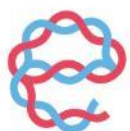




euroespes
health

Boletín Médico *Medical Journal* Vol. 54 – Septiembre 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 Septiembre

Desafíos de la Farmacogenética para Tratamientos Personalizados

Brevialia

Los anticuerpos monoclonales revolucionaron la ciencia biomédica y la atención médica
Aprender a predecir catástrofes naturales
¿Por qué la supresión de todos los incendios forestales ha empeorado los megaincendios actuales?
La invasión gradual de la IA médica en el ejercicio de la medicina
El uso de ChatGPT nos hace más perezosos
La nueva IA AlphaGenome de DeepMind aborda la "materia oscura" de nuestro ADN
Inteligencia artificial para el descubrimiento de fármacos
La IA ayuda a ensamblar el "cerebro" de una futura computadora cuántica
Paracetamol fabricado por *Escherichia coli*
Nuevas armas químicas para combatir las plagas de langostas
Una comunidad microbiana definida reproduce los atributos de la fermentación del chocolate de sabor fino
Recuperación de la extinción casi continental causada por un microdepredador marsupial durante la sequía
El primer cráneo de un denisovano revela la apariencia de los homínidos antiguos
Los neandertales hervían huesos en "fábricas de grasa" para enriquecer su dieta magra
Nuevos descubrimientos de *Australopithecus* y *Homo de Ledi-Geraru* en Etiopía
Proteínas antiguas reescriben el árbol genealógico de los rinocerontes
Un ADN centenario revela el origen de los singulares perros de Groenlandia
Tu respiración es como una huella dactilar que te identifica
Los animales que habitan en las montañas tienen un olfato más débil
La capacidad supercurativa y reparadora de tejidos en algunos animales inspiran la posibilidad de nuevos tratamientos para humanos
La levadura modificada proporciona esteroides de polen esenciales para las abejas melíferas y proteger las colonias
Habilidades de las pitones birmanas
Radiación y expansión geográfica de primates a través de diversos climas
La inversión de sexo es sorprendentemente común en las aves
Imágenes de glicanos de superficie celular con resolución Ångström
Atlas molecular celular del lémur ratón, un primate modelo emergente
El atlas celular del lémur ratón informa sobre los genes, la fisiología y las enfermedades de los primates
Las pruebas médicas caseras no son efectivas

Cerebro

El mapa cerebral del cuerpo es sorprendentemente estable, incluso después de la pérdida de una extremidad
Implantación cerebral de bioelectrónica blanda durante el desarrollo embrionario
Una neuroprótesis de síntesis de voz instantánea
Restauración genética terapéutica mediante el reemplazo alogénico de microglía cerebral
La microglía regula la neurogénesis GABAérgica en el cerebro humano prenatal a través del IGF1
Codificación cerebral para la termosensibilidad y el dolor inflamatorio
Las neuronas preópticas EP3R constituyen un interruptor bidireccional para la fiebre y el letargo
La anticipación neuronal ante una infección virtual desencadena una respuesta inmunitaria
Las interacciones entre TTYH2 y APOE facilitan la transferencia lipídica endosómica
La inhibición hipocámpal específica de objetivos regula el aprendizaje
Atlas topográfico estereotáxico de cerebro de ratón
Dinámica neuronal intercerebral en sistemas de inteligencia artificial y biológica
Un modelo fundamental para predecir y capturar la cognición humana
La edición cerebral, ahora más cercana a la realidad: las herramientas de modificación genética que combaten trastornos mortales
Un implante cerebral que lee la mente y cuenta con protección por contraseña
Remodelación de los botones axónicos corticoestriatales durante el aprendizaje motor
Arquitectura, dinámica y biogénesis de los receptores de glutamato AMPA GluA3
Conectómica comparativa de neuronas descendentes y ascendentes de *Drosophila*
Regulación de la plasticidad de las interneuronas PV mediante genes codificadores de neuropéptidos
La comunicación entre microglía y neuronas a través de Hex-GM2-MGL2 mantiene la homeostasis cerebral
China invierte en chips cerebrales que otorgan mayor control a personas con parálisis

Comportamientos

El Cerebro Optimista
Cómo detectar la conciencia
La subjetividad y las medidas encubiertas de la conciencia
El circuito hipotalámico que modula las conductas de alimentación y crianza
Las neuronas pericerúleas heterogéneas sintonizan la excitación y las conductas exploratorias
La señalización de dopamina D1-D2 en el hipocampo regula la aproximación y la evitación
El cuerpo estriado facilita el aprendizaje rápido, pero no la recuperación de la memoria
El arenque desova hacia los polos tras la pérdida de memoria colectiva inducida por la pesca
Descubrimiento de estrategias cognitivas con pequeñas redes neuronales recurrentes
Cómo los cambios de comportamiento pueden salvar vidas en caso de desastres

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

¿Contribuye la deficiencia de litio a la enfermedad de Alzheimer?
Cómo los péptidos cortos desensamblan las fibrillas de la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer
Mitocondriopatía funcional en el Alzheimer

Enfermedad de Parkinson

Terapias sintomáticas en la enfermedad de Parkinson
Avances en modelos animales de la enfermedad de Parkinson

Enfermedad de Huntington

La supresión de MSH3 mediada por oligonucleótidos antisentido reduce la expansión de repeticiones CAG somáticas en neuronas estriales derivadas de iPSC con enfermedad de Huntington
Medicamentos antidopaminérgicos en la enfermedad de Huntington

Esclerosis Múltiple

Esclerosis múltiple y epilepsia
Hipoxia en la esclerosis múltiple

Esclerosis Lateral Amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica representa una insuficiencia del sistema corticomotoneuronal
Axonopatía subyacente a la esclerosis lateral amiotrófica

Depresión

Las tasas de depresión y ansiedad en posdoctorados están en aumento
Terapias Transformativas para la Depresión: Depresión Postparto, Trastorno Depresivo Mayor y Depresión Resistente al Tratamiento
Subtipo inflamatorio de depresión mayor

Esquizofrenia

Acción del antipsicótico atípico clozapina
Asimetrías cerebrales en la esquizofrenia
Psicodélicos y esquizofrenia: un arma de doble filo

Trastorno de Conducta Alimentaria

Perfil de los Trastornos de la Conducta Alimentaria
Calidad del sueño en los trastornos de la conducta alimentaria

Trastorno de Adicción

El papel del lactato en la drogadicción
Modulación de la recompensa y la aversión: Perspectivas sobre la adicción desde el núcleo paraventricular

Trastorno del Sueño

Trastornos del sueño y enfermedad de Parkinson
Trastornos del sueño y circadianos en niños con trastornos del neurodesarrollo

Trastornos del Neurodesarrollo

Un patrón dietético occidental durante el embarazo se asocia con trastornos del neurodesarrollo en la infancia y la adolescencia
Genes *HNRNP* y trastornos del neurodesarrollo
Receptores NMDA en Trastornos del Neurodesarrollo

Epilepsia

Nuevas terapias para la epilepsia en desarrollo
Epilepsia infantil

Trastornos Cerebrovasculares

Neurorrehabilitación de la disfagia post-ictus
Epidemiología del ictus en Asia

Cefalea/Migraña

Fármacos anti-obesidad para el dolor de cabeza
Efectos comparativos de las intervenciones farmacológicas para el manejo agudo de episodios de migraña en adultos

Cáncer

Neuropatía periférica inducida por quimioterapia
Helicobacter pylori y cáncer gástrico
Transferencia de mitocondrias de nervio a cáncer durante la metástasis del cáncer
La pérdida del cromosoma Y en células cancerosas e inmunitarias podría empeorar los resultados del tratamiento
Fuerzas mutagénicas que configuran los genomas del cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado
Variaciones geográficas y de edad en los procesos mutacionales en el cáncer colorrectal

Enfermedades Cardiovasculares

Alteraciones mitocondriales órgano-específicas tras una lesión por isquemia-reperusión en el síndrome post-paro cardíaco
Bloqueadores de la interleucina-1 y cambio de paradigma en el tratamiento de la pericarditis recurrente
Corazón de donante de órganos reiniciado fuera del cuerpo
Papel principal del riñón en la patogénesis de la hipertensión

Enfermedades Metabólicas

Medicamentos contra la obesidad fabricados en China
La pérdida de peso altera el tejido adiposo más allá de la simple reducción de grasa
Remodelación selectiva del nicho adiposo en la obesidad y la pérdida de peso

Enfermedades Infecciosas

Las vacunas de ARNm contra el VIH desencadenan una potente respuesta inmunitaria
Lenacapavir: Avance en la prevención del VIH
Células cancerosas latentes en los pulmones pueden ser reactivadas por la COVID-19 y la gripe
Las proteínas amiloides funcionales confieren defensa contra bacterias depredadoras
Distribución spatiotemporal de patógenos humanos en la antigua Eurasia
Un vehículo vacunal antirrábico optimizado para administración orotópica a murciélagos vampiros silvestres
Una terapia basada en nanocuerpos dirigida al virus Nipah limita el escape viral

Genómica

Secuenciación del genoma completo de 490 640 participantes del Biobanco del Reino Unido
Genómica de la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica
Una comparación de matrices de genotipado
Perspectivas genómicas y genéticas sobre los genes del guisante de Mendel
Variación genética compleja en genomas humanos casi completos
Variación estructural en 1019 humanos diversos basada en secuenciación de lectura larga
Efectos de origen parental sobre rasgos complejos
Primer genoma humano del antiguo Egipto secuenciado a partir de dientes de 4800 años de antigüedad
El ADN antiguo revela la prehistoria de los pueblos urálico y yeniséi
Los pueblos púnicos eran genéticamente diversos y prácticamente carecían de ancestros levantinos
Centrómeros bimodales en meiosis de escaramujos pentaploides
Tasas de mutación *de novo* en humanos a partir de una referencia genealógica de cuatro generaciones
Un pangenoma resuelto por haplotipo del pariente silvestre de la cebada *Hordeum bulbosum*

Terapia Génica

Revolución de la Biotecnología con CRISPR
Tendencias emergentes en edición genómica de precisión
Diseño de editores genómicos altamente funcionales mediante el modelado de secuencias CRISPR-Cas
Edición genética personalizada en la clínica

Farmacogenómica

Las mutaciones de *PPP2R1A* presagian una mejor supervivencia tras la inmunoterapia contra el cáncer
Farmacogenética de compuestos anticancerígenos que explotan un punto de control comprometido en el ciclo celular
SLC45A4 es un gen del dolor que codifica un transportador neuronal de poliaminas

Epigenética

Neurotoxicidad inducida por Citarabina
NASP modula el recambio de histonas para impulsar la resistencia al inhibidor de PARP
Organización tridimensional del genoma de *E. coli* activo y silenciado
Dinámica divergente de metilación del ADN en embriones marsupiales y euterios
Potenciadores transcripcionales a larga distancia
El rastreo clonal con epimutaciones somáticas revela la dinámica del envejecimiento sanguíneo
El ADN extracromosómico se asocia con la amplificación de oncogenes y malos resultados en múltiples cánceres
ADN circulares extirpados de la recombinación V(D)J promueven la leucemia recidivante.
Un potenciador específico para humanos afina la potencia de la glía radial y la corticogénesis

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

La inflamación intestinal promueve la neuroinflamación mediada por células T CD4 específicas de la microbiota
La acción de las proteínas de la apolipoproteína L sobre simbiosis modula la inmunidad intestinal
Los nutrientes activan patrones distintivos de neuronas entéricas del intestino delgado
Los fármacos no antibióticos alteran la resistencia a la colonización contra enteropatógenos
Identificación de interacciones entre medicamentos y microbioma que afectan la infección intestinal

Miscelánea Médica

Declive de la Fertilidad Humana
Investigación con embriones humanos
La deficiencia materna de hierro causa inversión sexual de macho a hembra en embriones
Terapia con CD19/BCMA CAR-NK derivada de iPSC en un paciente con esclerosis sistémica
Los intermediarios del grupo principal de la coenzima Q pueden mejorar la encefalopatía mitocondrial
La fuerza de tracción y la mecanosensibilidad median los patrones de implantación específicos de cada especie en embriones humanos y de ratón
Los estrógenos protegen contra el daño renal causado por la muerte celular dependiente del hierro

Aging

El envejecimiento se acelera alrededor de los 50 años
El cerebro de las personas envejeció más rápido durante la pandemia de COVID-19
La betaína es un mimético del ejercicio para la geroprotección
DunedinPACNI estima el ritmo longitudinal del envejecimiento
El envejecimiento inflamatorio no es universal en poblaciones humanas
El ácido litocólico refleja los efectos antienviejeamiento de la restricción calórica
El ácido litocólico se une a TULP3 para activar las sirtuinas y a AMPK para ralentizar el envejecimiento

Nutrición

Consumir alimentos ultraprocesados podría dificultar la pérdida de peso
Las Larvas podrían ser el alimento misterioso en la dieta neandertal

Seminario

Seminarios de Epigenética – 13 Epigenética y Farmacoepigénica de la Aterosclerosis. *Ramón Cacabelos*
Avances recientes en la enfermedad de Alzheimer. *Ramón Cacabelos*

Publicaciones Científicas

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



euroespes
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, 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

Los anticuerpos monoclonales revolucionaron la ciencia biomédica y la atención médica

La historia del descubrimiento de estas moléculas hace 50 años muestra cómo el libre intercambio de ideas puede conducir a tratamientos que cambian la vida. El 7 de agosto de 1975, la revista *Nature* publicó un artículo que ha tenido uno de los mayores impactos en la ciencia y la atención médica en la era moderna. El estudio, realizado por los bioquímicos Georges Köhler y César Milstein, describió un método para crear copias de anticuerpos en laboratorio, llamados anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos producidos por el sistema inmunitario son específicos de antígenos únicos: estas son las moléculas generadas por virus, bacterias y otros agentes extraños que invaden el cuerpo e intentan superar sus defensas. Los anticuerpos monoclonales se pueden producir en grandes cantidades y diseñar para reconocer cualquier diana. Se han convertido en la herramienta fundamental de los laboratorios de investigación. En la práctica clínica, se utilizan para diagnosticar y tratar diversas afecciones, como enfermedades autoinmunes, alergias y cáncer.

Al menos 212 fármacos con anticuerpos han beneficiado a decenas de millones de personas hasta la fecha, escriben **Andrew Chan, Greg Martyn y Paul Carter**, investigadores de Genentech en San Francisco, California, en un artículo publicado en *Nature Reviews Immunology* sobre el pasado, el presente y el futuro de los tratamientos con anticuerpos. Se prevé que el mercado mundial de anticuerpos monoclonales, con un valor aproximado de 250 000 millones de dólares estadounidenses en 2024, duplique su valor en cinco años (véase [go.Nature.com/4muxakf](https://go.nature.com/4muxakf)).

El artículo de **Köhler y Milstein** fue la culminación de un esfuerzo mundial por comprender los anticuerpos: su origen, estructura, mecanismo y función en el sistema inmunitario. Todo esto ocurrió sin la compleja organización y financiación de los consorcios científicos actuales: en aquel entonces, los grandes financiadores, en particular el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (MRC) y el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU., desempeñaban un papel más pasivo que ahora. Esta historia demuestra que es posible establecer una industria multimillonaria simplemente permitiendo que los científicos comuniquen sus investigaciones, intercambien información y compartan materiales.

Para cuando Milstein llegó a principios de la década de 1960 al Laboratorio de Biología Molecular (LMB) del MRC —entonces el principal centro mundial de estudios de las estructuras del ADN— en Cambridge, Reino Unido, los científicos habían avanzado en la comprensión de la estructura básica de los anticuerpos. Pero desconocían cómo esta clase de proteínas podía dirigirse a antígenos específicos.

Siguiendo la teoría del biólogo Joshua Lederberg de que las mutaciones somáticas (cambios en el ADN no heredados de los progenitores) subyacen a la diversidad de anticuerpos, Milstein y su colega bioquímico Sydney Brenner propusieron un mecanismo para restringir estas mutaciones a regiones genéticas específicas. A medida que crecía el interés en esta idea, también lo hacía la necesidad de encontrar maneras de cultivar células productoras de anticuerpos en el laboratorio. Varios grupos lograron este objetivo, lo que a su vez permitió a Milstein y sus colaboradores investigar su teoría experimentalmente en el mieloma, un cáncer de los glóbulos blancos cruciales para la respuesta inmunitaria. Fue una tarea ardua, sobre todo porque las mutaciones somáticas son poco frecuentes. «La dificultad residía en que nadie sabía a qué antígenos específicos se unían las células del mieloma», explica la historiadora médica Lara Marks, quien organizó una exposición sobre anticuerpos monoclonales para el MRC con motivo del 40º aniversario de la invención.

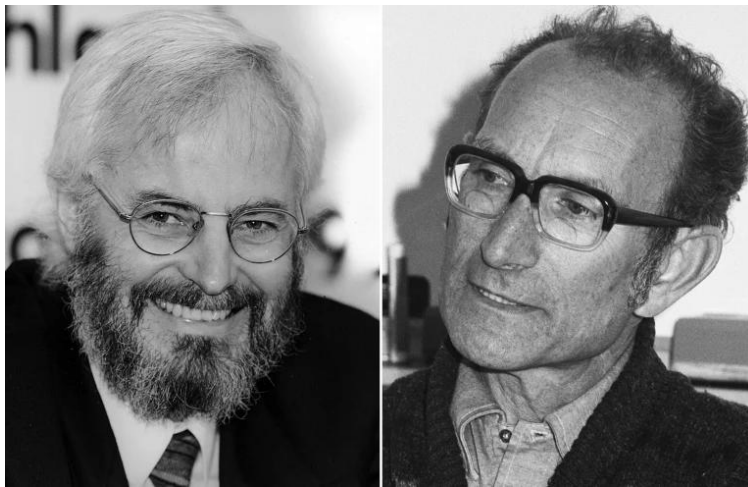
Milstein y Köhler resolvieron este problema inmunizando ratones con un antígeno específico y extrayendo células B sanas de sus bazos. Predijeron que esto desencadenaría la producción de un anticuerpo específico para ese antígeno. La célula B productora de anticuerpos se fusionó con una célula de mieloma de ratón, creando un híbrido llamado hibridoma. Mediante esta técnica, lograron producir cantidades prácticamente ilimitadas de anticuerpos con especificidad conocida.

