacen a las susceptibles. Sin embargo, al examinar sistemáticamente cómo evolucionan las frecuencias de resistencia con el tiempo, surgió un panorama más complejo. Los autores analizaron las trayectorias temporales de la resistencia a los antibióticos en Europa a lo largo de dos décadas. Los resultados, en general, respaldan un modelo en el que, tras un aumento inicial, las frecuencias de los antibióticos se estabilizan en una frecuencia intermedia. Observaron que el consumo de antibióticos de un país se asocia tanto con la velocidad del aumento inicial como con la estabilización de la frecuencia. Sin embargo, las diferencias en el consumo de antibióticos no explican todas las diferencias en las frecuencias de resistencia entre países. Una mejor comprensión de los factores que determinan las frecuencias de resistencia a los antibióticos y propician su estabilización es crucial para combatir esta amenaza.

Emons M, Blanquart F, Lehtinen S (2025) The evolution of antibiotic resistance in Europe, 1998–2019. PLoS Pathog 21(4): e1012945. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012945>

La ropa, no la agricultura, contribuyó a la propagación de una enfermedad causada por garrapatas hace 5000 años

Un nuevo estudio sobre la propagación de un patógeno en la Edad de Bronce desafía los vínculos entre la enfermedad y la agricultura temprana. Una pariente ahora desconocida de la enfermedad de Lyme, llamada fiebre recurrente, fue una plaga de las civilizaciones tempranas. Causada por la bacteria *Borrelia recurrentis*, provoca fuertes dolores de cabeza y repetidos episodios de fiebre alta; si no se trata, daña los órganos e incluso causa la muerte. Al igual que otras enfermedades que asolaron el mundo antiguo, como la lepra y la peste, aprovechó la oportunidad para pasar de los animales a los humanos cuando se originaron la agricultura y la domesticación hace unos 11 000 años, o al menos eso creían los investigadores.

Un artículo publicado en *Science* rastrea la sinuosa historia evolutiva de la bacteria para argumentar que la fiebre recurrente comenzó a florecer mucho más tarde, en torno a la llegada de las herramientas de metal durante la Edad de Bronce. La evidencia, proveniente de genomas bacterianos antiguos, sugiere que el patógeno pasó de ser un generalista transmitido entre mamíferos por garrapatas a un especialista transmitido por piojos del cuerpo humano hace unos 5000 años, quizás cuando los europeos comenzaron a usar ropa de lana. "Es un artículo interesante, debo decir", afirma Ben Krause-Kyora, genetista de la Universidad de Kiel, que no participó en el nuevo estudio. "Realmente profundiza en la evolución del propio patógeno".

Junto con una prepublicación reciente, también sugiere que otras enfermedades que se creían vinculadas a los orígenes de la agricultura surgieron miles de años después, cuando los asentamientos se volvieron más densamente poblados y la gente explotaba cada vez más productos animales "secundarios" como la leche y la lana. Aunque la gente había practicado el pastoreo durante miles de años, "la Edad de Bronce está acercando a la gente a un contacto más estrecho con los animales domésticos", junto con sus parásitos cutáneos, afirma Pooja Swali, arqueogenetista del *University College* de Londres, coautora del nuevo artículo. Para comprender el origen de la enfermedad, Swali y sus colegas buscaron genes de *Borrelia* en una base de datos de ADN antiguo de los esqueletos de cientos de personas fallecidas en Gran Bretaña durante los últimos 5000 años. Las víctimas de la fiebre habrían tenido bacterias circulando en la sangre al morir, dejando rastros de ADN bacteriano en las raíces de sus dientes. "Como la *Borrelia* no tiene parientes cercanos en el suelo, es una amenaza fácil", afirma Swali. "Si alguien se infectó, es fácil detectarlo por encima de una posible contaminación".

Un puñado de dientes antiguos dio positivo para *B. recurrentis*, relacionada con la bacteria que causa la enfermedad de Lyme. Tras tomar nuevas muestras, los investigadores lograron recuperar y reconstruir los genomas de cuatro bacterias con entre 2300 y 600 años de antigüedad. "Es increíble la profundidad de su cobertura", afirma la viróloga Charlotte Houldcroft, de la Universidad de Cambridge, que no participó en la investigación.

A medida que las bacterias se adaptan para especializarse en nuevos huéspedes, a menudo pierden genes que ya no necesitan. Al comparar las muestras de dientes antiguos de diferentes períodos, el equipo trazó un mapa de cómo el genoma de *B. recurrentis* cambió y se redujo con el tiempo. Trabajando en retrospectiva, estiman que hace tan solo 6000 años, la bacteria se separó de su ancestro transmitido por garrapatas, que podía infectar a diversos mamíferos, desde humanos hasta ciervos.

Luego, hace unos 5000 años, comenzó a perder esos genes generalistas al adaptarse para infectar exclusivamente a los humanos a través de sus piojos corporales. "Se están adaptando tanto a nosotros como al piojo huésped", afirma Kevin Daly, genetista del *University College* de Dublín, quien no participó en el nuevo estudio. "Es asombroso verlo en tiempo real".

Los hallazgos refuerzan los datos publicados por Martin Sikora, genetista de la Universidad de Copenhague, en una preimpresión inédita de 2023. Al examinar más de 1000 genomas europeos publicados que datan de hace 37 000 años, Sikora y sus colegas encontraron un marcado aumento en las infecciones por *B. recurrentis* hace unos 5000 años. También descubrieron que la lepra y la bacteria de la peste *Yersinia pestis*, ambas transmitidas por huéspedes animales, aumentaron en frecuencia aproximadamente al mismo tiempo. Esto es miles de años más tarde de lo que muchos creían. "Cada vez hay más evidencia de que este período desempeña un papel esencial en las enfermedades humanas", afirma Krause-Kyora.

Estas oleadas de enfermedades se produjeron durante una época de innovación tecnológica que dio paso a la introducción de herramientas de metal y la ropa de lana. Swali señala este avance como un posible factor desencadenante de infecciones febriles recurrentes: al permitir que los piojos del cuerpo se escondieran, proliferaran y se propagaran de persona a persona, la ropa de lana podría haber impulsado la evolución del patógeno hacia un especialista en piojos.

Desentrañar los posibles factores desencadenantes de enfermedades, como vivir cerca de los animales y el uso intensivo de sus productos, del aumento simultáneo de la densidad de población no es fácil. Después de todo, la ropa de lana podría haber facilitado la propagación de piojos infectados de persona

a persona, pero esto no habría ocurrido sin la convivencia de muchas personas en un mismo lugar. "Podría haber sido la urbanización, o la agricultura en general, en lugar de una domesticación intensificada", afirma Daly. "Es una cuestión con la que todo el campo se enfrenta ahora".

Los nuevos hallazgos no significan que enfermedades como la fiebre recurrente y la peste fueran desconocidas antes de la Edad de Bronce. Un artículo del que Sikora fue coautor el año pasado informó de rastros de ambos patógenos en los esqueletos de agricultores escandinavos de la Edad de Piedra de hace 5300 años. "No podemos saber con certeza si el piojo ya era el vector", afirma Sikora, "pero el patógeno definitivamente ya circulaba en las poblaciones escandinavas antes de la Edad del Bronce".

Los cambios genéticos que permitieron que la bacteria se propagara agresivamente hace 5000 años ofrecen una perspectiva cautelosa sobre la creencia popular sobre la evolución de las enfermedades. "Existe la percepción popular de que los patógenos se vuelven más leves con el tiempo", afirma Houldcroft. "Ahora tenemos ejemplos de datos modernos y antiguos que demuestran que esto no es así".



Andrew Curry. Clothing—not agriculture—helped spread a tick disease 5000 years ago. *Science*, 22 May 2025. doi: [10.1126/science.zrl6ihc](https://doi.org/10.1126/science.zrl6ihc)



euroespes
health

Genómica

Sintasas de cannabinoides domesticadas en un pangenoma de cannabis

Cannabis sativa es una especie vegetal de importancia mundial productora de aceite de semilla, fibra y fármacos. Sin embargo, un siglo de prohibición ha restringido gravemente el desarrollo de recursos de cultivo y germoplasma, dejando sin explotar las potenciales aplicaciones nutricionales y de fibra del cáñamo. **Ryan C. Lynch, Lillian K. Padgitt-Cobb, Andrea R. Garfinkel, Brian J. Knaus, Nolan T. Hartwick y colegas** presentan un pangenoma de cannabis, construido con 181 genomas nuevos y 12 previamente publicados de un total de 144 muestras biológicas que incluyen plantas macho (XY) y hembra (XX). Identificaron regiones extensas del pangenoma de cannabis que son sorprendentemente diversas para una sola especie, con altos niveles de variación genética y estructural, y proponen una nueva estructura poblacional e historia de hibridación. A lo largo de los antiguos cromosomas sexuales heteromórficos X e Y, observaron un límite variable en las regiones determinantes del sexo y pseudoautosómicas, así como genes que exhiben expresión con sesgo masculino, incluyendo genes que codifican varios reguladores clave de la floración. Por el contrario, los genes de la cannabinoides sintasa, responsables de la producción de ácido cannabidiol y ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico, presentaron niveles muy bajos de diversidad, a pesar de estar incrustados dentro de una región variable con múltiples parálogos pseudogenizados, variación estructural y distintas disposiciones de elementos transponibles. Además, identificaron variantes de genes de la acil-lípido tioesterasa asociadas con la variación de la longitud de la cadena de ácidos grasos y la producción de los raros cannabinoides tetrahidrocannabivarina y cannabidivarina. El acervo genético de *C. sativa* se encuentra solo parcialmente caracterizado; es probable la existencia de parientes silvestres en Asia; y su potencial como especie de cultivo sigue siendo en gran medida inexplorado.

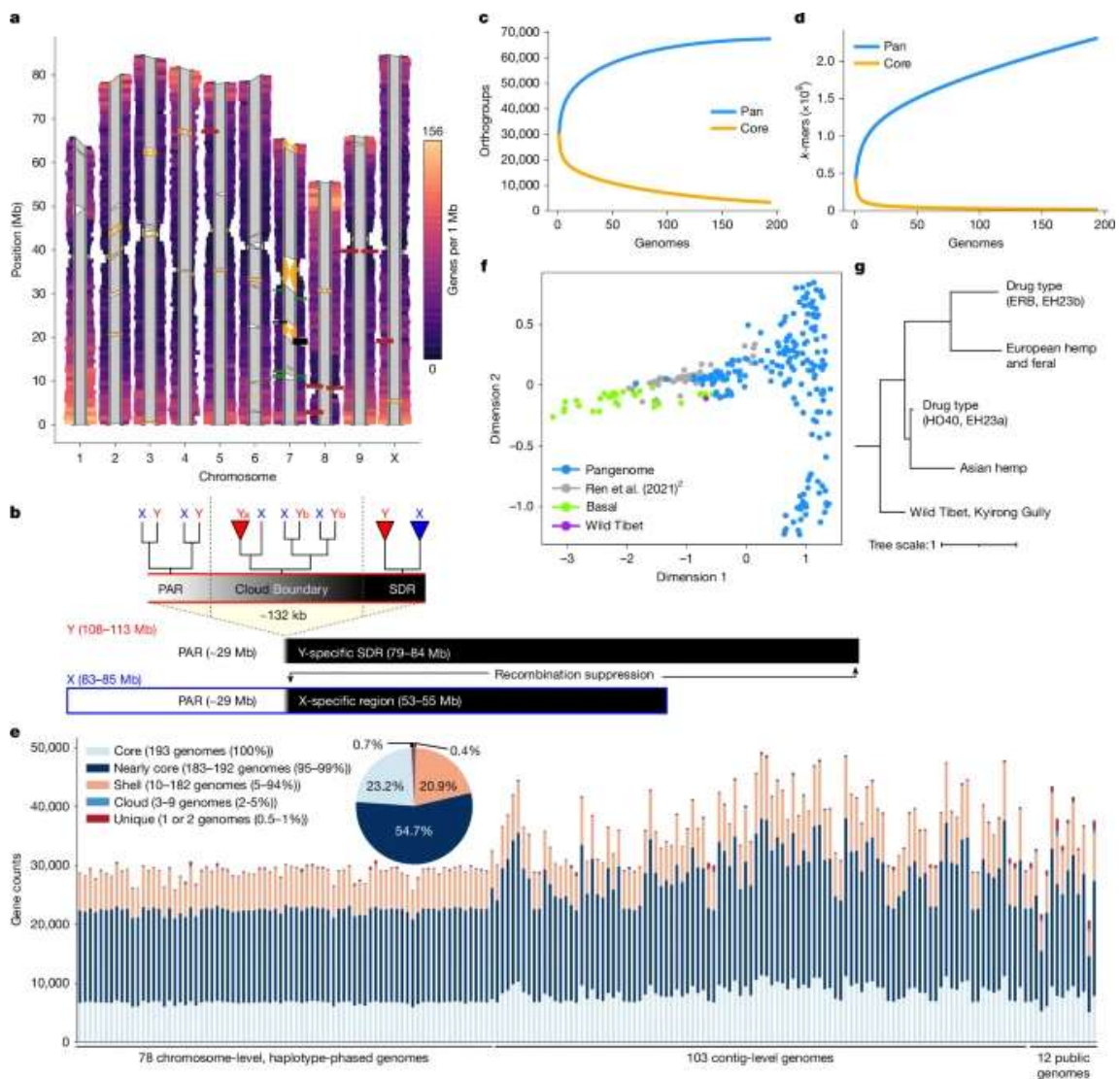
El cannabis (*C. sativa* L., cannabis) es una antigua planta domesticada con amplia evidencia arqueológica de la utilización de semillas (aquenio) y fibra que data de hace 8000 años en Asia Oriental, y apariciones anteriores de hasta 12 000 años, rivalizando con la de cultivos importantes como el trigo, la cebada, el maíz y el arroz. El cannabis fue originalmente un cultivo multipropósito en Asia, donde las mismas plantas se utilizaban como fuente de fibra, alimento y fármacos. Con el tiempo, el cannabis se extendió globalmente y se desarrollaron cultivares de uso único o doble, lo que finalmente dio origen a poblaciones divergentes de cáñamo y drogas en el siglo XX. Antes de principios del siglo XX, el cannabis era un producto básico importante en Asia, Europa y el Nuevo Mundo, y se utilizaba para producir fibras utilizadas en velas, cuerdas, ropa y papel. Sin embargo, la competencia de otros cultivos fibrosos, la complicación con las leyes antidrogas y el eventual desarrollo de fibras sintéticas provocaron un declive en la producción. En las últimas décadas, el uso del cannabis se ha desplazado hacia aplicaciones especializadas, como los aceites de semillas de nicho y la producción de drogas, donde sigue teniendo una gran importancia económica y cultural en la actualidad.

A lo largo de la historia y en todo el mundo, el cannabis ha experimentado ciclos de «cultivo, consumo y represión». La prohibición moderna se originó en Estados Unidos a principios del siglo XX, pero para 1961 ya se había extendido a la mayoría de los países. La prohibición eliminó los usos de fibra y alimentos del cannabis durante décadas, pero dio lugar a un mercado ilegal de alto valor para las drogas basadas en fitocannabinoides, que se derivan de los tricomas glandulares. Aunque se han identificado más de 100 fitocannabinoides, solo un número limitado se produce en cantidades significativas, que se utilizan para clasificar las plantas por quimiotipo: ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico (THCA; tipo I), ácido cannabidiólico (CBDA; tipo III), CBDA y THCA balanceados (tipo II), ácido cannabigerólico (CBGA; tipo IV) y sin cannabinoides (tipo V). Aunque el tetrahidrocannabinol (THC), el intoxicante principal, sigue siendo una sustancia controlada, la mayoría de los estados de EE. UU. y muchos países ahora permiten el uso médico o adulto de productos de cannabis. Por otra parte, las leyes agrícolas estadounidenses de 2014 y 2018 facilitaron la producción de cáñamo y la investigación en plantas que producen menos del 0.3% de THC en suelo estadounidense, lo que generó oportunidades para mejorar las aplicaciones de medicamentos, granos y fibras sin THC.

El genoma haploide del cannabis es relativamente pequeño en tamaño (alrededor de 750 Mb), pero su complejidad es impulsada por una alta proporción (aproximadamente 79%) de elementos transponibles (TEs) y heterocigosidad sustancial (polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs): mayor que 2%). El genoma de referencia CBDRx (cs10), derivado del linaje de cáñamo de alto cannabinoide (HC) cannabidiol (CBD) relacionado con el conocido cultivar antiepiléptico 'Charlotte's web', resolvió la disposición de los genes de la cannabinoides sintasa como una única copia de longitud completa de CBDAS anidada dentro de matrices de TE en tándem conservadas de 70 a 80 kb. Además, las líneas

de cáñamo HC como CBDRx surgieron a través de la introgresión del *locus* CBDAS en un fondo genético predominantemente de marihuana (MJ), aprovechando así los alelos de alta potencia para mejorar la producción de CBD. Sin embargo, la comparación inicial de los genomas de cannabis publicados sugiere un dinamismo genómico sustancial en los distintos tipos de uso, lo que plantea interrogantes clave sobre el alcance global de la diversidad genética. Además, el papel de la hibridación en la configuración de la arquitectura genómica y la transmisión de alelos sigue sin estar claro, lo que pone de relieve la necesidad de realizar más ensamblajes de alta calidad y análisis genómicos a escala poblacional. En este estudio, los autores han creado un marco integral para explorar la diversidad genética en este cultivo multiuso mediante la creación de un pangenoma de cannabis mediante ensamblajes a escala cromosómica con resolución de haplotipos.

El cannabis se clasifica a menudo como un género monoespecífico, aunque persiste el debate sobre el estatus de *Cannabis indica* Lam. y *Cannabis ruderalis*, este último considerado el origen del tipo de floración de día neutro (DN; autoflorescente). Los autores abordan la diversidad del cannabis mediante la construcción del pangenoma con muestras seleccionadas de múltiples fuentes para cubrir los tipos de uso, el historial, la expresión sexual y los rasgos agronómicos. El pangenoma del cannabis comprende 181 nuevos ensamblajes PacBio y 12 genomas previamente publicados, que representan 144 muestras biológicas, incluyendo 78 ensamblajes a escala cromosómica con resolución de haplotipos y 103 ensamblajes a nivel de contig. Destacan un híbrido F1 (ERBxHO40_23; EH23) entre dos progenitores fenotípicos y genéticamente divergentes para aclarar características del genoma que se han pasado por alto en estudios previos.



Lynch, R.C., Padgitt-Cobb, L.K., Garfinkel, A.R. et al. Domesticated cannabinoid synthases amid a wild mosaic cannabis pangenome. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09065-0>.

El pangenoma en fases de la patata europea tetraploide

La patata llegó a Europa por primera vez en el siglo XVI. Doscientos años después, una de las especies se había convertido en una de las fuentes de alimento más importantes de todo el continente y, posteriormente, incluso del mundo entero. Sin embargo, su genoma altamente heterocigoto y autotetraploide ha complicado su mejora desde entonces. **Hequan Sun, Sergio Tusso, Craig I. Dent, Manish Goel, Raúl Y. Wijffjes, Lisa C. Baus, Xiao Dong y colegas** presentan el pangenoma de las patatas europeas generado a partir de ensamblajes genómicos en fases de diez cultivares históricos de patata, que incluye aproximadamente el 85% de todos los haplotipos que se segregan en Europa. La diversidad de secuencias entre los haplotipos fue extremadamente alta (por ejemplo, 20 veces mayor que en humanos), debido a numerosas introgresiones de especies de patata silvestres. Por el contrario, la diversidad de haplotipos fue muy baja, en concordancia con los cuellos de botella poblacionales causados por la domesticación y la transición a Europa. Para ilustrar una aplicación práctica del pangenoma, lo convirtieron en un grafo de haplotipos y lo usaron para generar ensamblajes pseudogenómicos en fases, a escala de megabases, de patatas comerciales (incluida la famosa patata frita francesa '*Russet Burbank*') utilizando solo lecturas cortas rentables. En resumen, presentan un pangenoma casi completo de la patata europea autotetraploide, describen la extraordinariamente alta diversidad de secuencias en un cultivo domesticado y describen cómo este recurso podría utilizarse para acelerar la investigación y el mejoramiento genético asistido por genómica.

La patata cultivada (*Solanum tuberosum subespecie (ssp.) tuberosum*) es el cultivo alimentario no cerealista más importante, alimentando a más de mil millones de personas en todo el mundo. Sin embargo, a pesar de esta importancia, el mejoramiento genético de la patata no ha tenido el mismo éxito que el de otras especies. La principal razón es su genoma autotetraploide, que dificulta el mejoramiento genético convencional y plantea desafíos para cualquier tipo de ensamblaje y análisis genómico. Hasta el momento, solo se han generado tres ensamblajes genómicos completos y con resolución de haplotipos de cultivares tetraploides. Aunque las lecturas largas de secuenciación de ADN fueron suficientes para separar y ensamblar las secuencias de diferentes haplotipos (es decir, moléculas cromosómicas individuales), las regiones compartidas entre los haplotipos (regiones parcialmente homocigóticas) no pudieron resolverse únicamente con lecturas largas. Para lograrlo, los tres ensamblajes requirieron la tediosa generación de poblaciones de descendientes recombinantes, además de la secuenciación de los genomas. Posteriormente, los tres ensamblajes revelaron una diversidad genética excepcionalmente alta (aproximadamente 1 diferencia en 50 pares de bases (pb)), que es aproximadamente 20 veces mayor que en humanos y cuatro veces mayor que en plantas silvestres de *Arabidopsis thaliana*, lo que pone de relieve la complejidad de los genomas tetraploides de la papa.

Muchas especies diferentes de papa se han domesticado en las tierras altas andinas de Sudamérica durante aproximadamente 10 000 años y se transportaron por primera vez a Europa alrededor de 1560. Pero solo una especie se adaptó con éxito a las temperaturas estacionales y la duración del día de Europa. A finales del siglo XVIII, esta especie (la patata europea) se había convertido en el principal cultivo básico en muchas partes del continente. Sin embargo, a mediados del siglo XIX, la susceptibilidad a *Phytophthora infestans* (un microorganismo parecido a un hongo que causa la enfermedad del tizón tardío de la patata en la que los tubérculos infectados se pudren en el suelo) provocó hambrunas devastadoras en Irlanda y otros países, y marcó el inicio del mejoramiento moderno de la patata en Europa. Los primeros programas de mejoramiento utilizaron variedades cultivadas localmente, basándose principalmente en el cruce de cultivares existentes. Esfuerzos posteriores en el siglo XX vieron más introgresiones de haplotipos foráneos, principalmente para introducir nuevos alelos de resistencia. La historia de la papa europea —domesticación en Sudamérica, introducción en Europa, adaptación a nuevos entornos, pérdida de germoplasma durante epidemias y endogamia durante los últimos aproximadamente 150 años— sugiere una serie de graves cuellos de botella genéticos que redujeron la diversidad genómica, similar a la de otros cultivos.

Para acelerar el mejoramiento genético asistido por genómica y la investigación en papa, los autores ensamblaron un pangenoma de papa europea con resolución haplotipal. Utilizando un proceso de ensamblaje especializado para genomas autotetraploides, ensamblaron los genomas de diez cultivares históricos. A pesar de la alta diversidad de secuencias, la diversidad haplotípica fue sorprendentemente

limitada, con un promedio de solo nueve de los 40 haplotipos potencialmente diferentes por región genómica. Esta combinación de un espacio haplotípico altamente diverso, pero restringido, se explica por la serie de fuertes cuellos de botella genéticos, combinados con la mezcla con especies silvestres de patata, que condujeron a una extensa diversidad de secuencias. El análisis pangenomal sugirió que el ensamblaje ya abarca alrededor del 85% de la diversidad total en la papa europea. Al convertir el pangenoma en un grafo genómico y usarlo como referencia para alineamientos de lectura corta, pudieron reconstruir bloques haplotípicos a escala de megabases de cultivares modernos utilizando únicamente la secuenciación de lectura corta, lo que demuestra la utilidad de este pangenoma para el mejoramiento genético asistido por genómica y la investigación en papa europea.

Sun, H., Tusso, S., Dent, C.I. et al. *The phased pan-genome of tetraploid European potato*. *Nature* 642, 389–397 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08843-0>

Genómica traslacional de la osteoartritis en 1 962 069 personas

La osteoartritis es la tercera afección de salud con mayor crecimiento asociada a la discapacidad, después de la demencia y la diabetes. Para 2050, se estima que el número total de pacientes con osteoartritis alcanzará los 1000 millones en todo el mundo. Dado que no existen tratamientos modificadores de la enfermedad para la osteoartritis, se necesita urgentemente una mejor comprensión de su etiopatogenia. **Konstantinos Hatzikotoulas, Lorraine Southam, Lilja Stefansdottir, Cindy G. Boer, Merry-Lynn McDonald y colegas** realizan un metaanálisis de un estudio de asociación de todo el genoma con hasta 489 975 casos y 1 472 094 controles, estableciendo 962 asociaciones independientes, 513 de las cuales no se habían descrito previamente. Utilizando datos multiómicos de células individuales, identificaron el enriquecimiento de señales en las vías de desarrollo esquelético embrionario. Integraron líneas de evidencia ortogonales, incluyendo perfiles de transcriptoma, proteoma y epigenoma de tejidos articulares primarios, e implicaron 700 genes efectores. Dentro de estos, encontraron asociaciones poco frecuentes de carga de variantes codificantes con tamaños de efecto consistentemente mayores que las asociaciones comunes de variantes de frecuencia. Destacan ocho procesos biológicos en los que encontraron participación convergente de múltiples genes efectores, incluyendo el reloj circadiano, procesos relacionados con las células gliales y vías con un papel establecido en la osteoartritis (señalización de TGF β , FGF, WNT, BMP y ácido retinoico, y organización de la matriz extracelular). El 10% de los genes efectores expresan una proteína diana de fármacos aprobados, lo que ofrece oportunidades de reutilización que pueden acelerar la traducción.

La osteoartritis es una de las enfermedades de más rápido crecimiento a nivel mundial y una de las principales causas de discapacidad y dolor. La carga mundial de osteoartritis ha alcanzado la asombrosa cifra de 595 millones de personas, lo que representa un notable aumento del 132% en la prevalencia desde 1990. Se estima que el número total de pacientes con osteoartritis alcanzará los 1000 millones en todo el mundo para 2050. A pesar de la enorme carga social y de salud pública que supone la osteoartritis, no existen tratamientos eficaces que modifiquen la enfermedad. Por lo tanto, es imperativo profundizar en nuestra comprensión de los procesos biológicos que conducen al desarrollo de la enfermedad para acelerar su traducción.

La osteoartritis es una enfermedad compleja, causada por la interacción entre factores de riesgo ambientales y genéticos. Estudios previos de asociación del genoma completo (GWAS) han permitido identificar alrededor de 150 variantes de riesgo, mediadas por genes efectores implicados en diversas vías. En este estudio, los autores realizan un metaanálisis de GWAS a gran escala con 1 962 069 personas, logrando un aumento de 2.64 veces en el tamaño de muestra efectivo en comparación con el siguiente GWAS más grande. Combinan los hallazgos genéticos con evidencia genómica funcional de tejidos relevantes para la osteoartritis e identificaron genes efectores que convergen en procesos biológicos clave que sustentan el desarrollo de la enfermedad, generando conocimientos sobre objetivos para intervenciones terapéuticas específicas.

Hatzikotoulas, K., Southam, L., Stefansdottir, L. et al. *Translational genomics of osteoarthritis in 1,962,069 individuals*. *Nature* 641, 1217–1224 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08771-z>

El ADN capturado del aire podría rastrear la vida silvestre, las especies invasoras y a los humanos

La tecnología podría ser una bendición para la ciencia, pero plantea preocupaciones éticas. Durante una sola semana de abril de 2023, la zona que rodea el Parque Estatal Washington Oaks Gardens de Florida fue un hervidero de actividad. Un lince rojo pasó, quizás acechando a las ardillas grises orientales. Una serpiente de cascabel diamantada oriental se deslizó entre la maleza. Los espacios entre los grandes robles bullían de vida silvestre —un gran murciélago marrón, mosquitos y un águila pescadora— y personas con ancestros africanos, europeos y asiáticos. Los científicos no observaron directamente a ninguna de estas criaturas. Pero utilizaron tecnología de ADN de vanguardia para encontrar evidencia de ellas en diminutas partículas de materia orgánica que flotaban en el aire. Un análisis similar del aire de las calles de Dublín reveló un panorama de vida muy diferente, pero igualmente rico. El trabajo, publicado en *Nature Ecology & Evolution*, demuestra el potencial de las herramientas de detección de ADN aerotransportado para vigilar la biodiversidad, los microbios causantes de enfermedades y las especies invasoras. Sin embargo, dado que el método también captura material genético procedente de personas, plantea cuestiones éticas sobre su uso.

"Es un trabajo innovador", afirma Ryan Kelly, científico marino de la Universidad de Washington y experto en el uso de ADN para monitorizar el medio ambiente.

Durante la última década, los científicos han analizado cada vez más el ADN que los organismos liberan al agua, el aire y la tierra, comúnmente conocido como ADN ambiental o ADNe. Este enfoque ha identificado virus transmitidos por animales que podrían desencadenar la próxima pandemia e inventariado especies en el océano y en tierra. Sin embargo, el método más común para analizar muestras de ADNe tiene sus desventajas. El metacodificado, como se le conoce, puede requerir días o semanas de procesamiento y ofrece una ventana a solo una pequeña fracción de las enormes cantidades de secuencias de ADN presentes en una gota de agua o una bocanada de aire. Esto se debe a que se basa en un conjunto limitado de secuencias de ADN "cebadores" para amplificar y, en última instancia, clasificar secuencias, o códigos de barras, en una muestra que son distintivos de grupos de organismos, como peces u hongos, o incluso de especies individuales.

En contraste, el nuevo estudio empleó otro enfoque conocido como secuenciación *shotgun*, en el que todo el ADN de una muestra se fragmenta aleatoriamente y se "leen" miles de millones de secuencias cortas. Los programas informáticos detectan fragmentos superpuestos y reensamblan los fragmentos digitales en secuencias más grandes. Algunos enfoques, que utilizan herramientas desarrolladas recientemente, llamadas secuenciadores de nanoporos, también permiten a los científicos leer largas cadenas de ADN, en lugar de fragmentarlas en pequeños fragmentos, lo que proporciona información genética aún más completa. Los resultados pueden compararse con bibliotecas de secuencias genéticas distintas de más de medio millón de especies.

Anteriormente, la secuenciación *shotgun* era demasiado costosa y requería demasiado tiempo para su uso en el procesamiento rutinario de muestras ambientales, afirma David Duffy, biólogo del Laboratorio Whitney de Biociencia Marina de la Universidad de Florida y autor principal del nuevo estudio. Pero avances recientes, como la tecnología de nanoporos, han reducido los costos y han permitido a los investigadores obtener resultados en tan solo dos días. Al menos una máquina más nueva es más pequeña que un paquete de cigarrillos y se puede conectar a una computadora portátil, en comparación con las máquinas anteriores, que eran del tamaño de un refrigerador doméstico pequeño.

Duffy utilizó por primera vez la secuenciación *shotgun* para monitorear enfermedades en tortugas marinas en Florida, buscando ADN de ellas y sus patógenos conocidos en agua y arena. En su último trabajo, ampliaron su red, recolectando ADN aéreo de las mismas áreas costeras de Florida mediante bombas que aspiraban aire a través de filtros y frotando superficies como ventanas donde se adhería el ADN flotante. Para una muestra de una gran ciudad, repitieron el proceso en Dublín, donde Duffy creció. Luego, analizaron las muestras para una gama mucho más amplia de especies. "Lo que intentamos demostrar es que esto ya es rentable, factible y nos permite responder a muchas preguntas nuevas", afirma Duffy.

La secuenciación de ADN por escopeta se utiliza normalmente para buscar microbios, no organismos más grandes, pero el equipo de Duffy logró identificar suficientes detalles genéticos del lince rojo de la muestra de Florida para vincularlo con una población específica en la zona norte del estado. También recopiló lecturas de ADN humano lo suficientemente largas como para identificar su ascendencia, remontándose a Europa, Asia y África.

Como era de esperar, las muestras de aire del centro de Dublín revelaron ADN que reflejaba una ciudad internacional abarrotada. En comparación con Florida, se encontró una mayor variedad de personas genéticamente conectadas con diferentes partes del mundo, así como 221 patógenos humanos diferentes, como virus, siete veces más que en la muestra del bosque de Florida.

El trabajo marca un paso hacia el sueño de tener una forma asequible de obtener una imagen completa de todo el ADN presente en un lugar, afirma Simon Creer, ecólogo molecular de la Universidad de Bangor. "Si podemos dar un paso atrás y observarlo todo, podemos tener una mejor idea de lo que sucede en cada árbol de la vida", afirma.

Si bien la amplitud de la información obtenida de las muestras es emocionante, existe el peligro de caer en falsos positivos al utilizar el método de selección aleatoria, advierte Jan Gogarten, ecólogo de enfermedades y experto en ADN ambiental del Instituto Helmholtz para Una Salud. Gogarten señala que el equipo de Duffy identificó la viruela en una muestra de agua de mar de Florida, un virus cuya circulación en Norteamérica no se conoce. "Es un pequeño fragmento de ADN presente en una muestra. ¿Qué significa eso y qué se puede extraer de él?", pregunta.

Otros se muestran alarmados por las implicaciones éticas de extraer cualquier información genética del aire. El nuevo estudio solo infirió la amplia herencia genética de las personas cuyo ADN se obtuvo de las muestras. Sin embargo, el método podría utilizarse para identificar individuos y examinar su ADN.

Natalie Ram, de la Facultad de Derecho Francis King Carey de la Universidad de Maryland y experta en privacidad genética, teme que, a medida que las herramientas de ADN se vuelvan más rápidas y precisas, los gobiernos puedan utilizarlas para rastrear los movimientos y la información sanitaria de las personas a un nivel sin precedentes, especialmente si el ADN puede obtenerse del aire. "No sé ustedes, pero no me siento tan optimista sobre los esfuerzos masivos de vigilancia por parte del gobierno hoy en día, ni siquiera nunca, la verdad", afirma.

Creer afirma que esto también le preocupa. Recientemente, asistió a una presentación de un científico que trabaja en una empresa privada que exploraba la posibilidad de construir un pequeño dispositivo de secuenciación rápida que pudiera colocarse discretamente en una habitación, escaneando el aire en busca de ADN de virus peligrosos, por ejemplo. "No podía hablar de muchos temas porque gran parte de su financiación provenía de contratos de defensa", afirma Creer.

Duffy y sus coautores también abordan las preocupaciones éticas en su artículo y no dudan en explorar las posibilidades de la ciencia ficción. Consideraron titular el artículo "¿Hacia un tricorder?", en referencia a un dispositivo portátil ficticio representado en la serie original de televisión *Star Trek* que podría usarse para escanear vida al instante en planetas alienígenas. "No afirmamos haber llegado a ese punto", afirma Duffy. "Decimos que estamos mucho más cerca de que esto se convierta en una realidad que hace unos años. Y es previsible que se convierta en una realidad en el futuro".

Warren Cornwall. DNA captured from the air could track wildlife, invasive species—and humans. Science, 3 Jun 2025, doi: 10.1126/science.z7mnk3a

La raza y la etnia no coinciden con la ascendencia genética

Los datos del programa *All of Us* confirman lo que muchos genetistas han promovido desde hace tiempo. La raza y la etnia declaradas por los propios estadounidenses no siempre coinciden con su ascendencia genética. Esta es la conclusión de un nuevo artículo que analizó las ascendencias de las personas que participan en el Programa de Investigación *All of Us*, el proyecto insignia de genética y salud de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), que ha estado trabajando para secuenciar un millón de genomas de personas en todo Estados Unidos. Publicados en *The American Journal of Human Genetics*, los nuevos hallazgos tienen implicaciones sobre cómo las bases de datos genéticas pueden ayudar a los científicos a comprender mejor las disparidades en la salud entre las poblaciones, especialmente a medida que los investigadores se alejan de las categorías raciales y se adentran en las categorías de ascendencia en sus estudios.

“Es un paso en la dirección correcta”, afirma Mashaal Sohail, genetista evolutiva de la Universidad Nacional Autónoma de México, que no participó en el nuevo estudio. “Creo que es importante reconocer y analizar la raza, la etnia y la ascendencia genética por separado”.

Los genetistas han establecido desde hace tiempo que la raza y la etnia son constructos socioculturales y no buenos indicadores para describir las diferencias genéticas en el riesgo de enfermedades y los rasgos entre grupos. Algunos genetistas han insistido en el uso de la ascendencia (diferencias genéticas resultantes de la región del mundo de donde provienen los ancestros de una persona) para explicar dichas diferencias. Sin embargo, los investigadores no han establecido cuáles son las categorías más adecuadas para los estudios genéticos —o incluso si las categorías son necesarias— ni cuál es la mejor manera de utilizar la raza y la etnia autodeclaradas. Para comprender mejor estas categorías en personas que viven en Estados Unidos, Charles Rotimi, epidemiólogo genético y director científico del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano, y sus colegas analizaron aproximadamente 2 millones de variantes genéticas en más de 230 000 participantes, un subconjunto de las más de 400 000 personas cuyos genomas completos figuran en la base de datos *All of Us*. En lugar de encajar en grupos genéticos claramente definidos basados en etiquetas raciales o étnicas autodeclaradas, los genomas de la mayoría de los participantes revelaron diferentes gradientes de ascendencia que abarcan continentes. Por ejemplo, quienes se identificaron como negros o afroamericanos presentaron proporciones variables de variación genética africana y europea.

Esta complejidad fue especialmente llamativa entre quienes se negaron a declarar su raza, de los cuales más del 90% reportaron ascendencia hispana o latina. Su ADN reveló una amplia mezcla de ascendencia africana, europea y nativa americana. Es posible que la mayoría de estas personas no se identifiquen con ninguna categoría racial específica de EE. UU., o que se identifiquen con todas, escribió Rotimi en un correo electrónico a *Science*.

Los investigadores también descubrieron que las ascendencias representadas en la base de datos *All of Us* no solo coinciden, sino que incluso superan en diversidad, a las encontradas en otros conjuntos de datos de referencia ampliamente utilizados de paneles genéticos globales, como el Proyecto 1000 Genomas y el Proyecto Simons de Diversidad Genómica, cuyo objetivo era incluir a grupos subrepresentados en todo el mundo.

“Casi todas las principales poblaciones mundiales están representadas por al menos unas pocas personas en *All of Us*; esto es realmente notable”, afirma el genetista humano Alexander Bick, del Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt, quien no participó en el nuevo estudio. “Esto simplemente demuestra cómo los estadounidenses provienen de todos los rincones del mundo”, lo que complica la comprensión de cómo las diferentes ascendencias afectan la salud.

Para comprender mejor la influencia de las ascendencias específicas en la salud, el equipo fue más allá de las categorías continentales —como africana, europea y asiática— y analizó los datos utilizando marcadores para categorías más locales en cada continente. Demostraron que las categorías de ascendencia más restringidas tienen vínculos mensurables con rasgos como el índice

de masa corporal (IMC), incluso después de ajustar por una amplia gama de factores sociales y ambientales. Por ejemplo, la ascendencia de África centro-occidental se asoció con un IMC más alto, mientras que la de África oriental se asoció con un IMC más bajo, lo que demuestra que incluso dos ascendencias muy relacionadas —que a menudo se agrupan en una sola categoría de ascendencia africana— pueden influir en los rasgos de diferentes maneras. Los resultados subrayan por qué “no deberíamos basarnos siempre en estas grandes categorías continentales; son muy artificiales”, afirma Anna Lewis, bioeticista del *Hospital Brigham and Women's*. Ella y otros han sugerido describir la variación genética mediante un gráfico de recombinación ancestral, que muestra cómo los individuos se conectan genéticamente con otros y cómo se ha transmitido el ADN. Sin embargo, los autores del nuevo artículo “hacen un buen trabajo al complejizar un poco lo que está sucediendo, y eso es lo que necesitamos: profundizar en los matices, profundizar en la complejidad”, afirma.

Los genetistas prácticamente han dejado de usar el término “raza” como etiqueta en los estudios, aunque los autores del nuevo artículo afirman que la raza o etnia autodeclarada aún podría captar factores sociales y ambientales importantes que influyen en la salud, como la discriminación sistémica. La genética y las exposiciones ambientales también pueden variar considerablemente entre individuos que se autoidentifican como pertenecientes a la misma categoría racial o étnica, escribió Rotimi.

Algunas decisiones políticas ya están siguiendo la ciencia. Rotimi señaló que la Oficina del Censo de EE. UU. modificó el censo de 2030 para combinar raza y etnicidad en una sola pregunta, reconociendo la complejidad de la ascendencia y para animar a las personas a marcar todas las categorías que les correspondan.

Estos resultados solo son válidos en el contexto estadounidense, advierte Sohail, ya que las mismas categorías sociales de raza y etnicidad podrían no ser equivalentes en otros países con poblaciones muy mixtas, como México y Brasil. “Con el tiempo, podríamos abandonar estas categorías por completo, pero llevará tiempo”, afirma.



Rodrigo Pérez Ortega. Race, ethnicity don't match genetic ancestry, according to a large U.S. study. *Science*, 5 Jun 2025. doi: [10.1126/science.zhcjc8d](https://doi.org/10.1126/science.zhcjc8d)

El polimorfismo funcional de *CYCLE* subyace a la variación de la diapausa en las polillas

Similar a la hibernación en otras especies, la diapausa permite a los insectos permanecer latentes durante las estaciones más duras. **Zheng et al.** examinaron la base genética de este rasgo en polillas de seda (*Bombyx mori*), cuyas cepas varían en el momento y la expresión de la diapausa. Se han identificado varios *loci* genómicos asociados con esta variación, incluyendo un pico que abarca el ciclo del gen. Este factor de transcripción es bien conocido por su importancia en los ritmos circadianos entre especies. Las cepas que carecían por completo del fenotipo de diapausa eran homocigotas para una mutación por desplazamiento del marco de lectura que alteraba por completo una única isoforma de Cycle. Dada la conservación de Cycle en lepidópteros (polillas y mariposas), este gen podría controlar la diapausa de forma más amplia.

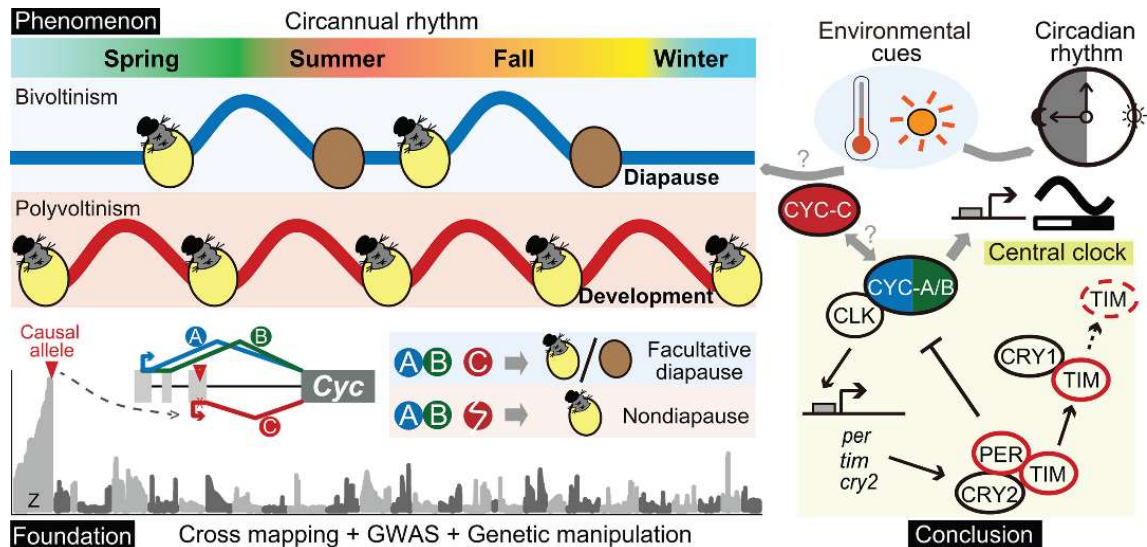
La adaptación estacional es crucial para la supervivencia de los animales en estado natural. Como una forma específica de latencia, la diapausa detiene el desarrollo para soportar estaciones desfavorables y suele servir como estrategia adaptativa estacional en los insectos. Los rasgos de la diapausa varían notablemente dentro y entre especies, lo que contribuye a la diversificación del ciclo de vida en respuesta a los cambios de latitud y clima. Elucidar la base genética de la variación de la diapausa mejora nuestra comprensión de cómo los insectos se adaptan rápidamente a entornos cambiantes para la especiación y la expansión del área de distribución, y permite predecir su adaptación posterior ante el cambio climático global. A pesar del amplio interés, las bases moleculares que subyacen a la diversidad de los rasgos de diapausa y la cronología anual permanecen en gran parte inexploradas en insectos, en particular para alelos causales específicos en especies no modelo.

La polilla de seda doméstica (*Bombyx mori*) exhibe fenotipos de diapausa característicos en todas sus cepas. Para sincronizar sus ciclos de vida con las actividades humanas, la mayoría de las cepas domésticas producen una o dos generaciones al año mediante diapausa embrionaria (univoltinismo o bivoltinismo), dependiendo de la percepción de señales ambientales en la generación materna. Por el contrario, las cepas locales originarias de los trópicos no entran en diapausa independientemente de las condiciones ambientales (polivoltinismo). La rica variedad de recursos y los fenotipos bien documentados permiten estudios profundos en esta especie para caracterizar los mecanismos moleculares que subyacen a los rasgos de diapausa en lepidópteros (polillas y mariposas). Shirui Zheng y colegas combinaron enfoques genéticos canónicos e investigaciones genómicas de alto rendimiento para (i) identificar los *loci* causales responsables de la variación en diapausa en *B. mori* y (ii) evaluar si estos *loci* identificados tienen efectos análogos en otras especies de lepidópteros.

Generaron progenie de mapeo cruzado entre una cepa bivoltina con diapausa facultativa y una cepa polivoltina sin diapausa de polillas de seda, que mapeó el *locus* principal responsable de la variación en diapausa en el cromosoma Z. Mediante la integración con la asociación genómica de 255 cepas parentales con polimorfismo en diapausa, localizaron el *locus* más afectado en la región 5' de un gen del reloj central, Cycle (un homólogo de BMAL1 en insectos vertebrados). Identificaron una delección de un par de bases exclusiva de las cepas sin diapausa como el alelo causal clave que altera una isoforma específica de CYC (CYC-C), preservando al mismo tiempo las copias completas de las isoformas alternativas (CYC-A/B). Líneas de evidencia multidimensionales respaldaron la participación de CYC-C en el control de la diapausa en la polilla de la seda, vinculándola con múltiples módulos funcionales potencialmente relacionados con la modulación de la diapausa, y demostraron que CYC-A/B podría desempeñar la función nativa de CYC como componente fundamental de la regulación circadiana. La expresión de transcritos alternativos de CYC está sujeta a regulación independiente y que esta diversidad funcional se ha mantenido en una amplia gama de taxones de lepidópteros. Basándose en la mutagénesis específica de isoformas, validaron el efecto de CYC-C en el inicio de la diapausa larvaria en el barrenador asiático del maíz (*Ostrinia furnacalis*), que divergió de la polilla de la seda hace aproximadamente 100 millones de años.

En este estudio, definieron la función adicional de la proteína circadiana CYC, a través de una de sus isoformas alternativas, en el control de la entrada en diapausa en lepidópteros, e identificaron una mutación derivada recientemente en esta isoforma, surgida junto con la domesticación en regiones

tropicales, que es responsable de la variación de la diapausa en las polillas de seda. La potencial diversidad funcional de CYC está ampliamente extendida en lepidópteros, lo que puede reconciliar la flexibilidad de la adaptación estacional con la restricción funcional en la regulación circadiana fundamental. Combinado con ejemplos previamente documentados en TIMELESS (TIM) y PERIOD (PER) en *Drosophila*, las diversas isoformas de los genes del reloj central pueden servir como objetivos comunes de selección para la adaptación estacional en insectos.



Shirui Zheng et al. Functional polymorphism of CYCLE underlies the diapause variation in moths. *Science*, 29 May 2025, Vol 388, Issue 6750. DOI: [10.1126/science.ado2129](https://doi.org/10.1126/science.ado2129)

Los genomas prehistóricos de Yunnan revelan una ascendencia relacionada con los hablantes tibetanos y austroasiáticos

Las oleadas de migración humana han provocado la mezcla y la rotación de poblaciones en todo el mundo, lo que ha dado lugar a historias complejas que son difíciles de desentrañar sin ADN antiguo. Wang et al. secuenciaron a 127 humanos antiguos del suroeste de China, que vivieron desde hace 7100 años hasta la actualidad. Además de determinar dinámicas poblacionales más precisas, como las contribuciones de la ascendencia de Yunnan central a los hablantes austroasiáticos modernos, los autores descubrieron un posible representante de un linaje profundamente divergente, similar a una población "fantasma" sobre la que se ha especulado durante mucho tiempo y que contribuyó a los tibetanos. Este estudio proporciona una mayor comprensión de las poblaciones que han habitado esta zona.

En el este y el sudeste asiático, una larga historia de movimiento, reemplazo y mezcla poblacional ha influido considerablemente en la composición genética de los humanos hasta la actualidad. Por ejemplo, las primeras poblaciones encontradas en esta región, que se diversificaron hace menos de 40 000 años, con ascendencias de Asia basal, han sido reemplazadas en gran medida por un único linaje que se diversificó en las ascendencias presentes en la mayoría de los asiáticos orientales y sudorientales actuales. Sin embargo, estas ascendencias muestreadas hasta la fecha aún no han explicado la diversidad genética observada en todos los asiáticos orientales y sudorientales actuales, con ascendencias aún sin caracterizar en muchas poblaciones, incluyendo tibetanos y hablantes austroasiáticos.

La secuenciación de 127 genomas humanos antiguos, datados entre 7100 y 1500 años atrás, de la provincia de Yunnan, en el suroeste de China, podría contribuir a esclarecer la historia de las poblaciones humanas en el este y sudeste asiático. Yunnan se encuentra en la intersección de la meseta tibetana, el sudeste asiático y el sur de China, y alberga la mayor diversidad étnica y lingüística de China en la actualidad. Por lo tanto, el muestreo genómico de poblaciones antiguas de esta región ofrece la oportunidad de registrar la migración, la interacción y el cambio a lo largo del tiempo en las poblaciones prehistóricas del este y sudeste asiático.

El análisis de un individuo de 7100 años de antigüedad del yacimiento arqueológico de Xingyi, en el centro de Yunnan, reveló una ascendencia basal asiática no muestreada previamente, profundamente divergente de las ascendencias de Asia oriental y que persistió en el sur de Asia oriental hasta mediados del Holoceno. Esta ascendencia basal asiática de Xingyi también está relacionada con la ascendencia fantasma profundamente divergente encontrada en las poblaciones de la meseta tibetana, lo que proporciona nueva información para el estudio del origen de dichas poblaciones. Las poblaciones de Yunnan central, de entre 5500 y 1500 años de antigüedad, no presentan ascendencia xingyi del Asia basal, sino una ascendencia del este asiático distinta de las del norte y sur de Asia oriental previamente caracterizadas, denominada ascendencia de Yunnan central. Esta ascendencia distintiva del este asiático se encuentra entre los hablantes austroasiáticos actuales, lo que indica que estas antiguas poblaciones del centro de Yunnan probablemente eran protoaustroasiáticas. En cambio, las poblaciones de Yunnan occidental, de entre 3800 y 1700 años de antigüedad, presentan principalmente ascendencia del norte de Asia oriental, mientras que una población de Yunnan oriental, de 3400 años de antigüedad, muestra una mezcla de ascendencia del sur de Asia oriental y del centro de Yunnan. En conjunto, estos patrones indican que coexistieron múltiples y diversas ascendencias del este asiático en las poblaciones de Yunnan de la Edad de Bronce.

Al tomar muestras de humanos antiguos de la provincia de Yunnan, Tianyi Wang y colegas descubrieron una nueva ascendencia de Asia basal estrechamente relacionada con una ascendencia "fantasma" que influyó en las poblaciones que habitaron la meseta tibetana. Además, encontraron una ascendencia distintiva de Asia oriental que arroja luz sobre el origen de las poblaciones austroasiáticas. Múltiples ascendencias de Asia oriental en Yunnan durante la Edad de Bronce revelan una alta diversidad genética humana y movimientos poblacionales dinámicos en el este y el sudeste asiático.

Tianyi Wang et al. Prehistoric genomes from Yunnan reveal ancestry related to Tibetans and Austroasiatic speakers. Science, 29 May 2025, Vol 388, Issue 6750. DOI: [10.1126/science.adq9792](https://doi.org/10.1126/science.adq9792)

Un único origen de domesticación del frijol adzuki en Japón y la evolución de los genes de domesticación

Las judías adzuki son una legumbre importante en el este de Asia, dado el uso frecuente de pasta de judías rojas en confitería. Sin embargo, la historia y la domesticación de esta planta han estado plagadas de evidencia contradictoria. **Chien et al.** analizaron datos genómicos de 693 accesiones de frijol adzuki silvestre y cultivado. Las accesiones cultivadas mostraron una alta similitud en sus genomas de cloroplastos con las accesiones silvestres japonesas, aunque las variedades chinas mostraron mayores niveles de diversidad genómica nuclear, lo que a menudo indica una población de origen. Estos resultados se conciliaron con el hecho de que la domesticación del frijol adzuki probablemente ocurrió en Japón, siendo la introgresión de variedades silvestres chinas responsable de los complejos patrones genómicos.

El frijol adzuki (*Vigna angularis*), con su característico color rojo de la cubierta de la semilla, es una leguminosa crucial en la cultura culinaria del este asiático. Si bien los registros arqueológicos sugieren los primeros vestigios de cultivo en Japón, la evidencia genética previa identificó la mayor variación genética en los cultivos de China central. Dado que las poblaciones Jomon, dedicadas a la caza, la recolección y la pesca, habitaban el archipiélago japonés antes de la llegada de las poblaciones Yayoi, dedicadas al cultivo de arroz, hace unos tres mil años (3000 años), el origen espaciotemporal de la domesticación de adzuki sigue siendo objeto de debate. Además, la evolución de algunos rasgos de domesticación (por ejemplo, el desgrane de las vainas y el color de la cubierta de las semillas) no puede rastrearse mediante registros arqueológicos, lo que requiere la aportación de estudios genéticos.

Chih-Cheng Chien y colegas estudiaron alrededor de 700 accesiones de adzuki, abarcando poblaciones silvestres y cultivadas en toda el área de distribución de la especie. Las poblaciones silvestres de esta especie probablemente se originaron cerca del Himalaya y se extendieron de forma natural al centro de China y Japón. Identificaron evidencia genética de domesticación hace entre 3000 y 5000 años en Japón, con la posterior expansión de cultivadas a China, seguida de hibridación con poblaciones silvestres chinas y la generación de una población cultivada mezclada en el sur de

China. Esta compleja demografía probablemente frustró los intentos previos de rastrear el origen de la domesticación de adzuki, y los resultados explican observaciones arqueológicas y genéticas previas. Las cubiertas de las semillas de adzuki silvestre presentan manchas pigmentadas negras moteadas sobre un fondo claro, mientras que la mayoría de los cultígenos presentan un fondo rojo uniforme característico sin manchas negras. Identificaron un gen con efecto principal para cada uno de los dos rasgos. La ganancia de fondo rojo se debió a una mutación de aminoácidos en el gen VaANR1 de la antocianidina reductasa. Esta caracterización molecular de los alelos silvestres y de los cultígenos confirmó que esta mutación alteró la función enzimática, alterando el procesamiento de las antocianidinas y la acumulación de proantocianidinas incoloras derivadas. En el *locus* que confiere manchas pigmentadas negras moteadas, el haplotipo del progenitor silvestre contenía tres genes homólogos del factor de transcripción MYB, y solo la copia central, VaPAP1, se expresó durante el desarrollo de la semilla. En los cultígenos, es probable que se produjera una recombinación homóloga no alélica entre las dos copias flanqueantes, eliminando VaPAP1 y dando lugar a una copia quimérica no expresada durante el desarrollo de la semilla. Los autores modelaron sus trayectorias evolutivas con otro gen, VaMYB26, cuya mutación por desplazamiento del marco de lectura, previamente demostrada, causa la no fragmentación de vainas en cultígenos. Dado que los tres caracteres tienen una base genética mendeliana, la frecuencia temporal de alelos mutantes refleja la evolución del fenotipo de domesticación en esta especie predominantemente autofecundante. La frecuencia de mutantes de los tres genes aumentó mucho antes de 5000 años, lo que sugiere que existía una selección débil antes del tiempo de divergencia inferido entre el medio silvestre y el cultígeno.

Chih-Cheng Chien et al. A single domestication origin of adzuki bean in Japan and the evolution of domestication genes. Science, 29 May 2025, Vol 388, Issue 6750. DOI: 10.1126/science.ads2871

Diversidad genética en Brasil

Un esfuerzo masivo de secuenciación de ADN revela cómo la colonización moldeó la diversidad genética de Brasil e identifica miles de nuevas variantes relacionadas con enfermedades.

Con personas de múltiples orígenes y etnias, Brasil ha sido reconocido desde hace tiempo como uno de los países con mayor diversidad genética del mundo. Ahora, el mayor estudio genómico de la población brasileña hasta la fecha, publicado en *Science*, ofrece una visión más clara de cómo se originó esa diversidad y de cómo siglos de colonización, migración y dinámicas sociales han moldeado la biología y la salud de Brasil.

“Me complace enormemente que artículos como este sigan surgiendo en América Latina”, afirma Andrés Moreno Estrada, genetista de poblaciones del Centro de Investigación y Estudios Avanzados de México. “Estos mapas genómicos son de gran utilidad para informar y diseñar futuros estudios de medicina personalizada”.

Mientras que estudios previos se habían centrado en poblaciones específicas dispersas por todo el país, el trabajo actual, iniciado en 2019, tuvo como objetivo incluir comunidades subrepresentadas en estudios genómicos nacionales e internacionales, principalmente afrobrasileños y personas con ascendencia indígena. Investigadores dirigidos por Tábita Hünemeier, genetista de poblaciones de la Universidad de São Paulo, recopilaron y analizaron genomas completos de 2111 participantes sanos en cinco estudios de salud diferentes de todo el país. El equipo también recopiló alrededor de 318 muestras de afrobrasileños que participaban en un estudio sobre enfermedad renal crónica en Porto Alegre, en el extremo sur del país. Y mediante un laboratorio móvil en una embarcación, recopilaron 294 muestras más de comunidades con ascendencia indígena que viven a lo largo de dos ríos amazónicos, el Madeira y el Purús, en el norte.

“Aún vivimos en un mundo con un sesgo muy marcado hacia la variación europea en las bases de datos”, afirma Moreno Estrada. “Incluir una región de la Amazonia a nivel de genoma completo es muy significativo”. Brasil cuenta con la mayor población recientemente mezclada del mundo, lo que significa que sus ancestros provienen de múltiples continentes a lo largo de las últimas decenas de generaciones. La población del país, de más de 200 millones de habitantes, se ha visto influenciada por una enorme reducción del número de pueblos indígenas a lo largo del tiempo, la llegada de al menos 5 millones de africanos durante la trata de esclavos entre las décadas de 1540 y 1860, y la colonización de unos 5 millones de europeos. Más recientemente, inmigrantes de Asia y Oriente Medio han añadido nuevos hilos a este ya complejo entramado.

Utilizando marcadores genéticos específicos para cada ascendencia, el equipo descubrió que, en promedio, los brasileños tienen aproximadamente un 59% de ascendencia europea, un 27% de ascendencia africana y un 13% de ascendencia indígena americana. Esta composición es muy diferente a la encontrada en otros países latinoamericanos. En la Ciudad de México, por ejemplo, un estudio estimó que la población tiene 66% de ascendencia indígena, 31% europea y 3% africana.

El análisis del equipo también rastreó los patrones de mezcla genética durante los últimos 250 años. La mezcla genética entre diferentes grupos alcanzó su punto máximo entre los siglos XVIII y XIX, un período marcado por la fiebre del oro y la exploración de diamantes, durante el cual los europeos migraron masivamente a Brasil. Al mismo tiempo, el número de personas con ascendencia africana aumentó a medida que los esclavistas las traían al país para trabajar en las plantaciones. Sin embargo, a medida que estas poblaciones crecían, el número de indígenas brasileños se desplomó debido a enfermedades, guerras y desplazamientos. Estas cifras han seguido disminuyendo desde la llegada de los europeos, señalan los investigadores.

Tras la abolición de la esclavitud en 1888, el gobierno brasileño alentó a los europeos —principalmente de Italia, España, Alemania y Portugal— a emigrar allí, en parte para "blanquear" el país y evitar que la población negra se convirtiera en mayoría. Es un evento que los investigadores afirman haber detectado en sus resultados, ya que en esa época aparece más ascendencia de estos países en su análisis.

Los datos del equipo también incluyeron evidencia de probable coerción sexual por parte de hombres europeos durante el período colonial, entre los siglos XVI y XIX: el 71% de los cromosomas Y, que se transmiten de padres a hijos, provienen de personas con ascendencia europea, mientras que el 42% y el 35% del ADN mitocondrial, que se transmite de padres a hijos, proviene de personas con ascendencia africana o indígena, respectivamente.

Celia Mariana Barbosa de Souza, nefróloga y genetista del Hospital Clínico de Porto Alegre, quien dirigió la recolección de muestras afrobrasileñas, afirma que arrojar luz genética sobre esta incómoda historia forma parte de un movimiento científico antirracista y una respuesta a los movimientos eugenésicos utilizados para justificar la discriminación y el racismo contra los pueblos negros e indígenas en Brasil. Años de racismo sistémico han llevado a la mayoría de los brasileños a negar o desconocer sus orígenes étnicos, afirma la coautora Putira Sacuena, miembro del pueblo Baré, un grupo indígena de la Amazonia, y bioantropóloga de la Universidad Federal de Pará. "Como investigadora indígena, afirmo que el ADN de Brasil es más indígena de lo que la propia población brasileña conoce debido a las historias contadas por los colonizadores".

El estudio identificó más de 8.7 millones de variantes genéticas previamente desconocidas, exclusivas de los brasileños. Más de 36 000 de estas se consideran "potencialmente dañinas" y podrían influir en diversas enfermedades. Estas variantes genéticas no están distribuidas de manera uniforme; las variantes raras y potencialmente dañinas están más fuertemente asociadas con la ascendencia africana. Los investigadores también identificaron miles de variantes genéticas que causan pérdida de función en genes clave, algunas de las cuales están relacionadas con afecciones como el colesterol alto, la obesidad, la malaria y la tuberculosis.

Algunos genes parecen haber sido moldeados por la selección natural, tanto antes como después de la gran mezcla poblacional. Estos genes están vinculados a rasgos que afectan la fertilidad, la inmunidad y el metabolismo. Estos resultados son "extremadamente importantes", afirma Barbosa de Souza, para desarrollar estrategias de prevención y lograr la equidad en salud para las comunidades marginadas. Por ejemplo, le interesa cómo una variante genética de ascendencia africana que protege contra la enfermedad del sueño, causada por el parásito *Trypanosoma brucei*, también se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica en brasileños negros.

El artículo es el primero que surge del DNA de Brasil, un proyecto multimillonario, financiado por los ministerios de Salud y Ciencia, que busca secuenciar los genomas completos de 100 000 brasileños antes de 2030 para impulsar la medicina de precisión. "Esto es solo el comienzo", afirma Iscia Lopes-Cendes, médica y genetista de la Universidad de Campinas. Ella y otros investigadores esperan encontrar más variantes genéticas relevantes para la salud a medida que se secuencien más genomas y se pongan a disposición de la comunidad investigadora en los próximos años. «Queremos poder utilizar esta información para brindar atención médica a todos y no dejar a nadie atrás».

Rodrigo Pérez Ortega. *Science*, 15 May 2025. doi: [10.1126/science.zft36gr](https://doi.org/10.1126/science.zft36gr)



eurospes
health

Terapia génica

Las transposasas asociadas a CRISPR pueden realizar cambios grandes y precisos en el ADN humano

Una herramienta de edición mejorada inserta secuencias del tamaño de genes en el genoma humano en ubicaciones específicas, ampliando tratamientos potenciales. Gracias a CRISPR y a las técnicas de edición genética relacionadas, los científicos están mejorando cada vez más la capacidad de realizar pequeños cambios en nuestro ADN para tratar ciertas enfermedades. Sin embargo, aún están trabajando en cómo insertar largos tramos de ADN en ubicaciones precisas del genoma humano, una hazaña que podría ampliar el espectro de afecciones tratables mediante edición. Ahora, un equipo de investigación ha aumentado la eficiencia de un conjunto de herramientas moleculares relacionadas con CRISPR, tomadas de células bacterianas. Han utilizado estas herramientas para instalar segmentos de ADN del tamaño de genes completos en células humanas. El resultado podría facilitar la conversión de este sistema bacteriano en tratamientos prácticos para enfermedades, según los científicos, aunque se avecinan importantes desafíos técnicos.

“Ha habido un gran interés en introducir grandes fragmentos de ADN”, afirma el inmunólogo Dimitrios Wagner, del *Baylor College of Medicine*, quien ha estado desarrollando métodos para editar los genomas de las células inmunitarias y no participó en el estudio. El trabajo “representa un paso importante para mejorar la tecnología”.

Una técnica para insertar grandes fragmentos de ADN en puntos específicos podría acelerar el desarrollo de terapias para enfermedades como la fibrosis quística y la hemofilia B, que resultan de diversas mutaciones. Por ejemplo, se han implicado más de 2000 defectos de ADN en la fibrosis quística. Si los investigadores pudieran insertar un gen corregido completo, podrían crear una única terapia para muchas mutaciones. No tendrían que idear, probar ni obtener la aprobación regulatoria para un tratamiento a medida que abordara cada fallo genómico, como la solución personalizada que se informó hoy para un bebé con un trastorno enzimático. Las tecnologías de inserción génica también podrían permitir a los científicos mejorar las células T con receptores de antígenos quiméricos, células inmunitarias genéticamente modificadas que combaten el cáncer.

El reto ha sido cómo hacerlo. La terapia génica a menudo se basa en virus domesticados para transportar genes completos a las células. Sin embargo, este enfoque es impreciso. Los genes añadidos se ubican en lugares aleatorios del genoma o pueden no ingresar en absoluto. En cambio, la precisión es el sello distintivo de las técnicas de edición genética como CRISPR —aprobada para el tratamiento de la anemia de células falciformes y en fase de prueba contra otras enfermedades— y la edición de bases, una variante de CRISPR que intercambia bases de ADN problemáticas y que también ha entrado en ensayos clínicos. Estas técnicas funcionan bien para cambios de menos de 200 bases, pero los genes humanos suelen tener miles de bases. Otra limitación de los sistemas CRISPR tradicionales es que dejan roturas en ambas cadenas de ADN en el sitio de edición, lo que puede provocar efectos perjudiciales como la pérdida o ganancia de material genético.

El nuevo trabajo, en cambio, se basa en enzimas llamadas transposasas asociadas a CRISPR, o CAST, que pueden insertar ADN sin crear estas fracturas bicatenarias. En las células bacterianas, las CAST ayudan a las secuencias de ADN parásitas, conocidas como transposones, a desplazarse de un lugar a otro en el genoma. Una cadena de ARN guía en las enzimas señala dónde insertar las secuencias nómadas.

Estudios previos han determinado que las CAST tienen una eficiencia cercana al 100% al introducir con calzador fragmentos de ADN en ubicaciones diana dentro de los genomas bacterianos. Sin embargo, su eficacia en las células humanas ha sido insuficiente. El año pasado, por ejemplo, el bioquímico Samuel Sternberg, de la Universidad de Columbia, y sus colegas informaron que la eficiencia del proceso era de tan solo un 0.1%.

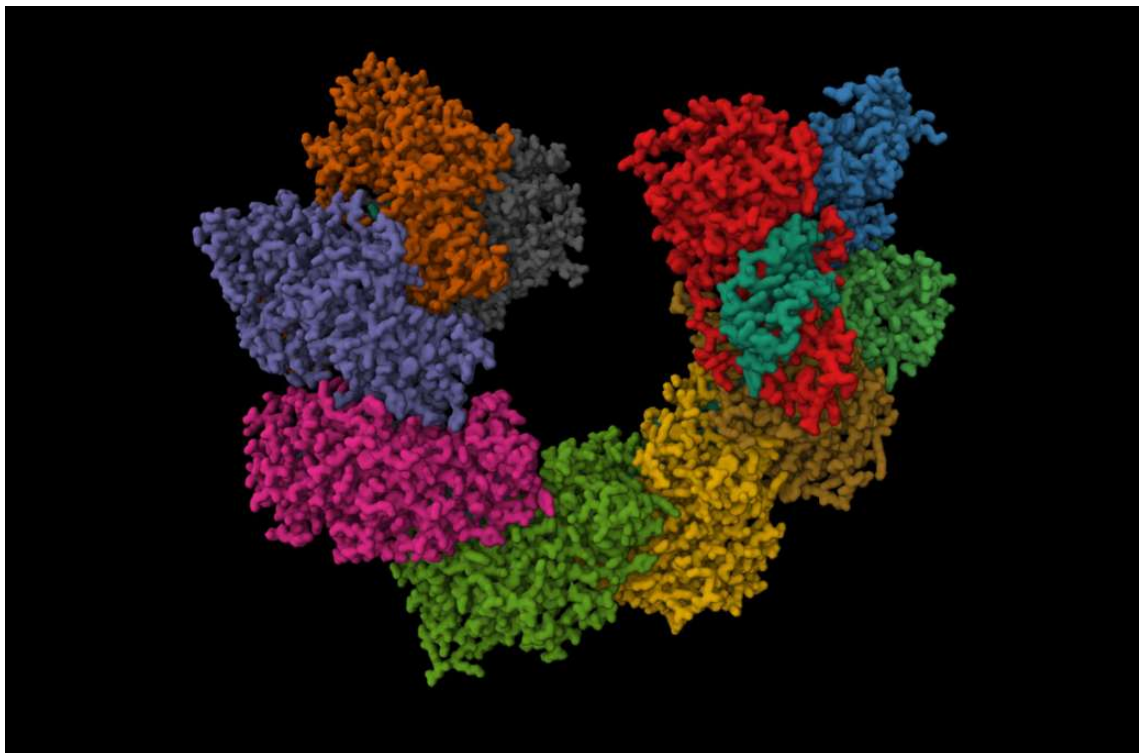
Para mejorar el enfoque, el laboratorio de Sternberg unió fuerzas con un equipo liderado por el virtuoso de la edición genómica David Liu, biólogo químico de la Universidad de Harvard y el Instituto Broad. Es difícil diseñar mejoras en un sistema tan complejo como un CAST, por lo que el equipo recurrió a un sistema de evolución artificial que contenía bacterias y sus parásitos virales, desarrollado por el laboratorio de Liu. Los investigadores insertaron las secuencias de algunas proteínas CAST en los genomas de los virus. Para que los patógenos se reprodujeran, sus CAST tuvieron que manipular el ADN de las bacterias, activando un gen en los microbios que permite la replicación viral.

La mutación aleatoria de los virus proporcionó material para que la selección natural desarrollara cepas cuyas proteínas CAST fueran más eficientes a la hora de realizar cambios e inserciones en el ADN de sus huéspedes. Este enfoque acelera la *velocidad* de la evolución natural mil veces, afirma Liu. «Esto fue lo que utilizamos para resolver el problema». Tras dejar que los componentes del CAST evolucionaran durante cientos de generaciones virales, los investigadores los perfeccionaron y sometieron el sistema a pruebas en diversas líneas celulares humanas. Los experimentos demostraron que el sistema actualizado funcionaba unas 200 veces mejor que el original, con eficiencias que oscilaban típicamente entre el 10% y el 30%. Los investigadores también demostraron en células humanas que los CAST mejorados podían realizar cambios clínicamente relevantes, como la inserción de un gen para una proteína de la coagulación sanguínea conocida como factor IX, que presenta un defecto en la hemofilia B.

El artículo proporciona la primera demostración de que los CAST pueden insertar grandes fragmentos de ADN "en niveles apreciables en células humanas" y "pone de manifiesto" la eficacia del enfoque, afirma la genetista molecular Shondra Miller, del Hospital de Investigación Infantil St. Jude. Stanley Qi, bioingeniero de la Universidad de Stanford, elogió el "impresionante trabajo del equipo en la evolución dirigida de componentes proteicos clave".

El estudio "es una proeza en términos de ingeniería", afirma Luigi Naldini, investigador de terapia génica de la Facultad de Medicina de la Universidad San Raffaele, pero "aún queda camino por recorrer para su aplicación clínica". Los CAST son relativamente grandes, lo que podría dificultar su introducción en las células de los pacientes. Administrarlos a los tejidos adecuados del cuerpo también podría ser difícil. Liu señala que los investigadores podrían tener que lidiar con las defensas naturales de las células contra los patógenos. "Muchas células se resisten a la inserción de grandes fragmentos de ADN. Creen que están siendo atacadas por virus".

Los científicos están desarrollando otros métodos para añadir grandes fragmentos de ADN al genoma humano, incluyendo una técnica conocida como PASSIGE, que Liu y sus colegas presentaron en 2021, que se basa en enzimas de intercambio de ADN llamadas recombinasas en lugar de CAST. "Es demasiado pronto para decir cuál será la mejor tecnología", afirma Sternberg. Pero ahora los investigadores "tienen la oportunidad de compararlas directamente".



Terapia de edición genética para un bebé con deficiencia grave de carbamoil fosfato sintetasa 1

En una primicia mundial, los investigadores informan que han aliviado los síntomas de un bebé con una enfermedad rara y potencialmente mortal al administrarle una versión del editor genético CRISPR adaptada a una mutación que porta. El niño, tratado por primera vez en febrero con tan solo 7 meses, aún necesita una dieta y medicación especiales; la terapia experimental por sí sola no es suficiente para prevenir una peligrosa acumulación de amoníaco en su sangre causada por un gen defectuoso que afecta a una enzima hepática clave. Aun así, el rápido desarrollo de un editor genético que parece haber reparado el defecto en algunas de sus células hepáticas es una demostración histórica de un enfoque personalizado que ha fascinado a los investigadores de enfermedades raras.