El laboratorio de Milstein recibió numerosas solicitudes de líneas celulares, que se enviaron a investigadores de todo el mundo a bajo coste o sin coste alguno. Esto permitió a otros grupos replicar y desarrollar la invención, creando la industria actual. Algunos legisladores temían que la LMB y el MRC fueran demasiado lentos a la hora de considerar la propiedad intelectual. En retrospectiva, es una crítica injusta. La industria biotecnológica moderna estaba en su fase inicial y pasarían varios años antes de que Estados Unidos (y el Reino Unido) permitieran a las universidades patentar el conocimiento científico derivado de la investigación financiada por el gobierno. Los numerosos grupos que

participaron en este gran avance buscaban principalmente responder a una pregunta científica fundamental y lo hicieron de acuerdo con las prácticas de la comunidad investigadora de la época.

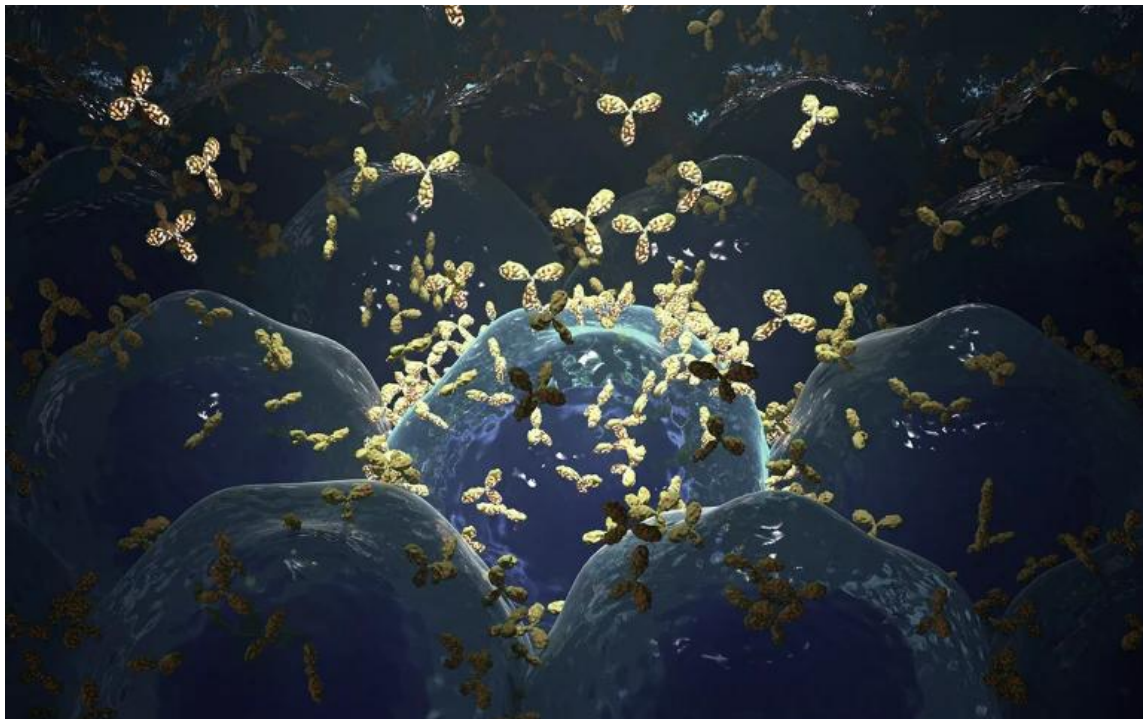
La colosal industria que ha surgido en torno a los anticuerpos monoclonales continúa expandiéndose, y los científicos ahora buscan responder a nuevas preguntas, como cómo implementar tecnologías de inteligencia artificial para diseñar anticuerpos con propiedades similares a las de los fármacos, una tarea más compleja que usar dichas herramientas para predecir las estructuras de las proteínas.

La historia de los anticuerpos monoclonales ilustra cómo una industria que transformó la atención médica nació a través de una carrera de relevos científica. Cincuenta años después, el panorama científico se ha transformado, en muchos sentidos para mejor. Sin embargo, los financiadores y los responsables políticos deberían considerar si los descubrimientos revolucionarios se ven favorecidos por la financiación limitada en el tiempo y las complejas estructuras de gestión. Pero las partes interesadas no deben perder de vista quizás el aspecto más importante del trabajo: el libre intercambio de conocimientos y materiales rinde frutos.



Los bioquímicos Georges Köhler (izquierda) y César Milstein compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1984 con Niels Jerne por su trabajo sobre los anticuerpos monoclonales.

Crédito: Bonn-Sequenz/ullstein bild/Getty, Bettmann/Getty.



Editorial. *Nature* 644, 305 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02452-7>

Köhler, G. & Milstein, C. *Nature* 256, 495–497 (1975).

Chan, A. C., Martyn, G. D. & Carter, P. J. *Nature Rev. Immunol.* <https://doi.org/10.1038/s41577-025-01207-9> (2025).

Aprender a predecir catástrofes naturales

Ya sea por huracanes, olas de calor, incendios forestales o inundaciones, prepararse para desastres y emitir alertas y órdenes de evacuación es esencial para salvar vidas. Sin embargo, no todos pueden responder con la misma intensidad. Enfermedades, discapacidades, falta de transporte y limitaciones económicas pueden exacerbar el riesgo para las personas en grupos vulnerables. Esto puede tener consecuencias desproporcionadas. Por ejemplo, entre 1930 y 2015, las personas mayores de 65 años representaron el 46% del exceso de muertes asociadas a huracanes en Estados Unidos (R. Young y S. Hsiang, *Nature* 635, 121–128; 2024).

Para ayudar a las personas en mayor riesgo, las autoridades locales y los equipos de primera respuesta necesitan saber con antelación quiénes viven en las zonas más afectadas para poder desplegar recursos específicos. Sin embargo, no pueden acceder fácilmente a esta información.

Para demostrar lo que se podría lograr, en el Laboratorio de Desigualdad Ambiental han desarrollado un marco para el análisis de respuesta rápida. Utilizando los mejores datos disponibles, este método puede brindar información oportuna a las autoridades locales y al personal de primera respuesta antes, durante y después de los desastres. El enfoque combina datos demográficos y socioeconómicos proporcionados por la Oficina del Censo de EE. UU. con pronósticos publicados por el Centro Nacional de Huracanes y el Centro de Predicciones Meteorológicas de EE. UU. Los datos de población están protegidos por la privacidad y consisten en recuentos agregados por edad, raza, sexo y decil de ingresos, representados en celdas de cuadrícula de aproximadamente un kilómetro cuadrado. Esto proporciona información localizada, a la vez que garantiza que no se pueda identificar a ninguna persona ni hogar.

La combinación de estos conjuntos de datos nos indica en tiempo real dónde y cuándo se espera que ocurra un desastre, así como quiénes probablemente estarán más expuestos a riesgos como vientos fuertes, marejadas ciclónicas e inundaciones. Se están desarrollando herramientas similares para evaluar los riesgos de incendios forestales y olas de calor.

Se puso a prueba este flujo de trabajo durante el huracán Milton, que tocó tierra en la costa oeste de Florida a última hora del 9 de octubre de 2024. Los días 8 y 9 de octubre, se publicó un informe (véase [go.Nature.com/4jwkuro](https://go.nature.com/4jwkuro)) que mostraba quiénes se pronosticaba que estarían expuestos a los mayores riesgos. La semana siguiente, un informe de seguimiento (véase [go.Nature.com/3hicifv](https://go.nature.com/3hicifv)) comparaba los pronósticos con los datos sobre la extensión real de la tormenta. En este caso, los pronósticos resultaron ser una guía razonable de lo sucedido.

Este análisis destacó cómo las diferentes poblaciones se enfrentaban a distintos niveles de riesgo. Las personas que experimentaron vientos huracanados y lluvias excesivas durante Milton eran desproporcionadamente mayores, desproporcionadamente hispanas y desproporcionadamente pobres (pertenecientes al 20% inferior de la distribución nacional del ingreso).

Sin embargo, los desastres naturales no afectan sistemáticamente a un grupo en particular. Diferentes grupos pueden verse gravemente afectados en diferentes lugares y circunstancias, y cada uno podría necesitar enfoques específicos para la respuesta a desastres. Por ejemplo, en el análisis preliminar e inédito sobre los incendios forestales de enero en Los Ángeles, California y sus alrededores, las personas blancas con mayores ingresos eran las más propensas a estar expuestas a riesgos. Cabría esperar que esta población fuera más resiliente que otras, pero muchos de sus miembros también eran mayores y podrían haber necesitado apoyo para evacuar. Además, casi el 12% de las personas que vivían dentro del perímetro del incendio se clasificaron como de bajos ingresos. Estas personas podrían requerir apoyo específico, como acceso a vivienda temporal, dinero y alimentos.

Información detallada como esta puede ayudar a los funcionarios a identificar y asignar recursos limitados de manera eficiente; por ejemplo, dirigiendo el transporte público a barrios con gran población de personas mayores, realizando visitas puerta a puerta en zonas con baja tasa de vehículos o brindando servicios multilingües en comunidades donde el inglés podría no ser un idioma común. Las organizaciones no gubernamentales pueden utilizar los datos para preposicionar suministros, coordinar el registro de voluntarios y contactar con miembros de grupos en riesgo. Los periodistas

también pueden crear conciencia sobre los riesgos que enfrentan grupos específicos, aumentando la atención pública y la rendición de cuentas.

Sin embargo, es importante reconocer que los avances en la previsión y el suministro de información tienen un alcance limitado. Las previsiones son inherentemente inciertas, y simplemente proporcionar información puede tener poco efecto si no es viable. Los beneficios dependen de contar con sistemas establecidos de preparación y respuesta ante desastres y de la capacidad de respuesta. Incluso las previsiones más precisas no mejorarán los resultados si las agencias locales carecen del personal, la financiación o los protocolos operativos necesarios. De cara al futuro, se espera colaborar con las agencias locales de gestión de emergencias, los departamentos de salud pública y las organizaciones comunitarias para obtener retroalimentación y garantizar que la información que proporcionamos se ajuste lo mejor posible a las necesidades sobre el terreno. También se está trabajando para establecer mecanismos claros y fiables que garanticen que la información llegue a las personas adecuadas en el momento oportuno.

Ante los desastres naturales, es fundamental que los responsables de la toma de decisiones cuenten con la información, los recursos y la capacidad necesarios para actuar con rapidez y eficacia, reduciendo los daños y apoyando a todos, especialmente a las personas en mayor riesgo.

Los desastres naturales desencadenan complejas cadenas de eventos en las sociedades humanas. Las muertes y los daños inmediatos se observan directamente después de un desastre y son ampliamente estudiados, pero las consecuencias posteriores, causadas indirectamente por el desastre, son difíciles de atribuir al evento inicial. Los ciclones tropicales (CT), es decir, huracanes y tormentas tropicales, se extienden a nivel mundial y tienen impactos económicos duraderos, pero su impacto total en la salud aún se desconoce. Rachel Young y Solomon Hsiang realizaron una evaluación a gran escala de los efectos a largo plazo de los ciclones tropicales en la mortalidad humana en los Estados Unidos contiguos (CONUS) para todos los ciclones tropicales entre 1930 y 2015. Observaron un aumento robusto en el exceso de mortalidad que persiste durante 15 años después de cada evento geofísico. Estimaron que el ciclo tropical promedio genera entre 7000 y 11 000 muertes en exceso, lo que supera el promedio de 24 muertes inmediatas informadas en las estadísticas gubernamentales. Al rastrear los efectos de 501 tormentas históricas, calcularon que el clima de ciclones tropicales de CONUS impone una carga de mortalidad no documentada que explica una fracción sustancial de las tasas de mortalidad más altas a lo largo de la costa atlántica y equivale aproximadamente al 3.2-5.1% de todas las muertes. Estos hallazgos sugieren que el clima de ciclones tropicales, que anteriormente se consideraba poco importante para los resultados de salud pública más amplios, es un impulsor subyacente significativo para la distribución del riesgo de mortalidad en CONUS, especialmente entre bebés (menores de 1 año de edad), personas de 1 a 44 años de edad y la población negra. Comprender por qué los CT inducen este exceso de mortalidad probablemente rendirá importantes beneficios para la salud.

Jonathan Colmer. *Nature* 642, 842 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01968-2>

Young, R., Hsiang, S. *Mortality caused by tropical cyclones in the United States. Nature* 635, 121–128 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07945-5>

¿Por qué la supresión de todos los incendios forestales ha empeorado los megaincendios actuales?

Los satélites, los drones y las herramientas de inteligencia artificial pueden mejorar la gestión de incendios, pero deben basarse en la ciencia de los incendios forestales o corremos el riesgo de agravar el problema durante décadas.

Los incendios forestales son cada vez más frecuentes e intensos a medida que la Tierra se calienta, lo que reaviva el debate sobre cómo gestionar mejor los riesgos de incendio. Y la naturaleza de los incendios forestales también está cambiando. Para evitar los daños más graves, es necesario comprender mejor el desarrollo y el comportamiento de los incendios forestales más extremos.

La idea de que los incendios forestales pueden gestionarse simplemente detectándolos (por ejemplo, mediante satélites y drones) y suprimiéndolos a tiempo se ha generalizado. A primera vista, esto podría parecer razonable, pero la historia nos dice lo contrario. Incluso podría empeorar las cosas a largo plazo.

Ya hemos pasado por esto antes. En 1910, tras una serie de incendios forestales catastróficos en el noroeste de Estados Unidos, los gestores de incendios adoptaron una política de supresión total: evitar las igniciones en la medida de lo posible. El objetivo era extinguir cualquier incendio antes de las 10 a.m. del día siguiente. La política se implementó utilizando tecnologías emergentes de la época: aeronaves y retardantes químicos. Se entrenó a paracaidistas forestales para que saltaran en paracaídas a zonas remotas y sofocaran rápidamente las llamas.

La prohibición de incendios en varios países durante décadas protegió en cierta medida a hogares y negocios, pero impulsó cambios clave en los ecosistemas. En el oeste de Estados Unidos, por ejemplo, los bosques de pino ponderosa (*Pinus ponderosa*), que habían sido moldeados por milenios de frecuentes incendios de baja intensidad, se vieron afectados. La acumulación de densos matorrales de árboles jóvenes y arbustos aumentó la frecuencia de incendios de alta intensidad que se propagaban a través de las copas de árboles y arbustos, algo que estos bosques no estaban adaptados para soportar. Con el tiempo, estas quemaduras intensas provocaron la pérdida de biodiversidad y alteraron la estructura y composición de los bosques de maneras que aumentaron el riesgo de grandes incendios, precisamente lo que la política pretendía prevenir.

La exclusión del fuego también ha provocado la pérdida de la cultura y el conocimiento indígenas sobre la gestión de paisajes mediante el fuego. En Australia, por ejemplo, la quema indígena —la práctica de las comunidades indígenas de proteger los ecosistemas con incendios controlados de baja intensidad— fue detenida por los colonizadores a finales del siglo XVIII, lo que dio lugar al surgimiento de un paisaje más inflamable, dominado por bosques de eucaliptos.

De hecho, la aparición de megaincendios —aquellos que queman más de 10 000 hectáreas— a finales del siglo XX se ha atribuido a políticas de exclusión del fuego. La acumulación de combustibles, combinada con el calentamiento global y la expansión urbana, favorece los incendios que consumen vastas extensiones de tierra y exigen recursos de extinción cuantiosos y costosos.

El final del siglo XX también presencié un aumento en la prevalencia de incendios forestales extremos. Mientras que los megaincendios se definen por su tamaño, los incendios forestales extremos se caracterizan por su comportamiento e intensidad. Arden con mayor intensidad que los incendios forestales típicos y se desarrollan y propagan de forma diferente. Por ejemplo, pueden afectar zonas urbanas principalmente mediante lluvias de brasas, hojas o ramas quemadas, transportadas por vientos intensificados por la influencia del fuego en la atmósfera.

Se necesita un enfoque matizado y con base científica para la gestión de incendios. En particular, la atención debe centrarse en los incendios forestales extremos, ya que constituyen la mayor amenaza para los activos socioeconómicos y ambientales. Estos incendios se propagan por el paisaje con mayor rapidez y extensión de lo que predicen las simulaciones basadas en incendios típicos. Sin especies adaptadas al fuego, los suelos están expuestos a más calor y se degradan con mayor facilidad, y el hollín y la escorrentía afectan la calidad del agua. Estos incendios forestales también liberan más emisiones de carbono.

Se necesita más investigación sobre cómo se intensifican los incendios forestales y bajo qué condiciones en diferentes regiones. El tipo de vegetación, la topografía local, los patrones climáticos, los vientos predominantes y el clima son factores cruciales. Los investigadores deben definir zonas de intensificación: áreas donde es más probable el crecimiento explosivo del fuego. Si se identifica un nuevo incendio en dicha zona, se debe priorizar, considerando cuidadosamente la seguridad del personal de primera respuesta. Si el incendio no se encuentra en dicha zona, una respuesta menos urgente podría ser suficiente. Algunos incendios incluso podrían extinguirse de forma natural, aunque deben ser monitoreados.

Los científicos especializados en incendios también deben continuar desarrollando y perfeccionando modelos computacionales que puedan predecir mejor el comportamiento dinámico de los incendios que se intensifican rápidamente. En particular, deben capturar las interacciones entre el fuego y la atmósfera que impulsan esta rápida escalada en ciertos paisajes. Esto requiere diversos enfoques de modelización para dar cuenta de los procesos multiescala que existen en la naturaleza, desde las influencias a pequeña escala de las corrientes de aire caliente hasta los fenómenos meteorológicos

regionales. Además, los modelos de incendios forestales deben ser más rápidos de ejecutar. Actualmente, pueden tardar semanas, mientras que los gestores de incendios necesitan una modelización rápida, idealmente en minutos, para fundamentar respuestas eficientes y eficaces.

Los incendios forestales extremos también requieren una mejor monitorización. Estos eventos son, en realidad, la única oportunidad que tienen los investigadores para recopilar datos para sus modelos. Los protocolos de recopilación de datos deben formar parte de los sistemas de inteligencia de incendios forestales de próxima generación. Estos sistemas también deben integrar las últimas innovaciones tecnológicas, como satélites, drones y herramientas de inteligencia artificial, con la ciencia de vanguardia sobre incendios forestales para facilitar una mejor clasificación de los incendios forestales y garantizar que la supresión a corto plazo no se priorice sobre la resiliencia ecológica y social a largo plazo.

Jason Sharples. Nature 644, 9 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02455-4>

La invasión gradual de la IA médica en el ejercicio de la medicina

El despliegue descontrolado del aprendizaje automático en medicina puede distorsionar la información del paciente y sacrificar la fiabilidad de los datos a largo plazo en beneficio de los beneficios a corto plazo.