“Es un esfuerzo heroico y una excelente prueba de concepto”, afirma el neurólogo Timothy Yu, del Hospital Infantil de Boston, quien lidera un equipo colaborativo que desarrolla tratamientos personalizados para trastornos genéticos raros. El caso del niño se publica en *The New England Journal of Medicine (NEJM)* y en una reunión sobre terapia génica.

Su tratamiento se basa en un editor de bases, una variante del conocido CRISPR. Con CRISPR, una enzima corta completamente el ADN en un punto específico del genoma, determinado por una cadena de ARN guía. En los editores de bases, la enzima de CRISPR se modifica para que solo corte una de las dobles cadenas de ADN. Una segunda enzima intercambia una base de ADN, corrigiendo una sola letra mal escrita. Los editores de bases, administrados al cuerpo para editar células hepáticas, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de adultos con colesterol alto y otro trastorno genético.

El cardiólogo Kiran Musunuru, de la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania, quien ayudó a desarrollar uno de estos tratamientos, y Rebecca Ahrens-Nicklas, médica científica de *Penn Medicine* y del Hospital Infantil de Filadelfia (CHOP), especializada en enfermedades metabólicas, querían afrontar un reto mayor. Se propusieron diseñar rápidamente editores de bases personalizados para pacientes jóvenes que nacen con trastornos del ciclo de la urea, quienes podrían evitar daños en los órganos y otras complicaciones si se tratan a una edad muy temprana. Estas afecciones implican defectos —a menudo un cambio de una sola base— en los genes que codifican las enzimas que el hígado necesita para crear urea inocua a partir del amoníaco del cuerpo. El amoníaco, producido por la descomposición de las proteínas, se acumula en la sangre, donde puede causar letargo, coma y daño cerebral.

La idea era desarrollar un proceso para probar rápidamente varios componentes enzimáticos de edición de bases y guiar los ARN para encontrar una combinación que pudiera reparar eficazmente el gen mutado de un paciente. El equipo de *Penn Medicine* y sus colaboradores realizaron primero experimentos con ratones con diversas mutaciones para un trastorno metabólico llamado fenilcetonuria. Al simplificar pasos como la inserción del gen de la enfermedad en cultivos celulares, redujeron el tiempo necesario para crear un editor de base personalizado de uno a dos años a meses y demostraron que podían curar a los ratones.

En agosto de 2024, encontraron un caso de prueba humano ideal: un bebé cuyo trastorno de la acidez ureica probablemente se agravaría tanto que los beneficios potenciales de su tratamiento superarían los riesgos. El bebé, apodado KJ por su familia, fue diagnosticado poco después de nacer con una deficiencia grave de carbamoil fosfato sintetasa 1 (CPS1), una enfermedad que se presenta en solo uno de cada millón de nacimientos. Los médicos controlaron de inmediato los niveles de amoníaco de KJ con una dieta baja en proteínas y fármacos que eliminan el nitrógeno, pero probablemente necesitaría un trasplante de hígado, un procedimiento de alto riesgo.

El equipo de *CHOP/Penn Medicine* y sus colaboradores se apresuraron a desarrollar y probar un editor de bases para corregir una de las copias dañadas del gen CPS1 de KJ en tan solo seis meses. Tras realizar pruebas de seguridad en animales de laboratorio, obtuvieron la aprobación regulatoria para infundir en el torrente sanguíneo del bebé de casi siete meses bolas microscópicas de grasa, conocidas como nanopartículas lipídicas, que contienen ARN mensajero que codifica las herramientas de edición.

Aunque el equipo consideró que no era éticamente viable realizar una biopsia hepática arriesgada para demostrar que el editor de bases reparó las células de KJ, la evidencia indirecta sugiere que funcionó. Tras tres dosis, KJ puede consumir más proteínas y necesita menos medicación para controlar sus niveles de amoníaco en sangre, según informó el equipo esta semana en la reunión anual de la Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular en Nueva Orleans y en su artículo publicado en el *NEJM*. Ha tenido dos infecciones virales sin experimentar la crisis de amoníaco que normalmente desencadenarían.

La aprobación del estudio solo permitió a KJ recibir tres dosis del editor de bases, y claramente no está curado. Sin embargo, sus médicos esperan que pueda evitar un trasplante de hígado y, en teoría, podría recibir más dosis del editor de bases a medida que crezca. Está alcanzando hitos de desarrollo y su padre, Kyle Muldoon, declaró en una rueda de prensa: «Estamos muy contentos con los resultados». Pronto saldrá del hospital.

El tratamiento provocó un aumento en los niveles de ciertas enzimas hepáticas, lo que indica una respuesta inmunitaria a las nanopartículas o a su carga, pero pronto volvieron a la normalidad. Al igual que con CRISPR, los editores de bases presentan un riesgo teórico de modificar secuencias de ADN no deseadas; de hecho, las pruebas del editor de bases de KJ en células revelaron un cambio fuera de lo previsto, pero no uno que pudiera causar daño. "Estamos encantados", afirma Ahrens-Nicklas. "Esto parece ser seguro... Hay indicios preliminares de que esto beneficiará a KJ". Musunuru añade: "Esperamos que este sea el comienzo de algo que muchos otros en todo el mundo adoptarán".

Los editores de bases complementan los esfuerzos iniciados hace 7 años cuando Yu desarrolló un fármaco a medida basado en ARN para tratar a una niña con un trastorno neurológico grave. Este enfoque, que ya se ha probado en unos 30 niños, funciona mejor para los trastornos neurológicos, señala Yu, mientras que los editores de bases parecen prometedores para las enfermedades que afectan al hígado, que absorbe fácilmente las nanopartículas que contienen las herramientas de edición.

Otro enfoque prometedor se basa en una herramienta similar a CRISPR que no repara un gen, sino que inserta una versión completa y funcional en un punto específico del genoma. Un bebé que recibió este tratamiento para un trastorno diferente del ciclo de la urea, la ornitina transcarbamilasa (OTC), ya no necesita dieta ni medicación especial, según informó una compañía en enero y en presentaciones recientes en congresos científicos.

Sin embargo, la estrategia de inserción genética se administra mediante un virus, lo cual conlleva sus propios riesgos. Por ahora, solo se puede administrar una vez y su fabricación es mucho más costosa que la de los editores de base. El genetista médico Cary Harding, de la Universidad de Salud y Ciencias de Oregón, consultor en el ensayo clínico para OTC, ve con buenos ojos la diversidad de estrategias para tratar estas enfermedades raras pero devastadoras. «En esta etapa, todo es experimental y todos los enfoques merecen ser explorados».

Jocelyn Kaiser. *Science*, 15 May 2025. doi: [10.1126/science.zp4aln0](https://doi.org/10.1126/science.zp4aln0)

Terapia genética con células madre hematopoyéticas *in vivo* habilitada por el tráfico posnatal

La terapia génica *ex vivo* mediada por vectores lentivirales (LV) para células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) ha cumplido la promesa de un tratamiento único para diversas enfermedades genéticas. Sin embargo, la manipulación *ex vivo* y el acondicionamiento del paciente antes del trasplante representan obstáculos importantes que podrían superarse mediante un enfoque *in vivo*. **Michela Milani, Anna Fabiano, Marta Perez-Rodriguez, Raisa Jofra Hernandez, Alessandra Zecchillo y colegas** demuestran que la administración génica *in vivo* a las HSPC tras la administración sistémica de LV se posibilita gracias al tráfico sustancial de estas células desde el hígado hasta la médula ósea en ratones recién nacidos. Mejoraron la eficiencia de la transferencia génica utilizando un LV protegido contra la fagocitosis, logrando con éxito HSPC auténticas capaces de producir e injertar células multilíneas a largo plazo tras trasplantes seriados, como lo confirmó el rastreo clonal. La movilización de HSPC incrementó aún más la transferencia génica, ampliando la ventana de intervención, aunque la permisividad a la

transducción del LV disminuyó con la edad. Probaron con éxito esta estrategia *in vivo* en modelos murinos de deficiencia de adenosina deaminasa, osteopetrosis autosómica recesiva y anemia de Fanconi. Curiosamente, la transferencia génica *in vivo* proporcionó una ventaja selectiva a las HSPC corregidas en la anemia de Fanconi, lo que condujo a una reconstitución hematopoyética casi completa y a la prevención de la insuficiencia de la médula ósea. Dado que las HSPC circulantes en humanos también son más abundantes poco después del nacimiento, la transferencia génica *in vivo* de HSPC posee un gran potencial translacional en múltiples enfermedades.

La transferencia génica *ex vivo* utilizando LV en HSPC ha demostrado seguridad y eficacia en el tratamiento de trastornos hematológicos y metabólicos. Varios productos de terapia génica se encuentran actualmente en desarrollo clínico avanzado o disponibles en el mercado. Sin embargo, ciertos desafíos dificultan su aplicación más amplia a todos los pacientes elegibles, como la necesidad de recolectar, manipular y preservar suficientes HSPC funcionales para garantizar una reconstitución hematopoyética efectiva, así como la necesidad de acondicionamiento del paciente antes de la infusión celular. Además, la terapia génica *ex vivo* permite la corrección solo en las HSPC, mientras que muchas enfermedades genéticas tienen manifestaciones sistémicas que se beneficiarían de una corrección más amplia. La terapia génica *in vivo* presenta una posible solución a estas limitaciones, pero dirigirse a las HSPC en su nicho sigue siendo un desafío importante. En este estudio, los autores identifican una oportunidad única en la vida posnatal temprana, cuando un gran número de células madre hematopoyéticas circulantes (cHSPC) se desplazan desde nichos hematopoyéticos residuales hacia la médula ósea (MO). Basándose en esta observación y en la experiencia de desarrollo previo de células madre hematopoyéticas (LV) diseñadas para administración *in vivo* y expresión dirigida a tejidos, informan de una transferencia génica exitosa a células madre hematopoyéticas de larga duración auténticas en ratones recién nacidos. Para evaluar el potencial translacional de este enfoque, realizan pruebas en modelos de enfermedad en ratones con distintos linajes hematopoyéticos y/o tejidos extrahematopoyéticos involucrados. Seleccionaron (1) la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA), que causa inmunodeficiencia combinada grave (ADA-SCID) mediante la acumulación de metabolitos tóxicos de adenosina, lo que altera la diferenciación y la función de linfocitos T, linfocitos B y linfocitos citolíticos naturales (NK); (2) osteopetrosis autosómica recesiva (ARO), una enfermedad ósea hereditaria grave en humanos causada por mutaciones en el gen regulador inmunitario de células T 1 (TCIRG1), que provoca una función osteoclástica defectuosa y una resorción ósea deteriorada; y (3) anemia de Fanconi, un trastorno genético poco común clasificado como síndrome de deficiencia de reparación del ADN, causado por mutaciones en la vía de la anemia de Fanconi, que provoca un agotamiento grave de HSPC y conduce a una insuficiencia de la médula ósea y a una mayor susceptibilidad al cáncer.

Milani, M., Fabiano, A., Perez-Rodriguez, M. et al. *In vivo haemopoietic stem cell gene therapy enabled by postnatal trafficking*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09070-3>



euroespes
health



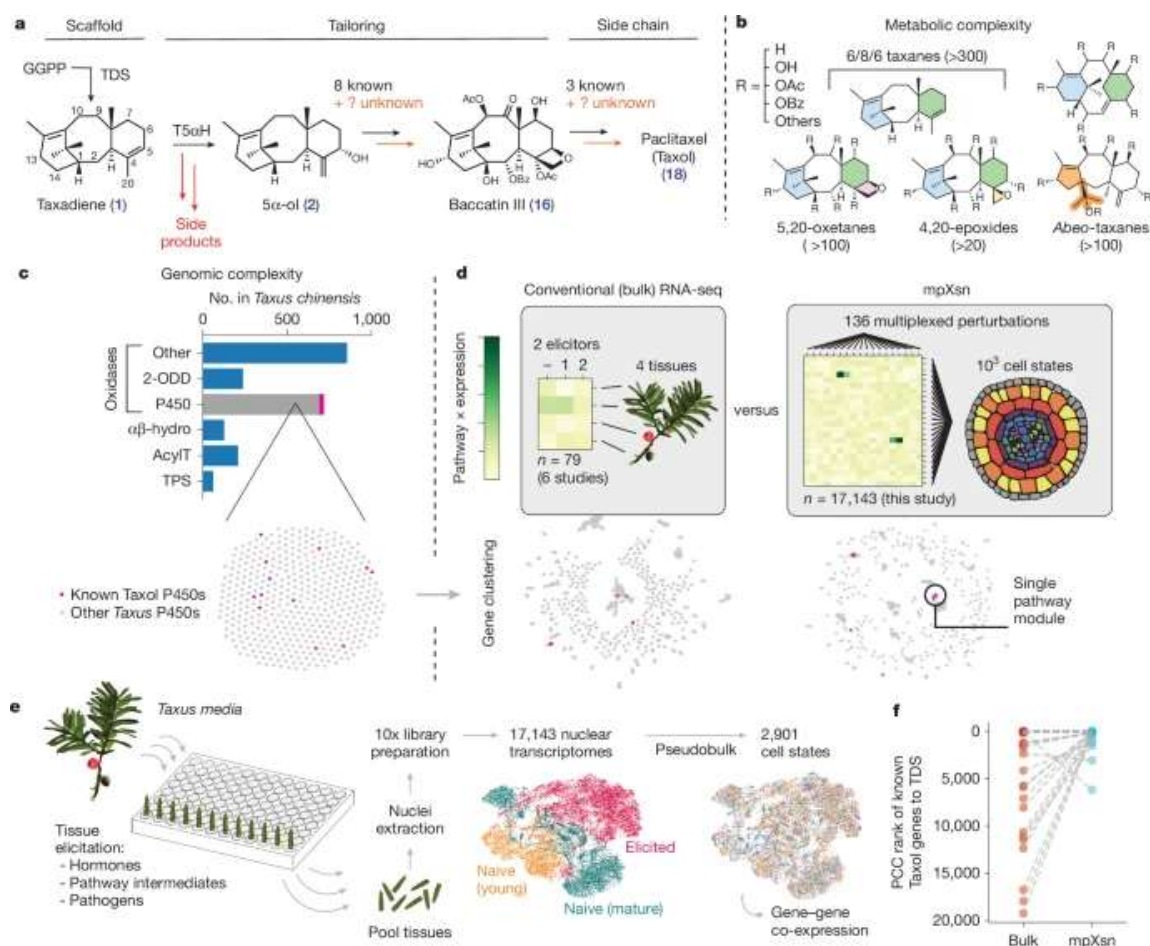
Farmacogenómica

Biosíntesis de la baccatina III

Las plantas producen moléculas terapéuticas complejas y potentes, pero obtener estas moléculas de productores naturales o mediante síntesis química es difícil, lo que limita su uso clínico. Un ejemplo destacado es el paclitaxel, un fármaco terapéutico contra el cáncer (comercializado bajo la marca Taxol), derivado del tejo (especie *Taxus*). Identificar la vía biosintética completa del paclitaxel permitiría la producción heteróloga del fármaco, pero esto aún no se ha logrado a pesar de medio siglo de investigación. Dentro del amplio genoma rico en enzimas de *Taxus*, **Conor James McClune, Jack Chun-Ting Liu, Chloe Wick, Ricardo De La Peña, Bernd Markus Lange, Polly M. Fordyce y Elizabeth S. Sattely** sospechaban que la vía del paclitaxel sería difícil de resolver mediante secuenciación de ARN convencional y análisis de coexpresión. Para mejorar la resolución del análisis transcripcional para la identificación de la vía, los autores desarrollaron una estrategia denominada perturbación multiplexada $\times$ núcleos únicos (mpXsn) para perfilar transcripcionalmente los estados celulares que abarcan tejidos, tipos celulares, etapas de desarrollo y condiciones de elicitación. Estos datos muestran que los genes biosintéticos de paclitaxel se segregan en módulos de expresión distintos que sugieren subvías consecutivas. Estos módulos resolvieron siete genes nuevos, lo que permitió una biosíntesis *de novo* de 17 genes y el aislamiento de baccatina III, el precursor industrial del Taxol, en hojas de *Nicotiana benthamiana*, a niveles comparables con la abundancia natural en las acículas de *Taxus*. En particular, descubrieron que una proteína similar al factor de transporte nuclear 2 (NTF2), FoTO1, es crucial para promover la formación del producto deseado durante la primera oxidación, resolviendo así un cuello de botella en la reconstitución de la vía del paclitaxel. Junto con una nueva β -fenilalanina-CoA ligasa, los ocho genes descubiertos permiten la biosíntesis *de novo* de 3'-N-desbenzoil-2'-desoxipaclitaxel. En términos más generales, los autores establecieron un enfoque generalizable para escalar eficientemente la potencia del análisis de coexpresión y adaptarla a la complejidad de genomas grandes y no caracterizados, facilitando así el descubrimiento de conjuntos de genes de alto valor.

Las plantas se defienden con complejos arsenales químicos que constituyen una fuente esencial de terapias. El paclitaxel (Taxol), un potente agente estabilizador de microtúbulos descubierto en las plantas de tejo (*Taxus*) como parte de una campaña de cribado del Instituto Nacional del Cáncer durante las décadas de 1960 y 1970, sigue siendo uno de los quimioterapéuticos más valiosos utilizados en la clínica. Tras su aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 1992 para el tratamiento del cáncer de ovario, este diterpenoide se convirtió en un fármaco de gran éxito y sigue siendo el componente activo de diversas formulaciones, derivatizaciones y conjugados biológicos. Este amplio uso, combinado con la complejidad química y la baja abundancia natural (0.001-0.050% de peso seco en la corteza de *Taxus*) del Taxol, lo ha convertido en una de las moléculas más solicitadas para su síntesis. Si bien se han desarrollado elegantes rutas sintéticas, ninguna es económicamente viable; el suministro de fármacos aún depende de la extracción de intermediarios de etapa tardía, como la baccatina III, del tejido del tejo. La promesa de una estrategia de biofabricación ha convertido el descubrimiento del conjunto completo de enzimas de *Taxus* para la biosíntesis heteróloga de Taxol en un gran desafío para la química de productos naturales.

La búsqueda del conjunto completo de genes biosintéticos de Taxol, que originalmente se propuso que involucraba 19 enzimas, incluyendo 14 enzimas para la baccatina III, comenzó a finales de la década de 1990. Para 2006, el laboratorio de Croteau y otros habían descubierto 12 enzimas, incluyendo la enzima formadora de andamiaje, la taxadieno sintasa (TDS), así como varias oxidasas y aciltransferasas de adaptación. El progreso se estancó durante dos décadas, hasta que informes recientes identificaron una taxano oxetanasas (TOT) que instala la fracción oxetano única del Taxol, y varias enzimas adicionales que se cree que actúan en la vía. Sin embargo, varios de los grupos funcionales cruciales del Taxol, como el hidroxilo C-1 β , aún carecen de una enzima asignada con evidencia bioquímica directa. Además de la ausencia de enzimas en la vía, la reconstitución heteróloga de la vía del Taxol se ha visto obstaculizada por la ineficiencia de la primera oxidación propuesta. A pesar de los extensos esfuerzos de resolución de problemas en diversos sistemas heterólogos, la primera oxidasa del Taxol, la taxadieno 5 α -hidroxilasa (T5 α H), produce principalmente productos secundarios con enlaces de carbono reordenados en lugar del intermediario "en la vía" propuesto, el taxadieno-5 α -ol. Estos dos desafíos resaltan la importante brecha en nuestra comprensión de la bioquímica endógena y siguen siendo obstáculos para la producción heteróloga de Taxol.



McClune, C.J., Liu, J.C.T., Wick, C. et al. Discovery of FoT01 and Taxol genes enables biosynthesis of baccatin III. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09090-z>

BBO-10203 inhibe el crecimiento tumoral sin inducir hiperglucemia al bloquear la interacción RAS-PI3Kα

BBO-10203 es un fármaco oral que se une covalente y específicamente al dominio de unión a RAS de la fosoinositido 3-quinasa α (PI3Kα), previniendo su activación por HRAS, NRAS y KRAS. Inhibió la activación de PI3Kα en tumores con mutaciones oncogénicas en KRAS o PIK3CA, y en tumores con amplificación o sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). En modelos preclínicos, BBO-10203 causó una inhibición significativa del crecimiento tumoral en múltiples tipos de tumores y mostró una mayor eficacia en combinación con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6), el receptor de estrógeno (ER), HER2 y el mutante KRAS-G12C, incluyendo en tumores que albergaban mutaciones en la proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (KEAP1) y la serina/treonina quinasa 11 (STK11). Estos efectos antitumorales ocurrieron sin inducir hiperglucemia, ya que la señalización de insulina no depende de la activación de PI3Kα mediada por RAS para promover la captación de glucosa.

Dhirendra K. Simanshu et al. BBO-10203 inhibits tumor growth without inducing hyperglycemia by blocking RAS-PI3Kα interaction. *Science*, 12 Jun 2025, DOI: 10.1126/science.adq2004.



euroespes
health



Epigenética

Cooperación celular patogénica para causar enfermedad

Diversos tipos de células en los tejidos cooperan en redes que se ven alteradas durante la enfermedad. La expresión génica revela que diferentes tipos de células humanas pueden funcionar como una unidad. Estos módulos celulares, presentes en diversos tejidos, cambian durante la enfermedad.

La coordinación multicelular es el proceso mediante el cual diversos tipos de células en un tejido u órgano trabajan juntas para realizar funciones biológicas complejas. En lugar de actuar de forma aislada, las células operan como parte de una red organizada espacialmente: se comunican, responden y se adaptan a señales internas y externas para mantener la salud tisular y desempeñar funciones especializadas. La alteración de esta coordinación subyace a muchas enfermedades, desde el cáncer hasta los trastornos autoinmunes, lo que demuestra la importancia de comprender estas interacciones. En un artículo publicado en *Nature*, **Shi et al.** presentan un análisis computacional exhaustivo de las redes multicelulares, destacando los patrones multicelulares intertisulares y específicos de cada tejido, y ofreciendo una visión matizada de la organización tisular.

Se estima que el cuerpo humano está compuesto por 37 billones de células, organizadas en tejidos, órganos y sistemas interconectados especializados. Los avances en las tecnologías para examinar células individuales, como las que capturan la expresión génica, han permitido el descubrimiento de tipos celulares y redes de comunicación intercelular que median la diferenciación celular, el desarrollo de órganos y la respuesta inmunitaria. Además, los métodos para rastrear la información espacial sobre la expresión génica han facilitado la caracterización de la organización celular en los tejidos.

Sin embargo, se necesitan métodos computacionales adecuados para comprender cómo los diversos tipos celulares coordinan sus actividades en tejidos sanos, cómo esto se altera en enfermedades y si las perturbaciones podrían ser objeto de tratamiento. Más específicamente, se requiere una técnica para identificar sistemáticamente los componentes de las redes de interacción multicelular en tejidos sanos y enfermos.

Shi y sus colegas examinaron un atlas unicelular de expresión génica para 2.3 millones de células de 35 tejidos humanos sanos. De este modo, los autores identificaron grupos de tipos celulares interactuantes que funcionan juntos como una unidad y se conservan evolutivamente en múltiples tejidos u órganos, encontrando un total de 12 módulos celulares coordinados entre tejidos. Los análisis se realizaron utilizando un marco computacional llamado CoVarNet, que examina (mediante un enfoque denominado covarianza) las frecuencias de aparición de los tipos celulares. Esto identificó grupos de tipos celulares que aparecen juntos de forma consistente en numerosas muestras de diversos tipos de tejido.

Estos módulos representan un nivel de organización entre el de las células individuales y el de los tejidos completos. El hallazgo destaca cómo redes celulares similares pueden realizar funciones equivalentes en diferentes ubicaciones anatómicas. La escala sin precedentes del conjunto de datos, el robusto marco computacional y la evidencia de un enfoque denominado transcriptómica espacial que valida los resultados subrayan la relevancia fisiológica de los hallazgos. Shi y sus colegas informan que los módulos celulares son indicativos de la coordinación funcional entre distintos tipos celulares. Por ejemplo, revelan tipos de células y moléculas asociadas con el deterioro inmunitario durante el envejecimiento, la remodelación tisular durante la menopausia y la supresión inmunitaria en el cáncer.

El envejecimiento tiene un efecto negativo en el sistema inmunitario humano, un proceso conocido como inmunosenescencia. El trabajo de los autores arroja luz sobre cómo el envejecimiento altera las defensas inmunitarias multicelulares en órganos específicos, en particular el bazo y el timo, mediante cambios coordinados en la abundancia de tipos celulares de ciertos módulos.

En el timo, las personas mayores presentaban una actividad reducida de un módulo compuesto por células inmunitarias llamadas linfocitos T vírgenes y linfocitos T reguladores. Este cambio refleja la contracción tímica durante el envejecimiento, lo que reduce la producción de linfocitos T y contribuye al debilitamiento de las defensas inmunitarias. En el bazo, un módulo presentó un aumento asociado con la edad en las células inmunitarias llamadas linfocitos B de memoria, lo que sugiere una acumulación de células inmunitarias que han dejado de dividirse (células inmunitarias senescentes). Se necesita más investigación para determinar si los cambios en los módulos celulares pueden utilizarse como indicador para evaluar el envejecimiento del sistema inmunitario y para evaluar estrategias terapéuticas que modulen el declive de las células inmunitarias relacionado con la edad.

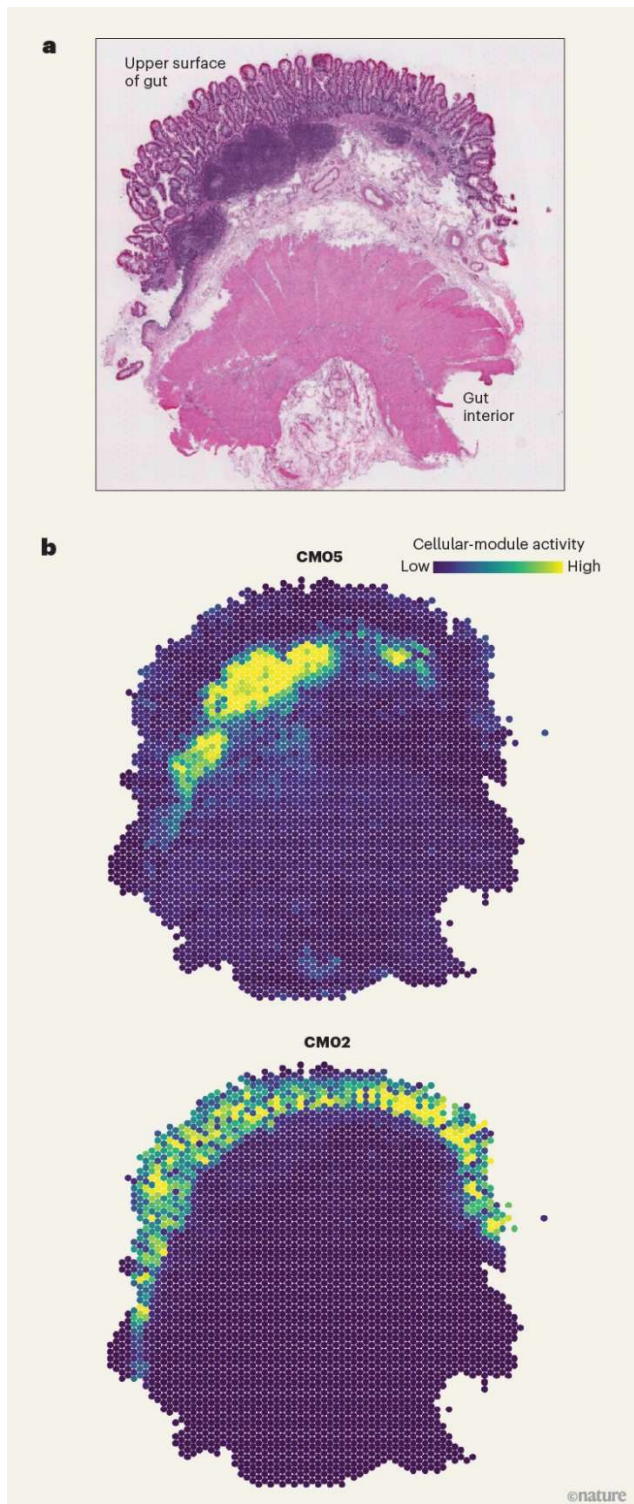
Los autores investigaron cómo los módulos que contienen células llamadas fibroblastos en la mama se modifican con la menopausia, lo que proporciona información sobre la remodelación tisular y los cambios inflamatorios asociados con ella. Curiosamente, Shi y sus colegas detectaron una disminución en la expresión de genes inflamatorios asociada a la menopausia, a pesar de que la inflamación generalmente aumenta con la edad. Los autores también describen una trayectoria de desarrollo de los fibroblastos que implica una marcada disminución posmenopáusica en los niveles de ciertos fibroblastos (fibroblastos ricos en colágeno) y una disminución más gradual en otro tipo de fibroblastos (fibroblastos de tipo lobular).

Estos hallazgos concuerdan con informes previos que muestran que el envejecimiento se asocia con una disminución de los niveles de fibroblastos mamarios y de la expresión de genes que codifican la matriz extracelular (la red de proteínas y moléculas que rodea las células, compuesta por fibroblastos). Esta dinámica probablemente refleja la remodelación tisular regulada por la hormona estrógeno y podría contribuir a la alteración de la arquitectura mamaria posmenopáusica, al aumento del riesgo de cáncer o a cambios en la rigidez tisular y en las interacciones entre las células inmunitarias y las células estromales (células del tejido conectivo, como los fibroblastos). El trabajo de los autores muestra que los módulos celulares podrían servir como biomarcadores del estado menopáusico y contribuir a la comprensión de las vulnerabilidades del tejido mamario relacionadas con la edad a enfermedades como el cáncer.

Al extender su análisis a muestras de cáncer, Shi et al. demuestran que durante el desarrollo tumoral, los módulos celulares se reconfiguran en versiones con actividad saludable reducida. Los autores detectaron una pérdida de las interacciones celulares normales y un aumento de las interacciones entre los subconjuntos de células inmunitarias y estromales asociadas al cáncer. Curiosamente, se encontró un módulo celular asociado al cáncer en múltiples tipos de tumores, correlacionado con la progresión de la enfermedad, lo que sugiere que este módulo celular podría utilizarse en la práctica clínica para rastrear la evolución tumoral. La convergencia en este módulo celular compartido, compuesto por células del microambiente tumoral, implica vulnerabilidades comunes en todos los tipos de tumores y podría brindar oportunidades para probar inmunoterapias pancáncer o tratamientos dirigidos al estroma.

El estudio de Shi y sus colegas establece los módulos celulares como unidades fundamentales de la organización tisular, lo que podría aportar información para la ingeniería tisular y la medicina regenerativa. Una limitación clave del estudio es que no se consideraron las células epiteliales que recubren las superficies corporales debido a su especificidad tisular, y también se excluyeron otras características del organismo, como los microbios intestinales. Por lo tanto, no se pudo obtener una imagen completa de los ecosistemas tisulares. Los trabajos futuros deberían incorporar los componentes faltantes e incluir más evidencia sobre la organización espacial de los módulos celulares en el tejido.

Se necesitarán perturbaciones experimentales para comprender el mecanismo de estos módulos celulares e identificar los componentes celulares y moleculares necesarios para su función coordinada. Finalmente, la ampliación del atlas de expresión génica para incluir otros contextos demográficos y patológicos permitirá comprobar la universalidad de los patrones de módulos celulares.



Mirjana Efremova. *Nature*, 11 June 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01455-8>

Zinner, M., Lukonin, I. y Liberali, P. *Curr. Opin. Cell Biol.* 67, 37–45 (2020).

de Visser, K. E. y Joyce, J. A. *Cancer Cell* 41, 374–403 (2023).

Song, Y., Li, J. y Wu, Y. *Signal Transduct. Target. Ther.* 9, 263 (2024).

Shi, Q. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09053-4> (2025).

Rood, J. E. et al. *Nature* 637, 1065–1071 (2025).

La alteración de LSD1 y WNT reconfigura la transcripción para inducir sinérgicamente la diferenciación en la Leucemia Mieloide Aguda

La alteración de la diferenciación es un sello distintivo de las neoplasias mieloides. Las terapias que permiten a las células sortear el bloqueo de la diferenciación, como el ácido transretinoico (ATRA) y el trióxido de arsénico (ATO), son, en general, curativas en la leucemia promielocítica aguda, pero aún no se comprende completamente si la «terapia de diferenciación» es un enfoque terapéutico generalizable para la leucemia mieloide aguda (LMA) y otras enfermedades. **Amir Hosseini, Abhinav Dhall, Nemo Ikonen, Natalia Sikora, Sylvain Nguyen, Yuqi Shen, Maria Luisa Jurgensen Amaral, Alan Jiao, Felice Wallner, Philipp Sergeev, Yuhua Lim, Yuanqin Yang, y colegas** demostraron que la inhibición simultánea de la histona desmetilasa LSD1 (iLSD1) y del antagonista de la vía WNT, la quinasa GSK34 (iGSK3), promueve de forma robusta la diferenciación terapéutica de líneas celulares de LMA establecidas y células humanas primarias de LMA, además de reducir la carga tumoral y prolongar significativamente la supervivencia en un modelo murino de xenoinjerto derivado de un paciente. Mecánicamente, esta combinación promueve la diferenciación al activar genes en la vía del interferón tipo I mediante la inducción de la expresión de factores de transcripción como IRF7 (LSD1i) y el coactivador β -catenina (GSK3i), y su co-ocupación selectiva en dianas como STAT1, que es necesaria para la diferenciación inducida por la combinación. El tratamiento de combinación también suprime la vía canónica, pro-oncogénica WNT y los genes del ciclo celular. El análisis de conjuntos de datos de pacientes con LMA sugiere una correlación entre la firma de transcripción inducida por la combinación y un mejor pronóstico, destacando el potencial clínico de esta estrategia. Colectivamente, esta estrategia de combinación reconfigura los programas transcripcionales para suprimir la pluripotencialidad y promover la diferenciación, lo que puede tener importantes implicaciones terapéuticas para la LMA y los cánceres impulsados por WNT más allá de la LMA.

Hosseini, A., Dhall, A., Ikonen, N. et al. Perturbing LSD1 and WNT rewires transcription to synergistically induce AML differentiation. Nature 642, 508–518 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08915-1>



euroespes
health

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

El cerebro espía el intestino con la ayuda de células inmunitarias

Las células del cuerpo que combaten los patógenos pueden actuar como fuerzas de vigilancia que transportan información desde el intestino y los depósitos de grasa hasta el cerebro.

Las células inmunitarias de agentes especiales transportan información sobre el intestino y el tejido adiposo a las profundidades del cerebro. Este sistema de vigilancia, descubierto en ratones, es crucial para el control cerebral de comportamientos como la búsqueda de alimento, según informan **Tomomi M. Yoshida, Mytien Nguyen, Le Zhang, Benjamin Y. Lu, Biqing Zhu, Katie N. Murray, Yann S. Mineur, Cuiling Zhang, Di Xu, Elizabeth Lin, Joseph Luchsinger, Sagar Bhatta, Daniel A. Waizman y colegas** en *Nature*.

Se sabe que células inmunitarias similares pueblan las membranas que recubren el cerebro, pero las células recién identificadas poseen características moleculares que les permiten acceder al núcleo del órgano. Su función está determinada por la dieta y el microbioma; sin ellos, incluso los ratones hambrientos tardan en comer. "Es muy emocionante observar esto en un órgano que se consideraba completamente aislado del sistema inmunitario", afirma Michal Schwartz, neuroinmunólogo del Instituto de Ciencias Weizmann en Rehovot, Israel, quien no participó en el estudio.