La práctica de la medicina moderna se basa en el reconocimiento de patrones, ya sea en el historial del paciente, la exploración física, los resultados de laboratorio o la respuesta al tratamiento. Un médico experto puede identificar patrones cruciales de forma temprana y distinguirlos de otros que parecen engañosamente similares. Pero algunos patrones son demasiado caóticos, sutiles o fugaces como para ser una señal de alerta. Ningún médico puede detectar con fiabilidad el cáncer de páncreas en fase inicial mediante análisis de sangre rutinarios, por ejemplo. Las respuestas a muchas preguntas de gran importancia que exigen conocimiento del futuro, como si un tumor se propagará o cuánto tiempo podría vivir una persona, son, por lo tanto, subjetivas; a menudo se basan en la experiencia acumulada o la intuición del médico.

Un enfoque para reducir la subjetividad en la medicina es el aprendizaje automático supervisado, una técnica basada en la creación de modelos informáticos que pueden detectar patrones aprendiendo de datos etiquetados. Por ejemplo, al examinar numerosas imágenes de mamografías que incluyen o no tumores, los modelos pueden aprender a reconocer las características estadísticas que suelen corresponder a una u otra etiqueta, incluso cuando estas características no son evidentes para el ojo humano.

Como era de esperar, el interés en los modelos predictivos ha aumentado exponencialmente. En casos de propagación tumoral, insuficiencia orgánica o ventanas de tratamiento estrechas, un conocimiento preciso de cómo podría evolucionar la afección de una persona puede ahorrar recursos, reducir el sufrimiento y salvar vidas. Solo en 2024, la base de datos de citas PubMed indexó más de 26 000 estudios que mencionaban la inteligencia artificial (IA), el aprendizaje automático o el aprendizaje profundo en la atención médica al paciente y la medicina clínica. Se proyecta que el mercado global de la IA en la atención médica supere los 46 000 millones de dólares estadounidenses para finales de este año y los 200 000 millones de dólares estadounidenses para 2030.

Sin embargo, cualquier modelo, por sofisticado que sea, sigue siendo una fuente de incertidumbre. Si subestima el riesgo, contribuye a que los profesionales clínicos pasen por alto preocupaciones graves. Y si se sobreestima el riesgo, podría dar lugar a pruebas e intervenciones innecesarias y al desperdicio de recursos.

La utilidad de un modelo se juzga generalmente por su capacidad de generalización a datos no vistos previamente, lo cual se considera un indicador del rendimiento en el mundo real. Pero hay una trampa: al aprender a predecir resultados, los modelos también absorben las decisiones clínicas, las relaciones y los sesgos inherentes a los datos utilizados para entrenarlos. El aprendizaje supervisado se basa en el supuesto de que estas condiciones, incluidos los sesgos, se mantendrán estables durante el uso del modelo. Sin esta base, todo se desmorona.

Por ejemplo, "¿Corre este paciente el riesgo de morir mañana?" es una pregunta diferente en una clínica ambulatoria rural que en una unidad de cuidados intensivos cardíacos, y es probable que un modelo entrenado en un entorno tenga un rendimiento deficiente en el otro.

Las mejores prácticas actuales enfatizan la transparencia en las fuentes de datos y fomentan la prueba de los modelos en los entornos donde se utilizarán. Aun así, dado que muchos conjuntos de datos médicos son pequeños, están sesgados o vinculados a poblaciones limitadas, la probabilidad de que los modelos tengan un rendimiento inferior o dejen de funcionar por completo sigue siendo preocupantemente alta.

Sin embargo, la mayor amenaza para la adopción generalizada de modelos predictivos en la atención médica podría provenir no de los casos en que el modelo falla rotundamente, sino de aquellos en que logra obtener resultados.

Dondequiera que se utilice el aprendizaje automático en un entorno de atención médica, generalmente se basa en la historia clínica electrónica (HCE) de los pacientes. Si bien la adopción de la HCE varía a nivel mundial, está profundamente arraigada en muchos países de altos ingresos, donde sirve como fuente de datos de entrenamiento para los modelos predictivos y como sistema a través del cual se devuelven esas predicciones a los médicos. En esencia, la HCE es una base de datos dinámica que registra continuamente casi todos los aspectos de la atención al paciente, incluyendo resultados de laboratorio, medicación, notas clínicas y eventos clave como infecciones o fallecimientos.

Al ampliar la cantidad de datos de pacientes disponibles, la HCE permite un flujo de trabajo estandarizado: los datos se extraen de la HCE para entrenar modelos y, una vez implementados, estos analizan datos actualizados del paciente para predecir posibles riesgos para la salud. Estas predicciones pueden guiar las decisiones clínicas; por ejemplo, indicar al médico que solicite una radiografía de tórax o que comience a administrar antibióticos si un modelo detecta un alto riesgo de neumonía, incluso antes de que se desarrollen completamente los síntomas clásicos.

Pero la HCE también es el destino de las predicciones de los modelos y de las consecuencias de estas. Tomemos, por ejemplo, un modelo diseñado para detectar los primeros signos de la aparición de sepsis. Idealmente, el médico recibe una alerta y actúa a tiempo administrando antibióticos o líquidos para prevenir la progresión de la enfermedad. Este es exactamente el tipo de impacto que buscamos de la IA en la atención médica. La sepsis es notoriamente difícil de detectar a tiempo y tiene una tasa de mortalidad del 30-40%, por lo que una intervención rápida puede salvar vidas.

Pero ahí radica el problema: gracias a la intervención del médico, el paciente no desarrolla sepsis. Como resultado, el patrón que el modelo detectó, originalmente vinculado a la sepsis, ahora se registra en la HCE como asociado a un resultado no séptico. Esto crea una "asociación contaminada" en los datos, en la que las señales de alerta de sepsis parecen conducir a buenos resultados, simplemente debido a una intervención exitosa. A medida que estas asociaciones se acumulan, comienzan a erosionar la fiabilidad de los modelos existentes e incluso futuros.

Con el tiempo, incluso los modelos de IA con buen rendimiento pueden deteriorarse. Los cambios en la demografía de los pacientes, la evolución de los estándares de atención, los nuevos medicamentos o los cambios en la práctica clínica pueden hacer que las predicciones de un modelo pierdan precisión, un fenómeno conocido como deriva del modelo.

Reentrenar los modelos con datos más recientes y representativos se considera ampliamente la mejor manera de recuperar el rendimiento. Pero a medida que la base de datos de la HCE se corrompe con asociaciones falsas, el reentrenamiento se vuelve prácticamente imposible. El conjunto de datos utilizado para entrenar el modelo ahora contiene un patrón que implica sepsis, pero también "no sepsis". Esto equivale a enseñarle a sumar a un niño diciéndole que dos más dos son cuatro. A veces. Otras veces son tres, pero solo cuando no son cinco.

Afecciones graves como la neumonía, la lesión renal aguda (LRA) y la sepsis suelen presentarse juntas durante una misma enfermedad o hospitalización. Un modelo que previene con éxito una de estas

afecciones podría prevenir indirectamente también las demás. Esto introduce asociaciones engañosas en la HCE, no solo para los modelos actuales, sino también para los que aún no se han desarrollado.

La situación se complica aún más cuando se utilizan varios modelos de IA en el mismo entorno clínico. Por ejemplo, un modelo podría predecir el riesgo de LRA, mientras que otro podría predecir la formación de coágulos sanguíneos. Se trata de afecciones diferentes, pero ambas se basan en los mismos valores de laboratorio, como las mediciones de creatinina (producto de desecho), plaquetas o marcadores inflamatorios. Si un médico responde a la alerta de LRA ajustando los líquidos o la medicación, las predicciones del modelo de coágulos sanguíneos podrían quedar obsoletas o ser poco fiables. De esta manera, una intervención desencadenada por un modelo puede perturbar silenciosamente a otro, incluso si se centran en resultados completamente diferentes.

Los enfoques actuales de modelado predictivo en la atención médica no tienen en cuenta cómo interactúan los modelos entre sí ni con la toma de decisiones clínicas. Esto plantea serias dudas sobre algunas de las prácticas fundamentales del campo, empezando por cómo los investigadores supervisan el rendimiento del modelo tras su implementación.

Si un modelo ayuda a prevenir un evento adverso, sus predicciones no se cumplen (por ejemplo, los pacientes no mueren de sepsis) y su rendimiento en la práctica podría parecer inferior. Dicho esto, una disminución del rendimiento también podría indicar que el modelo no funciona bien en la práctica y que realiza predicciones deficientes. A menudo es difícil distinguir entre estas dos situaciones.

Una forma de comprender mejor lo que sucede es comparar periódicamente los resultados entre los períodos en que el modelo está activo y los que no lo está. Este tipo de comparación paralela puede ayudar a determinar si el modelo es realmente eficaz o si presenta deficiencias. En este escenario, se debe establecer un rango esperado de cambio en el rendimiento como parte del proceso de evaluación. Si el rendimiento cae por debajo de este rango, podría indicar una degradación del modelo. Si la disminución es menor de lo esperado, podría indicar un uso limitado del modelo o una integración ineficaz en la práctica clínica. Estimar este rango con antelación puede ser difícil, ya que factores como la desviación del modelo o la variabilidad clínica podrían interferir. Un enfoque más fiable podría ser determinar el rango experimentalmente, en condiciones controladas.

Desafortunadamente, la atención al paciente en situaciones reales, especialmente en entornos con múltiples modelos y proveedores, dista mucho de las condiciones controladas. Si bien los ensayos controlados aleatorizados (ECA) siguen siendo el estándar de oro para evaluar tratamientos y modelos clínicos, aplicar ese nivel de control en entornos clínicos cotidianos rara vez es posible. En la práctica, los profesionales clínicos podrían tener que elegir entre varios modelos superpuestos o incluso contradictorios. A medida que aumenta el número de modelos implementados, los resultados de estudios aislados y estrictamente controlados pierden fiabilidad como indicadores de la eficacia en situaciones reales. A menos que un modelo se vaya a utilizar exactamente en el mismo entorno controlado en el que se probó (sin modelos que compitan entre sí, cambios en el sistema ni desviación), su rendimiento aislado debe interpretarse con cautela. Incluso si aceptamos los RCTs sin más como una prueba utilizable de la eficacia de un modelo predictivo, conllevan costos financieros y de tiempo sustanciales. Una forma más práctica de evaluar un modelo es probarlo con datos completamente nuevos, por ejemplo, de otro hospital o centro. Este proceso, a menudo denominado validación externa, ayuda a demostrar si el modelo puede detectar patrones biológicos reales, en lugar de solo aquellos específicos de los datos con los que se entrenó. Sin embargo, al igual que los desafíos relacionados con el reentrenamiento de modelos, este tipo de prueba se vuelve mucho más difícil cuando los modelos anteriores ya han moldeado o influenciado los datos utilizados para las pruebas.

Sin saber exactamente qué datos de pacientes fueron influenciados por modelos anteriores, cualquier intento de validar un nuevo modelo podría arrojar resultados engañosos. Por ejemplo, probar un nuevo modelo de predicción de mortalidad con datos de un hospital que ya utiliza un modelo similar podría sugerir que su rendimiento es inferior al real. Esto se debe a que el modelo original podría haber evitado ya muchas de las muertes que el nuevo modelo intenta predecir, enmascarando así las asociaciones exactas que necesita aprender. Esto es una preocupación seria, especialmente porque

los datos médicos protegidos por la privacidad a menudo se comparten con socios de la industria, se utilizan para entrenar modelos comerciales o se agrupan en grandes bases de datos públicas y biobancos que constituyen la columna vertebral de la investigación futura.

Una analogía útil para las posibles consecuencias de la «contaminación de datos» proviene de las ciencias físicas. El acero producido después de mediados del siglo XX se considera inadecuado para la fabricación de instrumentos sensibles a la radiación, como los contadores Geiger. Esto se debe a que las pruebas nucleares atmosféricas liberaron bajos niveles de isótopos radiactivos al medio ambiente, que se incrustan en todo el acero moderno durante el proceso de fundición. Para solucionar esto, los fabricantes utilizan «acero de bajo fondo» recuperado de barcos y estructuras construidas antes de la era nuclear.

De igual manera, a medida que los modelos de aprendizaje automático comiencen a alterar los datos clínicos, los conjuntos de datos limpios e inalterados serán cada vez más escasos y valiosos para entrenar o validar nuevos modelos. Cualquier solución a largo plazo requerirá un replanteamiento fundamental de cómo se implementan los modelos predictivos en los entornos sanitarios. Por lo tanto, es fundamental que todas las partes interesadas comprendan los riesgos que pueden surgir cuando los modelos interactúan con los datos en los que se basan.

Los médicos deben empezar a documentar cualquier predicción que pueda influir en la atención al paciente. Si bien esto no es una práctica habitual hoy en día, es un primer paso crucial, esencial para el uso seguro y responsable de los modelos predictivos en entornos clínicos.

Los investigadores y desarrolladores de modelos deben adaptarse a un panorama cada vez más definido por el uso de modelos previos. Las soluciones deberán abordar tanto el entrenamiento como la evaluación de los modelos. Entre los enfoques que vale la pena explorar se incluyen la modificación de conjuntos de datos para eliminar los casos afectados o las metodologías causales de aprendizaje automático, que intentan modelar los mecanismos subyacentes que generan los resultados observados en lugar de basarse en asociaciones estadísticas superficiales. Los modelos fundamentales, que pueden adaptarse a nuevas tareas con menos datos, también podrían ayudar a reducir la dependencia de conjuntos de datos contaminados.

Dado que los estudios de validación también se verán afectados por estos problemas, un enfoque prometedor es crear conjuntos de datos de referencia cuidadosamente seleccionados. Estos podrían compilarse etiquetando los historiales clínicos de pacientes en los que las predicciones del modelo influyeron en las decisiones clínicas, realizando auditorías retrospectivas para identificar dichos casos y utilizando datos pre-IA para evitar la contaminación. Estos conjuntos de datos no solo deben reflejar las poblaciones reales a las que se dirigen los modelos de IA, sino que también deben mantenerse alineados con los estándares actuales de atención a medida que evolucionan con el tiempo.

Los administradores deberán gestionar la creciente complejidad de los entornos multimodelo. A medida que se implementan más modelos predictivos en paralelo, surgen desafíos: ¿cuántos modelos debería ejecutar una institución sanitaria simultáneamente? ¿Cuántos de estos deberían estar activos para un solo paciente a la vez? ¿Quién decide cuáles tienen prioridad? Gestionar estas interacciones aumentará la complejidad operativa, conllevará costos financieros y requerirá una infraestructura que la mayoría de los sistemas de salud no tienen. Estas decisiones determinarán el éxito de las herramientas individuales y la trayectoria de la adopción de la IA en la atención clínica.

Si nos tomamos en serio la construcción de verdaderos "sistemas de salud que aprenden", podríamos considerar la creación de centros de enlace. Estos serían instituciones en las que deliberadamente no se implementan modelos predictivos, preservando así un entorno de datos limpio. Idealmente, estos centros serían lo suficientemente similares como para ser instituciones objetivo en términos de población de pacientes y prácticas clínicas, de modo que los modelos entrenados con sus datos pudieran transferirse con una pérdida mínima de rendimiento. Sin embargo, incluso como solución teórica, este enfoque plantea serias cuestiones éticas, ya que implica negar herramientas de IA potencialmente beneficiosas a ciertos pacientes con el fin de preservar la calidad de los datos.

Si bien el aprendizaje automático podría transformar la medicina, su implementación descontrolada corre el riesgo de sacrificar la fiabilidad a largo plazo por beneficios a corto plazo. El primer paso, y quizás el más crucial, es documentar sistemáticamente cuándo y cómo las predicciones de los modelos podrían influir en la atención clínica. La información sanitaria que se ve afectada por el aprendizaje automático es potencialmente radiactiva, y es lógico que sepamos dónde se encuentra.



Akhil Vaid. *Nature* 642, 864-866 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01946-8>

El uso de ChatGPT nos hace más perezosos

Un estudio revela que los cerebros de quienes escriben un ensayo con ChatGPT están menos activos que los de quienes no pueden usar herramientas en línea para realizar la tarea. La investigación forma parte de un movimiento más amplio para evaluar si la inteligencia artificial (IA) nos está volviendo cognitivamente perezosos.

La científica informática Nataliya Kosmyna, del *MIT Media Lab* en Cambridge, Massachusetts, y sus colegas midieron la actividad cerebral de estudiantes universitarios mientras escribían ensayos utilizando un chatbot o una herramienta de búsqueda en internet, o sin internet. Aunque el resultado principal no es sorprendente, algunos hallazgos del estudio son más intrigantes: por ejemplo, el equipo detectó indicios de que confiar en un chatbot para las tareas iniciales podría conducir a niveles relativamente bajos de actividad cerebral, incluso cuando la herramienta se retira posteriormente.

El estudio de **Nataliya Kosmyna, Eugene Hauptmann, Ye Tong Yuan, Jessica Situ, Xian-Hao Liao, Ashly Vivian Beresnitzky, Iris Braunstein y Pattie Maes** explora las consecuencias neuronales y conductuales de la redacción de ensayos asistida por LLM. Los participantes se dividieron en tres grupos: LLM, Motor de búsqueda y Solo cerebro (sin herramientas). Cada uno completó tres sesiones bajo las mismas condiciones. En una cuarta sesión, los usuarios de LLM fueron reasignados al grupo Solo cerebro (LLM a Cerebro), y los usuarios de Solo cerebro fueron reasignados a la condición LLM (Cerebro a LLM). Un total de 54 participantes participaron en las sesiones 1 a 3, y 18 completaron la sesión 4. Utilizaron electroencefalografía (EEG) para evaluar la carga cognitiva durante la escritura de ensayos, y analizaron ensayos utilizando PNL, además de calificarlos con la ayuda de profesores humanos y un juez de IA.

Entre los grupos, los NER, los patrones de n-gramas y la ontología de temas mostraron homogeneidad intragrupal. El EEG reveló diferencias significativas en la conectividad cerebral: los participantes de solo cerebro exhibieron las redes más fuertes y distribuidas; los usuarios de motores de búsqueda mostraron una participación moderada; y los usuarios de LLM mostraron la conectividad más débil. La actividad cognitiva disminuyó en relación con el uso de herramientas externas. En la sesión 4, los participantes de LLM a cerebro mostraron una conectividad alfa y beta reducida, lo que indica una participación insuficiente. Los usuarios de cerebro a LLM exhibieron una mayor capacidad de memoria y activación de las áreas occipitoparietal y prefrontal, similar a los usuarios de motores de búsqueda. La propiedad autoinformada de los ensayos fue la más baja en el grupo de LLM y la más alta en el grupo de solo cerebro. Los usuarios de LLM también tuvieron dificultades para citar con precisión su propio trabajo. Si bien los LLM ofrecen una comodidad inmediata, estos hallazgos resaltan los posibles costos cognitivos. Durante cuatro meses, los usuarios de LLM obtuvieron un rendimiento consistentemente inferior a nivel neuronal, lingüístico y conductual. Estos resultados plantean inquietudes sobre las implicaciones educativas a largo plazo de la dependencia de los LLM y subrayan la necesidad de una investigación más profunda sobre el papel de la IA en el aprendizaje.

Haciéndose eco de algunas publicaciones sobre el estudio en plataformas en línea, Kosmyna advierte que los resultados no deben sobreinterpretarse. El estudio involucró solo a unas pocas docenas de participantes durante un breve periodo de tiempo y no puede abordar si el uso habitual de chatbots transforma nuestro pensamiento a largo plazo ni cómo podría responder el cerebro durante otras tareas asistidas por IA. "No tenemos ninguna de estas respuestas en este artículo", afirma Kosmyna.

El equipo de Kosmyna reclutó a 60 estudiantes, de entre 18 y 39 años, de cinco universidades de la ciudad de Boston, Massachusetts. Los investigadores les pidieron que dedicaran 20 minutos a elaborar un ensayo breve que respondiera a preguntas como "¿deberíamos pensar siempre antes de hablar?", que aparecen en los exámenes de evaluación académica (SAT).

Los participantes se dividieron en tres grupos: uno utilizó ChatGPT, impulsado por el modelo de lenguaje amplio GPT-4o de OpenAI, como única fuente de información para sus ensayos; otro utilizó Google para buscar material (sin respuestas asistidas por IA); y al tercero se le prohibió completamente conectarse. Finalmente, 54 participantes escribieron ensayos respondiendo a tres preguntas dentro de su grupo asignado, y 18 fueron reasignados a un nuevo grupo para escribir un cuarto ensayo sobre uno de los temas que habían abordado previamente.

Cada estudiante usó un gorro comercial cubierto de electrodos, que recopilaba lecturas de electroencefalografía (EEG) mientras escribían. Estos auriculares miden pequeños cambios de voltaje de la actividad cerebral y pueden mostrar qué regiones del cerebro se comunican entre sí.

Los estudiantes que escribieron ensayos usando solo su cerebro mostraron la conectividad más fuerte y amplia entre las regiones cerebrales, y tuvieron mayor actividad desde la parte posterior del cerebro hasta la parte frontal, el área de toma de decisiones. Como era de esperar, también fueron más capaces de citar sus propios ensayos cuando los investigadores los interrogaron posteriormente.

El grupo de Google, en comparación, tuvo una mayor activación en áreas relacionadas con el procesamiento visual y la memoria. Y el grupo del chatbot mostró la menor conectividad cerebral durante la tarea.

Una mayor conectividad cerebral no es necesariamente buena ni mala, afirma Kosmyna. En general, una mayor actividad cerebral podría indicar que alguien se está involucrando más profundamente en una tarea, o podría ser un signo de ineficiencia al pensar, o una indicación de que la persona está abrumada por una sobrecarga cognitiva.

Curiosamente, cuando los participantes que inicialmente usaron ChatGPT para sus ensayos pasaron a escribir sin herramientas en línea, sus cerebros aumentaron su conectividad, pero no al mismo nivel que los participantes que trabajaron sin ellas desde el principio.

"Esta evidencia coincide con la preocupación que muchos investigadores de la creatividad tienen sobre la IA: que el uso excesivo de la IA, especialmente para la generación de ideas, puede llevar a cerebros menos entrenados en los mecanismos centrales de la creatividad", afirma Adam Green, cofundador de la Sociedad para la Neurociencia de la Creatividad y neurocientífico cognitivo de la Universidad de Georgetown en Washington D. C.

Sin embargo, solo se incluyeron 18 personas en esta última parte del estudio, señala Green, lo que añade incertidumbre a los hallazgos. También señala que podría haber otras explicaciones para las observaciones: por ejemplo, estos estudiantes estaban reescribiendo un ensayo sobre un tema que ya habían abordado y, por lo tanto, la tarea podría haber recurrido a recursos cognitivos diferentes a los necesarios para escribir sobre un tema completamente nuevo.

Resulta desconcertante que el estudio también demostrara que usar un chatbot para escribir un ensayo, tras haberlo redactado previamente sin herramientas en línea, mejoró la conectividad cerebral; lo contrario, según Green, de lo que cabría esperar. Esto sugiere que podría ser importante considerar cuándo se introducen las herramientas de IA a los estudiantes para mejorar su experiencia, afirma Kosmyna. "El momento oportuno podría ser importante".

Muchos académicos de educación se muestran optimistas sobre el uso de chatbots como tutores eficaces y personalizados. **Guido Makransky**, psicólogo educativo de la Universidad de Copenhague, afirma que estas herramientas funcionan mejor cuando guían a los estudiantes a formular preguntas reflexivas, en lugar de darles respuestas.



Nicola Jones. *Nature* 643, 15-16 (2025).doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02005-y>.

Kosmyna, N. et al. Preprint at arXiv <https://doi.org/10.48550/arXiv.2506.08872> (2025).

Makransky, G., Shiwalia, B. M., Herlau, T. & Blurton, S. *Educ. Psychol. Rev.* 37, 60 (2025).

La nueva IA AlphaGenome de DeepMind aborda la "materia oscura" de nuestro ADN

Casi 25 años después de que los científicos completaran el borrador de la secuencia del genoma humano, muchas de sus 3100 millones de letras siguen siendo un enigma. El 98% del genoma que no está compuesto por genes codificantes de proteínas, pero que puede influir en su actividad, es especialmente desconcertante.

Un modelo de inteligencia artificial (IA) desarrollado por Google DeepMind en Londres podría ayudar a los científicos a comprender esta "materia oscura" y a ver cómo podría contribuir a enfermedades como el cáncer e influir en el funcionamiento interno de las células. El modelo, llamado AlphaGenome, se describe en una preimpresión del 25 de junio.

"Este es uno de los problemas más fundamentales no solo en biología, sino en toda la ciencia", declaró Pushmeet Kohli, director de IA para ciencia de la compañía, en una rueda de prensa.

El modelo de "secuencia a función" toma largos tramos de ADN y predice diversas propiedades, como los niveles de expresión de los genes que contienen y cómo estos niveles podrían verse afectados por mutaciones.

"Creo que es un gran avance", afirma Anshul Kundaje, genómico computacional de la Universidad de Stanford en Palo Alto, California, quien tuvo acceso anticipado a AlphaGenome. "Es una auténtica mejora en prácticamente todos los modelos de secuencia a función de vanguardia actuales".

Cuando DeepMind presentó AlphaFold 2 en 2020, avanzó considerablemente en la solución de un problema que había desafiado a los investigadores durante décadas: determinar cómo la secuencia de una proteína contribuye a su forma tridimensional.

Descubrir la función de las secuencias de ADN es diferente, porque no existe una única respuesta, como la estructura tridimensional que ofrece AlphaFold. Un solo fragmento de ADN desempeñará numerosas funciones interconectadas, desde atraer un conjunto de mecanismos celulares para unirse a una sección específica de un cromosoma y convertir un gen cercano en una molécula de ARN, hasta atraer factores de transcripción de proteínas que influyen en dónde, cuándo y en qué medida se produce la expresión génica. Muchas secuencias de ADN, por ejemplo, influyen en la actividad génica alterando la forma tridimensional de un cromosoma, ya sea restringiendo o facilitando el acceso a los mecanismos que realizan la transcripción.

Los biólogos llevan décadas investigando esta cuestión con diversas herramientas computacionales. En la última década, aproximadamente, los científicos han desarrollado docenas de modelos de IA para comprender el genoma. Muchos de ellos se han centrado en una tarea específica, como predecir los niveles de expresión génica o determinar cómo los segmentos modulares de genes individuales, llamados exones, se copian y pegan en proteínas distintas. Sin embargo, los científicos están cada vez más interesados en herramientas integrales para interpretar secuencias de ADN.

AlphaGenome es uno de estos modelos. Puede aceptar entradas de hasta un millón de letras de ADN —una cantidad que podría incluir un gen y una gran cantidad de elementos reguladores— y realizar miles de predicciones sobre numerosas propiedades biológicas. En muchos casos, las predicciones de AlphaGenome son sensibles a cambios en una sola letra de ADN, lo que significa que los científicos pueden predecir las consecuencias de las mutaciones.

En un ejemplo, investigadores de DeepMind aplicaron el modelo AlphaGenome a diversas mutaciones identificadas en estudios previos en personas con un tipo de leucemia. El modelo predijo con precisión que las mutaciones no codificantes activaban indirectamente un gen cercano, un factor desencadenante común de este cáncer.

AlphaGenome se entrenó únicamente con datos genómicos y otros datos experimentales de humanos y ratones. Podría funcionar igual de bien en organismos relacionados, pero los investigadores no lo probaron, afirmó Žiga Avsec, científico de DeepMind, en la sesión informativa. El modelo tampoco fue diseñado para interpretar de forma fiable el genoma de un individuo ni para proporcionar una visión completa de cómo las variantes influyen en enfermedades complejas.

Existe margen de mejora en la precisión de las predicciones de AlphaGenome. Por ejemplo, el modelo tiene dificultades para identificar secuencias que alteran la expresión de un gen ubicado a más de 100 000 pares de bases de distancia. "Este modelo aún no ha resuelto la regulación génica con la misma eficacia que AlphaFold, por ejemplo, en la predicción de la estructura 3D de las proteínas", añade Kundaje.

Algo que AlphaGenome, y otros modelos similares, aún no captan es cómo la naturaleza cambiante de una célula puede afectar el funcionamiento de las secuencias de ADN, afirma Peter Koo, biólogo computacional del Laboratorio *Cold Spring Harbor* de Nueva York. Estos modelos están entrenados para realizar predicciones en un entorno fijo, pero las células son dinámicas. Los niveles de proteínas,

las etiquetas químicas del ADN y otras condiciones pueden variar con el tiempo o entre tipos de células, lo que puede modificar el comportamiento de una misma secuencia.

Koo predice que los investigadores se basarán en AlphaGenome utilizando el modelo para diseñar secuencias de ADN "reguladoras" que permitan controlar cuándo y dónde se activa un gen, por ejemplo, o para realizar experimentos virtuales que simulen cómo responden las células a los cambios genéticos. Por ahora, los investigadores que realizan trabajos no comerciales pueden acceder al modelo a través de los servidores de DeepMind mediante una interfaz de programación. Se prevé una versión más completa para el futuro, que permitiría aplicaciones más sofisticadas.



Ewen Callaway. *Nature* 643, 17-18 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01998-w>.

Inteligencia artificial para el descubrimiento de fármacos

El desarrollo de fármacos es costoso, requiere mucho tiempo y presenta una alta tasa de fracaso. En los últimos años, la inteligencia artificial (IA) se ha convertido en una herramienta transformadora en el descubrimiento de fármacos, ofreciendo soluciones innovadoras a desafíos complejos en la industria farmacéutica. Anita Ioana e Irina Negut analizan el papel multifacético de la IA en el descubrimiento de fármacos, abarcando el diseño de la administración de fármacos asistida por IA, el descubrimiento de nuevos fármacos y el desarrollo de nuevas técnicas de IA. Exploran diversas metodologías de IA, incluyendo el aprendizaje automático y el aprendizaje profundo, y sus aplicaciones en la identificación de dianas, el cribado virtual y el diseño de fármacos. También analizan el desarrollo histórico de la IA en medicina, destacando su profundo impacto en la atención médica y abordan el papel de la IA en el reposicionamiento de fármacos existentes y la identificación de combinaciones farmacológicas, destacando su potencial para revolucionar los sistemas de administración de fármacos.

El descubrimiento de fármacos es un proceso complejo y prolongado que requiere la identificación de posibles fármacos candidatos que puedan tratar eficazmente diversas enfermedades. El uso de la IA ha supuesto un cambio significativo en el enfoque del descubrimiento de fármacos. La IA ha transformado radicalmente la industria farmacéutica al acelerar el proceso de descubrimiento de fármacos, mejorar la precisión y reducir los costes. Las autoras exploran los diferentes tipos de técnicas de IA utilizadas en el descubrimiento de fármacos, incluyendo el aprendizaje automático (ML) (para predecir las propiedades de los fármacos, identificar posibles fármacos candidatos y optimizar las estructuras químicas), el aprendizaje automático (DL) (para analizar datos biológicos a gran escala, predecir las propiedades de los fármacos e identificar posibles fármacos candidatos), el procesamiento del lenguaje natural (PLN) (para analizar la literatura científica en busca de posibles fármacos candidatos y generar resúmenes de fármacos), la manipulación genética (GM) (para generar

nuevas moléculas que podrían ser fármacos candidatos) y los enfoques basados en redes (para identificar posibles dianas para el desarrollo de fármacos).

El uso de técnicas, algoritmos y tecnologías de inteligencia artificial en la medicina y la atención sanitaria se conoce como IA en medicina. Implica el uso de sistemas informáticos y software especializado para analizar datos médicos, tomar decisiones y realizar tareas que normalmente realizan profesionales sanitarios humanos. La IA en medicina busca mejorar la precisión, la eficiencia y la eficacia del diagnóstico, el tratamiento y la atención al paciente mediante el uso de ML, NLP y otras metodologías de IA.

La IA en medicina incluye diversas aplicaciones en áreas como el análisis de imágenes médicas, el descubrimiento de fármacos, la planificación personalizada de tratamientos, el diagnóstico y la predicción de enfermedades, los asistentes virtuales de salud, la gestión de historiales clínicos electrónicos y la monitorización de pacientes. Al procesar grandes cantidades de datos de pacientes y literatura médica, los sistemas de IA pueden ayudar a los profesionales sanitarios a tomar decisiones más actualizadas, detectar patrones y predecir los resultados de los pacientes, lo que se traduce en una mejor atención al paciente y resultados médicos. El campo de la IA en medicina está avanzando rápidamente y generando un gran impacto en áreas como el descubrimiento de fármacos, los asistentes virtuales de salud y la monitorización remota de pacientes. Se espera que el uso de herramientas basadas en IA mejore los diagnósticos médicos, la prevención de enfermedades y los resultados de los tratamientos, lo que en última instancia conducirá a un sistema sanitario más centrado en el paciente y eficiente.

La historia de la IA en medicina se remonta a varias décadas, con importantes avances tanto en IA como en ciencias médicas que contribuyeron a su evolución. Entre los hitos y eventos clave en el desarrollo histórico de la IA en medicina se encuentra el establecimiento del campo de la IA en la década de 1950 por investigadores como Alan Turing, quien propuso la idea de máquinas inteligentes. Los primeros trabajos en IA consistieron en intentos de imitar las capacidades humanas de resolución de problemas mediante lógica formal y sistemas basados en reglas. En la década de 1960, surgió el concepto de "sistemas expertos", donde el conocimiento y la experiencia de expertos humanos se codificaron en programas informáticos para facilitar la toma de decisiones en dominios específicos. Esto sentó las bases para las aplicaciones de la IA en medicina. El desarrollo de los primeros sistemas expertos, como Dendral y MYCIN, impulsó aún más el uso de la IA en medicina. La década de 1970 vio un aumento en las aplicaciones de la IA en medicina, incluyendo sistemas de diagnóstico asistido por computadora (CAD) para la IA de imágenes médicas. MYCIN, un sistema experto para el diagnóstico de infecciones bacterianas, demostró el potencial de la IA en la atención médica. En la década de 1980, los algoritmos de reconocimiento de imágenes basados en IA comenzaron a aplicarse en imágenes médicas, ayudando en la interpretación de radiografías, tomografías computarizadas y resonancias magnéticas. Las técnicas de IA, como el reconocimiento de patrones y el aprendizaje automático (ML), se integraron en los sistemas de imágenes médicas. La década de 1990 fue testigo del progreso en el PLN, lo que permitió a los sistemas de IA "entender" y procesar datos de texto médicos. Se desarrollaron sistemas de cirugía robótica, como el sistema quirúrgico da Vinci, que combinaban IA y robótica para procedimientos mínimamente invasivos. Con la llegada de los historiales clínicos electrónicos (HCE) y el crecimiento del big data en la atención médica, las aplicaciones de IA se expandieron para manejar grandes cantidades de datos de pacientes. La IA en medicina comenzó a contribuir a la medicina personalizada, prediciendo las respuestas de los pacientes a los tratamientos según sus características individuales. El DL, un subconjunto del ML, revolucionó las aplicaciones de IA, incluyendo el análisis de imágenes médicas y el diagnóstico de enfermedades. La IA en medicina jugó un papel crucial en el avance de la medicina de precisión, adaptando los tratamientos basados en datos genéticos y moleculares. Estos avances resaltan el progreso significativo logrado en las aplicaciones de IA en medicina a lo largo de los años, allanando el camino para mejores resultados de atención médica y enfoques de tratamiento personalizados.

Visan AI, Negut I. *Integrating Artificial Intelligence for Drug Discovery in the Context of Revolutionizing Drug Delivery*. Life. 2024; 14(2):233. <https://doi.org/10.3390/life14020233>

Kaul V, Enslin S, Gross SA. *History of artificial intelligence in medicine*. Gastrointest. Endosc. 2020, 92, 807–812.

La IA ayuda a ensamblar el "cerebro" de una futura computadora cuántica

Un sistema de inteligencia artificial ayuda a crear una animación en miniatura de alta velocidad del felino favorito de los físicos. Las herramientas de inteligencia artificial (IA) ayudan cada vez más a los científicos a escribir artículos, realizar revisiones bibliográficas e incluso diseñar experimentos de laboratorio. Ahora, los investigadores pueden añadir la optimización de la computación cuántica a esta lista.

Un equipo ha utilizado un modelo de IA para calcular la mejor manera de ensamblar rápidamente una red de átomos que algún día podría servir como el "cerebro" de una computadora cuántica. Para demostrar la rapidez con la que el modelo puede reorganizar los átomos, el equipo también utilizó el sistema para crear una pequeña animación del gato de Schrödinger. El trabajo se publicó en *Physical Review Letters*.

Jian-Wei Pan, coautor del estudio y físico de la Universidad de Ciencia y Tecnología de China en Hefei, afirma que el equipo se interesó en usar IA para acelerar la construcción de estas "matrices de átomos neutros" después de que uno de sus antiguos alumnos consiguiera trabajo en un laboratorio de IA. "La IA aplicada a la ciencia se está convirtiendo en un paradigma poderoso para abordar problemas científicos complejos", afirma. Uno de los grandes retos del uso de matrices de átomos para la computación cuántica es encontrar la manera de reorganizarlos de forma eficiente, rápida y escalable, afirma Pan. La IA resolvió ese problema para el equipo, y lo hizo rápidamente.