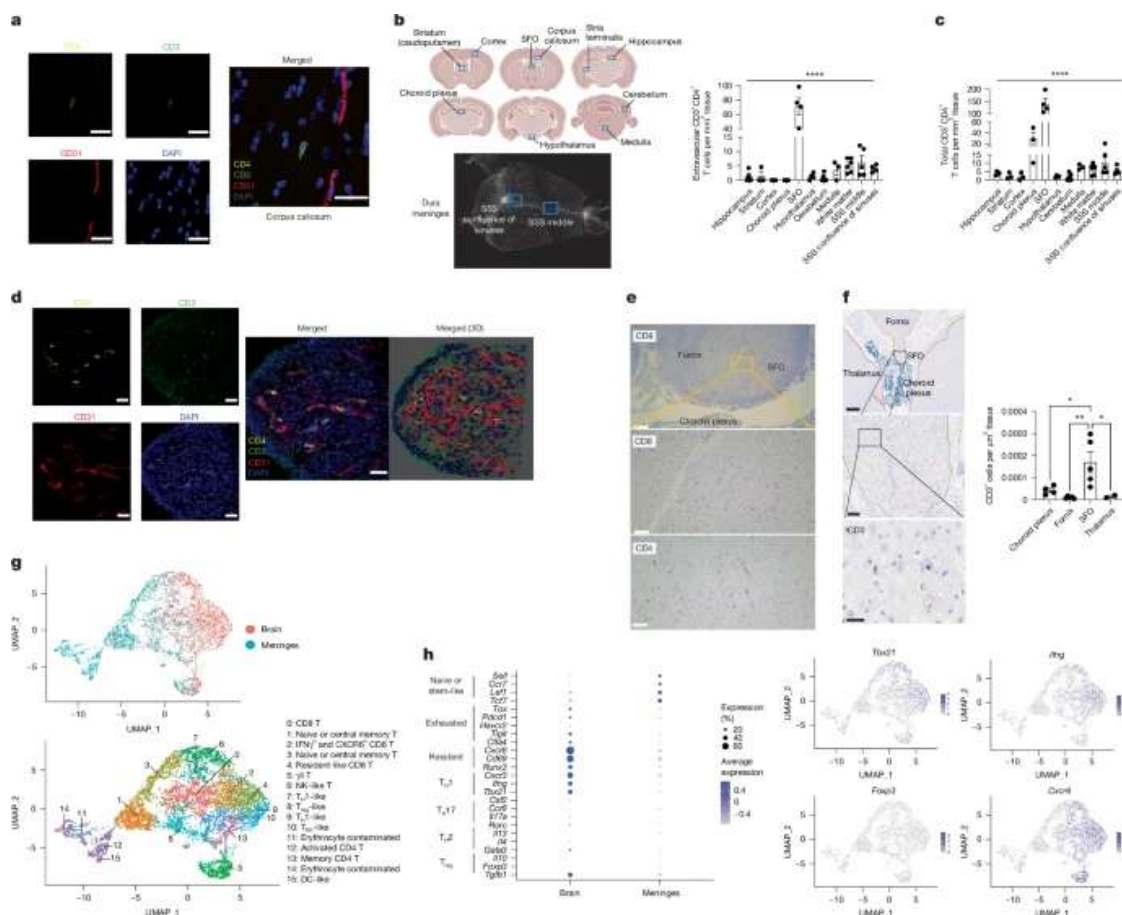
Casi todos los órganos del cuerpo albergan sus propias células inmunitarias. Los investigadores han creído durante mucho tiempo que la mayoría de las células inmunitarias adaptativas del cerebro sano (las que atacan a patógenos específicos) residen en las meninges, las tres membranas protectoras que encierran el cerebro. Estudios previos han sugerido que las células inmunitarias adaptativas, llamadas linfocitos T, podrían residir dentro del propio cerebro en condiciones estables. Sin embargo, determinar si estas células son realmente distintas de las de las meninges ha sido un desafío, afirma Tomomi Yoshida, neuroinmunóloga de la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut, y coautora del último trabajo.

Para obtener una respuesta más definitiva, Yoshida y sus colegas dedicaron cinco años a la búsqueda de linfocitos T en todo el cerebro de ratones. Descubrieron que estos se concentran en un punto clave en el órgano subfornical, una estructura en el centro del cerebro que regula diversos procesos corporales, como comer y beber. Los científicos tomaron muestras de tejido del órgano subfornical humano, donde también encontraron células T.

Tanto en el cerebro de ratones como en el de humanos, las células T subfornicales eran distintas de las que se encontraban en las meninges. Producían más proteínas que les permitían residir en el tejido cerebral y secretaban más proteínas de señalización inmunitaria, conocidas como citocinas, en condiciones normales. Curiosamente, los investigadores descubrieron que las células T del interior del cerebro de los ratones eran muy similares a las de los depósitos de grasa de los animales. Para comprender esta similitud, administraron a algunos ratones una dieta rica en grasas. Estos ratones terminaron con más células T en su tejido adiposo y cerebral que los ratones que consumieron alimentos estándar, lo que evidencia una relación entre la masa grasa y las poblaciones de células T cerebrales. Después de que los ratones con la misma dieta ayunaran durante 48 horas, el número de células T en sus cerebros aumentó y el de su grasa disminuyó, lo que sugiere que la ingesta de alimentos afecta el número de células T que viajan al cerebro.

A continuación, los investigadores utilizaron antibióticos para reducir la población de microorganismos intestinales en algunos ratones. Los niveles de células T cerebrales de estos animales disminuyeron, lo que podría indicar que el microbioma influye en la población de células inmunitarias. Finalmente, los investigadores evaluaron el posible papel de las células T residentes en el cerebro. Los ratones hambrientos, modificados genéticamente para carecer de células T, tardaron más en encontrar y consumir alimento que los ratones de control, lo que sugiere que las células T cerebrales desempeñan un papel en la conducta alimentaria.

Se necesita más investigación para descubrir los mecanismos que permiten que las células T cerebrales influyan en la alimentación y otras funciones, afirma Emanuela Pasciuto, neuroinmunóloga del Instituto Vlaams de Biotecnología en Amberes, Bélgica.



Gemma Conroy. *Nature*, 28 May 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01655-2>

Yoshida, T.M., Nguyen, M., Zhang, L. et al. The subfornical organ is a nucleus for gut-derived T cells that regulate behaviour. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09050-7>

Eje cerebral del microbioma oral y rendimiento cognitivo en adultos mayores

La microbiota oral humana es una comunidad de microorganismos que residen en la cavidad oral, incluyendo la lingual, la bucal y la saliva, cada nicho con una composición microbiana distinta. Las alteraciones en la microbiota oral se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA). **Darbaz Adnan, Phillip A. Engen, Michelle Villanueva, Shohreh Raeisi, Vivian Ramirez, Ankur Naqib, Stefan J. Green, Faraz Bishehsari, Lisa L. Barnes, Ali Keshavarzian, Klodian Dhana y Robin M. Voigt** utilizaron datos de 143 adultos mayores del ensayo MIND para evaluar la asociación entre el microbioma oral y la función cognitiva. Las diferencias específicas del nicho oral (saliva, bucal y lingual), así como las diferencias en la composición del microbioma (diversidad α y β), se asociaron con la función cognitiva. Una menor abundancia de *Gemella* y una mayor abundancia de bacterias proinflamatorias anaerobias (p. ej., *Parvimonas*, *Treponema*, *Dialister*) se relacionaron con una puntuación Z cognitiva más baja. *Porphyromonas*, previamente vinculada a la EA, no se asoció con la cognición. Los resultados sugieren que la microbiota oral podría ser un biomarcador de la función cognitiva. Se requiere más investigación para evaluar si las estrategias dirigidas a la microbiota oral pueden tener un impacto positivo en el deterioro cognitivo.

Un factor importante del estilo de vida es la salud bucal, que se refiere a la salud de la boca, los dientes y las encías. La enfermedad periodontal, también conocida como enfermedad de las encías, es un término que describe la inflamación que afecta a los tejidos responsables de la fijación de los dientes,

incluyendo la encía, el tejido conectivo de soporte y el hueso alveolar. Se cree que esta afección es causada por un microbioma oral proinflamatorio (es decir, placa dental y biopelícula bacteriana) que se acumula en dientes y encías, dañando el tejido conectivo y el hueso alveolar, y finalmente provocando la pérdida de piezas dentales. Factores del estilo de vida, como la dieta, el tabaquismo y la higiene bucal, influyen en el microbioma oral y contribuyen al desarrollo y la progresión de la enfermedad periodontal.

Algunos estudios han revelado una relación convincente entre la higiene bucal y la enfermedad periodontal en la EA. Por ejemplo, las personas sin dientes o con pocos dientes (signos de enfermedad periodontal grave) tienen mayor probabilidad de desarrollar demencia y una progresión más rápida de la misma que las personas sin pérdida de piezas dentales. Además, las personas con EA presentan niveles elevados de anticuerpos contra patógenos periodontales en sangre (p. ej., *Porphyromonas gingivalis*) en comparación con los controles sin demencia. Finalmente, las personas con EA presentan una composición bacteriana oral distinta a la de quienes no presentan EA. Especies bacterianas como *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* y *Parvimonas micra* son más abundantes en personas con EA que en personas cognitivamente normales. Estos estudios evaluaron a personas con diagnóstico clínico de EA; sin embargo, la EA tarda décadas en desarrollarse y el alcance de los cambios microbianos previos al diagnóstico de EA (p. ej., durante el deterioro cognitivo leve [DCL]) está menos estudiado. Un informe reciente reveló que los cambios proinflamatorios en el microbioma salival son característicos de los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) en comparación con controles cognitivamente normales. Sin embargo, este fenómeno no se ha examinado en otras poblaciones ni en otros nichos del microbioma oral (p. ej., bucal y lingual).

Este estudio evaluó la relación entre los nichos de la comunidad microbiana oral y la función cognitiva en adultos mayores. Se examinaron las comunidades microbianas salivales, bucales y linguales en personas con antecedentes familiares de EA, pero sin diagnóstico clínico de EA. Los resultados demostraron diferencias significativas en la microbiota oral en función de la función cognitiva; las personas con menor cognición presentaron una mayor abundancia de microbios proinflamatorios y una menor abundancia de microbios considerados protectores, en comparación con las personas con mayor cognición. Estos resultados demuestran que la microbiota oral está asociada con la función cognitiva.

Adnan, D., Engen, P.A., Villanueva, M. et al. Oral microbiome brain axis and cognitive performance in older adults. *npj Dement.* 1, 1 (2025). <https://doi.org/10.1038/s44400-025-00004-4>

Los microbiomas vegetales se ven afectados por el calor

El aumento de las temperaturas globales, un componente clave del cambio climático, está transformando la biodiversidad; sin embargo, sus efectos en el microbioma vegetal siguen siendo poco conocidos. Este microbioma, compuesto por diversas bacterias, hongos y otros microorganismos, forma comunidades dinámicas en los tejidos vegetales superficiales y subterráneos, así como en el suelo circundante. Los microbios influyen en el crecimiento y la resiliencia de las plantas mediante interacciones que van desde beneficiosas (p. ej., el suministro de nutrientes) hasta antagónicas (p. ej., la causa de enfermedades). Las comunidades microbianas se ven afectadas por sus plantas hospedantes, así como por las interacciones entre microbios y las condiciones ambientales. Estos factores suelen interactuar de forma dinámica, lo que dificulta desentrañar sus contribuciones individuales, incluyendo los efectos desconcertantes de la sequía y el estrés inducido por la temperatura, las dos principales características del cambio climático que influyen profundamente en las plantas. Comprender el papel de los factores bióticos y abióticos en la configuración del rendimiento vegetal mediado por el microbioma es vital para predecir el cambio ecológico y mantener las funciones del ecosistema ante el aumento de las temperaturas.

El microbioma vegetal es complejo y diverso, y varía entre diferentes genotipos, poblaciones y especies de plantas. Esto dificulta técnicamente descifrar la dinámica implicada en la formación y el funcionamiento del microbioma vegetal. Sin embargo, los métodos avanzados están permitiendo que la investigación del microbioma vegetal vaya más allá de los estudios descriptivos para descubrir los intrincados mecanismos que rigen la respuesta de estas comunidades microbianas a su entorno. Por ejemplo, los microcosmos (sistemas simplificados de laboratorio contruidos con microbios de origen conocido) permiten estudiar los efectos de factores ambientales estresantes específicos (como la

sequía, las inundaciones o los cambios de temperatura) sobre las comunidades microbianas en condiciones controladas y reproducibles. Este enfoque elimina influencias confusas, como la heterogeneidad del suelo y la complejidad introducida por microbios metabólicamente inactivos encontrados en ecosistemas naturales, y proporciona un marco poderoso para investigar los efectos de los estresores bióticos y abióticos. Los sistemas estériles, en los que la genética de plantas y microbios, así como las condiciones ambientales, pueden controlarse estrictamente, están permitiendo a los investigadores aislar y observar los efectos del aumento de las temperaturas en las interacciones planta-microbio. Las comunidades sintéticas son un tipo de sistema estéril en el que cepas microbianas bien caracterizadas se cocultivan en un huésped vegetal. Esto permite la manipulación dirigida de la composición del microbioma y la observación de las actividades microbianas, como la colonización de raíces, así como las interacciones con el huésped vegetal que van desde la cooperación hasta la competencia. Además, el desarrollo de métodos moleculares para el rastreo preciso de cepas microbianas ha permitido la diferenciación, cuantificación y monitoreo de los miembros de la comunidad sintética bajo diversas condiciones complejas. A pesar de ser una representación simplificada de las comunidades microbianas naturales, estas innovaciones metodológicas proporcionan herramientas esenciales para desentrañar la compleja dinámica entre hospedadores y microbios y se están utilizando para explorar cómo el aumento de las temperaturas afecta a las comunidades microbianas asociadas a las plantas.

Los taxones microbianos se adaptan a nichos climáticos distintos y, en consecuencia, el calentamiento puede impulsar cambios en la riqueza microbiana (la cantidad de microorganismos presentes) y la diversidad filogenética en diversos grados en diferentes taxones. Esto se ejemplifica en las respuestas diferenciales de las comunidades fúngicas y bacterianas asociadas a las plantas al aumento de las temperaturas, donde los hongos a menudo presentan una mayor renovación compositiva en comparación con las bacterias. Las comunidades fúngicas responden con fuerza a los factores de estrés climático, como el aumento de la temperatura, y el calentamiento reduce sustancialmente la riqueza fúngica, altera la composición de las especies y disminuye la abundancia de grupos funcionales clave, como los hongos micorrízicos (hongos que forman asociaciones de intercambio de nutrientes con las raíces de las plantas), lo que, en última instancia, debilita las interacciones planta-microbio y reduce la resiliencia de los ecosistemas. Las comunidades bacterianas parecen verse menos afectadas por los cambios de temperatura, aunque mantienen una estrecha relación con las comunidades fúngicas mediante interacciones tróficas, lo que pone de relieve la interconexión de las redes microbianas asociadas a las plantas. También existe evidencia de respuestas diferenciadas a la temperatura entre diferentes familias de virus que cohabitan en los mismos individuos de planta. Estos hallazgos subrayan la necesidad de considerar las respuestas específicas de cada taxón y a nivel de red al evaluar los impactos del calentamiento en los microbiomas asociados a las plantas.

El cambio de temperatura puede alterar no solo la diversidad taxonómica del microbioma vegetal, sino también sus funciones ecológicas, que van desde beneficiosas hasta patógenas. Por ejemplo, en plántulas de *Schima superba*, un aumento de 3 °C en la temperatura redujo la migración de hongos beneficiosos, como Ascomycota, saprotrofos del suelo y levaduras, desde el suelo a la rizosfera (suelo que rodea las raíces), a la vez que aumentó el movimiento de hongos fitopatógenos de las raíces a los tallos. El calentamiento también favoreció a los fitopatógenos en general, aumentando su riqueza y diversidad filogenética, con especies de hongos como *Alternaria*, *Fusarium* y *Botrytis* prosperando a temperaturas elevadas. Otro estudio reciente exploró los efectos del estrés térmico en los simbiontes microbianos de las plantas en el suelo y descubrió que la abundancia relativa de hongos micorrízicos disminuyó un promedio del 59% en respuesta a un aumento de 3.7°C en la temperatura. Esta reducción podría afectar la absorción de nutrientes de las plantas y su resiliencia al estrés. Por el contrario, los rizobios (bacterias fijadoras de nitrógeno que forman nódulos simbióticos con las leguminosas) mostraron una mayor diversidad y abundancia en respuesta al calor, lo que sugiere un posible aumento de la actividad fijadora de nitrógeno en las plantas asociadas a las leguminosas, con implicaciones para la nutrición vegetal y el ciclo global del nitrógeno en condiciones climáticas futuras. La temperatura también influye en las funciones ecológicas de los microbiomas al alterar el equilibrio entre taxones microbianos generalistas y especialistas dentro de los microbiomas vegetales. Si bien los generalistas pueden prosperar en una amplia gama de condiciones y hospedadores, los especialistas se adaptan a nichos ecológicos más estrechos o a plantas asociadas

específicas. Por lo tanto, es probable que el calentamiento favorezca a los generalistas sobre los especialistas, lo que podría reducir la especialización funcional y alterar la estabilidad y adaptabilidad de los microbiomas vegetales en condiciones ambientales cambiantes.

Los efectos del calentamiento en el microbioma varían según el compartimento vegetal; algunos estudios informan cambios más pronunciados en la diversidad y la estructura de las comunidades microbianas asociadas a las hojas (filosfera) en comparación con las que interactúan con las raíces. En la filosfera, el calentamiento tiende a reducir la diversidad fúngica y bacteriana, mientras que en la rizosfera, los cambios importantes en la diversidad general son menos evidentes, aunque la composición de la comunidad microbiana varía como resultado de la renovación de especies. Desentrañar los efectos de un entorno con calentamiento ambiental sigue siendo un desafío, ya que el calentamiento experimental puede no resultar en cambios uniformes de temperatura superficial y subterránea. Muchos estudios simulan cambios de temperatura ambiental en cámaras climáticas controladas sin medir directamente los cambios de temperatura en compartimentos vegetales específicos. Sin embargo, las diferencias en las respuestas de las comunidades microbianas superficiales y subterráneas a los cambios de temperatura pueden crear "desajustes" tróficos, por los cuales los microbios asociados a las hojas, sensibles a la temperatura, interrumpen la disponibilidad de recursos vegetales para niveles tróficos superiores, como los herbívoros, mientras que el microbioma de la rizosfera, más estable, continúa sustentando a los consumidores subterráneos, incluidos los detritívoros, que se alimentan de materia orgánica muerta. Se ha planteado la hipótesis de que este posible desequilibrio podría, con el tiempo, alterar procesos clave del ecosistema y afectar la estabilidad de las redes tróficas terrestres. Comprender las consecuencias a largo plazo de estos desajustes en condiciones de calentamiento es una dirección importante para futuras investigaciones.

En el subsuelo, los cambios de temperatura pueden alterar indirectamente las interacciones entre plantas y microbioma al modificar la dinámica de los nutrientes del suelo, generando así mecanismos de retroalimentación que pueden influir en el crecimiento vegetal, la coexistencia de especies y la competencia. El calor puede aumentar la disponibilidad de nitrógeno en el suelo al alterar la actividad de las bacterias que lo transforman. Esto podría afectar el inicio y la intensidad de las interacciones simbióticas con las parejas ectomicorrízicas y micorrízicas arbusculares. Por ejemplo, en especies de *Populus*, la formación de asociaciones con hongos ectomicorrízicos disminuyó con la adición de nitrógeno, mientras que las asociaciones con hongos micorrízicos arbusculares no se vieron afectadas por el tratamiento con nitrógeno. Además, los cambios en las concentraciones de nitrógeno mineral del suelo bajo estrés térmico pueden, junto con los cambios en las comunidades microbianas, influir interactivamente en resultados como la competencia entre plantas. Por ejemplo, un mayor ciclo del nitrógeno por parte de las bacterias puede mejorar la absorción de nutrientes por las plantas, lo que podría intensificar la competencia entre ellas. A medida que avanza el cambio climático, se espera que las interacciones microbianas desempeñen un papel cada vez más central en la mediación de la competencia entre plantas.

Las vías de defensa de las plantas, que detectan y responden a las amenazas microbianas, pueden influir con qué microbios se asocian las plantas. Un componente clave de las vías de defensa de las plantas es la proteína D homóloga de la oxidasa de estallido respiratorio (RBOHD), una enzima unida a la membrana de la familia de las oxidasas de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) que produce especies reactivas de oxígeno (ROS), que son moléculas de señalización cruciales involucradas en el estrés de las plantas y las respuestas inmunitarias. Se espera que las reducciones inducidas por el calor en la señalización de ROS alteren las interacciones microbianas. En un estudio reciente de la comunidad sintética de *Arabidopsis thaliana*, se descubrió que la bacteria *Xanthomonas* suprimía otros patógenos bacterianos cuando sus genes de virulencia eran inhibidos por ROS. El estrés térmico también suprime la resistencia sistémica adquirida (SAR), reduce la acumulación de ácido salicílico y aumenta la susceptibilidad de las plantas a los patógenos. Por ejemplo, en un sistema estéril, se observó que la termopreparación de *A. thaliana* mediante la exposición de las plantas a calor subletal (40 °C durante 2 horas) inhibe la activación del SAR por patógenos. El SAR es una forma de defensa inducida que proporciona protección duradera contra una amplia gama de microorganismos. Por lo tanto, comprender cómo las plantas regulan sus microbiomas en temperaturas fluctuantes será fundamental para mejorar la resiliencia tanto al calor como a las enfermedades en un clima cambiante.

Los cambios inducidos por la temperatura en las interacciones planta-microbio tienen el potencial de tener efectos en cascada sobre la estabilidad del ecosistema; sin embargo, sus consecuencias aún se comprenden poco. Una prioridad clave para la investigación futura es identificar los taxones o rasgos microbianos más sensibles al calentamiento, en particular aquellos que median la adquisición de nutrientes o la resistencia a enfermedades. Es esencial establecer experimentos de campo a largo plazo que rastreen los cambios en la composición de las comunidades microbiana y vegetal bajo temperaturas cambiantes y los vinculen con resultados funcionales. Otra área prometedora es aprovechar los experimentos existentes en huertos comunes —donde se cultivan plantas de diferente genotipo, especie u origen en el mismo entorno— o los experimentos de calentamiento mediante la incorporación de muestreos microbianos para evaluar cambios en la composición, diversidad y función. Una amplia cobertura geográfica es esencial, ya que el calentamiento global no sigue un patrón global uniforme: la extensión y la dirección del cambio de temperatura pueden variar sustancialmente entre regiones. El desarrollo de protocolos rápidos y estandarizados para el monitoreo del microbioma del suelo y las raíces también podría ayudar a integrar los microbios en los programas de vigilancia de ecosistemas. Estos enfoques deben combinarse con experimentos controlados (como mesocosmos o sistemas de comunidades sintéticas) y análisis moleculares para analizar cómo el calentamiento altera la señalización microbiana-huésped, la expresión génica microbiana y la formación de comunidades.

La ciencia aplicada del microbioma ofrece soluciones innovadoras para abordar los desafíos agrícolas y ambientales. Los microbios beneficiosos podrían aprovecharse mediante aplicaciones específicas como la ingeniería del microbioma, que implica la modificación o gestión de las comunidades microbianas para promover la salud de las plantas, y los bioestimulantes, productos microbianos que mejoran el crecimiento y la tolerancia al estrés de las plantas. Esto podría fortalecer la resiliencia de las plantas, reducir la dependencia de insumos químicos como fertilizantes sintéticos y pesticidas, y mejorar la seguridad alimentaria en un mundo en calentamiento. Además, optimizar las prácticas de gestión, como el aumento de la diversidad vegetal para apoyar las comunidades microbianas del suelo, podría mejorar la resiliencia de los ecosistemas al calentamiento de manera sostenible. Estos enfoques se alinean con el marco de Una Salud, que reconoce la interconexión entre la salud vegetal, humana y ambiental. Sin embargo, su éxito depende completamente de una mejor comprensión de cómo los microbios influyen en las respuestas de las plantas al calentamiento. Integrar los hallazgos microbianos en la gestión de los ecosistemas y las estrategias de uso del suelo será esencial para desarrollar soluciones adaptativas al clima que respalden la biodiversidad y la función de los ecosistemas tanto en paisajes naturales como gestionados.

Anna-Liisa Laine and Sara Leino. Plant microbiomes feel the heat. Science, 12 Jun 2025, Vol 388, Issue 6752, pp. 1150-1152.

Los metagenomas intestinales revelan interacciones entre la restricción dietética, el envejecimiento y el microbioma

El microbioma intestinal cambia con la edad y se ha propuesto que media el beneficio de intervenciones que prolongan la esperanza de vida, como la restricción dietética. Sin embargo, las causas y consecuencias del envejecimiento del microbioma, así como el potencial de dichas intervenciones, siguen sin estar claras. **Lev Litichevskiy, Maya Considine, Jasleen Gill, Vasuprada Shandar, Timothy O. Cox, Hélène C. Descamps, Kevin M. Wright, Kevin R. Amses, Lenka Dohnalová, Megan J. Liou, Monika Tetlak y colegas** analizaron 2997 metagenomas obtenidos longitudinalmente de 913 ratones con fenotipo profundo y genéticamente diversos para investigar las interacciones entre el microbioma, el envejecimiento, la restricción dietética (restricción calórica y ayuno), la genética del huésped y diversos parámetros de salud. Entre los numerosos cambios en el microbioma asociados a la edad, el aumento de la singularidad del microbioma es el parámetro más consistente en un segundo experimento longitudinal con ratones consanguíneos y un compendio de 4101 metagenomas humanos. Además, los experimentos de convivencia muestran que los cambios en el microbioma asociados a la edad podrían deberse a una acumulación de exposiciones ambientales aleatorias (teoría neutral) en lugar de a la influencia del envejecimiento del huésped (teoría de la selección). Inesperadamente, la mayoría de las características taxonómicas y funcionales del

microbioma muestran una heredabilidad pequeña pero significativa, y la cantidad de variación explicada por la genética del huésped es similar al envejecimiento y la restricción dietética. Las intervenciones dietéticas más intensas provocan cambios más importantes en el microbioma y la restricción dietética no lo rejuvenece. El microbioma se asocia con múltiples parámetros de salud, como la composición corporal, los componentes inmunitarios y la fragilidad, pero no con la esperanza de vida. En general, este estudio arroja luz sobre los factores que influyen en el envejecimiento del microbioma y los aspectos de la fisiología del huésped modulados por este.

Litichevskiy, L., Considine, M., Gill, J. et al. Gut metagenomes reveal interactions between dietary restriction, ageing and the microbiome in genetically diverse mice. Nat Microbiol 10, 1240–1257 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41564-025-01963-3>

Las citocinas de tipo 2 actúan sobre las neuronas sensoriales entéricas para regular la defensa del huésped impulsada por neuropéptidos

Los neuropéptidos derivados del sistema nervioso entérico (SNE) modulan la función de las células inmunitarias; sin embargo, nuestra comprensión de cómo las señales inflamatorias influyen directamente en las respuestas de las neuronas entéricas durante la infección es considerablemente escasa. **Rocky M. Barilla y colegas** caracterizaron un subconjunto de neuronas sensoriales entéricas primarias (PSN) que produce los neuropéptidos neuromedina U (NMU) y péptido β relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP β) y coexpresa receptores para las citocinas tipo 2 interleucina-4 (IL-4) e IL-13. Las citocinas tipo 2 amplificaron la expresión de NMU y CGRP β en PSN, *in vitro* e *in vivo*, que fue abrogada por la delección de *Il13ra1* específica de PSN. La delección de *Il13ra1* en PSN dañó la defensa del huésped al helminto gastrointestinal *Heligmosomoides polygyrus* y atenuó las respuestas inmunes musculares. La coadministración de NMU23 y CGRP β rescató los déficits de depuración de helmintos y restauró la inmunidad antihelmíntica, destacando la diafonía neuroinmune bidireccional esencial que regula la inflamación intestinal tipo 2.

Rocky M. Barilla et al. Type 2 cytokines act on enteric sensory neurons to regulate neuropeptide-driven host defense. Science, 22 May 2025. DOI: [10.1126/science.adn9850](https://doi.org/10.1126/science.adn9850)



Miscelánea Médica

Resolución de coágulos clínicamente relevantes mediante un chip de tromboinflamación

La tromboinflamación se produce en diversas enfermedades y provoca una oclusión microvascular potencialmente mortal, con la consiguiente insuficiencia orgánica. Cabe destacar que aún se desconoce cómo se resuelve la tromboinflamación microvascular debido a la pequeña escala de la microvasculatura y la larga duración (de semanas a meses) de este proceso. **Yongzhi Qiu, Jessica Lin, Audrey Wang, Zhou Fang, Yumiko Sakurai, Hyoann Choi, Evelyn K. Williams y colegas** presentan un modelo de tromboinflamación en un chip basado en hidrogel con capacidades de cultivo a largo plazo para modelar la tromboinflamación microvascular y monitorear la resolución del coágulo en escalas de tiempo clínica y fisiológicamente relevantes (hasta meses). Usando este sistema, mapearon las distintas fases temporales de la resolución del coágulo en la tromboinflamación microvascular. Usando hibridación *in situ* de fluorescencia de ARN multiplexada en combinación con este modelo de tromboinflamación en un chip, observaron que la inflamación cambia el equilibrio fibrinolítico del endotelio para favorecer la trombosis y señalan la elastasa de neutrófilos como un arma de doble filo que induce la resolución del coágulo pero también daño tisular. Luego investigaron los mecanismos de posibles agentes terapéuticos que previenen la trombosis microvascular o aceleran la resolución del coágulo. Específicamente, observaron que, en la tromboinflamación, (1) la administración temprana del activador del plasminógeno tisular dentro de las 3 h mejora directamente la función de la barrera endotelial; (2) la defibrotida profiláctica y la enoxaparina suprimen la tromboinflamación microvascular mediante mecanismos mediados por el endotelio; y (3) la combinación de enoxaparina con crizanlizumab reduce la oclusión microvascular y protege la función endotelial en la anemia de células falciformes. Estos datos introducen un nuevo paradigma en la investigación de los mecanismos subyacentes de la resolución del coágulo tromboinflamatorio y en el descubrimiento de fármacos para ello.

La asociación entre la trombosis y la inflamación, denominada tromboinflamación, es fundamental en la fisiopatología de una amplia gama de trastornos, como la sepsis, la preeclampsia, los traumatismos graves, las quemaduras graves y la anemia de células falciformes (ECF). La tromboinflamación es especialmente mortal cuando se desarrolla en la microcirculación, donde las trombosis difusas y la oclusión microvascular, que comprenden estructuras ricas en plaquetas y fibrina, o células sanguíneas agregadas, provocan isquemia y daño orgánico diana. Estudios recientes también han demostrado que, en la ECF, la drepanocitosis y la hemólisis subsiguiente provocan tromboinflamación crónica que contribuye a episodios vasooclusivos (EVO) en la microvasculatura y al consiguiente daño orgánico.

Si bien nuestro conocimiento sobre la tromboinflamación ha mejorado en las últimas décadas, la resolución de la oclusión microvascular y la trombosis en la tromboinflamación sigue siendo poco conocida. Los principales obstáculos incluyen el pequeño tamaño de la microvasculatura, inferior a 100 μm , y sus localizaciones difusas dentro del tejido. Las herramientas diagnósticas en la práctica clínica, como la ecografía, la resonancia magnética y la tomografía computarizada, alcanzan una resolución submilimétrica que no facilita la monitorización de la trombosis microvascular. Si bien la microscopía intravital tiene una resolución a nivel de célula única, su profundidad de penetración en la imagen es inferior a 1 mm y, por lo tanto, es principalmente aplicable únicamente a la microvasculatura superficial en modelos animales. Además, es un desafío para los modelos animales con microscopía intravital estudiar los cambios dinámicos de los componentes del trombo microvascular durante la resolución debido a las largas escalas de tiempo, que van de semanas a meses. Los ensayos *in vitro* existentes involucran grandes coágulos formados *in vitro* y caracterizan los cambios en las propiedades del coágulo a granel para evaluar la lisis del coágulo. Por ejemplo, el ensayo de halo analiza los cambios en la absorbancia de la luz de un coágulo en resolución, la tromboelastometría rotacional evalúa los cambios en la viscoelasticidad del coágulo y el modelo de asa de Chandler mide la concentración de fragmentos de fibrina lisados. Estos métodos simplifican demasiado las condiciones *in vivo* y evalúan solo los coágulos formados en condiciones estáticas, no fisiológicas. Es importante destacar que estos modelos *in vitro* no incluyen células endoteliales vivas (CE) para evaluar la interacción entre los microtrombos y el endotelio en condiciones proinflamatorias, que son factores críticos en la fisiopatología de la tromboinflamación. Además, los plazos de los ensayos de lisis de coágulos existentes son relativamente breves y no reflejan los días o semanas que

los coágulos suelen requerir para resolverse *in vivo*. Por lo tanto, persiste la necesidad apremiante de modelos alternativos que integren tanto las células endoteliales (CE) como el flujo sanguíneo para representar mejor los procesos *in vivo* de resolución de coágulos.

Durante la última década, varios grupos de investigación han desarrollado modelos de microvasculatura en chip, en los que se cultivan células endoteliales (CE) humanas en dispositivos microfluídicos en un entorno de microcirculación fisiológica, lo que permite la formación de estructuras tubulares perfundibles. La perfusión exitosa de muestras de sangre humana de individuos de control sanos o pacientes en microvasculatura en chip humana elimina las diferencias específicas de especie encontradas en los modelos animales, como el fenotipo endotelial, el recuento plaquetario y la cantidad y función de los subtipos leucocitarios. Sin embargo, los sistemas de microvasculatura en chip existentes para el estudio de la trombólisis no permiten el cultivo a largo plazo en condiciones de flujo fisiológico para estudiar la resolución del coágulo, especialmente en el contexto de la tromboinflamación microvascular. Para ello, los autores han desarrollado recientemente un modelo de microvasculatura en chip basado en hidrogel que permite semanas de cultivo, incluso después de trombosis y oclusión. Esta capacidad de cultivo a largo plazo permite el monitoreo de los cambios dinámicos en la trombosis microvascular, la oclusión y la función de la barrera endotelial *in situ* después de la trombosis.

Qiu, Y., Lin, J., Wang, A. et al. *Clinically relevant clot resolution via a thromboinflammation-on-a-chip*. *Nature* 641, 1298–1308 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08804-7>

Papel mitocondrial en la cicatrización tisular

Un componente clave del ciclo del ácido tricloroacético (ATC), una serie de reacciones que ocurren en los orgánulos generadores de energía llamados mitocondrias, puede determinar el destino de las células madre intestinales.

En el siglo XX, las mitocondrias eran conocidas principalmente por su función en la generación de moléculas de ATP transportadoras de energía mediante la descomposición de proteínas, grasas y carbohidratos. También se sabía que generaban moléculas de metabolitos que impulsaban las vías de biosíntesis necesarias para la formación de macromoléculas y el crecimiento celular. Sin embargo, en el siglo XXI, se ha observado una creciente apreciación de las mitocondrias como reguladores activos de la función y el destino celular. En un artículo publicado en *Nature*, **Chaves-Perez et al.** presentan evidencia *in vivo* de que la modulación de los niveles celulares de α -cetoglutarato (α -KG), un metabolito mitocondrial que participa en un paso clave del ciclo del ácido tricarbóxico (ATC), puede dirigir las células madre intestinales a la diferenciación en linajes celulares especializados en la absorción o la secreción.

Los autores descubrieron que la expresión de la enzima del ciclo del ATC, la 2-oxoglutarato deshidrogenasa (OGDH), que cataliza la conversión de α -KG en succinil-coenzima A, aumenta en las células absortivas para satisfacer sus necesidades energéticas y biosintéticas. Por el contrario, la expresión reducida de OGDH en las células progenitoras secretoras conduce a una acumulación de α -KG que impulsa la diferenciación de las células secretoras. Curiosamente, en un modelo murino de colitis (inflamación del colon) en el que la maduración de las células secretoras está alterada, la inhibición de la OGDH o la suplementación con α -KG en los ratones restablecieron la función secretora y mejoraron la reparación tisular, lo que indica un posible enfoque terapéutico.

Las células madre intestinales se dividen continuamente para dar lugar a todos los tipos celulares necesarios para mantener la función intestinal. A medida que su progenie comienza a diferenciarse, se toma una decisión crucial: algunas células se dirigen hacia un linaje absortivo, convirtiéndose en enterocitos que absorben nutrientes eficientemente. Otras siguen una vía secretora, diferenciándose en células especializadas como las células caliciformes productoras de moco, las células enteroendocrinas secretoras de hormonas, las células de Paneth antimicrobianas y las células en penacho

inmunomoduladoras. Este equilibrio entre las identidades absorbiva y secretora está estrechamente regulado por señales del microambiente, pero puede verse alterado en enfermedades como la colitis.

Históricamente, se ha atribuido a un complejo conjunto de redes transcripcionales la orquestación de las decisiones sobre el destino de las células madre, mientras que el metabolismo se limitaba a satisfacer las demandas energéticas y biosintéticas asociadas. Sin embargo, estudios de las últimas dos décadas han demostrado que los cambios en el metabolismo pueden determinar el destino de diferentes células madre, incluidas las células madre intestinales. α -KG se ha vinculado con la determinación del destino y la función de las células madre, aunque con evidencia *in vivo* limitada. Además, no se ha estudiado en profundidad si los cambios en los metabolitos pueden determinar la regeneración tisular.

Chaves-Perez et al. descubrieron que la expresión de las enzimas del ciclo del ácido tricloroacético (ATC) variaba entre los linajes celulares intestinales de humanos y ratones. Específicamente, las células absorbivas mostraron una expresión elevada de OGDH, mientras que las células secretoras mantuvieron niveles reducidos de OGDH. Los autores también utilizaron modelos celulares llamados organoides para modelar el intestino del ratón. En los organoides enriquecidos con células madre intestinales y progenitores absorbivos, se observó una mayor abundancia y actividad mitocondrial que en los organoides enriquecidos con progenitores secretores.

Mediante una combinación de enfoques genéticos y farmacológicos, los autores demostraron que la expresión diferencial de OGDH determina el destino de las células madre intestinales al adaptarse a los distintos requerimientos metabólicos de cada linaje y transmitir señales al núcleo. En células absorbivas, una alta expresión de OGDH satisfizo importantes demandas bioenergéticas y biosintéticas, mientras que la disminución experimental de la expresión de OGDH en estas células alteró la respiración mitocondrial, restringió la proliferación y desencadenó la muerte celular.

Por el contrario, en las células secretoras, que mantienen niveles inherentemente bajos de OGDH y, en consecuencia, acumulan mayores cantidades de α -KG, ni la disminución de OGDH ni la suplementación con una versión permeable de α -KG afectaron su proliferación ni su viabilidad. En cambio, estas intervenciones en organoides enriquecidos con células madre intestinales desviaron su diferenciación hacia el linaje secretor.