Las computadoras clásicas realizan operaciones utilizando dígitos binarios, o bits, codificados como 1 o 0. Las computadoras cuánticas utilizan cúbits, que pueden superponerse, donde los dos estados (1 y 0) existen simultáneamente. Los cálculos implican el entrelazamiento de cúbits, lo que significa que sus estados se vinculan.

Los investigadores utilizaron su modelo para ensamblar una matriz de hasta 2024 átomos de rubidio en tan solo 60 milisegundos. En cambio, otro grupo ensambló unos 800 átomos neutros el año pasado, pero sin el uso de IA, tardó un segundo entero. Para el video del gato de Schrödinger, el sistema de IA dirigió luz láser para mover los átomos y crear los patrones deseados. Los átomos se hicieron visibles al emitir luz en respuesta a los pulsos láser.

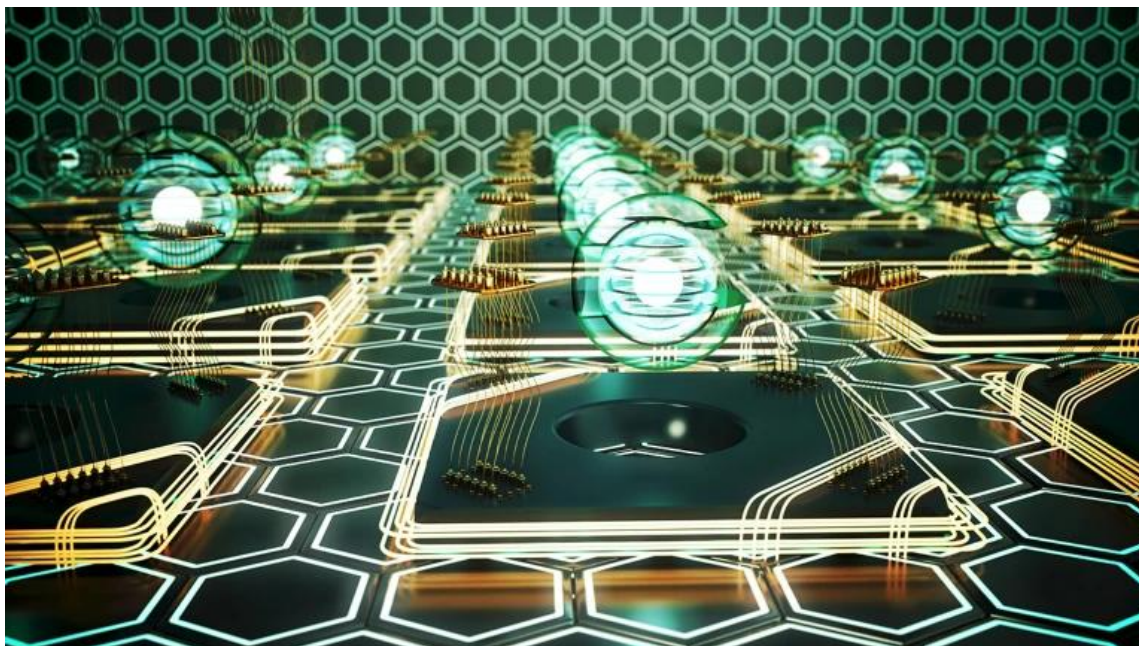
Crear el patrón de luz adecuado, u holograma, que dicta cómo organizar las matrices de átomos neutros suele implicar una serie de cálculos minuciosos. "Y realizar esos cálculos a medida que se amplían las matrices puede llevar bastante tiempo", afirma Mark Saffman, físico de la Universidad de Wisconsin-Madison. Por eso, muchos de sus colegas "quedaron realmente impresionados por este trabajo, al igual que yo". A medida que el conjunto aumenta de tamaño, también se vuelve más difícil calcular soluciones para reorganizar los átomos, afirma Joonhee Choi, investigador cuántico de la Universidad de Stanford en California.

Choi considera el nuevo trabajo extraordinario y añade que, "gracias a esta inversión en IA, podemos desarrollar mejores algoritmos para reorganizar conjuntos a gran escala".

Pan afirma que otros equipos de investigación ya se han puesto en contacto con él para plantear preguntas sobre los métodos de su grupo y han reproducido con éxito los resultados del estudio.

Pero una computadora cuántica completamente funcional que utilice átomos neutros, o cualquier otro sistema de cúbits, es aún una posibilidad remota. Para realizar cálculos complejos con un error mínimo, una computadora cuántica necesitaría la información equivalente a un millón de átomos, mucho más que los dos mil recopilados en este estudio, afirma Saffman.

Pero, a medida que los físicos avanzan hacia esas asombrosas cifras, Pan señala que el modelo de IA no debería tener problemas para mantener el ritmo. Añadir átomos no debería generar un retraso en el proceso de pensamiento de la IA, afirma, lo que significa que el método es fácilmente escalable a 10 000 o incluso 100 000 átomos en el futuro.



Jenna Ahart. *Nature* 644, 851-852 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02577-9>

Rui Lin et al. *AI-Enabled Parallel Assembly of Thousands of Defect-Free Neutral Atom Arrays*. *Phys. Rev. Lett.* 135, 060602 – Published 8 August, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1103/2ym8-vs82>

Paracetamol fabricado por *Escherichia coli*

Una bacteria común puede adaptarse para convertir residuos plásticos en paracetamol, según un estudio publicado esta semana en *Nature Chemistry*. El paracetamol, también conocido como acetaminofén, se usa ampliamente para tratar el dolor y la fiebre. Se produce a partir de moléculas derivadas de combustibles fósiles, pero los investigadores están trabajando para desarrollar procesos que utilicen moléculas de fuentes más sostenibles, como los residuos plásticos. "Podemos transformar un residuo ambiental y social prolífico en un medicamento de gran importancia global de una manera que sería completamente imposible utilizando solo la química o la biología", afirma el coautor Stephen Wallace, biotecnólogo químico de la Universidad de Edimburgo, Reino Unido.

Un factor clave del éxito del proyecto fue el descubrimiento de **Wallace y su equipo** de que una reacción química sintética que normalmente requiere condiciones tóxicas para las células puede ocurrir en su presencia. La reacción, denominada reordenamiento de Lossen, se conoce desde hace más de un siglo, pero anteriormente solo se había observado en tubos de ensayo o matraces, afirma Wallace.

Para convertir los residuos plásticos en paracetamol, los investigadores emplearon métodos químicos convencionales para degradar y modificar el tereftalato de polietileno (PET), un plástico utilizado en envases de alimentos y textiles, en una molécula precursora. Añadieron esta molécula a un cultivo de células de *Escherichia coli*, donde el reordenamiento de Lossen la transformó en una molécula biológicamente relevante. La reacción también se produjo, en menor medida, en el control negativo del experimento, que contenía únicamente la molécula precursora y el medio de cultivo. Posteriormente, el equipo descubrió que el fosfato, un ion presente en todos los organismos, catalizaba la reacción.

Los autores también modificaron la *E. coli*, introduciendo los genes de las enzimas capaces de catalizar reacciones que utilizan el producto del reordenamiento de Lossen. Las enzimas producidas por la *E. coli* modificada llevaron a cabo los pasos sintéticos restantes necesarios para crear

paracetamol. Cuando los investigadores administraron el PET degradado a estas bacterias, el 92% se convirtió en paracetamol.

Wallace afirma que su grupo está trabajando con compañías farmacéuticas como AstraZeneca, que financió parte del estudio, para ampliar e intensificar el proceso. (Uno de los coautores trabaja en AstraZeneca, en el campus de Macclesfield, Reino Unido). El trabajo forma parte de una tendencia creciente de combinar la química y la biología para lograr el sistema más eficiente, afirma Dylan Domaille, biólogo químico de la Escuela de Minas de Colorado en Golden. "Es una buena demostración del poder y la versatilidad de este enfoque". Sin embargo, el proceso químico para transformar el PET degradado en el sustrato Lossen en este caso no se podría ampliar considerablemente, añade Domaille. Aunque Wallace señala que el mismo proceso también puede ocurrir mediante reacciones enzimáticas.

La naturaleza ha desarrollado un conjunto complejo, aunque limitado, de reacciones químicas que sustentan la función de todos los organismos vivos. En contraste, el campo de la química orgánica sintética puede acceder a una reactividad no observada en la naturaleza, y la integración de estas reacciones abióticas en los sistemas vivos ofrece una solución elegante para la síntesis sostenible de numerosos productos químicos industriales a partir de materias primas renovables. **Nick W. Johnson, Marcos Valenzuela-Ortega, Thomas W. Thorpe, Yuta Era, Annemette Kjeldsen, Keith Mulholland y Stephen Wallace** estudiaron un reordenamiento de Lossen biocompatible, catalizado por fosfato en la bacteria *Escherichia coli*, para la transformación de hidroxamatos de acilo activados en metabolitos con aminas primarias en células vivas. Mediante el rescate de auxótrofos, demostraron cómo esta reacción, nueva en la naturaleza, puede utilizarse para controlar el crecimiento y la química microbiana mediante la generación del metabolito esencial ácido para-aminobenzoico. El sustrato del reordenamiento de Lossen también puede sintetizarse a partir de tereftalato de polietileno y aplicarse a reacciones biocatalíticas y fermentaciones de células completas que generan pequeñas moléculas industriales (incluido el fármaco paracetamol), lo que sienta las bases para una estrategia general de biorremediación y suprarreciclaje de residuos plásticos en sistemas biológicos nativos y modificados.

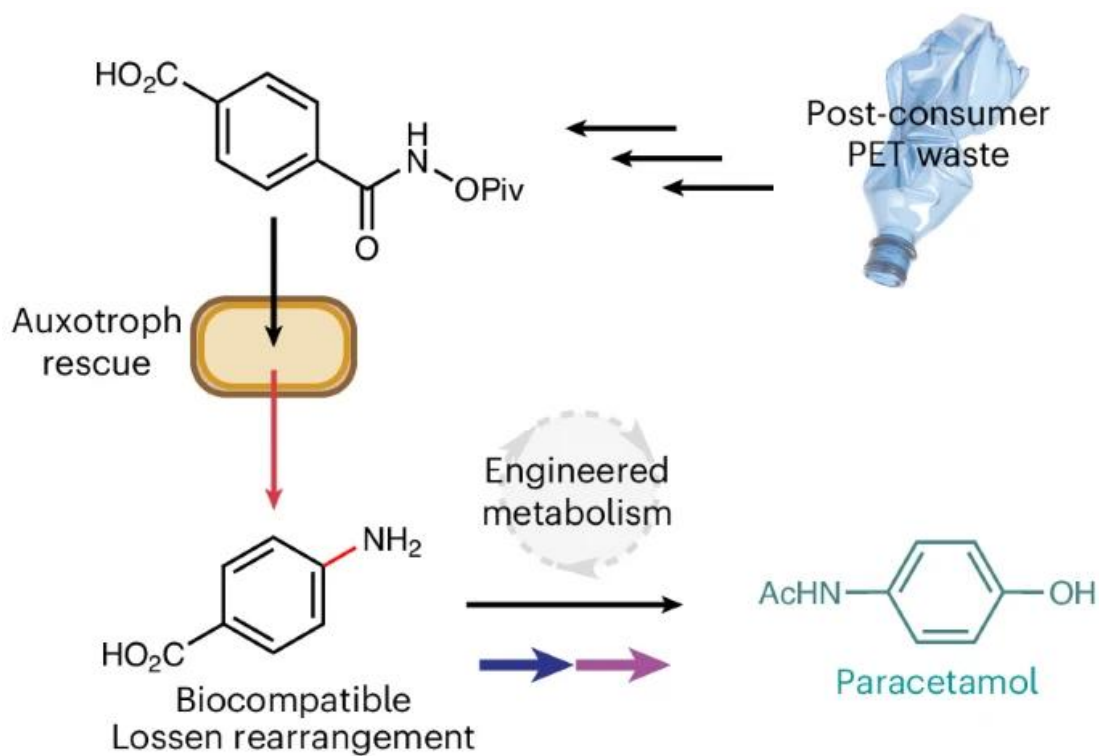
El desarrollo de reacciones biocompatibles (transformaciones químicas no enzimáticas que pueden interactuar con el metabolismo celular) es un enfoque emergente para expandir el repertorio sintético de los sistemas vivos. Mediante estrategias sintéticas establecidas en la química orgánica moderna, las reacciones biocompatibles pueden aplicarse al control de la función celular, la diversificación de metabolitos *in vivo* y el acceso biológico a materias primas que de otro modo serían recalcitrantes para la biotecnología industrial. Este enfoque complementa los métodos existentes para la catálisis abiótica en células, incluyendo la evolución dirigida, la creación de sitios activos no nativos utilizando cofactores artificiales o aminoácidos no naturales, y el diseño ascendente de enzimas mediante métodos computacionales. Sin embargo, la reconstitución de biocatalizadores nuevos en la naturaleza *in vivo* es desafiante y a menudo ha limitado su aplicación a reacciones *in vitro*. La integración metabólica de sustancias químicas no nativas en células vivas, y en particular en el contexto del metabolismo celular, sigue siendo un gran desafío en el campo de la biotecnología química.

Las estrategias para ampliar las limitadas herramientas de la química metabólica para la síntesis microbiana permitirían la bioproducción de una mayor gama de pequeñas moléculas industriales a partir de materias primas sostenibles mediante biología de ingeniería, reduciendo así la dependencia de las rutas de fabricación química actuales de los cada vez más escasos combustibles fósiles. Los trabajos recientes en esta área se limitan al uso de metaloenzimas artificiales en células microbianas que han sido modificadas metabólicamente para generar sustrato(s) y apoenzima, seguido del transporte de un cofactor no nativo al interior celular para su biosíntesis. Con este fin, Huang et al. informaron sobre la ciclopropanación no natural de limoneno de origen metabólico en *Escherichia coli* modificada mediante ingeniería utilizando una metaloenzima intracelular Ir-CYP119 y diazoacetato de etilo exógeno. La importación del cofactor Ir-porfirina para la biosíntesis se posibilitó mediante la coexpresión del sistema de transporte hemo del operón *hug* de *Plesiomonas shigelloides* junto con una vía biosintética heteróloga de limoneno. En conjunto, se permitió la bioproducción de un terpenoide no natural que contiene ciclopropano en 0.25 mg l⁻¹ y una proporción de diastereoisómeros de 1:7.0:2.3:1.5. También se ha demostrado la biocompatibilidad química de la

ciclopropanación en la membrana externa de *E. coli* y en micelas asociadas a la membrana utilizando un catalizador no enzimático de ftalocianina de Fe para interceptar el estireno generado *in vivo* a partir de la d-glucosa mediante metabolismo modificado (rendimiento del 95%, 553 mg l⁻¹). Sin embargo, más recientemente, Huang et al. han logrado la integración completa de la química de ciclopropanación basada en la transferencia de carbenos no nativos en el metabolismo microbiano de la bacteria *Streptomyces albus* J107426. En este estudio, los autores combinan una vía de biosíntesis de estireno heteróloga a partir de L-fenilalanina con la biosíntesis nativa de azaserina, un producto natural con diazo, y una metaloenzima artificial Ir(Me)MPIX para permitir la bioproducción de un metabolito no natural con ciclopropano a partir de bloques de construcción completamente biológicos *in vivo* (0.22 mg l⁻¹). Además de combinar los productos finales de dos vías metabólicas mediante una enzima artificial, en otro informe, Liu et al. utilizaron una reacción de descarboxilación oxidativa catalizada por hemina para convertir el α -acetolactato generado metabólicamente en diacetilo y, posteriormente, en (S,S)-2,3-butanodiol en *Lactococcus lactis* modificado. Recientemente, Dennis et al. demostraron la α -metilación organocatalítica biocompatible del butiraldehído generado metabólicamente, que posteriormente se redujo a 2-metilbutanal en *E. coli* modificada genéticamente. Estos estudios demuestran la flexibilidad metabólica de los microorganismos y cómo los principios químicos pueden utilizarse en las vías metabólicas mediante catálisis abiótica para generar pequeñas moléculas nuevas en la naturaleza en las células.

Un área inexplorada de la química biocompatible es el reordenamiento no enzimático de sustratos de carboxilato activados y su integración con vías metabólicas celulares nativas y modificadas. Descubierta en 1872 por Wilhelm Lossen, el reordenamiento de Lossen se caracteriza por la expulsión, catalizada térmica o metálicamente, de un carboxilato de un sustrato de hidroxilamina bisacilado. El reordenamiento generalmente implica un éster de fenilhidroxamato y se produce en condiciones básicas mediante la migración de 1,2-arilo para formar un isocianato que reacciona rápidamente con agua en condiciones acuosas para formar un ácido carbámico, seguido de la descarboxilación al producto de amina primaria. La reacción es sintéticamente útil, ya que el sustrato del reordenamiento de Lossen puede formarse a partir de ácidos carboxílicos fácilmente disponibles, evita el uso de reactivos de azida (cf. el reordenamiento de Curtius) y se produce en condiciones suaves. En general, la reacción genera aminas primarias a partir de sustratos de carboxilato, con la consiguiente contracción de un carbono, lo que contrasta con la química enzimática que permiten las amoniasas y las aminotransferasas. Se han observado reordenamientos de tipo Lossen *in vitro* como sustratos improductivos utilizando quimotripsina y se encuentran como intermediarios responsables de la toxicidad del ácido hidroxámico en *Salmonella typhimurium* TA9838. Sin embargo, hasta donde sabemos, el reordenamiento de Lossen nunca se ha relacionado con el metabolismo microbiano para lograr una química biocompatible y, por lo tanto, sigue siendo una transformación de grupo funcional exclusiva del campo de la química orgánica sintética.

Los autores informan sobre el reordenamiento biocompatible de Lossen de hidroxamatos de acilo en células vivas e interconectamos esta reacción abiótica con el metabolismo celular para la biosíntesis nativa y *de novo* en *E. coli*. La reacción ocurre *in vivo*, en condiciones ambientales, no es tóxica para *E. coli* y está catalizada por el fosfato en las células. A continuación, sintetizaron el sustrato del reordenamiento de Lossen a partir de tereftalato de polietileno (PET) y mostraron, mediante experimentos de rescate de auxótrofos, cómo el crecimiento y el metabolismo de *E. coli* pueden depender de una pequeña molécula derivada de una botella de plástico. Finalmente, la cooperación metabólica con el reordenamiento de Lossen se demuestra mediante la biotransformación condicional de alquenos exógenos y del paraaminobenzoato (PABA) derivado del PET en el fármaco analgésico y antipirético paracetamol (parahidroxiacetanilida).



Rita Aksenfeld. *Nature* 643, 19 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01986-0>

Johnson, N.W., Valenzuela-Ortega, M., Thorpe, T.W. et al. A biocompatible Lossen rearrangement in *Escherichia coli*. *Nat. Chem.* 17, 1020–1026 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41557-025-01845-5>

Nuevas armas químicas para combatir las plagas de langostas

La feromona de agregación, 4-vinilanisol (4VA), es liberada específicamente por langostas migratorias gregarias y es crucial en la formación de enjambres que causan plagas destructivas. El control de las plagas de langostas depende en gran medida de la aplicación extensiva de pesticidas químicos, lo que ha provocado graves problemas ambientales y de salud. Dado que las feromonas son mediadores primarios de la comunicación y el comportamiento de los insectos, explorar su biosíntesis puede proporcionar pistas importantes para desarrollar reguladores conductuales innovadores, reduciendo potencialmente la dependencia de pesticidas químicos. **Xiaojiao Guo, Lei Gao, Shiwei Li, Jing Gao, Yuanyuan Wang, Jing Lv, Jiayi Wei, Jing Yang, Han Ke, Qi Ding, Jun Yang, Fusheng Guo, Haowen Zhang, Xiaoguang Lei y Le Kang** resolvieron la biosíntesis de 4VA y las respuestas conductuales de las langostas cuando se manipulan las enzimas en la ruta biosintética de 4VA. El proceso se inicia con fenilalanina derivada de plantas alimenticias y procede a través de tres precursores: ácido cinámico, ácido p-hidroxicinámico y 4-vinilfenol (4VP). La conversión de 4VP a 4VA a través de la metilación es exclusiva de las langostas gregarias. Este paso es catalizado por dos metiltransferasas cruciales, 4VPMT1 y 4VPMT2. Guiados por la estructura de cocrystal de rayos X de 4VPMT2 unido con 4VP y S-adenosil-L-metionina, desarrollaron 4-nitrofenol como un sustituto del sustrato. Identificaron varias sustancias químicas que pueden bloquear la producción de 4VA al inhibir la actividad enzimática de las proteínas 4VPMT, suprimiendo así el comportamiento agregativo de las langostas. Los hallazgos revelan la lógica química detrás de la biosíntesis de 4VA e identifican dos enzimas cruciales como nuevas dianas para el manejo de enjambres de langostas.

Guo, X., Gao, L., Li, S. et al. *Decoding 4-vinylanisole biosynthesis and pivotal enzymes in locusts*. *Nature* 644, 420–429 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09110-y>

Una comunidad microbiana definida reproduce los atributos de la fermentación del chocolate de sabor fino

La fermentación del cacao (*Theobroma cacao* L.) es un proceso espontáneo que implica interacciones entre factores abióticos y bióticos que contribuyen al sabor final del chocolate. Comprender estas interacciones subyacentes podría permitir la reproducción de los perfiles de sabor deseados en condiciones controladas. Utilizando muestras de fermentación de cacao de fincas colombianas, **David Gopaulchan, Christopher Moore, Naailah Ali, Darin Sukha, Sergio Leonardo Florez González, Fabio Esteban Herrera Rocha, Ni Yang, Mui Lim, Tristan P. Dew, Andrés Fernando González Barrios, Pathmanathan Umaharan, David E. Salt y Gabriel Castrillo** establecieron que el pH, la temperatura y la composición de la microbiota, incluyendo bacterias y hongos, influyen en los atributos clave del sabor del chocolate premium. La metagenómica con resolución genómica reveló que los rasgos metabólicos necesarios para el desarrollo del perfil de sabor del chocolate están presentes de forma redundante en la comunidad microbiana de fermentación. Mediante un consorcio microbiano definido y metabólicamente competente, se confirmó la viabilidad de replicar los atributos de sabor fino del chocolate en condiciones controladas mediante ómica, redes metabólicas y un panel de cata entrenado. Estos resultados sientan las bases para el diseño de iniciadores de fermentación que reproduzcan de forma robusta las características del chocolate fino.

Gopaulchan, D., Moore, C., Ali, N. et al. *A defined microbial community reproduces attributes of fine flavour chocolate fermentation*. *Nat Microbiol* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41564-025-02077-6>

Recuperación de la extinción casi continental causada por un microdepredador marsupial durante la sequía

Las recuperaciones de especies amenazadas son poco frecuentes y a menudo requieren intervenciones de conservación intensivas y costosas, específicas para cada especie. Sin embargo, en la árida Australia, con el peor historial de extinción de mamíferos, la amputa (*Dasyercus hillieri*), un microdepredador marsupial del tamaño de una rata, ha desafiado esta tendencia. Anteriormente considerada en peligro a nivel nacional, tras un rápido declive distributivo en la década de 1900, su estado de conservación repuntó a vulnerable en 2013 y a Preocupación Menor en 2019. **Dympna Cullen et al** utilizaron gráficos de seguimiento para cuantificar la extensión y la tasa de expansión entre 2015 y 2021, y modelaron los posibles factores ambientales y los escenarios climáticos futuros. A pesar de la sequía prolongada y sin precedentes durante el período de estudio, las amputas aumentaron su área de distribución conocida en más de 48 000 km², un área mayor que Dinamarca, extendiéndose incluso a zonas donde se las consideraba extintas. El biocontrol del conejo (*Oryctolagus cuniculus*) probablemente jugó un papel clave en la reducción de los efectos de los depredadores invasores sobre las amputas. El período de sequía significativa también probablemente proporcionó ventajas adaptativas a las amputas, gracias a su dieta flexible y adaptaciones fisiológicas a un bajo gasto energético, lo que podría conferirles resiliencia ante extremos ambientales. Las amputas son un raro ejemplo de una especie capaz de capitalizar las condiciones de sequía combinadas con la reducción de amenazas, brindando oportunidades mediante la reducción de la competencia y la depredación. Sin embargo, este modelo de nicho ecológico sugiere que el nicho óptimo de las amputas podría reducirse y cambiar con el cambio climático futuro, lo que refuerza la necesidad de una mitigación continua de los procesos amenazantes. Este estudio destacó cómo las mejoras a gran escala en el estado de las especies amenazadas pueden resultar de la mitigación de las amenazas mediante procesos ecosistémicos indirectos, como los biocontroles, y generar impactos positivos de gran alcance gracias a la escasa financiación para la conservación.

Dympna Cullen et al. Bucking the trend - recovery from near continent-wide extinction by a marsupial micro-predator during drought. Biological Conservation

Volume 311, November 2025, 111411

El primer cráneo de un denisovano revela la apariencia de los homínidos antiguos

Proteínas antiguas y placa dental calcificada identifican un fósil de ceja gruesa procedente de China como de un denisovano. Una prominente cresta superciliar con un cerebro tan grande como el de los humanos modernos y los neandertales: así era la apariencia del grupo humano arcaico, los denisovanos, según un trabajo publicado esta semana en *Cell* y *Science*.

Los paleontólogos utilizaron moléculas antiguas para identificar un cráneo hallado cerca de Harbin, en el noreste de China, como perteneciente a este grupo. Es la primera vez que un cráneo casi completo se vincula definitivamente con el pueblo extinto.

El fósil, con al menos 146 000 años de antigüedad, pone fin a una década y media de especulaciones sobre la apariencia de los denisovanos. Esto había permanecido en el misterio desde que los científicos los identificaron a partir de ADN único extraído de un hueso de un dedo hallado en una cueva siberiana en 2010.

"Es realmente emocionante contar finalmente con ADN denisovano de un cráneo casi completo", afirma Janet Kelso, bióloga computacional del Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva en Leipzig, Alemania. "Por fin tenemos información sobre la morfología craneal de los denisovanos", añade.

El enorme cráneo —la parte superior del cráneo, sin la mandíbula inferior— es uno de los fósiles humanos arcaicos mejor conservados, según los investigadores que lo describieron por primera vez en 2021. Qiang Ji, paleontólogo de la Universidad Hebei GEO en Shijiazhuang, China, obtuvo el espécimen de un hombre anónimo en 2018. El hombre —de quien Ji sospecha que descubrió el artefacto él mismo, pero no lo informó a las autoridades— afirmó que su abuelo desenterró el fósil en 1933 durante las obras de construcción de un puente sobre Long Jiang (que significa río dragón) y lo enterró en un pozo abandonado, donde permaneció hasta una confesión en su lecho de muerte.

En 2021, Ji y sus colegas determinaron que el fósil del «Hombre Dragón» representaba una nueva especie humana arcaica, a la que denominaron *Homo longi*.

Cuando Ji publicó estos hallazgos, **Qiaomei Fu**, genetista del Instituto de Paleontología de Vertebrados y Paleoantropología de Pekín, se puso en contacto con ella. Fu trabajó en el primer ADN denisovano del hueso del dedo siberiano y quería comprobar si el fósil del Hombre Dragón contenía moléculas antiguas. Ella y su equipo intentaron primero extraer ADN antiguo de una parte del cráneo llamada hueso petroso —a menudo una buena fuente— y de un diente adherido. No recuperaron material genético, pero sí extrajeron y secuenciaron fragmentos de 95 proteínas antiguas de las muestras del hueso petroso. Fu los comparó con secuencias de neandertales, humanos modernos y denisovanos. Una secuencia proteica del fósil de Harbin era idéntica a la de una proteína del hueso del dedo siberiano, así como de denisovanos descubiertos en el Tíbet y Taiwán, pero difería de las proteínas de los humanos modernos y los neandertales. Esto sugería que el individuo del Hombre Dragón era un denisovano. El equipo de Fu identificó otras dos coincidencias proteicas, menos concluyentes. Es la segunda vez este año que investigadores utilizan proteínas antiguas para identificar un fósil como denisovano. En abril, Takumi Tsutaya, bioarqueólogo de la Universidad de Estudios Avanzados de Kanagawa (Japón), y sus colegas identificaron una mandíbula taiwanesa como perteneciente a un denisovano. Tsutaya afirma que le sorprendió saber que ya se había identificado a otro denisovano. Pero Fu afirma que quería más pruebas. Recurrió a un pequeño fragmento de placa dental calcificada, o cálculo. Fu buscó ADN del huésped entre el ADN bacteriano de la muestra. Y lo encontró. Las secuencias genéticas del genoma mitocondrial heredado por vía materna del cráneo del Hombre Dragón estaban estrechamente relacionadas con los primeros denisovanos de Siberia, que tenían entre 187 000 y 217 000 años de antigüedad. Fu afirma que esta es la primera vez que se recupera ADN del huésped del cálculo dental del Paleolítico, que finalizó hace 12 000 años.

Rikai Sawafuji, genetista de la Universidad de Kyushu en Fukuoka, Japón, quien trabajó en el fósil taiwanés, se sorprendió de que el equipo recuperara ADN humano del cálculo, dado que no se recuperó ADN del hueso petroso. Afirma que esto podría impulsar a otros investigadores a analizar la placa antigua de fósiles paleolíticos. "Si hay algún cálculo dental", afirma, "se puede extraer ADN mitocondrial humano de esas muestras" para aprender más sobre las migraciones humanas prehistóricas.

Potencialmente más importante es que los científicos ahora cuentan con un cráneo de denisovanos que pueden usar para identificar otros especímenes de denisovanos en sus colecciones, incluso si no se encuentra ADN ni proteínas antiguas.



Una reconstrucción de la fuente homínida del cráneo del "Hombre Dragón" en su hábitat. El fósil ha sido identificado como denisovano. Crédito: Chuang Zhao

Dyani Lewis. *Nature* 642, 848-849 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01899-y>
Fu, Q. et al. *Célula* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.05.040> (2025).
Fu, Q. et al. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.adu9677> (2025).

Los neandertales hervían huesos en "fábricas de grasa" para enriquecer su dieta magra

Excavaciones en Alemania revelan una operación a gran escala 100 000 años anterior a la extracción de grasa más antigua conocida por los humanos modernos. Los arqueólogos han descubierto evidencia de que los neandertales extraían grasa de los huesos hace 125 000 años. Los humanos modernos han utilizado este proceso durante al menos 28 000 años, pero el último hallazgo de "fábricas de grasa" revela que los neandertales lo hacían mucho antes. El estudio se publicó el 2 de julio en *Science Advances*.

La grasa es un componente vital de la dieta de los cazadores-recolectores, especialmente durante los meses de invierno, cuando los animales están delgados y la carne de caza por sí sola no es suficiente para su sustento. Consumir proteínas magras sin otros nutrientes puede provocar intoxicación proteica, también conocida como "inanición del conejo". La grasa de la médula ósea es una fuente de nutrición rica en calorías y un complemento importante para una dieta rica en proteínas.

Durante el proceso de desgrasado, los huesos se fragmentaban en pequeños segmentos con martillos de piedra y se hervían para extraer la grasa, que subía a la superficie y podía extraerse tras enfriarse. Se han sugerido recipientes hechos de corteza y tejido animal para este proceso, aunque es improbable encontrar tales artefactos en el registro arqueológico debido a la naturaleza perecedera de estos materiales.

El equipo analizó material de Neumark-Nord, cerca de Leipzig (Alemania), un antiguo paisaje lacustre que ha revelado artefactos dejados por humanos y sus antiguos parientes que datan de hace 400 000 años. Los investigadores excavaron miles de fragmentos óseos y otros restos y artefactos de una capa del yacimiento que data de hace unos 125 000 años, mucho antes de la llegada de los humanos modernos a Europa.

Los huesos estaban muy fragmentados y marcados con cortes, y se habían extraído de al menos 172 animales grandes, lo que sugiere una operación a gran escala en la que los animales fueron transportados deliberadamente a la zona. Muchos de los huesos estaban dispersos por el yacimiento, pero los investigadores encontraron un denso conjunto de huesos ricos en médula ósea que describen como una "fábrica de grasa".

No se encontró evidencia directa de ebullición, pero sí indicios del uso de fuego cerca del conjunto de huesos, incluyendo carbón vegetal y huesos, sílex y otras rocas expuestas al calor.

Los investigadores habían sugerido previamente que los neandertales podrían haber procesado grasa, "pero faltaban pruebas", afirma Lutz Kindler, coautor del estudio y zooarqueólogo del Centro de Investigación Arqueológica MONREPOS y Museo para la Evolución del Comportamiento Humano en Neuwied, Alemania.

Jean-Jacques Hublin, paleoantropólogo del *Collège de France* en París, afirma que, en comparación con la evidencia arqueológica previa de la producción de grasa en la antigüedad, este estudio "diseciona el proceso". "Ofrece una visión más compleja del comportamiento neandertal", añade. Kindler coincide. "La organización social puede ser diferente, la tecnología puede ser diferente, pero la forma en que se vive en un paisaje así para ganarse la vida, sobrevivir y prosperar es absolutamente comparable a la de los cazadores-recolectores modernos", afirma.

Los huesos se conservan mejor que la materia vegetal, pero la dieta de una comunidad neandertal también podría tener un componente vegetal significativo. El equipo encontró evidencia de restos vegetales, como avellanas y bellotas.

Kindler espera que el estudio estimule más investigaciones sobre cómo los neandertales procesaban y consumían sus alimentos, que hasta ahora han sido "ámbitos poco estudiados".

Katie Kavanagh. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02104-w>

Kindler, L. et al. *Sci. Adv.* 11, eadv1257 (2025).

Nuevos descubrimientos de *Australopithecus* y *Homo* de Ledi-Geraru en Etiopía

El intervalo de tiempo entre hace unos tres y dos millones de años es un período crítico en la evolución humana: es cuando los géneros *Homo* y *Paranthropus* aparecen por primera vez en el registro fósil y un posible ancestro de estos géneros, *Australopithecus afarensis*, desaparece. En África oriental, los intentos de probar hipótesis sobre los contextos adaptativos que llevaron a estos eventos se ven limitados por la escasez de afloramientos fosilíferos que capturen este intervalo. **Brian Villmoare, Lucas K. Delezene, Amy L. Rector, Erin N. DiMaggio, Christopher J. Campisano, David A. Feary, Baro'o Mohammed Ali, Daniel Chupik, Alan L. Deino, Dominique I. Garelo y colegas** describen la edad, el contexto geológico y la morfología dental de nuevos fósiles de homínidos recuperados del área del Proyecto de Investigación Ledi-Geraru, Etiopía, que incluye sedimentos de este período críticamente subrepresentado. Informan de la presencia de *Homo* hace 2.78 y 2.59 millones de años y de *Australopithecus* hace 2.63 millones de años. Aunque los especímenes de *Australopithecus* aún no se pueden identificar a nivel de especie, su morfología difiere de *A. afarensis* y *Australopithecus garhi*. Estos especímenes sugieren que *Australopithecus* y el *Homo temprano* coexistieron como dos linajes no robustos en la Región de Afar antes de hace 2.5 millones de años, y que el registro fósil de homínidos es más diverso de lo que se conocía anteriormente. En consecuencia, hubo hasta cuatro linajes de homínidos que vivieron en África oriental entre 3.0 y 2.5 millones de años atrás: el *Homo primitivo*, el *Paranthropus*, el *A. garhi* y el recién descubierto *Australopithecus Ledi-Geraru*.

Villmoare, B., Delezene, L.K., Rector, A.L. et al. New discoveries of *Australopithecus* and *Homo* from Ledi-Geraru, Ethiopia. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09390-4>

Proteínas antiguas reescriben el árbol genealógico de los rinocerontes

Moléculas de dientes de 20 millones de años se encuentran entre las más antiguas jamás secuenciadas. Los investigadores han descrito proteínas que, según ellos, se encuentran entre las más antiguas secuenciadas. Dos equipos, que analizaron moléculas de parientes extintos de los rinocerontes y otros grandes mamíferos, han retrocedido el registro fósil genético a más de 20 millones de años.

Los estudios sugieren que las proteínas sobreviven mejor de lo que se creía. Esto plantea la posibilidad de obtener información molecular sobre las relaciones evolutivas, el sexo biológico y la dieta de animales aún más antiguos, tal vez incluso de los dinosaurios.

"Se está abriendo un nuevo conjunto de preguntas que los paleontólogos nunca imaginaron que podrían abordar", afirma Matthew Collins, especialista en paleoproteómica de la Universidad de Cambridge (Reino Unido) y la Universidad de Copenhague.

La capacidad de obtener ADN de restos milenarios ha revolucionado la biología, revelando grupos humanos previamente desconocidos, como los denisovanos, y reescribiendo la historia poblacional de humanos y otros animales. El ADN secuenciado más antiguo proviene de huesos de mamut de un millón de años y sedimentos árticos de dos millones de años.

Las proteínas —bloques biológicos codificados por el genoma— son más resistentes que el ADN y pueden impulsar la capacidad de los investigadores para usar moléculas y comprender especies antiguas a un pasado más profundo. Hasta dónde se llegó es un tema controvertido. En 2007 y 2009, los investigadores describieron fragmentos de proteína de fósiles de dinosaurios de 68 y 80 millones de años, respectivamente, pero muchos científicos dudan de estas afirmaciones.