Además, el estudio reveló que el factor de transcripción HNF4 (factor nuclear hepatocítico 4), un regulador clave de la especificación del linaje de los enterocitos, promueve la expresión de OGDH, un hallazgo que revela una estrecha interrelación entre los factores de transcripción que especifican el linaje y el metabolismo celular.

Una pregunta clave es cómo un metabolito particular puede actuar como señal para controlar la biología independientemente de su función metabólica. Un paso lógico es examinar las enzimas que dependen de α -KG como sustrato, como las dioxigenasas que catalizan la eliminación de grupos metilo del ADN y de las proteínas histonas alrededor de las cuales se enrolla el ADN. Los autores se centraron en un grupo de enzimas llamadas metilcitosa dioxigenasas de translocación diez-once (TET), que catalizan la desmetilación del ADN mediante la conversión de 5-metilcitosa (5mC) en 5-hidroximetilcitosa (5hmC). Aunque los niveles de proteína TET fueron similares en los progenitores absorbivos y secretores, se observaron niveles más altos de 5hmC en los progenitores secretores con niveles elevados de α -KG.

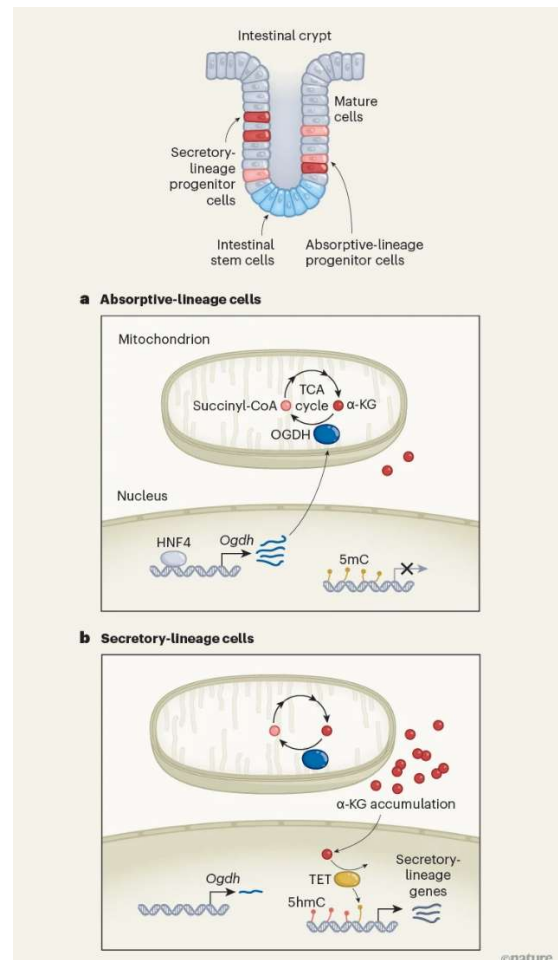
Una forma de alterar la actividad de la dioxigenasa dependiente de α -KG es modificar la proporción de α -KG con respecto a l-2-hidroxiglutarato (l-2-HG), ya que el l-2-HG es un inhibidor competitivo de las dioxigenasas dependientes de α -KG. Los autores observaron que los organoides secretores también mostraron una mayor proporción de α -KG con respecto a l-2-HG, lo que favorece la actividad de la dioxigenasa. Por el contrario, la exposición a l-2-HG para inhibir las dioxigenasas redujo los niveles de 5hmC y suprimió la expresión de genes marcadores secretores.

Estos resultados sugieren que la α -KG contribuye al compromiso del destino secretor mediante la activación de la dioxigenasa. De cara al futuro, una pregunta crucial que abordar es por qué la α -KG promueve las progenitoras secretoras mediante la activación de las enzimas TET en lugar de a través de otros miembros de la familia de dioxigenasas dependientes de α -KG. Estudios futuros podrían determinar cómo la regulación de las enzimas TET mediada por α -KG afecta únicamente a regiones genómicas específicas para determinar el destino celular.

Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas significativas para la enfermedad inflamatoria intestinal, que se caracteriza por una regeneración deficiente de la capa epitelial que recubre el intestino, lo que resulta en inflamación crónica. En modelos de colitis murina caracterizados por una diferenciación de células secretoras comprometida, la depleción genética de OGDH o la suplementación con α -KG fueron suficientes para restaurar la diferenciación y promover la cicatrización tisular. Esto resalta el potencial terapéutico de las intervenciones metabólicas en la enfermedad inflamatoria intestinal y otros trastornos caracterizados por una diferenciación o regeneración deficientes.

A primera vista, la inhibición de la OGDH podría parecer perjudicial, ya que la mayoría de las células requieren su actividad para llevar a cabo el metabolismo del ciclo del ácido tricarboxílico (ATC). Sin embargo, las estrategias que podrían limitar la exposición a los inhibidores de la OGDH —de modo que la OGDH se bloquee parcialmente específicamente en el intestino, por ejemplo— podrían mitigar los efectos sistémicos nocivos. Un precedente de este concepto proviene de la observación de que el fármaco antidiabético metformina se acumula en niveles elevados en el intestino delgado. Las personas que toman una formulación de metformina de liberación retardada que actúa en el intestino delgado logran reducciones de glucosa en sangre comparables a las observadas con el uso de metformina de liberación prolongada, pero con niveles significativamente más bajos del fármaco en el torrente sanguíneo.

En general, los hallazgos de Chaves-Pérez y sus colegas refuerzan un concepto emergente en biología. El trabajo sugiere que los metabolitos no solo contribuyen a la bioenergética y la biosíntesis celular, sino que también determinan activamente el destino celular *in vivo*, en este caso, para promover la regeneración del tejido dañado.



Ram P. Chakrabarty y Navdeep S. Chandel. *Nature*, 11 June 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01583-1>.

Chakrabarty, R. P. y Chandel, N. S. *Cell Stem Cell* 28, 394–408 (2021).

Chaves-Perez, A. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09097-6> (2025).

Evolución global de la enfermedad inflamatoria intestinal en las distintas etapas epidemiológicas

Durante el siglo XX, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se consideraba una enfermedad propia de las primeras regiones industrializadas de América del Norte, Europa y Oceanía. A principios del siglo XXI, la incidencia de la EII aumentó en las regiones de reciente industrialización y emergentes de África, Asia y América Latina, mientras que la prevalencia en las primeras regiones industrializadas continuó creciendo de forma constante. Los cambios en la incidencia y la prevalencia indican la evolución de la EII en cuatro etapas epidemiológicas: etapa 1 (emergencia), caracterizada por una baja incidencia y prevalencia; etapa 2 (aceleración de la incidencia), marcada por un rápido aumento de la incidencia y una baja prevalencia; y etapa 3 (prevalencia compuesta), donde la incidencia se desacelera, se estabiliza o disminuye, mientras que la prevalencia aumenta de forma constante. Se ha propuesto una cuarta etapa (equilibrio de prevalencia), en la que la pendiente de la prevalencia se estabiliza debido a los cambios demográficos en una población con EII en proceso de envejecimiento, pero esto aún no se ha demostrado. Hasta la fecha, estas etapas se han mantenido teóricas, sin indicadores numéricos específicos para definir los puntos de transición. Utilizando datos del mundo real de 522 estudios poblacionales que abarcan 82 regiones globales y abarcan más de un siglo (1920-2024), **Lindsay Hrcacs, Joseph W. Windsor, Julia Gorospe, Michael Cummings, Stephanie Coward, Michael J. Buie, Joshua Quan, Quinn Goddard, Léa Caplan, Ante Markovinović, Tyler Williamson y colegas** muestran transiciones espaciotemporales entre las etapas 1 a 3 y modelamos la progresión de la etapa 4. Comprender la evolución de la EII a través de las etapas epidemiológicas permite a los sistemas de salud anticipar mejor la futura carga mundial de EII.

La EII, que comprende la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), se reconoció por primera vez en el siglo XIX. A principios del siglo XX, la EII se consideraba una enfermedad rara entre los descendientes de los europeos que colonizaron América del Norte y Oceanía (en adelante, las primeras regiones industrializadas). La cambiante epidemiología de la EII se caracteriza en términos de incidencia (nuevos diagnósticos notificados por cada 100 000 personas-año) y prevalencia (total de personas afectadas por cada 100 000 personas en un momento dado). Tras la Segunda Guerra Mundial, la incidencia de la EII en las primeras regiones industrializadas aumentó rápidamente. Aunque las razones de este aumento siguen sin comprenderse del todo, la evidencia sugiere que factores ambientales asociados con la occidentalización de la sociedad —por ejemplo, el aumento del tabaquismo, la dieta occidental y la mejora de la higiene— podrían haber contribuido sustancialmente al alterar la respuesta inmunitaria de las mucosas al microbioma intestinal en individuos genéticamente susceptibles.

Durante la segunda mitad del siglo XX, la EII se diagnosticó con poca frecuencia en regiones de África, Asia y Latinoamérica que, predominantemente, comenzaron su industrialización después de la Segunda Guerra Mundial y en zonas en desarrollo de bajos ingresos. Para el siglo XXI, la incidencia se estabilizó en muchas de las primeras regiones industrializadas, excepto en niños, en quienes continúa aumentando, mientras que la prevalencia de la EII continuó aumentando de forma constante en todos los grupos de edad. Aunque los casos de EII en regiones emergentes siguen siendo esporádicos, desde el año 2000, las regiones de reciente industrialización han reportado un marcado aumento en la incidencia de CU, seguida de EC. Hoy en día, la EII afecta a millones de personas en todo el mundo.

La globalización de la EII ha invalidado la idea histórica de que la EII es específica del mundo occidental. Los autores proponen la teoría de que la EII evoluciona temporal y espacialmente en cuatro etapas epidemiológicas distintas. La etapa 1 (emergencia) se caracteriza por una baja incidencia y prevalencia; la etapa 2 (aceleración de la incidencia) implica un rápido aumento de la incidencia interanual, mientras que la prevalencia se mantiene baja; la etapa 3 (prevalencia creciente) se caracteriza por la desaceleración, estabilización o disminución de la incidencia, con una prevalencia que continúa acumulándose debido a décadas de aumento de la incidencia que supera la mortalidad; y la etapa 4 (equilibrio de la prevalencia) ocurre cuando la prevalencia se estabiliza debido a que la mortalidad se aproxima a la incidencia a medida que la población con EII envejece. Al definir claramente estos estratos epidemiológicos con puntos de referencia específicos para la transición

entre etapas, las regiones pueden preparar mejor sus sistemas de atención de salud para gestionar la carga específica de la etapa de la EII.

La CU se reconoció por primera vez en el siglo XIX, mientras que el artículo seminal de Crohn, Ginzburg y Oppenheimer de 1932 sobre la ileítis regional (posteriormente, EC) consolidó la EC como una afección distinta. En consecuencia, los datos sobre la incidencia de la EII durante las primeras décadas del siglo XX son escasos y los datos de prevalencia son inexistentes. Hoy, con más de un siglo de datos epidemiológicos, podemos analizar las distribuciones por región y década. Se calculan rangos de coalescencia (RC) para la incidencia (RC-I) y la prevalencia (RC-P), definidos por los percentiles 25-75 dentro de estos estratos. Para la década de 1940, el diagnóstico de la EII se estableció en las primeras regiones industrializadas. Por ejemplo, en la década de 1940, el CR-I para EC y CU en Estados Unidos fue de 1.15-2.30 y de 1.02-2.41, respectivamente, mientras que en la década de 1950, Europa mostró una incidencia creciente de EII, con un diagnóstico más frecuente de CU que de EC, como en Suecia, con un CR-I de 1.88-7.50 para CU y de 0.97-2.18 para EC.

Posteriormente, las primeras regiones industrializadas de Norteamérica, Europa y Oceanía experimentaron un rápido aumento de la incidencia, que se estabilizó en muchas regiones a principios del siglo XXI. Datos longitudinales de Cardiff, Gales (1931-2008) demostraron un aumento constante en la incidencia de EC, con tasas que prácticamente se duplicaron cada década, de 1.17 (1946-1955) a 7.09 (1976-1985), antes de estabilizarse en 5.88 (1986-1995) y 6.64 (1996-2005).

La mayor incidencia de EII, en particular de CU, se ha registrado en Escandinavia. En Dinamarca, la incidencia aumentó de forma constante desde la década de 1970 (CR-I: 2.05-3.55 para EC; 6.50-9.12 para CU) hasta la década de 1990 (CR-I: 7.30-10.68 para EC; 13.18-20.99 para CU) y hasta la década de 2010 (CR-I: 12.62-15.84 para EC; 22.21-30.64 para CU). La incidencia de CU más alta jamás reportada fue de 73.7 en las Islas Feroe en 2011. Solo un pequeño número de regiones industrializadas tempranas reportan una incidencia basada en la población superior a 40 por 100 000 para CU o EC por separado. Por lo tanto, 40 por 100 000 sirve como umbral máximo para la incidencia de EC o CU. Las regiones con datos metodológicamente fiables que superen este umbral deberían priorizarse para realizar estudios adicionales que identifiquen los determinantes ambientales de la EII.

Tras décadas de aumento de la incidencia en las primeras regiones industrializadas, la prevalencia de la EII ha aumentado de forma constante. En el condado de Olmsted, la prevalencia de la EII aumentó del 0.12% en 1965 al 0.35% en 1991, al 0.56% en 2011 y al 0.63% en 2019. Un estudio independiente realizado en EE. UU. estimó la prevalencia nacional en un 0.72% en 2018. En Lothian, Escocia, la prevalencia de la EII aumentó del 0.57% al 0.78% entre 2008 y 2018, y las previsiones de Canadá y Escocia indican que el 1% de la población vivirá con EII para 2030.

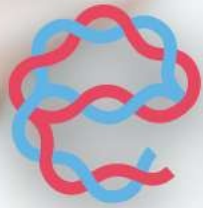
Durante el siglo XX, los datos epidemiológicos de las regiones de reciente industrialización y emergentes de África, Asia y Latinoamérica eran escasos, y los datos disponibles indicaban una incidencia y prevalencia mucho menores que las de las regiones de industrialización temprana. A principios del siglo XXI, los datos epidemiológicos comenzaron a indicar que las regiones de reciente industrialización estaban entrando en una etapa de rápido aumento de la incidencia. Este aumento en la incidencia notificada puede atribuirse tanto a una mejor identificación de casos mediante capacidades diagnósticas avanzadas como a un aumento real de la incidencia impulsado por determinantes ambientales.

Japón proporciona algunos de los datos más antiguos de una región recientemente industrializada, que abarcan desde 1955 hasta 2000. La incidencia de EII en Japón antes de la década de 1970 era inferior a 0.25, aumentando a más de 0.4 para 1980. Para el año 2000, la incidencia se había multiplicado por diez, alcanzando 4.77 y 1.27 para CU y EC, respectivamente. Corea del Sur mostró patrones similares, con una baja incidencia en la década de 1980 (CR-I: 0-0.03 para EC; 0.21-0.33 para CU) que aumentó de forma constante hasta la década de 2010 (CR-I: 2.20-3.20 para EC; 4.11-6.27 para CU). Las regiones con un desarrollo económico más lento experimentaron un inicio tardío de un rápido aumento de la incidencia, como se observó en China y Malasia, donde la incidencia aumentó sustancialmente después del año 2000.

Brasil muestra un claro caso de aumento de la incidencia en América Latina, comenzando con tasas bajas en la década de 1980 (CR-I: 0.08-0.40 para EC; 0-0.46 para CU), y aumentando en la década de 2000 (CR-I: 0.34-0.98 para EC; 0.53-1.04 para CU) y en la década de 2010 (CR-I: 1.21-3.22 para EC; 2.42-5.66 para CU). La heterogeneidad dentro de Brasil destaca una mayor incidencia de EII en las zonas más urbanizadas y desarrolladas. Por ejemplo, la prevalencia en São Paulo, la ciudad más densamente poblada y económicamente avanzada (182.81 en 2020), fue tres veces mayor que la de Piauí (59.94 en 2020).

La prevalencia más alta de EII en regiones de reciente industrialización se observó en áreas donde la incidencia aumentó antes. En Japón, la prevalencia aumentó del 0.067% en 2000 al 0.165% en 2016. Brasil mostró una tendencia similar, con un aumento de la prevalencia del 0.014% en 2000 al 0.1% en 2020. Por el contrario, las regiones donde la incidencia aumentó después del año 2000 presentan una prevalencia mucho menor. Por ejemplo, en Colombia, la prevalencia alcanzó el 0.067% en 2017, igualando el nivel de Japón en 2000. De manera similar, China, Malasia y Taiwán tuvieron una prevalencia de EII por debajo del 0.03% en el año más reciente del que se tienen datos (China, 2016; Malasia, 2018; Taiwán, 2023).

Hracs, L., Windsor, J.W., Gorospe, J. et al. Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages. Nature 642, 458–466 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08940-0>



euroespes
health



Aging

¿Qué acelera el envejecimiento cerebral?

La exposición a la contaminación atmosférica y vivir en un país con alta desigualdad socioeconómica se relacionan con una mayor brecha entre la edad cerebral y la edad cronológica.

Un "reloj cerebral" de reciente creación puede determinar si el cerebro de una persona está envejeciendo más rápido de lo que sugiere su edad cronológica. El reloj indica que el cerebro envejece más rápido en las mujeres, los países con mayor desigualdad y los países latinoamericanos.

"El envejecimiento cerebral no se trata solo de años. Se trata de dónde vives, qué haces, tu nivel socioeconómico y el nivel de contaminación de tu entorno", afirma Agustín Ibáñez, autor principal del estudio y neurocientífico de la Universidad Adolfo Ibáñez de Santiago. "Cualquier país que quiera invertir en la salud cerebral de sus habitantes debe abordar las desigualdades estructurales".

El trabajo es "realmente impresionante", afirma el neurocientífico Vladimir Hachinski, de la Universidad Western en Londres, Canadá, quien no participó en el estudio. Los investigadores analizaron el envejecimiento cerebral mediante la evaluación de una forma compleja de conectividad funcional, una medida del grado de interacción entre las regiones cerebrales. La conectividad funcional generalmente disminuye con la edad.

Los autores se basaron en datos de 15 países: 7 (México, Cuba, Colombia, Perú, Brasil, Chile y Argentina) pertenecientes a América Latina o el Caribe, y 8 (China, Japón, Estados Unidos, Italia, Grecia, Turquía, Reino Unido e Irlanda) pertenecientes a otras regiones. De los 5306 participantes, algunos estaban sanos, otros padecían Alzheimer u otra forma de demencia, y otros presentaban deterioro cognitivo leve, un precursor de la demencia.

Los investigadores midieron la actividad cerebral en reposo de los participantes (cuando no realizaban ninguna actividad en particular) mediante resonancia magnética funcional (fMRI) o electroencefalografía (EEG). La primera técnica mide el flujo sanguíneo cerebral y la segunda la actividad de las ondas cerebrales. Los autores calcularon la conectividad funcional del cerebro de cada persona e introdujeron esos datos en dos modelos de aprendizaje profundo entrenados para predecir la edad cerebral: uno para datos de fMRI y otro para datos de EEG. Posteriormente, pudieron calcular la "brecha de edad cerebral" de cada persona: la diferencia entre su edad cronológica y su edad cerebral estimada a partir de la conectividad funcional. Tener una brecha de edad cerebral de diez años, por ejemplo, significaría que su conectividad cerebral es aproximadamente la misma que la de alguien diez años mayor.

Los modelos mostraron que las personas con Alzheimer u otro tipo de demencia presentaban mayores brechas de edad cerebral que las personas con deterioro cognitivo leve o los controles sanos. Los participantes de América Latina y el Caribe presentaron, en promedio, mayores brechas de edad cerebral que los de otras regiones. América Latina es una de las regiones con mayor desigualdad del mundo, afirma Ibáñez, y cree que esta es la razón por la que los cerebros de las personas de esa región envejecieron más rápido. La desigualdad socioeconómica estructural, la exposición a la contaminación atmosférica y las disparidades en salud se relacionaron con mayores brechas en la edad cerebral, especialmente en personas de América Latina. Además, las mujeres que viven en países con alta desigualdad de género, en particular las de América Latina y el Caribe, tendían a presentar mayores brechas en la edad cerebral que los hombres de esos países.

Cuantificar el envejecimiento cerebral en una muestra tan diversa geográficamente es un logro extraordinario, afirma Hachinski. Considera sólida la conclusión de que las brechas en la edad cerebral varían, pero advierte que la conectividad funcional es solo una forma de medir la salud cerebral, y que alguien podría tener mucha conectividad cerebral mientras padece, por ejemplo, una mala salud mental debido a afecciones como la depresión o la ansiedad. La neurociencia "no es buena para medir gestalts", afirma.

Una posible fuente de inconsistencia en los datos es la variedad de máquinas de resonancia magnética funcional y electroencefalogramas (IRMf) —distribuidas en 15 países— que proporcionaron los escáneres cerebrales. Por ejemplo, los países con ingresos más bajos podrían

haber contado con equipos más antiguos que generaban datos de menor calidad que los de los países con ingresos más altos. Sin embargo, Ibáñez no encontró asociación entre una menor calidad de los datos y una mayor brecha de edad cerebral ni una mayor desigualdad estructural.

Ahora, el equipo de Ibáñez investiga si las brechas de edad cerebral están relacionadas con el ingreso nacional. Para ello, compara las brechas de edad cerebral en grupos de países asiáticos y Estados Unidos, y añade datos de relojes epigenéticos que miden la edad biológica mediante el examen de las modificaciones químicas del ADN. Ibáñez espera que, con el tiempo, los datos contribuyan a enfoques de medicina personalizada basados en la diversidad biológica total de los cerebros de las personas en todo el mundo.



Julian Nowogrodzki. *Nature*, 633, 20 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02770-2>

Moguilner, S. et al. *Medicina natural*. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03209-x> (2024).

Enfermedad sanguínea relacionada con la edad contrarrestada con metformina

Con la edad, las células del cuerpo acumulan mutaciones continuamente de forma predecible, como un reloj. Aunque la mayoría de las mutaciones tienen un impacto insignificante, algunas pueden conferir un beneficio a la célula, mejorando su supervivencia o su capacidad para producir células hijas. En las células madre sanguíneas, esto conduce a un estado denominado hematopoyesis clonal (HC), en el que los linajes celulares (clones) que han adquirido las adaptaciones más ventajosas dominan la producción de células sanguíneas. El estado de HC se correlaciona con un mayor riesgo de cánceres de sangre, enfermedades cardiovasculares, mortalidad general y otros efectos relacionados con el envejecimiento y la inflamación. La HC sigue siendo poco estudiada, sin opciones de tratamiento ni enfoques para modular los clones y su impacto en todo el organismo. En publicaciones de *Nature* y *Nature Communications*, **Gozdecka et al.**, **Hosseini et al.** y **Young et al.** revelan una dependencia metabólica específica en el contexto del tipo más común de variante

genética en la HC y descubren una aplicación prometedora para la metformina, un fármaco antidiabético ampliamente utilizado.

Con los avances en la secuenciación genómica, se ha hecho evidente que decenas de clones persisten en la sangre en paralelo, y que la edad en sí misma confiere una ventaja considerable a los clones variantes, lo que significa que la HC se presenta en todos con el tiempo. En general, las mutaciones de la HC alteran la producción de células sanguíneas, lo que provoca un aumento en el número (expansión) de ciertos tipos celulares. En algunos casos, las células experimentan transformaciones que dan lugar a un cáncer de la sangre llamado leucemia. Las células hijas variantes se mantienen similares a las células sanas, por lo que pasan desapercibidas para el sistema inmunitario y la mayoría de las pruebas de diagnóstico clínico.

Los genes mutados con mayor frecuencia en la HC codifican proteínas que controlan la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos. Un ejemplo de este mecanismo es la adición de grupos metilo al ADN, que suele reprimir la transcripción génica. Las mutaciones más prevalentes en la HC se encuentran en el gen que codifica un regulador clave de la metilación del ADN, la DNMT3A. Esta enzima es esencial para la diferenciación normal de las células sanguíneas, lo que explica la incidencia de mutaciones en la HC y la leucemia mieloide aguda. Sin embargo, los cambios intrínsecos y extrínsecos en las células portadoras de mutaciones en la DNMT3A que conducen a la HC siguen siendo poco conocidos.

Los vínculos entre las mutaciones genéticas y los parámetros fisiológicos pueden identificarse utilizando la información almacenada en biobancos, que catalogan una amplia gama de datos genéticos y de salud de miles de voluntarios de diferentes edades y ascendencias. Al examinar más de 400 000 muestras del Biobanco del Reino Unido, Gozdecka et al. observaron que las personas que tomaban metformina presentaban tasas más bajas de HC asociada a la DNMT3A en comparación con quienes no tomaban el fármaco.

Mediante un cribado genómico completo en un modelo murino de CH asociada a DNMT3A, los autores descubrieron que, en comparación con células no mutantes, las células con mutaciones en Dnmt3a (el equivalente murino de DNMT3A) exhibían una mayor capacidad respiratoria en los orgánulos mitocondriales. Estas células dependían de reguladores del metabolismo y de la fosforilación oxidativa, el proceso respiratorio mediante el cual se producen las moléculas de ATP que transportan energía. La fosforilación oxidativa depende de la actividad de la cadena de transporte de electrones, que consiste en una serie de complejos proteicos y moléculas que atraviesan la membrana mitocondrial interna.

Gozdecka y sus colegas descubrieron que el metabolismo de las células mutantes en DNMT3A se alteraba solo en condiciones de estrés, como la inflamación. Esto concuerda con observaciones previas de que el estado CH puede permanecer relativamente benigno durante décadas en ausencia de eventos secundarios. ¿Puede DNMT3A regular directamente la expresión de genes relacionados con el metabolismo? Los investigadores demostraron que la actividad reducida de DNMT3A condujo a la reducción específica de la metilación del ADN y a la expresión elevada de genes relacionados con el metabolismo bajo estrés. En cultivos celulares humanos y de ratón, dirigir el metabolismo y la fosforilación oxidativa con compuestos, incluida la metformina, que inhiben la membrana mitocondrial y el complejo I (el primer complejo enzimático de la cadena de transporte de electrones) disminuyó la expansión de clones mutantes, pero no afectó a las células sanas. La metformina influye en varios procesos celulares, lo que plantea la pregunta de si la supresión observada de CH se produce a través de la inhibición en el objetivo de la actividad del complejo I mitocondrial. Esta pregunta es abordada parcialmente por Hosseini et al., quienes revelan el papel clave de los elementos de la cadena de transporte de electrones en la expansión celular durante la HC asociada a DNMT3A. Además, los autores demostraron que la expresión artificial de un análogo del complejo I en levaduras resistentes a la metformina anuló la acción del fármaco, lo que indica que la metformina efectivamente funciona bloqueando el complejo I.

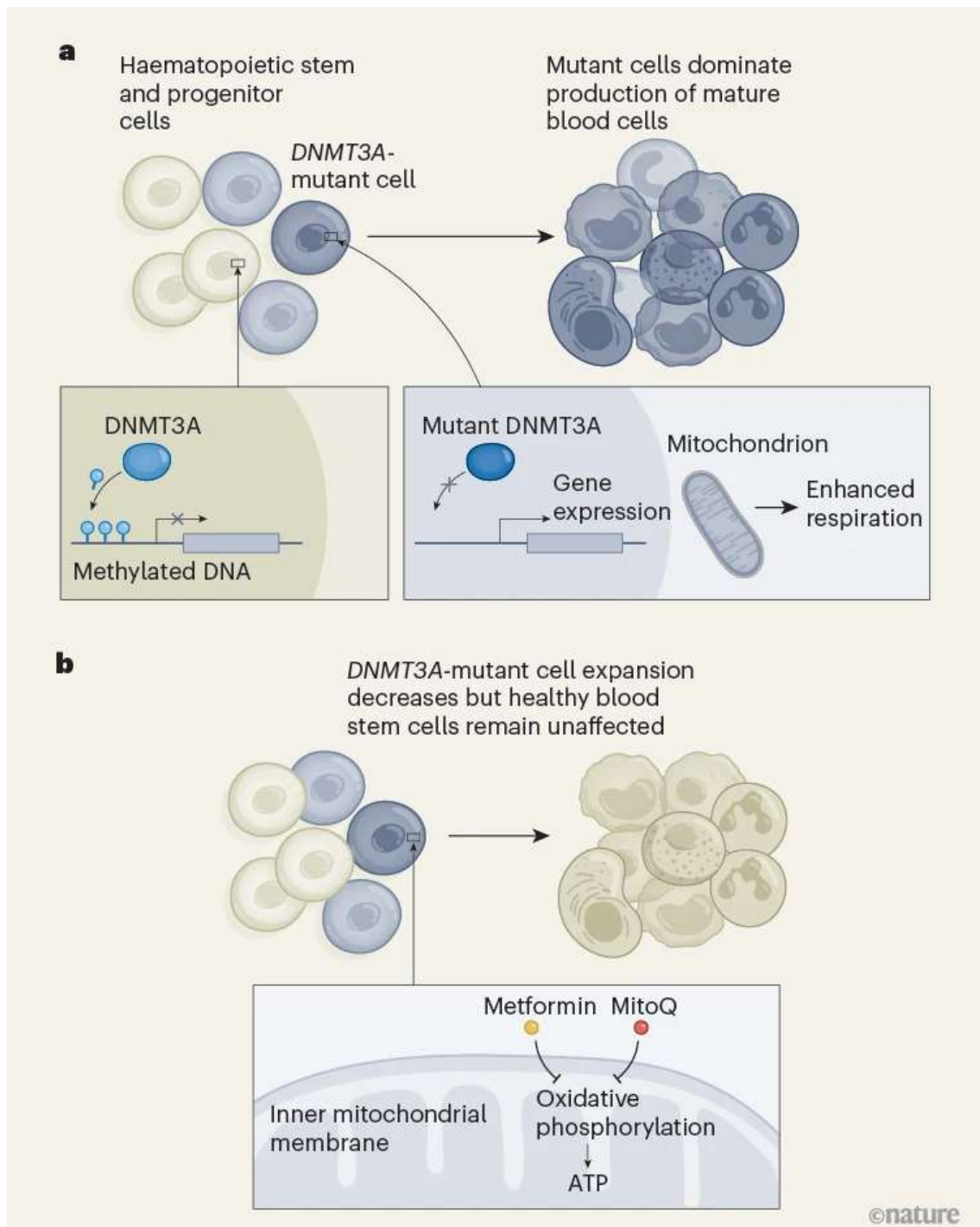
¿Cuál es el origen de los cambios metabólicos observados? Las alteraciones en las células madre hematopoyéticas (CMH) y las células progenitoras, que mantienen la producción de todas las células sanguíneas a lo largo de la vida, se observan a menudo en células maduras. La transcriptómica unicelular, un análisis de las transcripciones de ARN expresadas en células individuales, reveló que los genes implicados en la fosforilación oxidativa están sobreexpresados en las CMH mutantes en

Dnmt3a y que el tratamiento con metformina disminuyó su expresión. Además, el análisis de las células progenitoras reveló una pérdida de metilación del ADN en los genes de la respiración mitocondrial. Hosseini y sus colegas validaron este hallazgo mediante análisis de moléculas de metabolitos presentes en las células, lo que proporcionó una relación directa entre la reducción específica de la metilación del ADN y el aumento de la actividad metabólica de las células sanguíneas.

Ninguno de los estudios tuvo en cuenta el aspecto del envejecimiento del CH, que fue abordado parcialmente por Young et al. Los autores utilizaron ratones para modelar un microambiente de médula ósea de mediana edad y descubrieron que la expansión de células con mutación Dnmt3a dependía del aumento de la actividad metabólica. Demostraron que las células CH asociadas a Dnmt3a presentaban una mayor capacidad respiratoria, lo cual también se observó en otro subtipo común de CH con mutaciones en el gen Tet2. Young y sus colegas demostraron una pérdida de la metilación del ADN en genes que codifican proteínas para el metabolismo del transporte de electrones, la síntesis de ácidos nucleicos mitocondriales y la actividad respiratoria, lo que resultó en un enriquecimiento de las firmas génicas de fosforilación oxidativa en el CH asociado a Dnmt3a. El tratamiento con un compuesto antioxidante llamado MitoQ frenó la fosforilación oxidativa mitocondrial y redujo la aptitud de las células CH con mutación Dnmt3a en animales de mediana edad. La seguridad de MitoQ se ha demostrado en ensayos clínicos, por lo que su reutilización para el tratamiento de la CH constituye un posible enfoque terapéutico.

En conjunto, estos tres estudios demuestran que dirigirse a la fosforilación oxidativa y al metabolismo mitocondrial es una estrategia prometedora para el tratamiento de la CH asociada a DNMT3A, dada la disponibilidad de fármacos clínicamente aprobados, como la metformina, con excelentes perfiles de seguridad y mínimos efectos adversos. Sin embargo, solo con el desarrollo de estrategias de estratificación del riesgo para personas con CH, científicos y médicos podrán identificar a quienes podrían beneficiarse de una intervención terapéutica temprana. Además, se requieren estudios longitudinales a largo plazo para aclarar si la metformina o MitoQ pueden prevenir la transformación leucémica de los clones de CH.

Es crucial estudiar a fondo el efecto de la metformina o MitoQ sobre parámetros extrínsecos a la HC, como la inflamación, para determinar si estos fármacos pueden reducir la incidencia de complicaciones no cancerosas de la HC, como la enfermedad cardiovascular. Cabe destacar que las variantes asociadas a la HC en humanos y ratones incluyen actualmente un amplio grupo de más de 30 mutaciones, que pueden conferir propiedades opuestas a las células. Por lo tanto, es necesario comprender si las alteraciones metabólicas son exclusivas de la HC asociada a DNMT3A y si su modulación podría tener consecuencias no deseadas en otros tipos de HC.



Elmira Khabusheva & Margaret A. Goodell. *Nature* 642, 309–311 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01129-5>.

Jaiswal, S. et al. *N. Engl. J. Med.* 371, 2488–2498 (2014).

Genovese, G. et al. *N. Engl. J. Med.* 371, 2477–2487 (2014).

Hosseini, M. et al. *Nature* 642, 421–430 (2025).

Young, K. A. et al. *Nature Commun.* <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57238-2> (2025).

Gozdecka, M. et al. *Nature* 642, 431–441 (2025).

¿Es la taurina un biomarcador del envejecimiento?

Algunos estudios han indicado que las concentraciones de taurina disminuyen con la edad, y se ha sugerido que la suplementación mejora tanto la longevidad como la salud. **Fernández et al.** presentan resultados en ratones, primates no humanos y tres grandes cohortes humanas distintas, estudiadas longitudinalmente (es decir, con mediciones repetidas de los mismos individuos), que ofrecen un panorama más complejo. Los autores encontraron una gran variación interindividual en las concentraciones circulantes de taurina y un aumento de las concentraciones de taurina en la mayoría de las cohortes durante la vida adulta. Tampoco se observó una asociación clara entre las concentraciones de taurina y las medidas del estado de salud. Por lo tanto, es probable que los posibles efectos beneficiosos de la suplementación con taurina dependan de diversas variables y del contexto individual.

La taurina (ácido 2-aminoetano-sulfónico), un aminoácido condicionalmente esencial que participa en múltiples funciones biológicas importantes, se ha estudiado ampliamente como biomarcador y molécula terapéutica para diversas enfermedades. Dado que la edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de muchas de estas afecciones, el potencial de la taurina como biomarcador o modulador del envejecimiento también ha sido objeto de numerosas investigaciones. Diversos estudios han demostrado que las concentraciones circulantes de taurina disminuyen con la edad, incluyendo un informe reciente que demostró además que la suplementación con taurina mejora múltiples fenotipos relacionados con la edad y prolonga la esperanza de vida en organismos modelo. Este estudio ha reavivado el interés en la taurina como posible biomarcador, factor desencadenante y diana terapéutica para el envejecimiento. Sin embargo, la cuestión de cómo cambian las concentraciones circulantes de taurina con la edad sigue siendo objeto de debate, ya que otros estudios no han encontrado cambios ni aumentos en las concentraciones de taurina con la edad.

Varios aspectos del diseño del estudio pueden aumentar la variabilidad y contribuir a las discrepancias observadas en informes previos, incluyendo (i) la evaluación de los cambios en la taurina circulante en rangos de edad limitados, (ii) la dependencia de datos transversales y (iii) los datos agrupados (p. ej., cuando se combinan para el análisis datos de ambos sexos, rangos de edad divergentes o diversos estados de salud). Para examinar esto, María Emilia Fernández y colegas realizaron evaluaciones longitudinales y transversales de las concentraciones de taurina circulante en sujetos humanos sanos y dos modelos animales comúnmente utilizados (primates no humanos y ratones) de ambos sexos en un amplio rango de edad para evaluar los cambios en las concentraciones de taurina relacionados con la edad. Además, evaluaron cómo estas concentraciones se asocian con medidas funcionales del estado de salud (función motora gruesa y peso corporal) en diferentes etapas de la vida.

La concentración de taurina se midió en plasma recolectado longitudinalmente de sujetos humanos (de 26 a 100 años) del Estudio Longitudinal del Envejecimiento de Baltimore (BLSA), suero recolectado longitudinalmente de monos rhesus (de 3 a 32 años) y ratones C57BL/6J (de 9 a 27 meses) del Estudio del Envejecimiento Longitudinal en Ratones (SLAM). Las concentraciones de taurina mostraron un aumento específico según el sexo con la edad en todas las cohortes, excepto en los ratones macho, en quienes la taurina se mantuvo sin cambios. Estos análisis longitudinales también revelaron que la variabilidad interindividual contribuye más a las diferencias en las concentraciones de taurina que la edad. Se observaron cambios similares en las concentraciones de taurina relacionados con la edad en dos estudios transversales de poblaciones humanas geográficamente distintas. La relación entre la taurina y la fuerza muscular o el peso corporal fue inconsistente dentro y entre las cohortes.