Un esfuerzo de 2017 para rehacer el trabajo de 2009 fue más convincente, afirma Enrico Cappellini, bioquímico de la Universidad de Copenhague. Sin embargo, solo obtuvo un número limitado de secuencias (la lista de aminoácidos que describe la composición de una proteína), lo que proporciona solo información provisional sobre las relaciones evolutivas. Él y sus colegas consideran que el punto de referencia actual para la proteína evolutivamente informativa más antigua jamás descubierta es el colágeno extraído de un pariente de los camellos de 3.5 millones de años del Ártico canadiense.

Para ampliar aún más este límite, en uno de los dos últimos estudios, el equipo de Cappellini extrajo proteínas del esmalte —la capa externa mineralizada de los dientes— de un pariente de los rinocerontes de 23 millones de años. El fósil se encontró en una isla de la región del Alto Ártico

canadiense en 1986 y se conserva en un museo de Ottawa. Una preimpresión de 2024 lo atribuyó a una nueva especie de rinoceronte extinta llamada *Epiaceratherium itjilik*.

Mediante espectrometría de masas —que detecta el peso de un fragmento de proteína, lo que permite inferir su composición—, los investigadores identificaron secuencias parciales de siete proteínas del esmalte, que componen al menos 251 aminoácidos en total.

Un árbol evolutivo que integra estas secuencias con datos genómicos de rinocerontes actuales y de sus dos parientes de la Edad de Hielo reveló una sorpresa. La muestra de *Epiaceratherium* pertenecía a una rama del árbol genealógico de los rinocerontes que se dividió antes que cualquier otra: entre 41 y 25 millones de años atrás. Estudios previos situaban a este grupo entre los rinocerontes modernos. "Esto realmente cambia nuestra forma de pensar sobre la evolución de los rinocerontes", afirma Ryan Paterson, paleontólogo biomolecular de la Universidad de Copenhague.

Las proteínas se degradan con el calor. La muestra de rinoceronte que analizaron Paterson y sus colegas provino de un desierto polar donde las temperaturas promedio están muy por debajo del punto de congelación, "el lugar perfecto" para la conservación de proteínas.

La cuenca de Turkana, en Kenia, podría considerarse una de las peores, y sin embargo, es la fuente de fósiles de hasta 18 millones de años, de los cuales un segundo equipo secuenció las proteínas del esmalte. Las temperaturas superficiales del suelo pueden alcanzar los 70 °C, y los registros climáticos sugieren que la cuenca de Turkana ha sido "uno de los lugares más cálidos del mundo durante mucho tiempo", afirma **Daniel Green**, geoquímico de isótopos de la Universidad de Harvard en Cambridge, Massachusetts. Las secuencias de proteínas del esmalte de Kenia —de parientes extintos de rinocerontes, elefantes, hipopótamos y otras criaturas— coinciden con las clasificaciones realizadas por los paleontólogos basándose en la anatomía ósea de los fósiles. Sin embargo, Green espera que futuros estudios de proteínas antiguas de Turkana permitan resolver algunos misterios evolutivos, como el origen de los hipopótamos. Él y sus colegas también esperan que se puedan obtener proteínas antiguas de los primeros restos de homínidos encontrados en la cuenca de Turkana. "Poder demostrar que podemos remontarnos a 18 millones de años en este tipo de entorno tan caluroso y adverso demuestra que el mundo está abierto a la investigación en paleoproteómica", afirma Timothy Cleland, físico del Instituto de Conservación Científica del Museo Smithsonian en Suitland, Maryland. Le interesa especialmente extraer proteínas de los dientes de los dinosaurios, pero afirma que esto será un desafío, ya que su esmalte es especialmente fino.

Los estudios constituyen un logro técnico importante, afirma Deng Tao, paleontólogo del Instituto de Paleontología de Vertebrados y Paleoantropología de Pekín. Pero a medida que los investigadores buscan proteínas antiguas aún más atrás en el tiempo, espera que los resultados puedan respaldar conocimientos significativos sobre la historia de la vida, "en lugar de una simple búsqueda competitiva de los registros más antiguos".

Aunque los estudios se centran en las relaciones evolutivas, Collins está más entusiasmado con la posibilidad de obtener otros conocimientos a partir de las proteínas antiguas, incluyendo datos sobre el sexo biológico —basados en la posible presencia de tipos de proteína del esmalte que solo se encuentran en animales con cromosomas Y— e información sobre la posición de un animal en la cadena alimentaria, escrita en isótopos de nitrógeno en aminoácidos.



Ewen Callaway. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02170-0>

Paterson, R. S. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09231-4> (2025).

Green, D. R. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09040-9> (2025).

Un ADN centenario revela el origen de los singulares perros de Groenlandia

Datos genómicos arrojan luz sobre cómo han evolucionado las poblaciones de perros de trineo, y sus cuidadores humanos, en los últimos 800 años. Los perros de trineo de Groenlandia no comparten gran parte de su ADN con los lobos, a pesar de su apariencia similar, según ha descubierto un estudio genómico de esta antigua raza. La investigación, publicada el 10 de julio en *Science*, explora la ascendencia genética de los perros de trineo y revela los patrones migratorios de los perros y sus dueños humanos a lo largo de siglos. Estos hallazgos podrían utilizarse para ayudar a preservar la menguante población moderna de estos perros. Los perros de Groenlandia, también conocidos como Qimmit, han sido criados por el pueblo inuit en el país durante casi 1000 años, arrastrando trineos para transportar personas a través del paisaje nevado. Aunque la tradición del trineo tirado por perros continúa, el número de Qimmit en Groenlandia está disminuyendo, pasando de 25 000 en 2002 a tan solo 13 000 en 2020 como resultado de la reducción de la capa de hielo y nieve, la urbanización y la competencia con las motos de nieve.

"Me atrajo la idea de los perros y los humanos, los movimientos y migraciones paralelos que han experimentado juntos, y observar la influencia que ambos han tenido el uno en el otro", afirma Tatiana Feuerborn, coautora del estudio y genetista evolutiva de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. en Bethesda, Maryland. "Los inuit y los perros, al igual que sus historias, están intrínsecamente unidos".

Feuerborn y sus colegas recolectaron muestras de ADN de restos de perros antiguos encontrados en yacimientos arqueológicos, colecciones de museos y prendas de vestir de piel o hueso, que tenían hasta 800 años de antigüedad. Compararon estas muestras con el ADN recolectado de Qimmit vivos en 17 pueblos y aldeas de Groenlandia, así como con genomas previamente publicados de otras razas de perros.

A pesar del desafío de la "mala conservación del ADN en los restos", afirma Feuerborn, el equipo logró secuenciar completamente 92 genomas modernos y antiguos para explorar las variaciones y la diversidad que exhibieron los perros a lo largo del tiempo y en diferentes regiones.

Un hallazgo sorprendente fue la ausencia de ascendencia reciente de lobos en los Qimmit, a pesar de su apariencia similar a la de los lobos y de los registros históricos que detallan la hibridación de perros y lobos en Groenlandia. "La gente habla de cómo han cruzado perros y lobos, así que nos sorprendió no ver esto", afirma Feuerborn.

También había una mínima ascendencia europea en los Qimmit actuales, que están más estrechamente relacionados con los huskies y los malamutes, razas originarias del noreste de Asia. "Me sorprendió mucho que, incluso después del contacto con los europeos, muchos de estos perros tuvieran un flujo genético europeo realmente limitado", afirma Kelsey Witt Dillon, genetista de la Universidad de Clemson en Carolina del Sur.

Además de explorar la ascendencia de los animales, el equipo "utilizó a los perros como una lente para analizar la cultura humana a través de ellos", afirma el coautor del estudio, Anders Johannes Hansen, genetista de la Universidad de Copenhague.

Al observar la divergencia de las distintas poblaciones de Qimmit en Groenlandia, los investigadores pueden reconstruir los patrones migratorios históricos y determinar el orden de asentamiento de las diferentes regiones de Groenlandia. Sus hallazgos sugieren que los perros —y, por lo tanto, los inuit— migraron al noreste de lo que hoy es Groenlandia desde el norte de Canadá hasta 200 años antes de lo que se creía.

El conocimiento de los genomas ayudará a los científicos a "identificar los patrones más importantes y los aspectos más preocupantes a la hora de gestionar poblaciones en riesgo genético de extinción", afirma Adam Boyko, genetista canino de la Universidad de Cornell en Ithaca, Nueva York.

Dillon elogia el carácter colaborativo del proyecto, en el que los investigadores trabajaron junto con los "mushers" inuit, que conducen los trineos tirados por perros, para recolectar muestras de los perros. "Creo que este tipo de colaboración es fundamental para preservar estas razas históricas, tan valiosas para quienes han convivido con ellas durante tanto tiempo".

Los investigadores han compartido sus hallazgos con legisladores, dueños de perros y la comunidad en general de Groenlandia. Esperan que sus hallazgos sirvan de base para estrategias de protección para las poblaciones restantes de Qimmit. «Nuestro estudio se centra únicamente en el pasado y en lo que está sucediendo ahora mismo, pero sienta las bases para el futuro», afirma Feuerborn.



Katie Kavanagh. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02184-8>

Feuerborn, T. R. et al. *Science* 390, 163–168 (2025).

Tu respiración es como una huella dactilar que te identifica

Un estudio sugiere que tu patrón de inhalación y exhalación no solo es único, sino que también puede ser un indicador de tu estado físico y mental. Al igual que las espirales en las huellas dactilares, el patrón respiratorio de una persona podría ser único, lo que ofrece una forma no solo de identificar a las personas, sino también de identificar algunos de sus rasgos físicos y mentales.

Un equipo de investigadores midió la respiración de 97 personas sanas durante 24 horas y descubrió que podían identificar a los participantes con relativa precisión basándose únicamente en su patrón respiratorio. Además, descubrieron que estos patrones pueden correlacionarse con el índice de masa corporal (IMC) y signos de depresión y ansiedad.

"En cierto modo, estamos leyendo la mente a través de la nariz", afirma el coautor Noam Sobel, neurobiólogo del Instituto de Ciencias Weizmann en Rehovot, Israel. "Esta podría ser una herramienta de diagnóstico muy poderosa".

La respiración está profundamente conectada con el cerebro. Cada inhalación y exhalación se coordina para suministrar el oxígeno necesario al cerebro para gestionar los sistemas del cuerpo. **Sobel y su equipo** se preguntaron: si cada cerebro funciona de forma diferente, ¿no debería ser también única la respiración de cada persona? Para comprobarlo, los investigadores desarrollaron un dispositivo portátil personalizado que registra el flujo de aire a través de cada fosa nasal. Este dispositivo, que se coloca en la nuca y cuenta con tubos bajo la nariz, registra la respiración de las personas durante sus actividades diarias, tanto despiertas como dormidas.

Para caracterizar el patrón respiratorio de una persona, el equipo extrajo 24 parámetros de los datos del flujo de aire, incluyendo la duración de la inhalación y la exhalación, y la asimetría del flujo de aire

entre las fosas nasales. Separaron los periodos de vigilia y sueño de los participantes y entrenaron un algoritmo de aprendizaje automático con los datos.

Cuando 42 de los participantes regresaron al laboratorio semanas, meses e incluso dos años después para participar en otra medición de 24 horas, el algoritmo entrenado pudo identificarlos a partir de sus patrones respiratorios. Los datos de los periodos de vigilia arrojaron resultados más precisos que los de los periodos de sueño, pero cuando los investigadores utilizaron una caracterización de 100 parámetros de un conjunto completo de datos en lugar de una con 24 parámetros, pudieron identificar a los individuos con una precisión del 96.8%.

Dado este éxito, Sobel y sus colegas comenzaron a preguntarse si podrían aprender más de los patrones respiratorios. Los investigadores recopilaron datos sobre el IMC de los participantes y de cuestionarios que evalúan los niveles de depresión y ansiedad. Un análisis encontró correlaciones entre esta información y los patrones respiratorios, a pesar de que la mayoría de los participantes obtuvieron puntuaciones bajas en los cuestionarios. Por ejemplo, los perfiles respiratorios durante el sueño de las personas con un IMC más alto fueron diferentes a los de las personas con un IMC más bajo. Y quienes obtuvieron puntuaciones más altas en los cuestionarios de ansiedad o depresión presentaron patrones distintivos en la inhalación y la exhalación.

"Es un estudio muy interesante", afirma Artin Arshamian, neurocientífico del Instituto Karolinska de Estocolmo. Los científicos que estudian la respiración han estado intentando conectar las señales respiratorias con la salud, imitando cómo un electrocardiograma, que utiliza electrodos en el dedo, el brazo u otras partes del cuerpo de una persona para medir la actividad cardíaca, puede revelar ritmos anormales, explica la psiquiatra Helen Lavretsky, de la Universidad de California en Los Ángeles. El trabajo de Sobel y sus colegas, afirma, supone un avance en el campo de los patrones respiratorios, que normalmente recopila datos respiratorios durante periodos más cortos. Y abre la puerta al diseño de tratamientos respiratorios, añade. Lavretsky afirma que "la herramienta más poderosa a nuestra disposición es la respiración". Por ejemplo, algunas ramas del ejército estadounidense enseñan al personal a controlar la respiración para gestionar el estrés y mantener la concentración en momentos de alta presión.

Sobel y sus colaboradores intentan ahora descubrir qué tipos de patrones respiratorios se correlacionan con niveles bajos de estrés y ansiedad, para ver si pueden contrarrestar esos sentimientos. Si lo consiguen, intentarán "enseñar a la gente a respirar de una manera que alivie la afección", afirma Sobel.

Humberto Basilio. *Nature* 642, 851-852 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01835-0>.

Soroka, T. et al. *Curr. Biol.* <https://doi.org/10.1016/j.cub.2025.05.008> (2025).

Los animales que habitan en las montañas tienen un olfato más débil

Los olores se propagan de forma diferente en las montañas, donde la altitud es mayor y las temperaturas son bajas. Esto explica en parte por qué el aire en las alturas tiene un aroma más limpio, o por qué la comida servida en los aviones tiende a oler menos sabrosa que una comida en tierra. Pero ¿existe una ventaja evolutiva en esta desventaja olfativa?

Un estudio publicado hoy en *Current Biology* sugiere que sí la hay. Las cabras, las llamas y otros animales que habitan en grandes altitudes poseen significativamente menos receptores de olfato y regiones cerebrales más pequeñas dedicadas al olfato, según los investigadores; estas adaptaciones podrían ayudarles a lidiar con el aire frío y seco de los entornos montañosos.

Se trata de una investigación reveladora, afirma Graham Scott, fisiólogo evolutivo de la Universidad McMaster. "El hecho de que este estudio haya encontrado tantos cambios en el sistema olfativo es... algo nunca antes visto".

Para comprender mejor cómo se adaptan los animales a entornos extremos como las grandes altitudes, **Allie Graham**, bióloga integrativa de la Universidad de Kansas, comenzó con un amplio conjunto de datos de información genética de mamíferos. Ella y sus colegas buscaban diferencias entre los animales que viven a gran altitud y los que viven más cerca del nivel del mar. "No tenía ninguna idea preconcebida de lo que encontraría", afirma. "Quería que los datos me indicaran qué camino seguir". Lo que se observó fue una gran reducción en la cantidad de genes olfativos que codifican los receptores nasales en animales de gran altitud. Hasta donde Graham sabía, los científicos no habían observado antes una disminución del sentido del olfato en animales de gran altitud.

Investigando más a fondo, ella y sus colegas descubrieron que los mamíferos que viven por encima de los 1000 metros (aproximadamente la altitud de la famosa Montaña de la Mesa de Sudáfrica) tenían aproximadamente un 23% menos de genes olfativos que los animales que viven por debajo de esa altitud. Basándose en mediciones previas del interior del cráneo de una amplia gama de especies de mamíferos, el equipo descubrió que los habitantes de las montañas tenían un bulbo olfatorio, en promedio, un 18% más pequeño que el de quienes vivían a menor altitud. Y cuanto más alto era el hábitat de un animal, menos genes y receptores olfativos tenía, lo que probablemente resultaba en un sentido del olfato más deteriorado.

El estudio "demuestra muy claramente que el olfato es adaptativo", afirma Thomas Hummel, investigador de otorrinolaringología de la Universidad Tecnológica de Dresde. Existen muchas razones por las que los animales de gran altitud podrían no requerir un olfato tan desarrollado en comparación con las especies de menor altitud, afirma. Por un lado, el aire es más frío y menos húmedo, por lo que transporta menos moléculas de olor, lo que dificulta la propagación de los aromas, añade Hummel. Estas condiciones también pueden provocar congestión e inflamación nasal en los animales, lo que dificulta la detección de olores. En consecuencia, los animales de gran altitud no necesitarían un olfato altamente selectivo, codificado por numerosos genes olfativos. En cambio, como postula Graham en el artículo, es posible que hayan invertido sus recursos genéticos en otros sentidos, como el gusto y la vista.

Para comprobar si los hallazgos eran válidos en humanos, Graham analizó las diferencias genéticas entre los tibetanos —que viven a una altitud de 4500 metros o más— y sus parientes de menor altitud, el pueblo Han de China. No encontraron diferencias significativas.

Esto es "sorprendente", afirma Hummel. En un estudio anterior, él y sus colegas demostraron que, al colocar a los humanos en una cámara que simulaba un entorno de gran altitud, les costaba más detectar olores que en un modelo de menor altitud. Sin embargo, los humanos presentan menor variación genética entre grupos étnicos que las diferentes especies animales. Aunque podemos aprender a discriminar olores en cuestión de minutos o meses, afirma, estas habilidades tardarían mucho más en codificarse en nuestro genoma.

El trabajo podría proporcionar información sobre cómo los humanos y los animales se desenvuelven en algunos de los entornos más desafiantes de la Tierra, afirma Scott, y cómo los genomas de los mamíferos se ven moldeados por las presiones ambientales. "La gran altitud es un fantástico laboratorio natural para comprender cómo funciona la evolución".

La invasión de nichos ecológicos especializados puede causar cambios drásticos en los regímenes de selección, lo que resulta en una transformación genómica y fenotípica. Los hábitats de gran altitud ofrecen una excelente oportunidad para investigar la base genética de la adaptación local, ya que la especialización repetida de múltiples linajes para la gran altitud ha producido ejemplos sorprendentes de evolución convergente, adaptación y cambios en sus genes subyacentes. Aunque esclarecedor, este enfoque en la adaptación ha dejado aspectos de la evolución en lugares de gran altitud poco estudiados, incluido el papel de la pérdida de genes y la pseudogenización, la mala adaptación y la pérdida de rasgos, y los aspectos fisiológicos fuera de la respiración y el intercambio de gases.