En primer lugar, la taurina circulante no disminuye con la edad (las concentraciones aumentan o permanecen invariables) en individuos sanos de tres especies de mamíferos a lo largo de la vida adulta. En segundo lugar, la variabilidad interindividual de la taurina circulante es generalmente mayor que el cambio longitudinal a lo largo de la vida, lo que limita su utilidad como biomarcador del envejecimiento. En tercer lugar, las asociaciones entre las concentraciones de taurina circulante y las medidas funcionales del estado de salud dependen del contexto (es decir, la edad, la especie o la cohorte), lo que no respalda la idea de que una reducción de la taurina circulante promueva el fenotipo de envejecimiento. Con base en estos hallazgos, es improbable que las bajas concentraciones de taurina circulante sirvan como un buen biomarcador del envejecimiento.

*Maria Emilia Fernandez et al. Is taurine an aging biomarker? Science, 5 Jun 2025, Vol 388, Issue 6751.
DOI: 10.1126/science.adl2116*



Nutrición

Rol de la nutrición en la función tiroidea

La función tiroidea está estrechamente vinculada a la nutrición a través del eje dieta-intestino-tiroides. **Anna-Mariia Shulhai y colegas** estudian la influencia de los componentes nutricionales y los micronutrientes en el desarrollo y la función tiroidea, así como en la microbiota intestinal. Micronutrientes como el yodo, el selenio, el hierro, el zinc, el cobre, el magnesio, la vitamina A y la vitamina B₁₂ influyen en la síntesis y regulación de la hormona tiroidea a lo largo de la vida. Los cambios en la dieta pueden alterar la microbiota intestinal, provocando no solo disbiosis y deficiencia de micronutrientes, sino también cambios en la función tiroidea a través de la regulación inmunológica, la absorción de nutrientes y cambios epigenéticos. El desequilibrio nutricional puede provocar disfunción o trastornos tiroideos, como hipotiroidismo e hipertiroidismo, y posiblemente contribuir a enfermedades tiroideas autoinmunes y cáncer de tiroides, temas aún controvertidos. Comprender estas relaciones es fundamental para racionalizar una dieta equilibrada rica en micronutrientes esenciales para mantener la salud tiroidea y prevenir enfermedades tiroideas. Este resumen exhaustivo y sintético del conocimiento actual muestra la importancia de los micronutrientes y la microbiota intestinal para la función tiroidea y revela posibles lagunas que requieren mayor investigación.

Shulhai AM, Rotondo R, Petraroli M, Patianna V, Predieri B, Iughetti L, Esposito S, Street ME. The Role of Nutrition on Thyroid Function. Nutrients. 2024 Jul 31;16(15):2496. doi: 10.3390/nu16152496. PMID: 3925376; PMCID: PMC11314468.

Nutrición y adiposidad de la médula ósea en relación con la salud ósea

La remodelación ósea es un proceso que requiere un alto consumo energético. La energía proveniente de los nutrientes presentes en la dieta contribuye a la función de diferentes tipos celulares, como osteoblastos, osteocitos y osteoclastos en la médula ósea, que participan en la homeostasis ósea. Con el envejecimiento, la obesidad y la osteoporosis, la función de componentes clave, las células estromales de la médula ósea (CMMO), cambia hacia una mayor acumulación de tejido adiposo de la médula ósea (MAT) y una disminución de la masa ósea, lo cual se ve afectado por la dieta y el dimorfismo sexual. Hombres y mujeres tienen necesidades nutricionales únicas basadas en cambios fisiológicos y hormonales a lo largo de la vida. Sin embargo, los mecanismos moleculares exactos que subyacen a estas afecciones fisiopatológicas óseas no se conocen bien. **M Dzubanova y colegas** se centran en la fisiología ósea y del BMAT en hombres y mujeres, y en cómo este enfoque se ha aplicado en estudios con animales. Además, analizan las diferentes intervenciones dietéticas y su impacto en el hueso y el BMAT según las diferencias de sexo. También analizan la perspectiva futura de la nutrición de precisión, considerando las diferencias de sexo, lo que podría contribuir a una mejor comprensión de las intervenciones dietéticas en la salud ósea y el control del peso.

Dzubanova M, Benova A, Ferencakova M, Coupeau R, Tencerova M. Nutrition and Bone Marrow Adiposity in Relation to Bone Health. Physiol Res. 2024 Aug 30;73(S1):S107-S138. doi: 10.33549/physiolres.935293. Epub 2024 May 15. PMID: 38752771; PMCID: PMC11412336.

Farmacovigilancia de los agonistas del receptor de GLP-1 para eventos adversos metabólicos y nutricionales

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (AR GLP-1) se emplean ampliamente en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad. Sin embargo, existe escasez de datos reales sobre su seguridad y tolerabilidad para eventos adversos metabólicos y nutricionales en muestras poblacionales amplias. Long He y colegas analizan las características de seguridad metabólica y nutricional de diferentes AR GLP-1 mediante la exploración del Sistema de Notificación de Eventos Adversos (FAERS) de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Los datos de EA se extrajeron de la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA para cada AR GLP-1 desde su lanzamiento hasta el segundo trimestre de 2023. Se emplearon la razón de probabilidades (ROR), la razón de notificación proporcional (PRR), la media geométrica bayesiana

empírica y la red neuronal de propagación de la confianza bayesiana para identificar las señales de EA. Se empleó una clasificación de órganos y sistemas de trastornos del metabolismo y la nutrición para filtrar los informes de EA, lo que resultó en la identificación de 10 450 informes para exenatida, 2860 informes para liraglutida, 240 informes para albiglutida, 4847 informes para dulaglutida, 2905 informes para semaglutida, 1089 informes para tirzepatida y 13 informes para lixisenatida. Semaglutida (ROR, 3.34; IC del 95 %, 3.22), liraglutida (ROR, 2.78; IC del 95 %, 2.69) y exenatida (ROR, 2.15; IC del 95%, 2.11) se asociaron con trastornos del metabolismo y la nutrición. El número de señales de EA detectadas fue el siguiente: albiglutida (n = 1), lixisenatida (n = 2), tirzepatida (n = 11), exenatida (n = 12), liraglutida (n = 16), semaglutida (n = 20), dulaglutida (n = 22). La deshidratación fue el EA que contribuyó con mayor frecuencia a resultados graves con liraglutida (n = 318, 23.93%), dulaglutida (n = 434, 20.90%), semaglutida (n = 370, 25.10%) y tirzepatida (n = 70, 32.86%). El tiempo hasta la aparición (TTO) de EA fue estadísticamente diferente entre exenatida y los demás AR GLP-1 ($p < 0.001$), y los parámetros de Weibull para la deshidratación de los análisis de liraglutida, dulaglutida y semaglutida mostraron un perfil de tipo de fallo temprano. Este estudio sugiere que exenatida, liraglutida y semaglutida son más susceptibles a los EA metabólicos y nutricionales que otros AR GLP-1. El potencial de liraglutida, dulaglutida, semaglutida y tirzepatida para inducir deshidratación requiere especial atención. A pesar de ciertas deficiencias, los AR GLP-1 tienen un potencial considerable para el tratamiento de los trastornos alimentarios.

He L, Li Q, Yang Y, Li J, Luo W, Huang Y, Zhong X. Pharmacovigilance study of GLP-1 receptor agonists for metabolic and nutritional adverse events. Front Pharmacol. 2024 Jul 8;15:1416985. doi: 10.3389/fphar.2024.1416985. PMID: 39040467; PMCID: PMC11260617.



euroespes
health



Seminario

Seminarios de Epigenética – 11

Epigenética y Farmacoepigenética de los Trastornos del Neurodesarrollo

Ramón Cacabelos

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
15165-Bergondo, A Coruña

Resumen

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) son enfermedades congénitas que resultan de la alteración del desarrollo cerebral debido a causas genéticas, epigenéticas y/u orgánicas, dando lugar a una discapacidad intelectual, en la mayoría de los casos, con deterioro de la memoria, la capacidad de aprendizaje y los sistemas somatosensoriales. Además de la heredabilidad de los defectos genómicos, muchos TND pueden regirse por el principio de herencia transgeneracional epigenética. Además del síndrome de Down, el síndrome del cromosoma X frágil, el trastorno del espectro autista (TEA), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y la discapacidad intelectual, como patologías prevalentes, existe un grupo de TND representado por una larga lista de enfermedades mendelianas que afectan a escritores, borradores, lectores y remodeladores de la cromatina de la maquinaria epigenética, también conocidas como cromatinopatías. La precisión diagnóstica de algunos síndromes epigenéticos raros, con superposición fenotípica, puede mejorarse mediante la identificación de epifirmas específicas. La gran mayoría de los TND son incurables y algunos pueden causar la muerte precozmente. El denominador común de la gran mayoría de los TND es el componente epigenético disfuncional que los caracteriza, con alteraciones en la expresión génica y retraso en la maduración cerebral. En este contexto, es muy probable que en el futuro algunos TND sean susceptibles de tratamiento farmacoepigenético.

Introducción

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) son un grupo de síndromes heterogéneos con deterioro funcional del sistema nervioso central (SNC) causado por la interrupción de procesos esenciales durante el desarrollo cerebral. Los TND incluyen el trastorno del espectro autista (TEA), la discapacidad intelectual (DI), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), la epilepsia, los trastornos mendelianos epigenéticos y un gran número de TND poco frecuentes. Existe un aumento evidente en las tasas de prevalencia de los TND a nivel mundial (DI: 0.63%; TDAH: 5-11%; TEA: 0.70-3%). Los mecanismos patogénicos que conducen a los TND son diversos, incluyendo defectos mendelianos, trastornos de la impronta, desregulación epigenética, elementos intrauterinos deletéreos, daño cerebrovascular y factores placentarios. La desregulación epigenética impulsada por factores ambientales adversos se ha documentado en los TND como posible agente etiológico. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han centrado en los epigenomas de los probandos en lugar de en una posible desregulación epigenética que surge en sus madres y que influye en el neurodesarrollo durante el embarazo. Lintas et al. (2023) analizaron el perfil de metilación de cuatro genes bien conocidos implicados en el neurodesarrollo (BDNF, RELN, MTHFR y HTR1A) en las madres de 45 niños de la misma edad con síndrome de Asperger (AS), TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad) y desarrollo normal, y observaron un aumento significativo de la metilación en el promotor de los genes RELN y HTR1A en las madres con AS en comparación con las madres con TDAH y las madres control sanas. En el caso del gen MTHFR, la metilación del promotor fue significativamente mayor en las madres con AS en comparación con las madres control sanas.

La restricción del crecimiento intrauterino, causada por factores intrauterinos adversos, es una afección que impide el desarrollo fetal normal. Esta afección afecta tanto a corto como a largo plazo a los TND, e implica daño en la sustancia gris y blanca, disminución del volumen cerebral y mecanismos patogénicos asociados (apoptosis neuronal, neuroinflamación, estrés oxidativo, toxicidad excitatoria, alteración de la barrera hematoencefálica y desregulación epigenética).

Algunos TND están claramente vinculados a defectos genéticos puntuales con aparente transmisión mendeliana, pero la gran mayoría de los TND, incluso los más raros, se enmarcan mejor en el concepto de enfermedades complejas, poligénicas y multifactoriales en las que los defectos genómicos, las alteraciones epigenéticas y los factores ambientales convergen para dar lugar a un fenotipo específico. Las grandes deleciones y duplicaciones cromosómicas estructurales, denominadas variantes del número de copias (CNV), influyen en la patogénesis de los TND a través de sus efectos sobre la dosificación génica. Muchos trastornos genómicos surgen de grandes reordenamientos cromosómicos estructurales en pacientes con TND. Hyblova et al (2022) analizaron datos de 6422 muestras de pacientes de pruebas prenatales no invasivas con una resolución de detección de CNV de 200 kb para el genoma materno e identificaron 942 CNV distintas, 328 de las cuales ocurrieron repetidamente.

Cambios muy sutiles en la maquinaria epigenética pueden llevar a que los TND comprometan toda la vida de los sujetos afectados. Además, los fenotipos influenciados por el medio ambiente pueden transmitirse a lo largo de múltiples generaciones. Las modificaciones epigenéticas, como la metilación de los pares de ADN citosina-guanina (CpG), pueden ser portadoras de información hereditaria. A nivel poblacional, se espera que el estado de metilación de dichos sitios CpG heredables siga una distribución trimodal, y su modo de herencia debería ser mendeliano. Zaghlool et al identificaron un total de 955 sitios CpG que mostraron una distribución trimodal y confirmaron la trimodalidad en un estudio de 1805 caucásicos no relacionados. De los 955 sitios CpG, el 99.9 % mostró un patrón de herencia mendeliano estricto y no tuvo ningún SNP dentro de los 110 nucleótidos del sitio CpG por diseño. Sin embargo, en el 97% de estos casos se encontró un SNP distal cis-actuante dentro de una ventana de ± 1 Mbp, lo que explicó la distribución de CpG observada, descartando la hipótesis de herencia epigenética para estos sitios trimodales claramente definidos. En el 46% de los casos, el SNP asociado a CpG más cercano se localizó a más de 1000 pb del sitio CpG. La metilación de CpG se mantiene a lo largo de distancias genómicas mayores y casi la mitad de los SNP asociados a estos sitios trimodales también están asociados a la expresión de genes cercanos, lo que implica un efecto regulador de estos sitios CpG trimodales.



Las proteínas que contienen bromodominios (BCP) participan en la iniciación y el desarrollo de los TND. El bromodominio (Brd) de las BCP se identificó originalmente como un ligando específico a residuos de acetil-lisina en el extremo N-terminal de las proteínas histonas. Otros dominios de las BCP son responsables de la unión a proteínas asociadas para formar complejos reguladores. Una vez ensamblados estos complejos, los BCP alteran los estados cromosómicos y regulan la expresión génica. Algunos complejos BCP se unen a los nucleosomas, participan en la regulación de la transcripción basal e influyen en la transcripción de numerosos genes. Algunos BCP funcionan como plataforma de reclutamiento o andamiaje a través de sus sitios diana de unión a Brds. Otros se reclutan para formar un complejo que se une a los sitios diana de sus parejas. La regulación mediada por estas proteínas es especialmente crítica durante el desarrollo normal y anormal. Los BCP reguladores se asocian con trastornos del desarrollo neurológico, como el retraso mental, el síndrome del cromosoma X frágil (FRX), el síndrome de Williams (WS), el síndrome de Rett y el síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS). Vogel et al. (2020) estudiaron la secuenciación genómica completa de 49 muestras de corteza humana de tres trastornos del desarrollo neurológico (TDN) diferentes (trastorno del espectro autista, síndrome de Rett y síndrome Dup15q) y encontraron regiones metiladas diferencialmente (DMR) únicas para cada tipo de TDN, pero con funciones reguladoras compartidas en neuronas y microglía. Las DMR de TDN se enriquecieron en regiones promotoras y en sitios de unión de factores de transcripción con sensibilidad a la metilación identificada. Las DMR de los tres trastornos se enriquecieron en ontologías relacionadas con el desarrollo del sistema nervioso y genes con expresión alterada en el cerebro de trastornos del neurodesarrollo o neuropsiquiátricos. Los genes asociados con las DMR de TDN mostraron patrones de expresión que indican un papel importante en la función microglial alterada durante el desarrollo cerebral.

La delección de Tip60/KAT5 en células madre/progenitoras neurales (CMN) de ratones provoca múltiples anomalías en el desarrollo cerebral. La deficiencia de Tip60 en el cerebro embrionario provocó microcefalia, y la deficiencia de Tip60 redujo la proliferación celular en el cerebro en desarrollo. La diferenciación y la migración neuronales se vieron gravemente afectadas en los cerebros con deficiencia de Tip60. Tras la neurogénesis en los cerebros en desarrollo, la gliogénesis comenzó desde una etapa temprana del desarrollo en los cerebros con deficiencia de Tip60, lo que indica que Tip60 participa en la transición de la neurogénesis a la gliogénesis durante el desarrollo cerebral. La formación deficiente de neuroesferas, los defectos de proliferación, los defectos de diferenciación neural y la diferenciación astrocítica acelerada en las CMN mutantes se derivan de cerebros embrionarios con deficiencia de Tip60.

Las moléculas de ARN modificadas y los complejos asociados que regulan y leen las modificaciones del ARN desempeñan un papel fundamental en el sistema nervioso de varios organismos, controlando tanto su desarrollo como su función. Las mutaciones en varios genes humanos que modifican el ARN de transferencia (ARNt) se han vinculado a trastornos neurológicos, en particular a la discapacidad intelectual. La pérdida de modificaciones del ARN altera la estabilidad del ARNt, lo que resulta en una reducción de la eficiencia de la traducción y la generación de fragmentos de ARNt, lo que puede interferir con las funciones neuronales. Las modificaciones presentes en los ARN mensajeros (ARNm) también desempeñan un papel importante durante el desarrollo cerebral. Contribuyen al crecimiento y la regeneración neuronal, así como a la regulación local de las funciones sinápticas. Los posibles efectos combinatorios de las modificaciones del ARN en diferentes clases de ARN podrían representar un nuevo código para ajustar dinámicamente la expresión génica en los trastornos cerebrales.

Los patrones de herencia de los TND son complejos y muchas alteraciones genéticas incluyen mutaciones *de novo* y variantes raras del número de copias. Los niveles de cuatro microARN salivales implicados en el autismo (miR-125a-5p, miR-148a-5p, miR-151a-3p, miR-28-3p) pueden utilizarse para predecir el retraso del desarrollo neurológico. Los niveles salivales de miR-151a-3p mejoraron la precisión predictiva en comparación con la evaluación clínica asistida por la Encuesta de Bienestar en Niños Pequeños (SWYC).

Un amplio grupo de trastornos neurodegenerativos (TND) pertenece a un grupo de trastornos mendelianos epigenéticos en los que las mutaciones afectan a diferentes elementos de la maquinaria epigenética.

Mutaciones en genes que codifican componentes de la maquinaria epigenética

Los trastornos mendelianos epigenéticos (EMD) son un grupo de síndromes de discapacidad intelectual y anomalías congénitas múltiples que resultan de mutaciones en genes que codifican componentes de la maquinaria epigenética. Dentro de esta categoría, las mutaciones genéticas pueden afectar a escritores, borradores o lectores de marcas epigenéticas, y también a los remodeladores de la cromatina. Muchos EMD caen dentro de la categoría de trastornos del neurodesarrollo y de la impronta, y algunos de ellos pueden manifestarse en adultos. Los EMD que involucran la maquinaria de metilación del ADN se han descrito para escritores y lectores de metilación del ADN: (i) síndrome de Rett, un trastorno ligado al cromosoma X que afecta principalmente a mujeres y que resulta de mutaciones de pérdida de función en un lector de metilación de CpG (MeCP2) (proteína de unión a metil-CpG); (ii) síndrome de microdelección/microduplicación 2q23.1, un síndrome autosómico dominante con delección/duplicación en el *locus* MBD5, que codifica una proteína de unión a metil-CpG; (iii) síndrome de inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica y anomalías faciales (ICF), causado por mutaciones hipomórficas homocigóticas o heterocigóticas compuestas en el gen DNMT3B; (iv) neuropatía hereditaria sensorial y autonómica con demencia y pérdida auditiva (HSAN1E) (mutaciones en el exón 20 de DNMT1); (v) ataxia cerebelosa autosómica dominante, sordera y narcolepsia (ADCADN) (mutaciones en el exón 21 de DNMT1). Se han descrito EMD de la maquinaria de histonas en escritores, borradores, lectores y remodeladores de cromatina, incluidos: (i) el síndrome de Kabuki, un rasgo autosómico dominante con mutaciones en los genes de leucemia de linaje mixto 2 (MLL2) (una metiltransferasa de la histona H3K4) o de la desmetilasa 6A específica de lisina (KDM6A); (ii) el síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS), un síndrome autosómico dominante causado por la haploinsuficiencia de los genes de la enzima acetiltransferasa de la histona (CREBBP y EP300); (iii) Síndrome genitopatelar (GPS) y síndrome de Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson (SBBYS) (mutaciones en la histona acetiltransferasa KAT6B), (iv) síndrome de Widerman-Steiner (WSS) (mutaciones en el gen MLL, histona metiltransferasa H3K4), (v) síndrome de Kleefstra (KLFS) (mutaciones en EHMT1, histona metiltransferasa H3K9), (vi) síndrome de Weaver (WS) (mutaciones en EZH2, histona metiltransferasa H3K27), (vii) síndrome de Sotos (SS) (mutaciones en NSD1, histona metiltransferasa H3K36 y H4K20); (viii) síndrome de braquidactilia-retardo mental (BDMR) (haploinsuficiencia del gen de la histona desacetilasa, HDAC4); (ix) Síndrome de Cornelia de Lange 5 (CDLS5) (ligado al cromosoma X) y síndrome de Wilson-Turner (WTS) (ligado al cromosoma X) (mutaciones en la histona desacetilasa HDAC8), (x) Síndrome de Claes-Jensen (CJS) (ligado al cromosoma X) (mutaciones en KDM5C, histona desmetilasa H3K4); (xi) Síndrome de Kabuki (ligado al cromosoma X) (mutaciones en KDM6A, histona desmetilasa H3K27); (xii) Síndrome de retraso mental ligado al cromosoma X de Siderius (MRXSSD) (mutaciones en PHF8, proteína de dedo del homeodominio vegetal); (xiii) Síndrome de Börjeson-Forssman-Lehmann (BFLS) (rasgo recesivo ligado al cromosoma X, mutaciones sin sentido en el gen PHF6, proteína de dedo del homeodominio vegetal); y (xiv) Retraso mental y macrocefalia ligados al cromosoma X (mutaciones en BRWD3, proteína que contiene bromodominio). El EMD de los remodeladores de cromatina incluye lo siguiente: (i) síndrome de alfa-talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATRAX) (mutaciones en ATRAX, remodelador de cromatina dependiente de ATP SWI/SNF); (ii) 4 variantes del síndrome de Coffin-Siris: retraso mental autosómico dominante 14 (MRD14) (mutaciones en ARID1A), retraso mental autosómico dominante 12 (MRD12) (mutaciones en ARID1B), retraso mental autosómico dominante 16 (MRD16) (mutaciones en SMARCA4) y retraso mental autosómico dominante 15 (MRD15) (mutaciones en SMARCB1); (iii) síndrome de predisposición a tumores rabdoides 2 (mutaciones en SMARCA4); (iv) schwannomatosis (mutaciones en SMARCB1); (v) síndrome de predisposición a tumores rabdoides 1 (mutaciones en SMARCB1); (vi) Síndrome de Nicolaides-Baraitser (mutaciones en SMARCA2); (vii) Síndrome del puerto flotante (mutaciones en SRCAP, remodelador de cromatina dependiente de ATP INO80/SWR1); (viii) Síndrome CHARGE (mutaciones en CHD7, remodelador de cromatina dependiente de ATP de CHD); y (ix) Retraso mental autosómico dominante 21 (MRC21) (mutaciones en CTCF, proteína organizadora de la cromatina con dedo de zinc).

Diariamente se identifican nuevas formas de EMD en diferentes partes del mundo, que afectan no solo al sistema nervioso, sino también a cualquier tipo de tejido orgánico en el que confluyen defectos genéticos, aberraciones epigenéticas y factores ambientales deletéreos.



Epifirmas

Las firmas de metilación del ADN (ADNm) son patrones únicos de alteraciones del ADNm, definidos para trastornos poco frecuentes causados por variantes patogénicas en genes reguladores epigenéticos. El potencial de las firmas de ADNm ("epifirmas") apenas está comenzando a emerger, ya que se conocen más de 300 genes reguladores epigenéticos, de los cuales aproximadamente 100 están vinculados a los TND. Se han identificado aproximadamente 50 firmas, que han demostrado ser inesperadamente eficaces como herramientas predictivas para clasificar variantes de significado incierto como patogénicas o benignas. A pesar de los avances en las tecnologías genómicas, el diagnóstico genético sigue siendo difícil de alcanzar en más de la mitad de los TND. Se sabe que la epigenómica, y en particular los perfiles de metilación del ADN genómico, están asociados con los defectos genéticos subyacentes en un número creciente de trastornos mendelianos. Estos biomarcadores moleculares, a menudo altamente específicos y sensibles, se han utilizado para cribar a estas poblaciones de pacientes, resolver casos clínicos ambiguos e interpretar variantes genéticas de significado clínico desconocido.

Los síndromes genéticos frecuentemente presentan características clínicas superpuestas y hallazgos genéticos no concluyentes o ambiguos que pueden dificultar el diagnóstico preciso y el manejo clínico. Se ha demostrado que un número cada vez mayor de síndromes genéticos presentan patrones únicos de metilación del ADN genómico, denominados "episignaturas". Las episignaturas de sangre periférica pueden utilizarse para pruebas diagnósticas, así como para la interpretación de resultados ambiguos de pruebas genéticas. Levy et al. (2021) describieron 19 nuevos trastornos de episignaturas y compararon los hallazgos con 38 episignaturas previamente establecidas, para un total de 57 episignaturas asociadas con 65 síndromes genéticos. Demostraron una resolución y especificidad crecientes que abarcan desde episignaturas mendelianas de complejos proteicos, genes, subgenes, dominios proteicos e incluso de un solo nucleótido. Aref-Eshghi et al. (2020) presentaron un enfoque para el mapeo de epifirmas en 42 síndromes genéticos, lo que permitió la identificación de 34 epifirmas robustas específicas de cada enfermedad. Kerkhof et al. (2022) analizaron el perfil de metilación de una amplia cohorte de individuos con cromatinopatías para la detección de epifirmas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn, el síndrome de Kabuki, el síndrome de Rubinstein-Taybi y la BAFopatía. Ya se han descrito muchas otras epifirmas en diferentes TND.

Parálisis cerebral

Se ha registrado parálisis cerebral (PC) en gemelos monocigóticos discordantes para el trastorno, lo que indica un posible papel de factores no genéticos como la infección intrauterina, la hipoxia-isquemia, la hemorragia y la trombosis. Mohandas et al. identificaron 33 DMP de alto rango asociadas con PC, que comprometen 25 genes, incluyendo HNRNPL, RASSF5, CD3D y KALRN, involucrados en las vías de señalización inmunitaria, y TBC1D24, FBXO9 y VIPR2, vinculados a la encefalopatía epiléptica. La ontología génica y el análisis de las vías revelaron un enriquecimiento de las vías de señalización inflamatoria, la regulación de la secreción de citocinas y la regulación de la inmunidad mediada por leucocitos. Los autores también identificaron dos DMP de alto rango. DMR, incluido uno en el cromosoma 6 dentro de la región promotora del gen LTA que codifica el factor de necrosis tumoral beta (TNF- β), y un segundo dentro del sitio de inicio de la transcripción del gen LIME1, vinculado a vías inflamatorias como la señalización MAPK.

Estudios familiares y en gemelos tempranos, así como investigaciones genómicas más recientes, demuestran claramente que factores genéticos de gran importancia contribuyen a la etiología de la PC. La mayoría de las variantes del número de copias y pequeñas alteraciones en la secuencia de nucleótidos que causan PC surgen como resultado de mutaciones de novo, por lo que los estudios que estiman la heredabilidad basándose en la frecuencia de recurrencia dentro de las familias subestiman considerablemente las contribuciones genéticas a la etiología. Al menos el 4% de los pacientes con PC típica presentan variantes de nucleótido único (CNV) causantes de la enfermedad, y al menos el 14% presenta variantes de un solo nucleótido o indeles causantes de la enfermedad. La tasa de lesiones genómicas patogénicas es probablemente más del doble entre los pacientes con PC atípica (disfunción neuromotora con anomalías o malformaciones adicionales del neurodesarrollo, o con hallazgos en la resonancia magnética y antecedentes médicos que no son característicos de una lesión perinatal). Las mutaciones de muchos *loci* genéticos diferentes pueden producir un fenotipo

similar a la PC. Se reportó parálisis cerebral en 6.3-12.6 por cada 1000 gemelos que sobrevivieron a la infancia, en comparación con 1.0-2.3 por cada 1000 bebés únicos sobrevivientes. La prevalencia de parálisis cerebral fue tres veces mayor entre los gemelos (5.1 por cada 1000) que entre los nacimientos únicos (1.7 por cada 1000).

Diferentes categorías de genes y vías genéticas se han asociado con la parálisis cerebral:

(ii) *Loci* asociados con la inflamación: Proteína activadora de la araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5AP, rs9551963 (SG13S32), rs17222842 (SG13S35), rs4769874). Ligando de quimiocina con motivo C-C 18 (CCL18, rs1102934, rs2015086, rs2015070, rs2735835, rs712044); proteína C reactiva (PCR, rs1205); ligando de quimiocina con motivo C-X-C 8 (CXCL8, rs4073); receptor C3d del complemento 2 (CR2, rs3813946, rs1048971, rs17615); factor H del complemento (CFH, rs1061170); molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM1, rs1799969); interleucina 1 beta (IL1B, rs16944 (IL1B -511C/T)); Antagonista del receptor de interleucina 1 (IL1RN, IVS2, 86-BP DUP); Interleucina 10 (IL10, rs1554286 (IL19 5'UTR), rs1518111, rs3024490); Interleucina 13 (IL13, rs20541); Interleucina 19 (IL19, rs1800872, rs1800896, rs1800871); Interleucina 1Beta (IL1B, rs1143623, rs1143634 (IL1B 3954), rs4848306); Interleucina 4 (IL4, rs224325 (IL4 -589C/T)); Interleucina 6 (IL6, rs1800795 (IL-6 -174), rs1554606, rs1800796, rs1800797, rs1880243 (IL-6 -7227), rs2066992, rs10242595, rs2069837, rs2069840, rs11766273, rs12700386); Receptor de interleucina 6 (IL6R, rs952146, rs4075015, rs4537545, rs4601580, rs4845374, rs4845618, rs4845625, rs6687726, rs7549338); Linfotóxina Alfa (LTA, rs1041981); Lectina de unión a manosa 2 (MBL2, rs5030737 (MBL-52), rs1800450 (MBL-54), rs1800451 (MBL-57), rs7096206 (MBL -221), rs7095891 (MBL +4C > T (P/Q)), rs11003123, rs11003125 (MBL-550); Fosfoproteína 1 secretada (SPP1, rs2853744 (osteopontina, OPN), rs2853749, rs11728697, rs4754, rs1126616); Selectina E (SELE, rs5361 (SELE, ser128arg), rs5355 (SELE, leu554phe); receptor tipo Toll 1 (TLR1, rs5743551); receptor tipo Toll 2 (TLR2, rs4696480, rs5743708); receptor tipo Toll 4 (TLR4, rs4986790 (TLR-4, asp299gly), rs4986791); factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFB1, rs1800470, rs1800469); factor de necrosis tumoral (TNF, rs1800629 [TNF-alfa -308, G308A], rs1800610, rs361525 [TNF-alfa-238], rs1799964 [TNF-alfa-1031 T/C]).

(iii) *Loci* asociados con la regulación vascular: Adrenoceptor Beta (ADRB2, rs1042714 (ADRB2, gln27glu), rs1042713 (ADRB2, arg16gly), rs1042717); Angiotensina (AGT, rs699 (AGT, met235thr); Receptor de angiotensina II tipo 1 (AGTR1, rs5186 (1166A/C)); Péptido natriurético A (NPPA, rs5063 (NPPA, 664G/A), Exón rs5065 (NPPA (2238 T/C)); Neuropéptido Y (NPY, rs16135 (variante del intrón LOC10798677), rs16476 (variante del intrón LOC10798677)); Óxido nítrico sintasa 1 (NOS1, rs3782219, rs2293054, rs10774909, rs3741475, rs2682826); Óxido nítrico sintasa 2 (NOS2, rs1137933 (iNOS, microsatélite (CCTTT)n)); óxido nítrico sintasa 3 (NOS3, rs1800779, rs3918226, rs1799983); subunidad alfa del epitelio 1 del canal de sodio (SCNN1A, rs5742912 (SCNN1A, trp493arg), rs2228576 (SCNN1A, ala663thr)).

(iv) Otros *locus*: aducina 1 (ADD1, rs4961); apolipoproteína E (APOE, rs429358, rs7412, rs769446, rs405509, rs121918399, rs429358, rs190853081, ε2Exon rs429358(T) y rs7412(t), ε3 rs429358(T) y rs7412(C), ε4 rs429358(C) y rs7412(C)); Autofagia relacionada 5 (ATG5, rs510432, rs3804338, rs573775, rs2299863, rs6568431); Autofagia relacionada 7 (ATG7, rs346078, rs1470612, rs11706903, rs2606750, rs2594972, rs4684787); Cadena alfa 1 de colágeno tipo IV (COL4A1, rs10492497, rs1961495, rs562992, rs1411040); Colágeno tipo IV alfa 2 cadena (COL4A2, rs4773144, rs3809346); Cistationina beta-sintasa (CBS, rs5742905); Subunidad beta 3 de la proteína G (GNB3, rs5443 (GNB3, 825C/T)); Glutamato descarboxilasa 1 (GAD1, rs379187, rs3791862, rs16858977); Subunidad 4 del receptor ionotrópico de glutamato tipo kainato (GRIK4, rs111800793, rs75195561, rs17123976); Chr11: 120858021; Metalopeptidasa de matriz 2 (MMP2, rs243865); Metalopeptidasa de Matriz 3 (MMP3, rs602128, rs3025058 (MMP3-1171 (5A/6A) (indel de 1 pb)); Factor de Transcripción de Oligodendrocitos 2 (OLIG2, rs6517135, rs1005573, rs6517137, rs9653711); Fosfodiesterasa 4D (PDE4D, rs12188950) (Friedman et al., 2022).

Muchas variantes polimórficas de las 4 000 000 a 5 000 000 variantes de un solo nucleótido (SNV) y de 700 000 a 800 000 indeles (inserciones o deleciones de 1 a 50 nucleótidos) que cualquier individuo tiene en su genoma han reportado alteraciones genotípicas, así como una abundante variación en el número de copias (CNV), en pacientes con parálisis cerebral (PC), pero no todas pueden tener relevancia patogénica. Las enfermedades mendelianas (autosómica recesiva [AR], autosómica dominante [AD], ligada al cromosoma X [XL]), como se describe en la base de datos OMIM, que pueden presentarse con parálisis cerebral incluyen las siguientes:

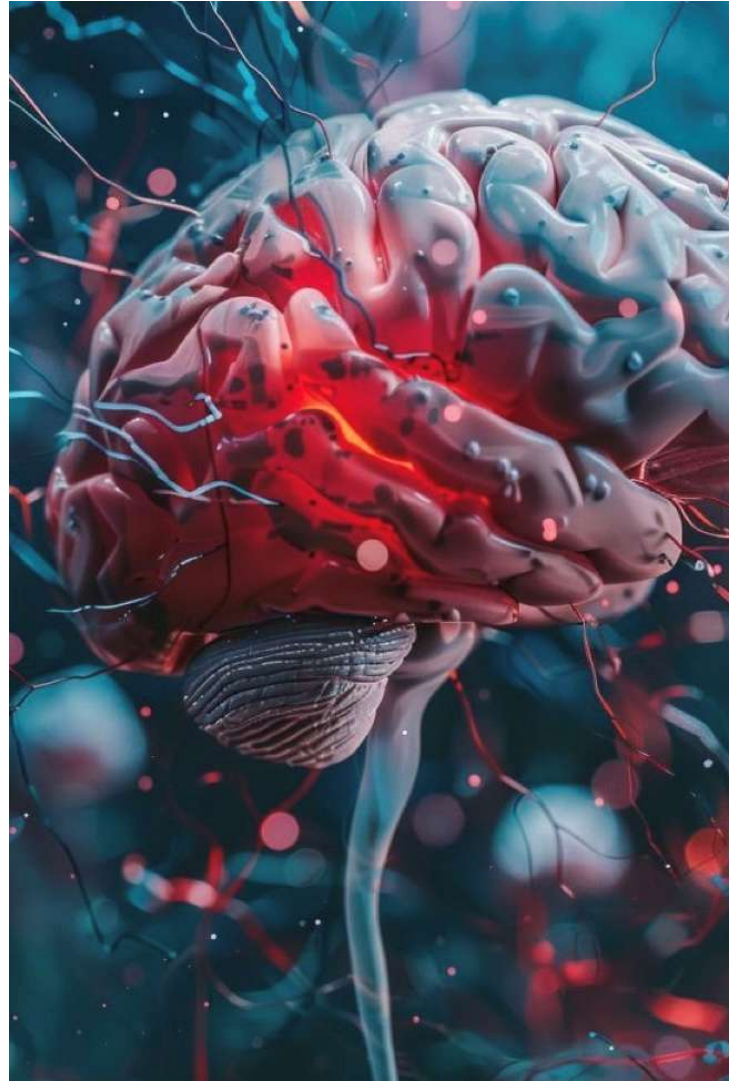
201450: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (ACADM, AR); 617008: Parálisis cerebral espástica cuadripléjica 3 (ADD3, AR); 614066: Paraplejía espástica 47, autosómica recesiva (AP4B1, AR); 613744: Paraplejía espástica 51, autosómica recesiva (AP4E1, AR); 612936: Paraplejía espástica 50, autosómica recesiva (AP4M1, AR); 614067: Paraplejía espástica 52, autosómica recesiva (AP4S1, AR); 207800: Argininemia (ARG1, AR); 615926: Síndrome de Webb-Dattani (ARNT2, AR); 271900: Enfermedad de Canavan (ASPA, AR); 182600: Paraplejía espástica 3, autosómica dominante (ATL1, AD); 208900: Ataxia-telangiectasia (ATM, AR); 615474: Aldosteronismo primario, convulsiones y anomalías neurológicas (CACNA1D, AD); 618522: Retraso mental, autosómico dominante 59 (CAMK2G, AD); 175780: Enfermedad cerebral de pequeños vasos 1 con o sin anomalías oculares (COL4A1, AD); 617976: Encefalopatía epiléptica y del desarrollo 63 (CPLX1, AR); 250800: Metahemoglobinemia, tipo II (CYB5R3, AD); 300958: Trastorno del desarrollo intelectual, ligado al cromosoma X, sindrómico, tipo Snijders Blok (DDX3X, XL); 310200: Distrofia muscular, tipo Duchenne (DMD, XL); 614219: Síndrome de Adams-Oliver 2 (DOCK6, AR); 158600: Atrofia muscular espinal, predominante en extremidades inferiores, 1, autosómica dominante (DYNC1H1, AD); 617046: Paraplejía espástica 77, autosómica recesiva (FARS2, AR);

618557: Encefalopatía epiléptica y del desarrollo 78 (GABRA2, AD); 603513: Parálisis cerebral tetrapléjica espástica 1 (GAD1, AR); 619124: Encefalopatía epiléptica y del desarrollo 89 (GAD1, AR); 231670: Acidemia glutárica I (GCDH, AR); 128230: Distonía dopa-sensible (GCH1, AD); 603903: Anemia drepanocítica (HBB, AR); 300322: Síndrome de Lesch-Nyhan (HPRT1, XL); 619026: Trastorno del neurodesarrollo con espasticidad progresiva y anomalías de la sustancia blanca cerebral (HPDL, A, AR); 117360: Ataxia espinocerebelosa 29 (ITPR1, AD); 206700: Síndrome de Gillespie (ITPR1, AR); 160120: Ataxia episódica tipo 1 (KCNA1, AD);

605259: Ataxia espinocerebelosa tipo 13 (KCNC3, AD); 615834: Retraso mental autosómico dominante tipo 26 (KIAA0442, AD); 210200: Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa 1 (MCCC1, AR); 251280: Síndrome de displasia de la unión diencefálica-mesencefálica (PCDH12, AR); 312170: Deficiencia de piruvato deshidrogenasa E1 alfa (PDHA1, XL); 245349: Deficiencia de la proteína de unión a la piruvato deshidrogenasa E3 (PDHX, AR); 312080: Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (PLP1, XL); 312920: Paraplejía espástica 2, ligada al cromosoma X (PLP1, XL); 612304: Trombofilia debida a deficiencia de proteína C, autosómica recesiva (PROC, AR); 128200: Discinesia cinesigénica episódica 1 (PRRT2, AD); 600118: Microsíndrome de Warburg 1 (RAB3GAP1, AR); 610181: Síndrome de Aicardi-Goutieres 2 (RNASEH2B, AR); 616260: Síndrome de Tenorio (RNF125, AD); 300523: Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SLC16A2, XL); 618973: Neurodegeneración, inicio infantil, sensible a la biotina (SLC5A6, AR); 613135: Parkinsonismo-distonía, infantil, 1 (SLC6A3, AR); 609136: Neuropatía desmielinizante periférica, dismielinización central, síndrome de Waardenburg y enfermedad de Hirschsprung (SOX10, AD); 612716: Distonía, sensible a la dopa, debido a la deficiencia de sepiapterina reductasa (SPR, AR); 600224: Ataxia espinocerebelosa 5 (SPTBN2, AD); 615386: Ataxia espinocerebelosa, autosómica recesiva 14 (SPTBN2, AR); 605407: Síndrome de Segawa, autosómico recesivo (TH, AR); 618730: Trastorno del neurodesarrollo con microcefalia, malformaciones corticales y espasticidad (TMX2, AR); 618201: Encefalopatía epiléptica y del desarrollo 68 (TRAK1, AR); 225750: Síndrome de Aicardi-Goutieres 1 (TREX1, AR,AR); 105830: Síndrome de Angelman (UBE3A, AD); 224050: Síndrome de ataxia cerebelosa, retraso mental y desequilibrio 1 (VLDLR, AR); 314580: Síndrome de Wieacker-Wolff (ZC4H2, XL).

Bahado-Singh et al. (2019) realizaron un análisis de metilación del ADN a nivel de genoma para identificar predictores epigenómicos de PC en recién nacidos e investigar la patogénesis de la enfermedad. Se encontraron 230 *loci* CpG significativamente metilados diferencialmente en 258 genes. Cada *locus* tuvo un cambio de metilación de al menos 2.0 veces en PC versus controles. Utilizando plataformas de Inteligencia Artificial (IA)/análisis de Aprendizaje Automático (AA), los niveles de metilación de CpG en una combinación de 230 *loci* CpG significativamente metilados diferencialmente en 258 genes tuvieron una sensibilidad del 95% y una especificidad del 94.4% para la predicción de CP en recién nacidos. Utilizando el análisis de vías, múltiples vías canónicas plausiblemente vinculadas a la función neuronal estuvieron sobrerrepresentadas. Los procesos y funciones biológicas alteradas incluyeron: daño neuromotor, malformación de las principales estructuras cerebrales, crecimiento cerebral, neuroprotección, desarrollo neuronal y desdiferenciación, y desarrollo de neuronas sensoriales craneales.

La parálisis cerebral (PC) de tipo espástico es un trastorno neuromuscular complejo que implica alteraciones de la microanatomía y el crecimiento del músculo esquelético. Los enfoques genómicos tradicionales han proporcionado información limitada sobre la aparición y la gravedad de la enfermedad, pero estudios epigenómicos recientes indican que los patrones de metilación del ADN pueden estar alterados en la PC. Robinson et al. (2022) examinaron si el diagnóstico de PC espástica se asocia con diferencias intrínsecas en la metilación del ADN en mioblastos y miotubos derivados de poblaciones de células madre residentes musculares (células satélite; CS). Los análisis de metilación del ADN indicaron diferencias significativas en 525 sitios CpG individuales en mioblastos (MB) proliferantes derivados de CS y en 1774 sitios CpG en miotubos (MT) diferenciados derivados de CS. De estos, 79 sitios CpG fueron comunes en ambos tipos de cultivo. La distribución de segmentos cromosómicos de 1 Mbp con metilación diferencial indicó patrones regionales distintivos de hipo e hipermetilación, así como un enriquecimiento significativo de sitios con metilación diferencial en los cromosomas 12, 13, 14, 15, 18 y 20. La carga promedio de metilación en las regiones de 2000 pb que flanquean los sitios de inicio de la transcripción fue significativamente diferente en 3 genes en los MB y en 10 genes en los MT.



Discapacidad intelectual

La discapacidad intelectual (DI) es un trastorno prevalente del desarrollo neurológico asociado con deterioro cognitivo y de la conducta adaptativa. Muchas enzimas modificadoras de la cromatina y otros reguladores epigenéticos se han asociado genéticamente con trastornos de DI (TDI). Las alteraciones en la función de los modificadores de histonas, los remodeladores de la cromatina y las proteínas de unión al metil-ADN contribuyen a defectos del desarrollo neurológico y a la alteración de la plasticidad cerebral. La DI es un rasgo característico de muchos síndromes en los que la desregulación epigenética desempeña un papel patogénico, como el síndrome de Claes-Jensen, el síndrome de Kleefstra, el síndrome de Rett, el síndrome de Rubinstein-Taybi, la discapacidad intelectual ligada al cromosoma X, el síndrome de retraso mental por α -talasemia y muchos otros fenotipos con efectos perjudiciales sobre la capacidad intelectual.

Se han descubierto dos nuevos promotores de DLG2 y sus primeros exones codificantes expresados en cerebro fetal humano en niños con discapacidad intelectual. Estos nuevos elementos génicos se eliminan en el 90% de los pacientes que presentan una delección parcial del gen DLG2. Las características clínicas de los pacientes amplían el espectro fenotípico del neurodesarrollo vinculado a la alteración del gen DLG2 a categorías cognitivas y conductuales.

El Yin y el Yang 1 (YY1) es un conocido factor de transcripción de dedo de zinc con funciones cruciales en el desarrollo normal y la malignidad. YY1 actúa como represor y activador de la expresión génica. Las

mutaciones o deleciones *de novo* de YY1 causan un síndrome de deterioro cognitivo, alteraciones del comportamiento, restricción del crecimiento intrauterino, problemas de alimentación y diversas malformaciones congénitas. Este "síndrome YY1" es un síndrome de haploinsuficiencia. Las deleciones de YY1 y las mutaciones sin sentido provocan una pérdida global de la unión de YY1, con una retención preferente en sitios de alta ocupación. Una pérdida generalizada de la acetilación de H3K27, en particular en los potenciadores unidos a YY1, subraya el papel crucial de YY1 en la regulación de potenciadores.

La duplicación del gen ARID1A es responsable de un nuevo síndrome reconocible caracterizado por discapacidad intelectual y microcefalia. Una microduplicación 1p36.11 que afecta a ARID1A es responsable de este fenotipo.

Es bien sabido que la alteración de los genes implicados en la regulación epigenética causa discapacidad intelectual (DI). Las CNV intragénicas que involucran genes reguladores epigenéticos (ARID2, KDM3A y ARID4B) muestran cambios en ARID2 y KDM3A con un componente patogénico. Una CNV que involucra solo el exón 6 del gen JARID2 aparentemente ocurre *de novo* en pacientes con DI. Se sabe que JARID2 causa DI y otros trastornos del desarrollo neurológico. El exón 6 de este gen codifica uno de una serie de motivos repetidos. La CNV del exón 6 de JARID2 es benigna, con una alta frecuencia poblacional >14%, pero, sin embargo, puede tener un efecto contribuyente.

Recientemente se describieron variantes patogénicas en EBF3 asociadas a un nuevo trastorno del desarrollo neurológico caracterizado por discapacidad intelectual, retraso del habla, ataxia y dismorfismos faciales. Blackburn et al. informaron sobre una variante sin sentido *de novo* en EBF3 (c.487C>T, p.(Arg163Trp)) que se encuentra dentro de un residuo conservado en el motivo de nudillo de zinc del dominio de unión al ADN.



El gen rico en prolina 12 (PRR12) es un gen de función desconocida con presunta actividad de unión al ADN, expresado en ratones en desarrollo y cerebros humanos. Las variantes con pérdida de función previstas en este gen son extremadamente raras, lo que indica una alta intolerancia a la haploinsuficiencia. PRR12 codifica un factor nuclear proteico rico en prolina, que se sospecha que participa en el desarrollo neuronal. Su expresión nuclear en cerebros fetales y en el sistema visual respalda su papel en el desarrollo cerebral y ocular. Se detectó una translocación *de novo* t(10;19)(q22.3;q13.33) que altera el gen PRR12 en una niña con discapacidad intelectual y alteraciones neuropsiquiátricas. Leduc et al (2018) informaron los casos de tres pacientes no relacionados con mutaciones heterocigotas *de novo* con aparente pérdida de función en PRR12 (c.1918G>T (p.Glu640*), c.4502_4505delTGCC (p.Leu1501Argfs*146) y c.903_909dup (p.Pro304Thrfs*46)). Los tres pacientes presentaron retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual, anomalías oculares y visuales, rasgos dismórficos y problemas neuropsiquiátricos. Las anomalías oculares fueron consistentes en los tres pacientes y consistieron en patrón de iris estrellado y coloboma de iris. Otras características clínicas variables incluyeron hipotonía, anomalías esqueléticas, problemas de sueño y problemas de comportamiento como autismo y ansiedad. En 24 individuos con variantes similares de PRR12, Chowdhury et al. (2021) observaron 12 variantes con cambio de marco de lectura, 6 variantes sin sentido, 1 variante de sitio de empalme y 2 variantes con cambio de sentido; y un paciente presentó una deleción macroscópica que afectaba a PRR12. Todos los pacientes presentaron deterioro del

desarrollo. Se observaron defectos oculares estructurales variables en 12/24 individuos (50%), incluyendo anoftalmia, microftalmia, colobomas, anomalías del nervio óptico y del iris. Otras características comunes incluyeron hipotonía (61%), defectos cardíacos (52%), retraso del crecimiento (54%) y anomalías renales (35%). Los fenotipos más fuertemente asociados con una expresión reducida prevista de PRR12 se enriquecieron para los fenotipos oculares (7/30) y renales (4/30), como la degeneración macular húmeda y la enfermedad renal crónica. Es probable que la haploinsuficiencia de PRR12 esté asociada con este TND.

Campbell et al. (2023) investigaron la expresión y las funciones de la S-adenosilhomocisteína hidrolasa (SAHH; AHCY) y las histonas metiltransferasas (HMT) durante la formación de células progenitoras derivadas de la glía de Müller (MG) (MGPC) en retinas de pollo y ratón. En pollos, AHCY, AHCYL1 y AHCYL2, y muchas HMT diferentes, se expresan dinámicamente por MG y MGPC en retinas dañadas. La inhibición de la SAHH redujo los niveles de H3K27me3 y bloquea potentemente la formación de MGPC proliferantes. Se observan cambios en la expresión génica y el acceso a la cromatina en la MG con la inhibición de la SAHH y el tratamiento con NMDA; muchos de estos genes están asociados con la diferenciación glial y neuronal. Se observó una fuerte correlación entre la expresión génica, el acceso a la cromatina y el acceso a motivos de factores de transcripción en la MG para los factores de transcripción que transmiten la identidad glial y promueven el desarrollo retiniano. En el pollo, la actividad de SAHH y HMT es necesaria para la reprogramación de MG en MGPC mediante la regulación del acceso de la cromatina a los factores de transcripción asociados con la diferenciación glial y el desarrollo de la retina.



La microftalmia compleja se caracteriza por ojos pequeños con anomalías adicionales que pueden incluir disgenesia del segmento anterior. Se identifica una causa genética solo en el 4-30% de los casos de microftalmia, con la tasa más baja en los casos unilaterales. Reis et al. (2021) identificaron cuatro nuevos alelos patogénicos con pérdida de función en PRR12 en familias afectadas por microftalmia compleja o anomalía de Peters, incluyendo dos de novo, el primer alelo de transmisión dominante, así como la primera variante de empalme. Se aislaron los fenotipos oculares, sin que se observaran características sistémicas adicionales en dos familias no relacionadas. Los fenotipos oculares fueron asimétricos en todos los individuos y unilaterales en tres. Las anomalías oculares del desarrollo no sindrómicas constituyen un fenotipo novedoso para este gen. Otras expansiones fenotípicas incluyeron baja estatura y desarrollo/cognición normales, con ausencia de trastornos neuropsiquiátricos en todos. Córdova-Fletes et al. (2015) informaron el caso de una niña con discapacidad intelectual (DI), alteraciones neuropsiquiátricas y una translocación balanceada *de novo* t(10;19)(q22.3;q13.33). Esta translocación reveló alteraciones en los genes de dedo de zinc, ZMIZ1 (en el cromosoma 10) y PRR12 (en el cromosoma 19). La translocación resultó en fusiones génicas, con degradación del ARNm o, si se tradujo, la formación de proteínas truncadas, ambos debidos a cambios en el marco de lectura que introdujeron codones de terminación prematuros. La haploinsuficiencia de uno o ambos genes podría explicar el fenotipo de la paciente. ZMIZ1 se expresa ampliamente en el cerebro, y su producto proteico parece interactuar con los complejos neuronales específicos del complejo de remodelación de la cromatina (nBAF) y la proteína activadora 1 (AP-1), que regulan la actividad de genes esenciales para el crecimiento y el comportamiento normal de las sinapsis y las

dendritas. El fenotipo del paciente se superpone con fenotipos causados por mutaciones en SMARCA4 (BRG1), una subunidad del nBAF que presumiblemente interactúa con ZMIZ1 en las células cerebrales. PRR12 también se expresa en el cerebro, y su producto proteico posee dominios y residuos que se cree que están relacionados con la formación de grandes complejos proteicos y la remodelación de la cromatina. En células cerebrales de ratón E15, una isoforma de Prr12 se limitó al núcleo, lo que sugiere un papel como cofactor nuclear de la transcripción, probablemente involucrado en el desarrollo neuronal. Un análisis del transcriptoma de la línea celular linfoblastoide t(10;19) sugiere una desregulación de genes vinculados a los procesos de neurodesarrollo/comunicación neuronal, probablemente inducida por una alteración de PRR12.

Se sabe que las mutaciones con pérdida de función y las deleciones del gen SOX2 causan anoftalmia y microftalmia uni y bilateral, así como trastornos relacionados, como el síndrome anoftalmia-esofágico-genital. Las mutaciones de SOX2 también se asocian con una amplia gama de anomalías no oculares, como retraso del crecimiento posnatal, anomalías cerebrales estructurales, hipogenitalismo y retraso del desarrollo. Dennert et al. (2017) describieron a tres pacientes sin anoftalmia/microftalmia ni mutaciones con pérdida de función o microdeleciones de SOX2, que habían sido investigados priorizando el genotipo debido a discapacidad intelectual/retraso del desarrollo mediante secuenciación completa del exoma o análisis de microarrays cromosómicos. En 192 pacientes con retraso del desarrollo/ discapacidad intelectual sin anoftalmia ni microftalmia, no se detectaron mutaciones adicionales de pérdida de función en SOX2, lo que demuestra que SOX2 claramente no es una causa importante de discapacidad intelectual sin anoftalmia/microftalmia.

Los pacientes con variantes y deleciones de SOX2, con anoftalmia y microftalmia, además de anomalías oculares (81.1%), presentan otras características clínicas, como discapacidad intelectual (100%), convulsiones (66.6%), resonancias magnéticas cerebrales anormales (66.7%), retraso del crecimiento (66.7%), deficiencia de gonadotropinas (77%) y anomalías genitourinarias (78.9%). Daich Varela et al. (2021) describieron una familia con presunto mosaicismo gonadosomático de SOX2. El fenotipo probando mostró microftalmia bilateral, retraso del desarrollo, pérdida auditiva y rasgos dismórficos. Se detectó que su madre tenía un coloboma uveal truncado asintomático que afectaba su segmento anterior. El análisis de la secuenciación del exoma en trío mostró una aparente delección heterocigótica *de novo* en el probando, NM_003106.3:c.70_89del, NP_003097.1:p.(Asn24Argfs*65), clasificado como patógeno.

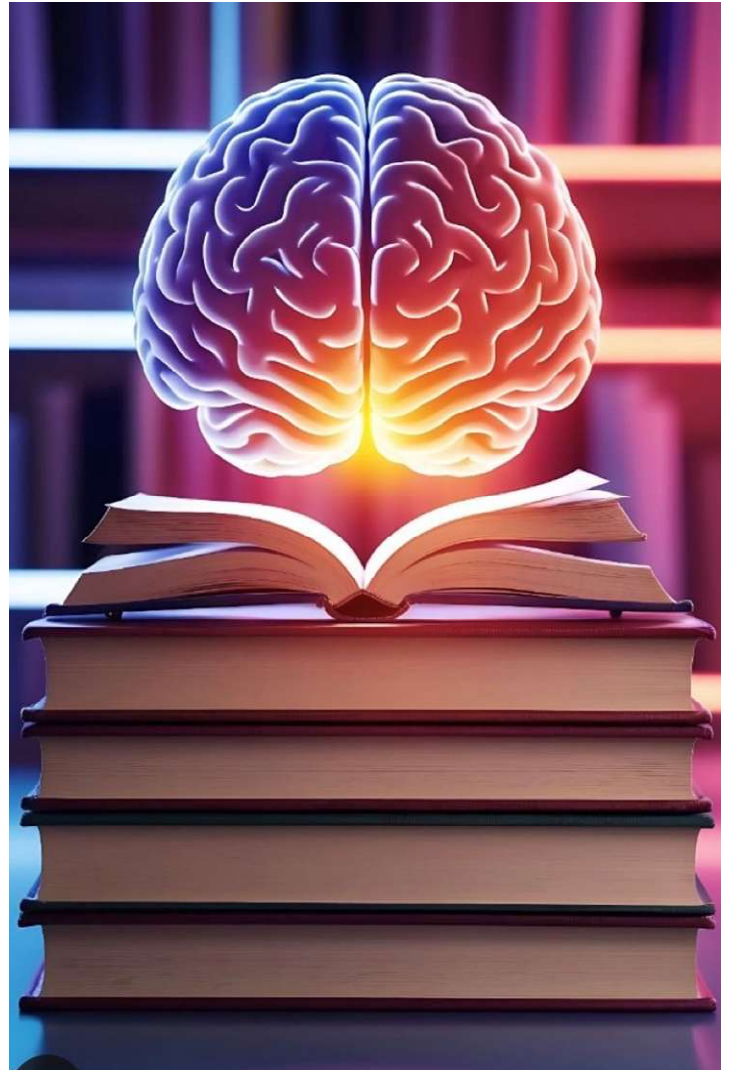
La microdelección 16p13.11 (prevalencia: 0.04%) es un factor de predisposición a los TND, presente en aproximadamente el 0.13% de los pacientes con esquizofrenia y en el 0.5-0.6% de los pacientes con epilepsia, deterioro cognitivo, trastorno del espectro autista (TEA) y agresividad. En los portadores de las microdeleciones heredadas 16p13.11 y 16p13.11p12.3, se identificaron variantes candidatas en genes de interés, posiblemente implicadas en la determinación del fenotipo neurológico de los pacientes, como la heterocigosidad compuesta en CECR2, variantes en los genes MTOR y RICTOR, y variantes heterocigotas compuestas de un solo nucleótido en el gen LRRK2. Los genes presentes en la región de microdelección se presentaron parcialmente como nodos centrales, con especial atención a NDE1. La secuenciación del exoma permitió identificar mutaciones causales en el 16-31% de los pacientes con discapacidad intelectual (DI), dejando sin identificar la causa subyacente en muchos casos.

La parte no codificante del genoma humano permanece en gran parte inexplorada. Datos recientes ilustran el papel crucial que los lncRNA pueden desempeñar en el neurodesarrollo. La presencia de H3K4me3, específica de neuronas, confiere la mayor especificidad a los genes implicados en el neurodesarrollo y la DI. Basándose en la presencia de esta característica y en los resultados de GWAS para trastornos del SNC, se identificaron 53 genes candidatos de lncRNA. Un extenso perfil de expresión en muestras de cerebro humano y otros tejidos, seguido del Análisis de Enriquecimiento del Conjunto de Genes, indica que al menos 24 de estos lncRNA están implicados en procesos como la transmisión sináptica, el desarrollo del sistema nervioso y la neurogénesis.

Discapacidad Intelectual Ligada al X

La discapacidad intelectual ligada al X consiste en TND asociados a una herencia recesiva ligada al X que resultan en disfunción intelectual. Al igual que con la mayoría de los trastornos ligados al cromosoma X, los varones se ven más afectados que las mujeres (aproximadamente el 16% de todos los casos de discapacidad intelectual en varones). Entre los ejemplos de síndromes ligados al cromosoma X se incluyen el síndrome de Coffin-Lowry, el síndrome DDX3X, el síndrome MASA, el síndrome de duplicación de MECP2, el retraso mental y microcefalia con hipoplasia pontina y

cerebelosa, y el síndrome de retraso mental por alfa talasemia ligado al cromosoma X. Más de 200 genes podrían estar implicados en la XLID; muchos de ellos se localizan en el brazo corto (p) del cromosoma X, y las duplicaciones en Xp11.2 se asocian con la forma sindrómica de la afección. Ejemplos de genes relacionados con XLID son los siguientes: IQSEC2, TM4SF2, TSPAN7, AP1S2, ACSL4, ZNF41, DLG3, FTSJ1, GDI1, ARX, PHF8, Slc6a8, GSPT2, MAGED1, UBE2A, FMR2 (AFF1/AF4, AFF2/FMR2, AFF3/LAF4 y AFF4/AF5q31), KDM5C (desmetilasa 5C específica de lisina, codificada por el gen KDM5C, implicada en la regulación de la transcripción y la remodelación de la cromatina) y MECP2 (proteína de unión a metil CpG 2, un regulador de la transcripción que reprime la transcripción de promotores génicos metilados, esencial para el funcionamiento normal de las células nerviosas y sujeto a la inactivación del cromosoma X). El dominio N-terminal rico en leucina (L) de Med12 es responsable de la activación de la quinasa dependiente de ciclina 8 (CDK8), lo que representa una función dependiente del módulo quinasa de Med12. Las mutaciones asociadas a leucemia y leiomioma uterino (UL) se localizan en el dominio L, y las mutaciones asociadas a discapacidad intelectual ligada al cromosoma X (XLID), incluyendo la GF atípica y típica, el síndrome de Lujan, el síndrome de Opitz-Kaveggia o el síndrome de Ohdo, se distribuyen por el dominio central rico en leucina y serina (LS). Varias mutaciones relacionadas con el cáncer de próstata también se localizan en el LS, así como en el dominio rico en prolina, glutamina y leucina (PQL).

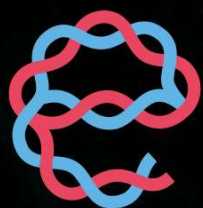


El dominio PQL es adyacente al dominio LS y está sujeto a metilación de arginina en varias posiciones, lo que probablemente contribuye a la unión del ARN no codificante (ARNnc) y a las interacciones proteína-proteína. Algunas mutaciones del dominio PQL pueden conferir resistencia a la quimioterapia en el cáncer. Se han reportado mutaciones en el dominio rico en glutamina (OPA) del área de pares impares C-terminal de Med12 en hermanos con bajos niveles de IgG y defectos de proliferación de células B. El coactivador transcripcional Med12 regula la expresión génica a través de su módulo quinasa. Med12 es esencial para la activación del superpotenciador al colaborar con los complejos coactivadores p300-Jmjd6/Carm1. Los potenciadores y superpotenciadores generalmente se consideran elementos reguladores génicos ubicados distalmente que mejoran la transcripción mediante la interacción a larga distancia con los promotores génicos. La activación del potenciador requiere la formación de complejos proteicos específicos que incluyen factores de transcripción (FT), correguladores, remodeladores y modificadores de la cromatina y la ARN polimerasa II (ARNPII). Un coactivador del potenciador es el complejo supramolecular Mediador, que actúa como coordinador de la señalización entre la maquinaria transcripcional y la ARNNPII mediante la modulación de la

composición de subunidades. El Mediador se ensambla en cuatro subcomplejos denominados módulos "cabeza", "medio", "cola" y "quinasa". Si bien los módulos cabeza, medio y cola conforman el Mediador central, el cuarto módulo interactúa reversiblemente con el núcleo a través de su subunidad Med13. El módulo quinasa está compuesto por Med12, Med13, Cdk8 y ciclina C, y contribuye a la regulación tanto negativa como positiva de la transcripción impulsada por la ARNNTPII. La pérdida de Med12 disminuye la acetilación de H3K27 y la transcripción de ARNe, con el consiguiente deterioro de las roturas de ADN inducidas por AID, la formación de sinapsis S-S y la interacción 3'RR-Eμ. La activación del potenciador mediada por CRISPR-dCas9 restablece las características epigenómicas y transcripcionales del superpotenciador y restaura por completo los defectos de depleción de Med12. Los ARNe derivados de 3'RR son fundamentales para promover la regulación epigenética de la región S, la formación de sinapsis y el reclutamiento de Med12 y AID al *locus* IgH. Las mutaciones de Med12 asociadas al síndrome XLID presentan defectos tanto en la transcripción del ARNe de 3'RR como en la CSR, lo que sugiere que las células B y neuronales podrían presentar disfunciones del superpotenciador específicas de cada célula. Med12 es esencial para la activación de 3'RR de IgH y la transcripción del ARNe, y desempeña un papel central en la diversificación génica de anticuerpos inducida por AID y la inestabilidad genómica en los linfocitos B (Haque et al., 2022).

Bibliografía

Cacabelos R (Ed). Pharmacoeugenetics (2nd Edition). Academic Press/Elsevier (2025).



eurospes
health



Voces

El acúfeno. Miguel Nieto

A Aurelio lo martiriza un acúfeno. No hace nada más que escuchar chicharras, pero ha tardado en identificar que algo raro pasaba en sus oídos. Todo el rato. Incluso de noche. Hace tiempo que le pareció que las chicharras le asaltaban desde la ventana cercana a la puerta de casa, que la tiene decorada con unas cuantas macetas a las que riega tacaño. Se acercaba con tiento a los tiestos para cogerlas desprevenidas y localizarlas. No había forma. No las veía. Por más que trasteara entre los geranios con el celo del que expurga cochinitas de las chumberas, habían desaparecido. Pero el ruido seguía ahí. Creciente. Entonces debería tener veinte años menos y era hombre menesteroso, con poco tiempo para preocuparse por el estridular de las chicharras. O de las cigarras, tanto da. Total, había nacido en la estepa extremeña donde, entre los trigales, este cantar era parte del paisaje. Pero en verano. Y mientras el sol marcaba a fuego las sombras. Eso de que no pararan en todo el día, le traía noqueado.

«Acúfenos, don Aurelio; lo que usted tiene son acúfenos», le dijeron en el ambulatorio al que decidió ir cuando las chicharras invisibles se le habían metido en la cabeza. De oírlas por sotavento, a escucharlas por barlovento fue todo uno. Un coro se le instaló en la mollera y, por más que lo pensaba, no encontraba explicación a cómo se le habían colado dentro. Una madrugada, desesperado, cuando las chicharras ya eran orquesta, se puso dos tapones de corcho a ver si se dormía. ¡Qué va! Las oía más fuerte. Con los oídos tapados sonaban y parecían muchas más. Sin duda, las tenía dentro. Desechó que le invadieran la mollera por las orejas. Ciertamente es que las tenía grandes —que ya de niño le llamaban «El Alerones»—, pero mantenía la mala costumbre de lavárselas lo justo, blindándolas de una capa de cerumen. ¿Podían ser grillos, que eran más pequeñitos?...

«Acúfenos, Aurelio, y no te preocupes, que de eso no se muere nadie», le dijo el doctor. No le gustaron nada sus explicaciones: que era cosa de la edad; que entra antes o después; que lo más normal es que pudiera ir a peor, aunque también aminorar; que no había medicamento ni solución posible; que tampoco podía operarse; bueno, sí, se podía intentar pero que era muy complicado y la verdad no servía para nada; que procurara distraerse, no pensar en ello; contar cigarras en vez de ovejitas; que escuchara más la radio y se pusiera auriculares para ver la tele y ... que si no lo soportaba, siempre le podía recetar algún Tranquimazín. «¿Pero eso no es lo que deja alelao, lo que te dan los loqueros?». «Exactamente, te lo tomas sólo cuando te pongas de los nervios y te subas por las paredes», le aconsejó el doctor.

Con una palmadita en el hombro mandó para casa a un Aurelio cortejado por sus chicharras, que entonaban una pedorreta carnalera. Y contento debía estar, según el doctor —que se llamaba Marco y tendía a filosofar— porque le había caído en suerte un «acúfeno ecológico», toda vez que escuchaba animalitos del campo mientras que otros sufrían pitidos, zumbidos y toda una batahola de ruidos. Más feroces y artificiales. Unos tinnitus, palabra certera que sonaba a TNT, que era justo lo que explotaba en su cabeza.

A Aurelio le martiriza un acúfeno, les contaba al principio. Sí, pero ahora es otro. Éste lo tiene fuera. Es tan ingobernable como las chicharras o como los grillos, pero es distinto. Más contumaz. Cuando sale a la calle a mirar que pasa, lo que ve son bichos grandes: rinocerontes y alguna jirafa. Metálicos. Aurelio es poco de metáforas, que se quedó en las lecturas de Julio Verne antes de que descubriera que las daban en el cine con Kirk Douglas de protagonista, pero eso es lo que son: bestias mecánicas. Las majorettes del estruendo. Siempre hubo ruido en el pueblo, pero desde que se convirtió en ciudad el asunto se ha agravado. No dejan de construir, y cada vez hay más coches.

Hasta ahí lo entiende, pero últimamente en su pueblo es que el ruido no se puede aguantar. Les ha dado por asfaltar las calles, que buena falta hacía, pero eso de levantarlas todas a la vez es un castigo. Además, hay unas máquinas cangrejas que pitan como un silbato de fábrica al dar de mano. Trabajan hasta los sábados. Anté se le aparecieron orugas gigantes vomitando asfalto.

Aún así, Aurelio no se arruga y se zambulle en el acúfeno urbano. Hace años que pasear ya no es lo mismo. No encuentra árboles que le den sombra y la suya apenas la reconoce. Pasear por calles airadas no es pasear. Sus mayores le decían que los grillos daban buena suerte, que encontrárselos en el patio de la casa era buena señal. De las cigarras, que anunciaban lluvia y que, si chillaban mucho, era porque cantaban al cielo para que amainara la calor. De los pitidos y rugidos de retropalas, camiones y grúas, también orugas, nadie le dice nada halagüeño. Ha pensado pedir explicaciones en el ayuntamiento, pero el doctor le ha disuadido. «No servirá de nada, don Aurelio. Se trata de un potentísimo acúfeno electoral. Sí, electoral. Y ese sí que no tiene cura ni remedio conocido, se lo aseguro».



El mar desconocido. *Miguel Nieto*

Dolores nació en Cercedilla, un pequeño pueblo de la sierra de Guadarrama al que puso en el mapa el sanatorio de la Fuenfría, inaugurado en 1920 para atender a tuberculosos. Sirvió como hospital de campaña en la Guerra Civil y malvivió hasta que en 1950 cobró auge, y ya atendía también a enfermos de silicosis, caso de su padre, que se vino desde Avilés en busca de una cura imposible. Su madre le siguió y, ya viuda, trabajó en la cocina del sanatorio, donde era famosa por sus marmitas asturianas. Casó pronto Dolores y viendo que en el pueblo tenía poco futuro, se fue a Madrid, que estaba a unas cinco horas de camino en la tartana con la que su marido se ganaba la vida haciendo portes.

Lavó y plancho en casa ajena, y ahorró lo suficiente para abrir un taller donde cosía y vendía alguna tela y carretes de hilo. A su marido, Sebastián, le fue bien y se compró una DKV. Lo siguiente fue una mercería en Lavapiés, una empresa de transporte, que se llamó «La Diligente de Cercedilla», y un hijo. Cuando Juanito cumplió cinco años, decidieron que ya era hora de tomarse las primeras vacaciones. Le recomendaron una residencia para trabajadores, muy barata, que estaba al sur, «En un sitio muy bonito, ya verás». Tardaron tres años en conseguir plaza, pero, por fin, en el verano de 1972 le asignaron un bungaló para ellos solos. Cuando Dolores, que nunca había visto el mar, lo miró de frente exclamó: «Dios mío, ¡qué alberca más grande!». Una alberca sin muros ni desagües, que iba y venía lamiendo una playa de dunas. María, que ahora tiene 79 años, nunca olvidará esas vacaciones en la Ciudad Residencial del Tiempo Libre de Marbella.

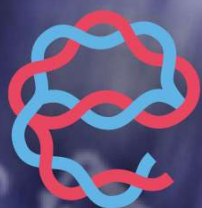
Cuando Dolores se enteró la semana pasada de que iban a desbaratarla para convertirla en un hotel para ricachones, le iba a dar algo. Ahora es una más de las 2.500 personas que han firmado el manifiesto en su defensa. Porque ella también estuvo en esa residencia que permitió a gente humilde descubrir el mar. Igual pesan más, si pesan, las firmas de 450 arquitectos, 50 profesores de Universidad, catedráticos eméritos, cátedras de la UNESCO, ecologistas, Fundaciones, Colegios Profesionales, Institutos de Cooperación... Pero Dolores es una damnificada directa. Su rúbrica es de otra pasta.

Supongo que habrán oído ya de qué va el desafuero montado entre la Junta de Andalucía y el Ayuntamiento de Marbella. Se lo resumo malamente, acudiendo a los datos del manifiesto para frenarlo. La Ciudad Residencial Tiempo Libre de Marbella se inauguró en 1962. Diseñada por los arquitectos Aymerich y Cadarso, es actualmente un equipamiento público, propiedad de la Junta de Andalucía. Ocupa una parcela de 200.000 m² y el conjunto de edificaciones, aproximadamente, 24.000. Ha funcionado ininterrumpidamente hasta que la Junta la cerró el año pasado.

En sus 62 años de actividad ha ofrecido a la población trabajadora española un alojamiento vacacional de calidad a un precio asequible, en un medio natural privilegiado con un tramo dunar de costa preservado. ¿El modelo? «Un gran parque marítimo con alojamientos unifamiliares individuales, pequeños bungalós, y espacios colectivos, como el comedor, áreas sociales, zonas deportivas y de playa». «La calidad arquitectónica, paisajística y ambiental es innegable gracias a un proceso de urbanización muy respetuoso con el medio natural —el cordón dunar del Real de Zaragoza— y a un proyecto donde las construcciones blancas, residenciales y comunitarias, de factura moderna y de inspiración mediterránea, quedan dispersas sobre un amplísimo tapiz verde, densamente arbolado, en un suave declive hacia la playa y el mar». La residencia, un equipamiento público, ha alojado a más de un millón de personas. Han oído bien, un millón. Dolores, la que avistó el mar, incluida. En los últimos años, con conflictos sindicales que preludiaban el cierre que se venía encima, la demanda de alojamiento se mantuvo muy alta. Miente quien dicen lo contrario.

Pues bien, el Ayuntamiento y la Consejería de Economía, Hacienda y Fondos Europeos de la Junta de Andalucía firmaron este febrero un convenio para recalificar la parcela, que pasa de uso público a hotelero, con un aumento de la edificabilidad de 30.000 m². Cederán la gestión a una empresa privada por un periodo de 75 años. Todo esto, a sabiendas de que la Ciudad Residencial es un bien protegido. El documento no dice cómo evitar su deterioro si se permite edificar la burrada de 30.000 m² más. ¿Quién garantiza que no se la van a cargar?, ¿A qué viene ahora la urgencia por, con otra jerga, privatizarla? ¿Cómo de mascada viene la concesión? El convenio fue denunciado en abril ante la Fiscalía por la asociación Ecologistas en Acción/Málaga. Ahora se recogen firmas y apoyos para anularlo.

El sanatorio, hoy hospital de Cercedilla sigue abierto más de un siglo después. Público. A nadie se le ha ocurrido privatizarlo. Aquí, en Marbella, la residencia pelagra. Mirar al mar desconocido y exclamar «¡qué alberca más grande!». ¿Cuántas gentes como Dolores vieron por primera vez el mar aquí? Si han pasado un millón de personas en todos estos años, ¿Cuántas satisfacciones ha procurado esta residencia? ¿Cuántas vacaciones imposibles se hicieron posibles? ¿Cuántas más familias se podrían acoger en el futuro? ¿Quién amortiza esos recuerdos? Dolores lo ha tenido claro. Hasta hace un rato 2.536 personas, también. Yo he firmado como si me fuera mi jubilación en ello. ¿Y ustedes? ¿No merece la pena? ¿Dejamos pasar un desquicie más?



eurospes
health

**Publicaciones
Científicas**

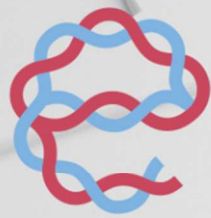
- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and pharmacoeigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 903-950.
- Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernandez-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. (2019). Pharmacogenetics of Atremorine-Induced Neuroprotection and Dopamine Response in Parkinson's Disease. *Planta Médica*. 85. 10.1055/a-1013-7686.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, et al. Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. *Med Res Rev*. 2021;41(5):2841-2886.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Naidoo V, Cacabelos N, Aliev G, Carril JC. Influence of dopamine, noradrenaline, and serotonin transporters on the pharmacogenetics of Atremorine in Parkinson's disease. *Drug Dev Res*. 2021;82(5):695-706.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez-Iglesias O, Cacabelos N, Naidoo V. What is the gold standard model for Alzheimer's disease drug discovery and development? *Expert Opin Drug Discov*. 2021; 16: 1415-1440.
- Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos N, Kazantsev AG, Vostrov AV, Corzo L, Cacabelos P, Goldgaber D. Sirtuins in Alzheimer's Disease: SIRT2-Related GenoPhenotypes and Implications for Pharmacoeigenetics. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 12;20(5). pii: E1249. doi: 10.3390/ijms20051249.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Influence of pathogenic and metabolic genes on the Pharmacogenetics of mood disorders in Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(4), 366.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics*. 2023;24(1):27-57. doi:10.2217/pgs-2022-0137
- Cacabelos R, Carril JC, Sanmartín A, Cacabelos P. Pharmacoeigenetic processors: Epigenetic drugs, Drug resistance, toxicoeigenetics, and nutriepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 191-424.
- Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 13302.
- Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's Disease. *Life*. 2022; 12: 460.
- Cacabelos R, Tellado I, Cacabelos P. The epigenetic machinery in the life cycle and pharmacoeigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 1-100.
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16:8, 673-701, DOI: 10.1080/17425255.2020.1779700
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenomics of drugs used to treat brain disorders. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 5:3, 181-234, DOI: 10.1080/238089932020.1738217
- Cacabelos R. (2020) Towards a Mature Discipline of Pharmacogenomics: Epistemological Reflections. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 17: 3. <https://doi.org/10.2174/187569211701200324173840>
- Cacabelos R. (2020). Pharmacogenomics of Cognitive Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders in Dementia. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3059. <https://doi.org/10.3390/ijms21093059>
- Cacabelos R. (Editor), *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford. 2019
- Cacabelos R. Epigenetics and pharmacoeigenetics of neurodevelopmental disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 609-709.
- Cacabelos R. Informe de la Ponencia de Estudio sobre Genómica. Senado del Reino de España, 2019.
- Cacabelos R. Pathoeigenetics: The role of epigenetic biomarkers in disease pathogenesis. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 139-189.
- Cacabelos R. Pharmacoeigenetics: A long way ahead. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; xv-xvii.
- Cacabelos R. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in human diseases. *J Transl Genet Genom* 2021;5: 133-135.
- Cacabelos R. What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery? *Expert Opin Drug Discov*. 2022; 17(4):309-323.
- Carrera I, Cacabelos R. Current Drugs and Potential Future Neuroprotective Compounds for Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(3):295-306. doi: 10.2174 / 1570159X17666181127125704.
- Carrera I, Corzo L, Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos R. Neuroprotective Effect of Nosustrophine in a 3xTg Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(9):1306. <https://doi.org/10.3390/ph16091306>
- Carrera I, Corzo L, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Cardiovascular and lipid-lowering effects of a marine lipoprotein extract in a high-fat diet-induced obesity mouse model. *Int J Med Sci*. 2023;20(3):292-306. Published 2023 Jan 22. doi:10.7150/ijms.80727

- Corzo, L., Fernández-Novoa, L., Carrera, I., Martínez, O., Rodríguez, S., Alejo, R., & Cacabelos, R. (2020). Nutrition, Health, and Disease: Role of Selected Marine and Vegetal Nutraceuticals. *Nutrients*, 12(3), 747. <https://doi.org/10.3390/nu12030747>
- Guerra J, Cacabelos R. Genomics of speech and language disorders. *J Transl Genet Genom* 2019; 3:9. DOI: 10.20517/jtgg.2018.03.
- Guerra J, Cacabelos R. Pharmacoeugenetics of vértigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeugenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 755-779.
- Joaquin Guerra, Juan Carlos Carril, Margarita Alcaraz, Marcos Santiago, Lola Corzo and Ramon Cacabelos, "Genomics and Pharmacogenomics of Rhinosinusitis", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 114. <https://doi.org/10.2174/1875692117999200801024849>
- Lombardi VRM, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Role of bioactive lipofishins in prevention of inflammation and colon cancer. *Semin Cancer Biol.* 2019; 56:175-185. 2017 Nov 24. pii: S1044-579X(17)30255-9. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.012
- Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. 2020. Epigenetic treatment of Neurodegenerative Disorders. In *Histone Modifications in Therapy*, Vol. 2. Elsevier (pp. 311-335) Chapter 12
- Martínez-Iglesias O, Carrera I, Naidoo V, Cacabelos R. AntiGan: An Epinutraceutical Bioproduct with Antitumor Properties in Cultured Cell Lines. *Life*. 2022; 12: 97.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Cacabelos R. Epigenetic Studies in the Male APP/BIN1/COP5 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 2446.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Carril JC, Cacabelos N, Cacabelos R. Influence of Metabolic, Transporter, and Pathogenic Genes on Pharmacogenetics and DNA Methylation in Neurological Disorders. *Biology*. 2023; 12(9):1156. <https://doi.org/10.3390/biology12091156>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):216. Published 2023 Jan 31. doi:10.3390/ph16020216
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carril JC, Seoane S, Cacabelos N, Cacabelos R. Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(6):5746. <https://doi.org/10.3390/ijms24065746>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders. *Genes (Basel)*. 2023;14(2):365. Published 2023 Jan 30. doi:10.3390/genes14020365
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. Proteomic and Global DNA Methylation Modulation in Lipid Metabolism Disorders with a Marine-Derived Bioproduct. *Biology (Basel)*. 2023;12(6):806. Published 2023 Jun 2. doi:10.3390/biology12060806
- Martínez-Iglesias, O., Carrera, I., Carril, J. C., Fernández-Novoa, L., Cacabelos, N., & Cacabelos, R. (2020). DNA Methylation in Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2220. <https://doi.org/10.3390/ijms21062220>
- Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Targeting epigenetics as future treatments of trauma- and stress-or-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. In: Youssef (Ed.). *Epigenetics of Stress and Stress Disorders*. Vol. 31 Translational Epigenetics Series. Academic Press: Elsevier 2022; pp. 317-390.
- Olaia Martínez-Iglesias*, Vinogran Naidoo, Juan Carlos Carril, Iván Carrera, Lola Corzo, Susana Rodriguez, Ramón Alejo, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos, "AtréMoring Treatment Regulates DNA Methylation in Neurodegenerative Disorders: Epigenetic and Pharmacogenetic Studies", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 159. <https://doi.org/10.2174/1875692117999201231152800>
- Cacabelos R. Farmacogenómica: Una puerta de acceso a la medicina personalizada. *Medicina Clínica*. 2024; 162 (4): 179-181.
- Cacabelos R. Genomics of Brain Disorders 4.0. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 25;25(7):3667. doi: 10.3390/ijms25073667.
- Cacabelos R, et al. Therapeutic Options in Alzheimer's Disease: From Classic Acetylcholinesterase Inhibitors to Multi-Target Drugs with Pleiotropic Activity. *Life*. 2024, 14.
- Cacabelos R. Progress in Pharmaceutical Sciences and Future Challenges. *Life*. 2024, 14.



eurospes
health

Sección Promocional



euroespes health

**Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
International Center of Neuroscience and Genomic Medicine**

Director: Dr. Ramón Cacabelos



**Medicina Genómica
Medicina Personalizada**

**Genomic Medicine
Personalized Medicine**



Sta Marta de Babío, Bergondo 15165 - A Coruña, Spain

+34 985 780 505

info@euroespes.com

euroespes.com

MYLOGY



Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica

☎ (+34) 981 780 505

International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine

☎ (+34) 981 780 511

www.euroespes.com
info@euroespes.com



MYLOGY



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE

*Tome los **medicamentos** adecuados
en la dosis correcta*

www.mylogygenomics.com
www.euroespes.com info@euroespes.com
(+34) 981 780 505





Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

EuroEspes-Health

Sta. Marta de Babío, 15165-Bergondo, A Coruña, España

Tel.: +34-981-780505

E-Mail: info@euroespes.com

www.euroespes.com



Euroespes Internacional

EuroEspes Health abre Delegación Médica y Comercial en Brasil



Instituto de Neuropsiquiatria
Genômica Cerebral

Av Giovani Gronchi 6.195 Sala 1905
Morumbi - São Paulo-Brasil

INGeC - Cnpj 22.139.608/0001-34.
Zip 05724-003.

Tel.: +551155115811

WhatsApp: +55 11 97697-8497

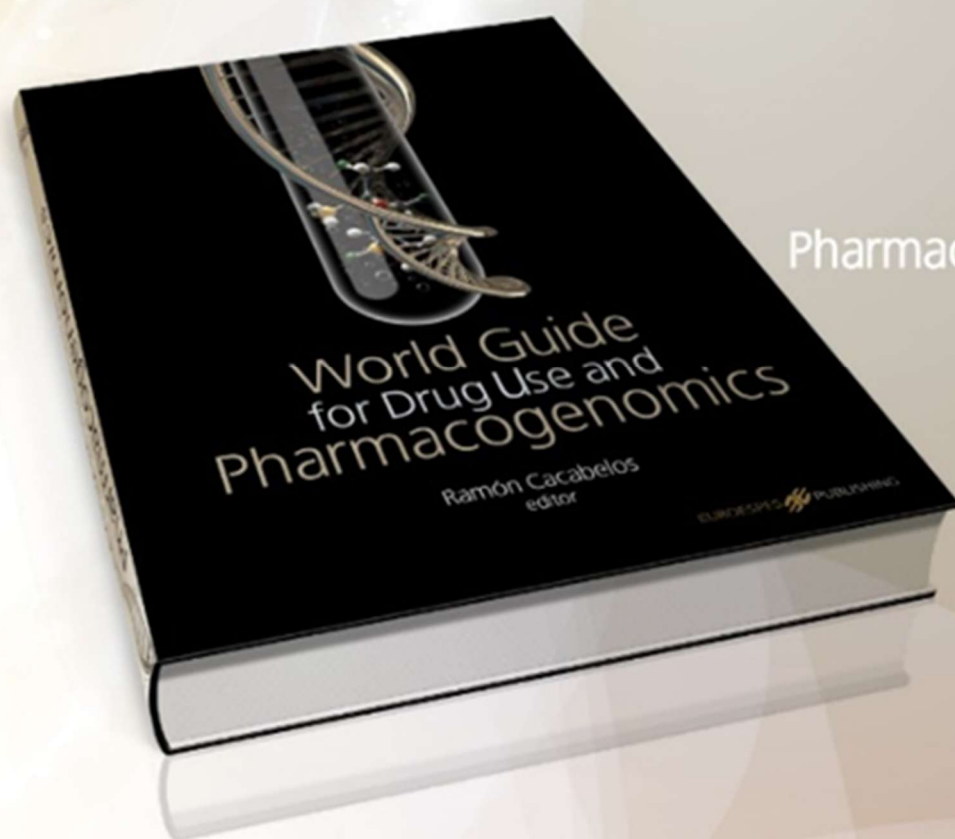
E-Mail: r.segre@euroespes.com



Director: Dr. Reinaldo Segre

World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics

Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M.Sci. (Editor)
Professor of Genomic Medicine



Content

Drugs

(7,750 entries)

Brand Names

(31,750 entries)

Pharmacological Categories

(1,891 entries)

Genes and Aliases

(4,450 entries)

Diseases and

Medical Terms

(9,200 entries)

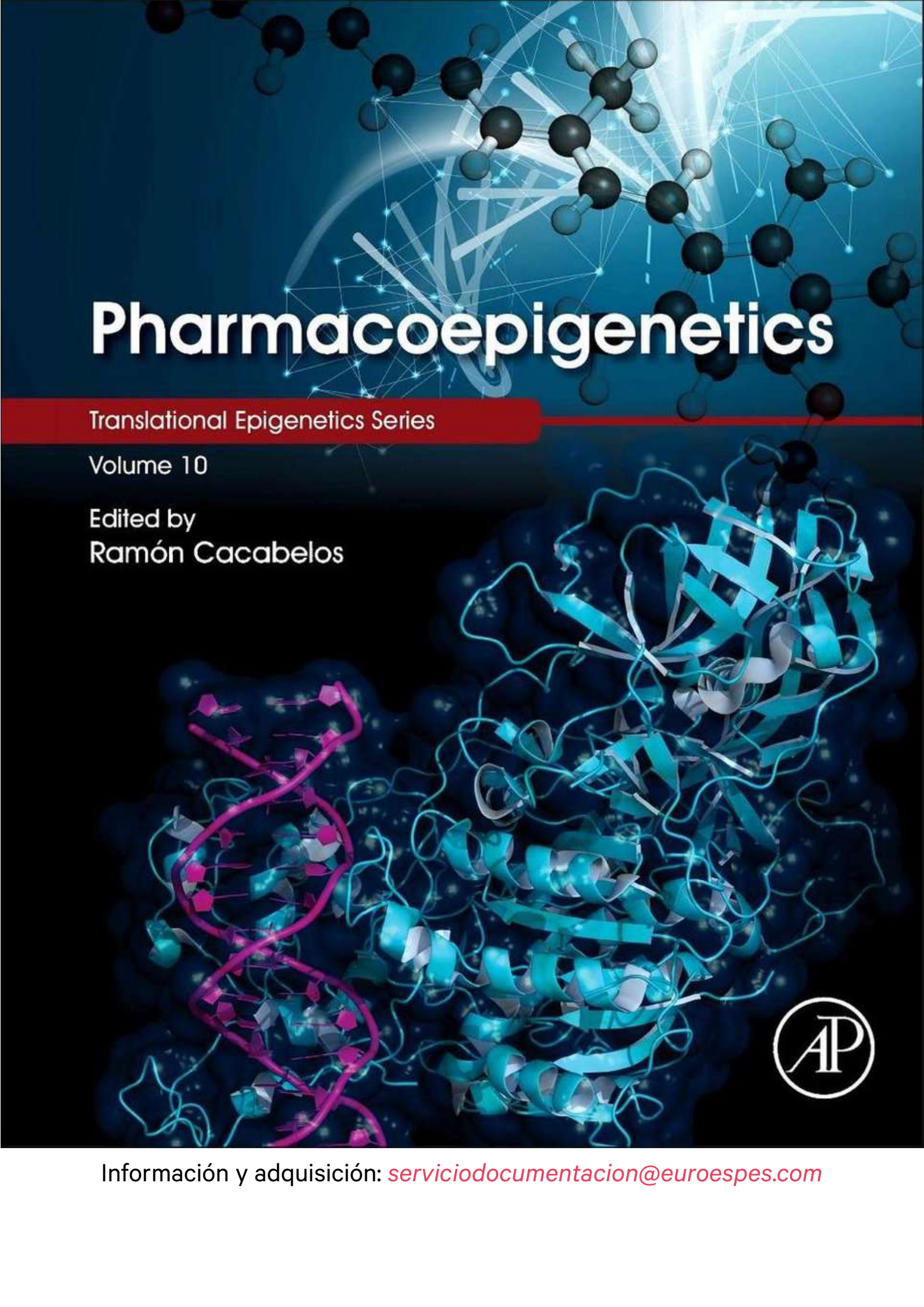
*The essential guide to pharmacogenomics for medical practice
A monumental work to the scientific and medical community*

OVER 20,000 REFERENCES

More Information

www.pharmacogenomicsguide.com

EUROESPES  PUBLISHING

The background of the cover features a complex molecular structure with black and white spheres connected by lines, overlaid with a glowing blue network diagram. A large, translucent DNA double helix is also visible in the upper half.

Pharmacoepigenernetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: serviciodocumentacion@eurospes.com

Invitaciones del Editor Jefe en la revista IJMS



Prof. Dr. Ramón Cacabelos

> Website

Guest Editor

Euroespes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine,
15165 Corunna, Spain

Interests: pharmacogenomics; pharmacoepigenetics; genomics of brain disorders; neuroepigenetics;
CNS drug development; neurodegenerative disorders; Alzheimer's disease; Parkinson's disease

New Trends in Alzheimer's Disease Research: From Molecular Mechanisms to Therapeutics: 2nd Edition

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

Alzheimer's disease (AD) is a health priority in developed societies, along with cardiovascular disease, cancer, stroke and major neuropsychiatric pathologies. The direct and indirect costs for the management of AD create a large economic burden for families, nations and health resources. The cost of worldwide dementia treatment currently exceeds USD 800 billion (>1% of GDP). The average cost per patient/year ranges from USD 30,000 to USD 60,000, depending on the stage of the disease, quality of medical care, social status and country. In terms of global costs (direct, indirect and social costs and costs of informal care), in 2019, the World Health Organization (WHO) estimated the total global societal cost of dementia to be about USD 1.3 trillion (>USD 2.8 trillion by 2030).

AD is the most prevalent form of dementia (50–60%). Vascular dementia (30–40%), other forms of dementia (10–15%), and mixed dementia, which is the most frequent form of dementia (>70%) in patients older than 75 years of age, are common presentations of dementia following frequent AD. AD is more frequent in women than in men; the prevalence of dementia is 30.5/1000 in males and 48.2/1000 in females.

The phenotype of AD is the consequence of the premature death of neurons associated with genomic, epigenomic, cerebrovascular and environmental factors. The clinical manifestation of dementia is characterized by progressive cognitive deterioration, behavioral changes and functional decline.

Conventionally, two forms of AD are differentiated: an early form (early onset AD, EOAD, <65 years) and a late-onset AD (LOAD, >65 years), within an apparent pathological continuum. EOAD is associated with familial forms of Mendelian genetics (familial AD, FAD), while LOAD shows a more complex pathogenesis, in which a multitude of polymorphic variants in over 600 genes distributed throughout the human genome converge with diverse environmental factors, which attribute the false phenotypic profile of sporadic AD to the disease.

Both forms of dementia exhibit common neuropathological hallmarks of amyloidopathy and tauopathy characterized by extracellular deposits of aggregated β -amyloid ($A\beta$) in senile plaques and vessels (amyloid angiopathy) and intracellular neurofibrillary tangles (NFTs), formed by the hyperphosphorylation of tau proteins in microtubules and neurofilaments, likely exerting synergistic effects on AD pathogenesis. Dendritic dystrophy and desarborization, microglia activation, astrogliosis, and neuronal loss are also typical neuropathological markers in the hippocampus and neocortex, where neurotransmitter deficits (cholinergic, monoaminergic, glutamatergic, GABAergic, neuropeptidergic), neurotrophic dysfunction, neuroinflammation, oxidative-stress-related lipid peroxidation, and cerebrovascular (hypoperfusion) damage are also present.

The scientific community, pharmaceutical industry and daily medical care are facing important challenges regarding the management of dementia. The primary causes of AD and its pathogenic mechanisms are still unclear. Reliable biomarkers for an early diagnosis are not yet available. New drugs and novel therapeutic strategies that are able to slow down or halt the course of the disease are urgently needed, assuming that present medications are inefficient and not cost-effective. Since the disease destroys the neurons of susceptible patients for decades before showing symptoms, the golden dream of AD scientific research would be to find a preventive remedy, administered in pre-symptomatic phases, and capable of stopping the progressive destruction of the brain that leads to AD.

The objective of this Special Issue of *IJMS* is to offer the scientific community an open space to present new findings to (i) better understand the pathogenic mechanisms responsible for this neurodegenerative disease, (ii) identify potential predictive biomarkers that anticipate risk factors and can prophylactically intervene, and (iii) develop new preventive strategies and new forms of therapeutic intervention that slow down the course of the disease once symptoms appear. The best case scenario would be to prevent the disease from manifesting itself in those cases for which it is feasible to presymptomatically identify the risk.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Published Papers (7 papers)

Mitigation of Atherosclerotic Vascular Damage and Cognitive Improvement Through Mesenchymal Stem Cells in an Alzheimer's Disease Mouse Model

by Woong Jin Lee, Kyoung Joo Cho and Gyung Whan Kim

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(23), 13210; <https://doi.org/10.3390/ijms252313210> - 9 Dec 2024

Influence of Exercise and Genistein to Mitigate the Deleterious Effects of High-Fat High-Sugar Diet on Alzheimer's Disease-Related Markers in Male Mice

by Juhi Shah, Tyler Orosz, Avneet Singh, Savan Parameshwar Laxma, Rachel E. Gross, Nicholas Smith, Spencer Vroegop, Sydney Sudler, James T. Porter, Maria Colon, Lauren Jun, Jeganathan R. Babu, Minsub Shim, Thomas L. Broderick and Layla Al-Nakkash

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(16), 9019; <https://doi.org/10.3390/ijms25169019> - 20 Aug 2024

Assessment of the Correlation and Diagnostic Accuracy between Cerebrospinal Fluid and Plasma Alzheimer's Disease Biomarkers: A Comparison of the Lumipulse and Simoa Platforms

by Farida Dakterzada, Raffaella Cipriani, Ricard López-Ortega, Alfonso Arias, Iolanda Riba-Llena, Maria Ruiz-Julián, Raquel Huerto, Nuria Tahan, Carlos Matute, Estibaliz Capetillo-Zarate and Gerard Piñol-Ripoll

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(9), 4594; <https://doi.org/10.3390/ijms25094594> - 23 Apr 2024

Feasibility and Preliminary Efficacy of American Elderberry Juice for Improving Cognition and Inflammation in Patients with Mild Cognitive Impairment

by Ashley F. Curtis, Madison Musich, Amy N. Costa, Joshua Gonzales, Hyeri Gonzales, Bradley J. Ferguson, Briana Kille, Andrew L. Thomas, Xing Wei, Pei Liu, C. Michael Greenlief, Joel I. Shenker and David Q. Beversdorf

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(8), 4352; <https://doi.org/10.3390/ijms25084352> - 15 Apr 2024

The Emerging Role of PCSK9 in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: A Possible Target for the Disease Treatment

by Gabriella Testa, Serena Giannelli, Erica Staurengi, Rebecca Cecci, Lucrezia Floro, Paola Gamba, Barbara Sottero and Gabriella Leonarduzzi

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(24), 13637; <https://doi.org/10.3390/ijms252413637> - 20 Dec 2024

From Fundamentals to Innovation in Alzheimer's Disease: Molecular Findings and Revolutionary Therapies

by Mădălina Georgeta Sighencea, Ramona Ștefania Popescu and Simona Corina Trifu

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(22), 12311; <https://doi.org/10.3390/ijms252212311> - 16 Nov 2024

Cited by 1 | Viewed by 2819

A Comprehensive Analytical Review of Polyphenols: Evaluating Neuroprotection in Alzheimer's Disease

by David Vicente-Zurdo, Esther Gómez-Mejía, Noelia Rosales-Conrado and María Eugenia León-González

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(11), 5906; <https://doi.org/10.3390/ijms25115906> - 28 May 2024

Genomics and Epigenomics in Molecular Neurobiology

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

Molecular neurobiology plays a fundamental role in genomic medicine, especially in the study and treatment of diseases of the nervous system. Its importance can be summarized based on the following key aspects. (1) Understanding the molecular basis of diseases: It allows for the identification of genetic and molecular alterations that underlie neuropsychiatric disorders. It facilitates the understanding of the cellular and biochemical mechanisms that cause neuronal dysfunction. (2) Development of personalized therapies: The integration of molecular and genomic data allows for the design of targeted treatments that adapt to the specific genetic profile of the patient. It favors the application of gene therapies, molecular modulators and drugs that act on specific pathways involved in the pathology. (3) Identification of biomarkers: Studies in molecular neurobiology have allowed us to discover biomarkers that can predict responses to treatments and the progression of diseases. This is essential for early diagnosis and for monitoring therapeutic efficacy in clinical practice. (4) Optimizing drug safety and efficacy: By understanding how genetic variations and molecular alterations influence neuronal function, doses can be adjusted and the most appropriate drugs can be selected, reducing adverse effects and improving clinical outcomes. (5) Innovation in drug design: Molecular neurobiology facilitates the discovery of new therapeutic targets, driving the development of innovative drugs for diseases that have historically been difficult to treat. (6) Advances in technology and data integration: With the development of various techniques, such as high-throughput sequencing and proteomics, molecular neurobiology has become a powerful tool for analyzing the complexity of the brain and its alterations at the genetic and protein levels. The integration of these data into genomic medicine platforms allows us to utilize a multidisciplinary approach that can improve diagnostic and therapeutic accuracy.

Advances in genomics have transformed molecular neurobiology by enabling researchers to delve into the genetic and molecular underpinnings of brain function, development, and disease. Some of the key points that highlight the importance of genomics in this field are as follows: (1) Uncovering genetic foundations of neural function: Identification of risk variants and mapping gene expression. (2) Advancing Personalized Medicine: Tailored treatments and biomarker discovery. (3) Enhancing Understanding of Neural Networks: Systems' biology approach and epigenetic modifications. (4) Facilitating Innovative Therapeutic Strategies: Gene therapy, genome editing and target identification. (5) Accelerating Research and Translational Applications: Large-scale data integration and collaborative research initiatives.

Epigenetics plays a critical role in molecular neurobiology by regulating gene expression without altering the underlying DNA sequence. This regulation is essential for normal brain development, synaptic plasticity, learning, and memory. Some of the key points that highlight its importance encompass the dynamic regulation of gene expression, neuronal development and differentiation, role in neuroplasticity, link to neurological and psychiatric disorders, therapeutic potential (epigenetic drugs), and integration of environmental influences.

This Special Issue provides an opportunity for researchers to integrate the multidisciplinary knowledge that genomics and epigenetics bring to molecular neurobiology in the exciting field of genomic medicine, with special emphasis on the following three areas dominated by personalized medicine: knowledge of the primary causes of diseases with information from structural and functional genomics, epigenetics, transcriptomics, proteomics and metabolomics; development of molecular biomarkers, specifically designed to detect the risk of suffering from central nervous system diseases in presymptomatic phases, which will allow us to implement prophylactic interventions and preventive programs; and personalized treatments with the help of two essential disciplines—pharmacogenomics and pharmacoeugenetics.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Pharmacogenomics, 3rd Edition

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

It is a great pleasure for me to accept the kind invitation of the International Journal of Molecular Sciences to serve as Guest Editor of a Special Issue on “Pharmacogenomics”. I think that this is a timely initiative which will be of interest to most medical disciplines. Cardiovascular disorders (25%–30%), cancer (20%–25%) and brain disorders (10%–15%) represent over 60%–70% of morbidity and mortality in developed countries. Approximately 10%–20% of direct costs for disease management are attributed to pharmacological treatment, and, unfortunately, it is estimated that drug efficacy is restricted to 20%–30% of the cases treated with a particular drug in almost any medical specialty. Many different factors influence drug efficacy and safety, including the chemical properties of a drug, route of administration, disease stage, nutrition, compliance, drug–drug interactions, and pharmacogenomics.

In the coming years, the onset of a revolutionary transformation of protocols and strategies for drug development is expected. Pharmacogenomics is one of the doors through which to enter the complex building of personalized medicine.

Regulatory agencies should make recommendations to the pharmaceutical industry in favor of the introduction of pharmacogenomics in drug development and the inclusion of pharmacogenomic information on drug labels, with specific warnings for the population at risk. Educational programs are fundamental for drug prescribers to become familiar with personalized treatments. Pharmacogenetic testing should be gradually introduced into medical practice. The introduction of pharmacogenomics in routine clinical practice is fundamental for optimizing therapeutics and for reducing adverse drug reactions (ADRs), which are a major health concern worldwide. There are multiple causes of ADRs, some of which are preventable. Pharmacogenomics accounts for ≈80% of the variability in drug efficacy and safety. Over 400 genes are clinically relevant in drug metabolism, and ≈200 pharmacogenes are associated with ADRs. The condition of extensive metabolizers in the Caucasian population is lower than 20%, and about 60% of patients are exposed to potential ADRs.

I would like to invite all of you, experts and beginners in the field of pharmacogenomics, to contribute to this Special Issue with your ideas for accelerating the implementation of pharmacogenomic procedures in drug development and clinical practice.

More published papers could be found in the closed Special Issue: Pharmacogenomics and Pharmacogenomics 2.0.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Genomics of Brain Disorders 4.0

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

This Special Issue is the continuation of our 2021 Special Issue, "Genomics of Brain Disorders 3.0" (https://www.mdpi.com/journal/ijms/special_issues/genomics_brain3).

Brain disorders represent the third major problem of health and disability in developed countries after cardiovascular disorders and cancer. From a global health perspective, important issues to be addressed with regard to neuropsychiatric disorders (NPDs) are: (i) disease burden (DALYs: disability-adjusted life years; YLDs: years lived with disability; YLLs: years of life lost); (ii) the costs (direct, indirect) of disease; (iii) disease pathogenesis; (iv) the identification of presymptomatic biomarkers; (v) novel targets for drug development; and (vi) personalized treatments with pharmacogenetic procedures for optimizing drug efficacy and safety. NPDs contribute approximately 10% of the global burden of disease. About 30% of all YLDs are assigned to NPDs, especially depression, alcohol use disorders, schizophrenia, bipolar disorder, and dementia. NPDs are the leading cause of disease burden, responsible for 7.4% of global DALYs and 22.9% of global YLDs. Within NPDs, mental disorders account for 56.7% DALYs, followed by neurological disorders (28.6%) and substance use disorder (14.7%).

The global cost of NPDs is projected to be about US\$6 trillion by 2030. An estimated eight million deaths annually are attributed to mental disorders. Approximately 127 million Europeans suffer brain disorders. The total annual cost of brain disorders in Europe is about €386 billion, with €135 billion in direct medical expenditures, €179 billion in indirect costs, and €72 billion in direct non-medical costs. Mental disorders represent €240 billion (62% of the total cost, excluding dementia), followed by neurological diseases (€84 billion, 22%).

The primary cause of most brain disorders is poorly understood. In NPDs there is a convergence of multiple genomic defects distributed across the human genome with epigenetic phenomena and environmental risk factors leading to the phenotypic expression of the disease. In children, neurodevelopmental disorders are determinant for abnormal brain maturation and early mental derailment. In age-related neurodegenerative disorders, a common feature is the presence of intracellular and/or extracellular deposits of abnormally processed proteins that represent prototypical hallmarks probably contributing to premature neuronal death. A better characterization of the genomic background of mental and neurological disorders is necessary for elucidating disease-specific pathogenesis, as well as the identification of accurate biomarkers, and the implementation of novel treatments addressing pathogenic, mechanistic, metabolic, transporter and pleiotropic genes, and their products, associated with specific NPDs.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Human Diseases II



Guest Editor:



Ramón Cacabelos

Department of Genomic Medicine, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Spain.

Special Issue

Genomics and Epigenomics in Molecular Neurobiology

Message from the Guest Editor

This Special Issue provides an opportunity for researchers to integrate the multidisciplinary knowledge that genomics and epigenetics bring to molecular neurobiology in the exciting field of genomic medicine, with special emphasis on the following three areas dominated by personalized medicine: knowledge of the primary causes of diseases with information from structural and functional genomics, epigenetics, transcriptomics, proteomics and metabolomics; development of molecular biomarkers, specifically designed to detect the risk of suffering from central nervous system diseases in presymptomatic phases, which will allow us to implement prophylactic interventions and preventive programs; and personalized treatments with the help of two essential disciplines—pharmacogenomics and pharmacoepigenetics.

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Eurospes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, 15165 Corunna, Spain

Deadline for manuscript submissions

31 July 2025



International Journal of Molecular Sciences

an Open Access Journal
by MDPI

Impact Factor 4.9
CiteScore 8.1
Indexed in PubMed



mdpi.com/si/233276

*International Journal of
Molecular Sciences*
MDPI, Grosspeteranlage 5
4052 Basel, Switzerland
Tel: +41 61 683 77 34
ijms@mdpi.com

[mdpi.com/journal/
ijms](https://mdpi.com/journal/ijms)





Protégete

E-JUR-94013
100% extracto marino.
Trachurus trachurus.



Ebiotec

Asda

Lombardi VRM, Corzo L, Carrera I, Cacabelos R. 2018. The search for biomarine derived compounds with **immunomodulatory activity**. J Explor Res Pharmacol, 3(1):30

Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Etcheverría I, Seoane S, Cacabelos R. 2005. Effects of Fish-derived lipoprotein extracts on activation markers, Fas expression and **apoptosis** in peripheral blood lymphocytes. International Immunopharmacology, 5:253-262.

Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Corzo D, Zas R, Cacabelos R. 2002. Enhancement in **immune function** and Growth Using E-JUR-94013®. Methods Find Exp Pharmacol, 24(9): 573:578



La vida en movimiento

Extracto
E-Podofavalin-15999
y vitamina E.
Con L-Dopa natural.



Ebiotec

Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Alejo R, Fernández-Novoa L, et al. 2021. Atremorine in Parkinson's Disease: From **dopaminergic neuroprotection** to pharmacogenomics. Med Res Rev. 1–46.

Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernández-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. 2019. Pharmacogenetics of Atremorine-Induced neuroprotection and Dopamine Response in **Parkinson's disease** Parkinson's Disease. Planta Med. 85(17):1351-1362.

Romero A, Parada E, González-Lafuente L, Farré-Alins V, Ramos E, Cacabelos R, Egea J. 2017. **neuroprotective effects** of E-PodoFavalin- 15999 (Atremorine®). CNS Neurosci Ther. 23:450-452.



Acción
positiva



Citicolina
Ácido pantoténico
Niacina

Ebiotec

Caamaño J, Gómez MJ, Franco A, Cacabelos R. 1994. Effects of CDP-choline on cognition and **cerebral hemodynamics** in patients with Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 16(3): 211-8. PMID: 7913981

Cacabelos R, Caamaño J, Gómez MJ, Fernández-Novoa L, Franco-Maside A, Vinagre D, Novo B, Zas R, Álvarez XA. 1995. Treatment of Alzheimer's disease with CDP-choline: Effects on **mental performance**, **brain electrical activity**, cerebrovascular parameters, and cytokine production. *Ann Psychiat*, 5: 295-315.

Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, Pérez P, Laredo M, Fernández-Novoa L, Corzo L, Zas R, Alcaraz M, Secades JJ, Lozano R, Cacabelos R. 1999. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped **Alzheimer's disease** patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and **cerebral perfusion**. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 21(9):633-44. PMID: 10669911
Clinical Trial.

“Todas las personas deben conocer su perfil farmacogenético para saber con certeza si los medicamentos que consumen son adecuados o no”.

Ramón Cacabelos

Boletín Médico EuroEspes Health

Editor: Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción: Natalia Cacabelos

Secretaría Técnica: Dr. Vinogran Naidoo

Fotocomposición y Diseño: Elitek Solutions

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

Sta. Marta de Babío s/n, 15165 Bergondo, A Coruña, España

Teléfono: (+34)981-780505

Website: www.euroespes.com

E-Mail: comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com