Para caracterizar cómo los mamíferos respondieron a la gran altitud de una manera nueva e imparcial, los autores examinaron los genomas de 27 especies que viven exclusivamente a gran altitud (>1000–1500 m) y sus parientes de tierras bajas para pseudogenes inactivados o genes perdidos. Los genes que perdieron la función de manera convergente en especies de gran altitud estaban altamente enriquecidos para genes del receptor olfativo (OR), con una reducción promedio de ~23% del repertorio de OR en especies de gran altitud. No se encontró tal tendencia para los genes involucrados en la detección de feromonas y la percepción del gusto. Además de la pérdida de OR, los endocasts craneales muestran que los cerebros de las especies de gran altitud tienen en promedio bulbos olfativos ~18% más pequeños en relación con los parientes de tierras bajas. Juntos, estos resultados evolutivos repetidos sugieren una relajación general de la restricción en la olfacción en la altitud, tal vez debido a la diversidad reducida de odorantes en entornos de gran altitud o a la efectividad reducida de la fisiología olfativa de los mamíferos en aire enrarecido, seco o frío.

Annika Inampudi. Science, doi: 10.1126/science.zk7gt3f.

Allie M. Graham et al. Convergent reduction of olfactory genes and olfactory bulb size in mammalian species at altitude. Current Biology, 35, 13:3269-3277 (2025).

La capacidad supercurativa y reparadora de tejidos en algunos animales inspiran la posibilidad de nuevos tratamientos para humanos

Estudios sobre el poder regenerativo de gusanos, peces cebra y lagartos sugieren maneras de mejorar la recuperación en personas. Tras una lesión, algunos platelmintos pueden regenerar casi todas sus células; los ajolotes, por su parte, pueden reconstruir extremidades enteras y partes de su cerebro; los peces cebra, por su parte, pueden reparar médulas espinales rotas; y los lagartos anolis verdes, por su parte, pueden fabricar colas nuevas.

La mayoría de los mamíferos son incapaces de lograr las proezas regenerativas observadas en peces, anfibios, reptiles y gusanos, cuyas habilidades han fascinado a los investigadores desde hace mucho tiempo. Ahora, los científicos están aplicando lo aprendido de estos animales a las células humanas, gracias a los avances en genómica, proteómica e imágenes a nivel de célula única.

“Actualmente existe un gran impulso para explotar las especies con capacidad de recuperación excepcional y para intentar ver con qué rapidez podemos traducir estos hallazgos”, afirma Albert Almada, biólogo de células madre de la Universidad del Sur de California en Los Ángeles. Varios equipos de investigación presentaron sus últimos hallazgos en la reunión de la Sociedad Internacional para la Investigación de Células Madre celebrada la semana pasada en Hong Kong.

Un pez cebra (*Danio rerio*) con la médula espinal seccionada puede pasar de estar paralizado a moverse con fluidez en ocho semanas. Mayssa Mokalled, investigadora de regeneración tisular y biología de células madre en la Universidad de Washington en San Luis, Misuri, y sus colegas han identificado una población de células en el pez cebra que es importante para esta recuperación; estas células son similares a los astrocitos fetales humanos. Tras una lesión, los astrocitos crean una barrera protectora alrededor de la zona dañada, pero también pueden inhibir la reparación neuronal.

Mokalled y sus colegas buscaron moléculas implicadas en la activación de las células que inducen la regeneración en el pez cebra. Cuando el equipo introdujo las mismas moléculas en astrocitos humanos, las células comenzaron a parecerse y comportarse de forma más parecida a las del pez cebra. En estudios preliminares en los que los investigadores trasplantaron las células humanas transformadas a ratones, estas parecieron ser más eficaces para crear la barrera protectora, pero la respuesta inhibitoria posterior a la lesión se redujo.

Pero la distancia evolutiva entre el pez cebra y los humanos es amplia. Almada, en cambio, se centra en el lagarto anolis verde (*Anolis carolinensis*). Los lagartos son los parientes vivos más cercanos a los humanos que pueden regenerar un apéndice completo. Los humanos y los lagartos comparten muchos de los mismos genes. “Creemos que será más aplicable a la biología humana, ya que comparten muchos de los mismos mecanismos a nivel de ADN”, afirma Almada. Almada describió cómo una población de células madre musculares en lagartos regenera la cola del animal. Las células son similares a las que se encuentran en ratones y humanos, excepto que la versión de lagarto puede generar tejido muscular desde cero, algo que las versiones de ratón y humano no pueden. Almada espera descubrir cómo las células de lagarto logran esta hazaña y, con el tiempo, aplicarla al crecimiento muscular en humanos para tratar enfermedades musculares degenerativas, fortalecer los músculos en personas mayores y tratar heridas.

Florian Raible, biólogo de células madre de la Universidad de Viena, estudia otro tipo de animal con una capacidad de curación excepcional. Su trabajo se centra en el gusano de cerdas marino *Platynereis dumerilii*, que posee asombrosas capacidades regenerativas en su juventud, pero las pierde más adelante en su vida como resultado de cambios hormonales. “Es un modelo de buena y mala regeneración”, afirma Raible. El sistema nervioso del gusano de cerdas presenta similitudes con el sistema nervioso central de los vertebrados, lo que lo convierte en un modelo relevante para las

lesiones de la médula espinal en personas. En experimentos en los que Raible y su equipo cortaron la trompa del gusano cerudo, descubrieron que algunas de las células restantes cercanas a la herida se transforman en células madre y comienzan a reconstruir el cuerpo, incluyendo las células neuronales. El proceso se acompaña de la expresión de la versión del gusano de moléculas conocidas como factores de Yamanaka, que los científicos utilizan para reprogramar células humanas adultas a un estado similar al embrionario. Esto podría significar que existe una vía natural para restablecer células madre a partir de tejido adulto en personas, afirma Raible.



Smriti Mallapaty. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01901-7>

La levadura modificada proporciona esteroides de polen esenciales para las abejas melíferas y proteger las colonias

Las abejas melíferas son importantes polinizadores de cultivos, pero se enfrentan cada vez más a una escasez de polen como resultado de la intensificación agrícola y el cambio climático. Los frecuentes períodos de escasez de floración y las condiciones de cría de alta densidad debilitan las colonias, lo que a menudo provoca su desaparición. Los apicultores proporcionan sustitutos de polen a las colonias, pero estos alimentos no sustentan la producción de cría debido a la falta de esteroides esenciales presentes en el polen. **Elynor Moore, Raquel T. de Sousa, Stella Felsing, Jonathan A. Arnesen, Jane D. Dyekjær, Dudley I. Farman, Rui F. S. Gonçalves, Philip C. Stevenson, Irina Borodina y Geraldine A. Wright** describen un avance tecnológico en la nutrición de las abejas melíferas con un gran impacto en la seguridad alimentaria mundial. Primero, midieron la cantidad y proporción de esteroides presentes en los tejidos de las abejas. Con esta información, modificaron genéticamente una cepa de la levadura oleaginosa *Yarrowia lipolytica* para producir una mezcla de esteroides esenciales para las abejas y la incorporaron a una dieta nutricionalmente completa. Las colonias alimentadas exclusivamente con esta dieta criaron crías durante mucho más tiempo que aquellas alimentadas con dietas sin esteroides adecuados. El uso de este método para incorporar suplementos de esteroides a los sustitutos del polen permitirá que las colonias de abejas melíferas produzcan crías en ausencia de polen floral. Las dietas optimizadas creadas con esta cepa de levadura también podrían reducir la competencia entre especies de abejas por el acceso a los recursos florales naturales y frenar el declive de las poblaciones de abejas silvestres.

Moore, E., de Sousa, R.T., Felsing, S. et al. *Engineered yeast provides rare but essential pollen sterols for honeybees*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09431-y>

Habilidades de las pitones birmanas

Las pitones birmanas (*Python molurus bivittatus*) digieren el esqueleto de sus presas, lo que implica el paso de una gran cantidad de calcio y fósforo a través de la mucosa intestinal. Para determinar cómo las pitones birmanas procesan este influjo iónico, se examinaron los efectos de diferentes dietas nutricionales en ejemplares jóvenes criados en cautividad utilizando tres dietas diferentes: una dieta normal con calcio y fósforo provenientes de roedores enteros; una dieta baja en calcio y fósforo con roedores sin huesos (presas deshuesadas); y una dieta rica en calcio compuesta por roedores deshuesados, suplementada con carbonato de calcio (CaCO_3) mediante inyecciones intraperitoneales en la presa.

El efecto de estas dietas se analizó a lo largo de la mucosa intestinal mediante técnicas de microscopía óptica y electrónica (tinción con Rojo de Alizarina S y peroxidasa, análisis EDX). También se analizaron los niveles de calcio en sangre y hormonas [hormona paratiroidea (PTH) y calcitonina] en pitones y serpientes en ayunas, alimentadas repetidamente con una dieta normal de presas o con una dieta baja en calcio y fósforo (ratas deshuesadas). Los resultados revelaron la presencia de células especializadas en el epitelio intestinal que participan en la producción de partículas de calcio y fósforo en las serpientes alimentadas. Estas células presentan una cripta apical con una partícula multicapa compuesta de elementos de nucleación ricos en calcio, fósforo y hierro en el centro. En las serpientes en ayunas, este tipo de célula presenta criptas vacías. Cuando las serpientes se alimentan con presas deshuesadas, este tipo de célula no produce partículas, aunque sí contiene hierro en las criptas. Cuando se añaden suplementos de calcio a una comida deshuesada, las partículas grandes llenan las criptas. Cuando las serpientes se alimentan repetidamente con una dieta baja en calcio, el nivel de calcio en sangre disminuye, mientras que los niveles de calcitonina, y en particular los de PTH, aumentan. Por lo tanto, las pitones birmanas poseen un tipo de célula intestinal especializada que participa en la excreción del exceso de calcio y fósforo disueltos, provenientes de la presa, que se precipitan en partículas que deben acumularse en las heces. Este tipo de célula también se encuentra en otras especies de serpientes que se alimentan de vertebrados (algunos bóidos y un colúbrido), así como en un lagarto, el monstruo de Gila (*Heloderma subjectum*). Un análisis más amplio entre los vertebrados que ingieren a sus presas enteras y disuelven su esqueleto permitiría un análisis evolutivo exhaustivo.

Jehan-Hervé Lignot et al. Diet-dependent production of calcium- and phosphorus-rich 'spheroids' along the intestine of Burmese pythons: identification of a new cell type?

J Exp Biol (2025) 228 (14): jeb249620.

Radiación y expansión geográfica de primates a través de diversos climas

Los libros de texto suelen describir a los primates como originarios, evolucionando y dispersándose exclusivamente en bosques tropicales cálidos. Esto suele provenir de evidencia fósil distribuida en latitudes septentrionales, típicamente caracterizadas como tropicales. Sin embargo, la creciente evidencia independiente sugiere que los climas no tropicales eran comunes en estas regiones durante la evolución temprana de los primates. Al emplear un modelo geográfico capaz de inferir ubicaciones ancestrales dentro de un marco filogenético, considerando la deriva continental, **Jorge Avaria-Llautureo y colegas** encontraron que, contrariamente a las suposiciones generalizadas, los primates primitivos habitaron principalmente climas fríos y templados. Esta investigación sugiere que los primates evolucionaron y se dispersaron a través de diversos climas antes de quedar confinados en gran medida a los bosques tropicales cálidos actuales.

Una de las hipótesis más influyentes sobre la evolución de los primates postula que su origen, radiación y principales dispersiones se asociaron con condiciones excepcionalmente cálidas en los bosques tropicales de latitudes septentrionales (hipótesis del bosque tropical cálido). Sin embargo, esta noción ha resultado difícil de comprobar dada la incertidumbre general sobre las ubicaciones geográficas y los paleoclimas de las especies ancestrales. Al resolver ambos desafíos, los autores revelan que los primates primitivos se dispersaron e irradiaron en latitudes más altas, a través de diversos climas, incluyendo condiciones frías, áridas y templadas. Contrariamente a lo esperado por la hipótesis del bosque tropical cálido, las temperaturas globales más cálidas no tuvieron efecto sobre las distancias de dispersión ni sobre la tasa de especiación. Más bien, la magnitud del cambio en la temperatura y la precipitación locales predijo sustancialmente la diversidad geográfica y de especies. Estos resultados sugieren que los ambientes no tropicales y cambiantes ejercieron fuertes presiones

selectivas sobre los primates con mayor capacidad de dispersión, lo que promovió la radiación primatológica y su posterior colonización de climas tropicales millones de años después de su origen.

Jorge Avaria-Llautureo et al. *The radiation and geographic expansion of primates through diverse climates*. PNAS, August 5, 2025; 122 (32) e2423833122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2423833122>

La inversión de sexo es sorprendentemente común en las aves

Un estudio realizado en cinco aves australianas revela numerosos individuos discordantes, incluyendo un ave genéticamente macho que había puesto un huevo.

A la hora de distinguir machos de hembras, muchas especies de aves rechazan por completo la sutileza. Los gallos destacan por su cresta grande y brillante y su ensordecedor "quiquiriquí". Las aves del paraíso solteras lucen su vibrante plumaje para atraer a las hembras más discretas. Y la cola de plumas del pavo real macho es tan ostentosa que incluso dejó perplejo a Charles Darwin.

Pero ese no es el caso de todas las especies de aves. Cuando los machos y las hembras se parecen bastante, los científicos deben esforzarse más, a menudo mediante pruebas de ADN, para separar los sexos. Según un nuevo estudio sobre aves silvestres australianas, estos métodos podrían estar provocando errores de identificación en casos en los que las gónadas y la apariencia externa de un individuo no coinciden con el sexo genético determinado por sus cromosomas. Como informan hoy científicos en *Biology Letters*, este fenómeno, conocido como inversión de sexo, podría ser más común de lo previsto.

El descubrimiento probablemente sorprenda (¿o quizás incomode a algunos?), afirma Blanche Capel, bióloga de la Universidad de Duke que no participó en el nuevo trabajo. Aunque la determinación del sexo suele considerarse un proceso sencillo, explica, la realidad es mucho más compleja.

En los humanos, los individuos con cromosomas XX suelen desarrollarse como hembras, mientras que aquellos con cromosomas XY suelen ser machos. Sin embargo, Judith Mank, zoóloga de la Universidad de Columbia Británica, señala que son los genes presentes en esos cromosomas, no los cromosomas, los principales responsables. El gen SRY en el cromosoma Y, por ejemplo, impulsa el desarrollo masculino en los mamíferos. Cualquier persona que carezca de este gen clave terminará desarrollándose como hembra, incluso si posee cromosomas XY. "Pensamos que los cromosomas sexuales determinan el sexo", afirma Mank, quien tampoco participó en la nueva investigación. "Eso no es cierto". Es más, la forma en que estos genes se expresan célula por célula puede influir. En algunas especies, como la mosca de la fruta, el pez cebra y las gallinas, cada célula tiene su propia identidad sexual en función de los genes que contiene o expresa, en lugar de estar influenciada por los niveles hormonales generales del cuerpo. Cuando diferentes células contienen diferentes conjuntos de cromosomas, este proceso puede dar lugar a individuos llamados ginandromorfos, que presentan características tanto masculinas como femeninas.

Los factores ambientales también pueden complicar la determinación del sexo. Los huevos de tortuga que incuban a temperaturas más bajas, por ejemplo, producen crías macho, mientras que un aumento de la temperatura produce hembras. Aunque es poco común en las aves, este fenómeno se ha observado en los pavos silvestres, que incuban sus huevos en enormes montículos. Como resultado, los científicos "saben desde hace mucho tiempo que existen otros factores externos que influyen en el desarrollo de las características sexuales en las aves", afirma Dominique Potvin, autora principal del estudio y ecóloga animal de la Universidad de Sunshine Coast. Aun así, no estaba claro con qué frecuencia las aves presentan las características físicas de un sexo pero la composición genética del otro.

Para averiguarlo, el equipo de Potvin diseccionó y examinó los cuerpos de casi 500 aves pertenecientes a cinco especies comunes de Australia: la urraca australiana, la cucaburra risueña, la paloma crestada, el lori arcoíris y el lori pechirrojo. Todos los animales habían fallecido tras ser ingresados en hospitales de fauna silvestre en Queensland debido a enfermedades o lesiones no relacionadas. Además de identificar los órganos reproductivos de las aves, los investigadores también analizaron su ADN para revelar su sexo genético.

El equipo se sorprendió al encontrar individuos con sexo invertido en las cinco especies, con tasas de entre el 3% y el 6%. Casi todas estas aves discordantes eran genéticamente hembras, pero tenían órganos reproductivos masculinos. Sin embargo, los investigadores también encontraron algunos machos genéticos con ovarios, incluyendo un cucaburra genéticamente macho con un oviducto distendido, lo que indica que había puesto un huevo recientemente.

Los hallazgos sugieren que la inversión sexual es más común en aves silvestres de lo que se creía, lo que podría tener implicaciones para la conservación de especies amenazadas. A menudo es importante saber cuántos machos y hembras hay en una población, ya que la proporción sexual influye en la capacidad del grupo para reproducirse, crecer y mantenerse. "Si te basas en la proporción sexual genética", dice Potvin, "puedes llevarte una sorpresa".

Capel, por su parte, no está segura de que las tasas de inversión sexual halladas en el nuevo estudio sean lo suficientemente altas como para obstaculizar la capacidad de una población de aves para sobrevivir y reproducirse. Aun así, los hallazgos sugieren que los métodos basados en el ADN de los investigadores para identificar el sexo de las aves en la naturaleza son menos precisos de lo que se creía. Además, conocer las tasas base de inversión sexual de las aves silvestres podría ayudar a los científicos a determinar cuándo las tasas son anormalmente altas, posiblemente debido a sustancias químicas disruptoras endocrinas en el medio ambiente.

"Ahora que sabemos que existe discordancia, la siguiente gran pregunta será: ¿qué la impulsa en las aves?", pregunta Clare Holleley, bióloga ambiental de la Organización de Investigación Científica e Industrial de la Commonwealth de Australia, quien no participó en el nuevo estudio. "¿Se trata de sustancias químicas, estrés ambiental o algún otro factor que pueda alterar las trayectorias de desarrollo?".

Potvin espera que estos hallazgos inspiren a científicos de otras regiones del mundo a estudiar la inversión sexual en una gama más amplia de especies de aves, así como a investigar el cerebro de los individuos discordantes. El trabajo de Potvin se centra principalmente en el canto de las aves, por lo que se pregunta cómo la inversión sexual podría afectar la vocalización, especialmente en especies donde solo los machos pueden cantar. "Sabemos mucho sobre la fisiología", afirma. "Desconocemos cómo afecta a los individuos y, especialmente, a las poblaciones en su conjunto".

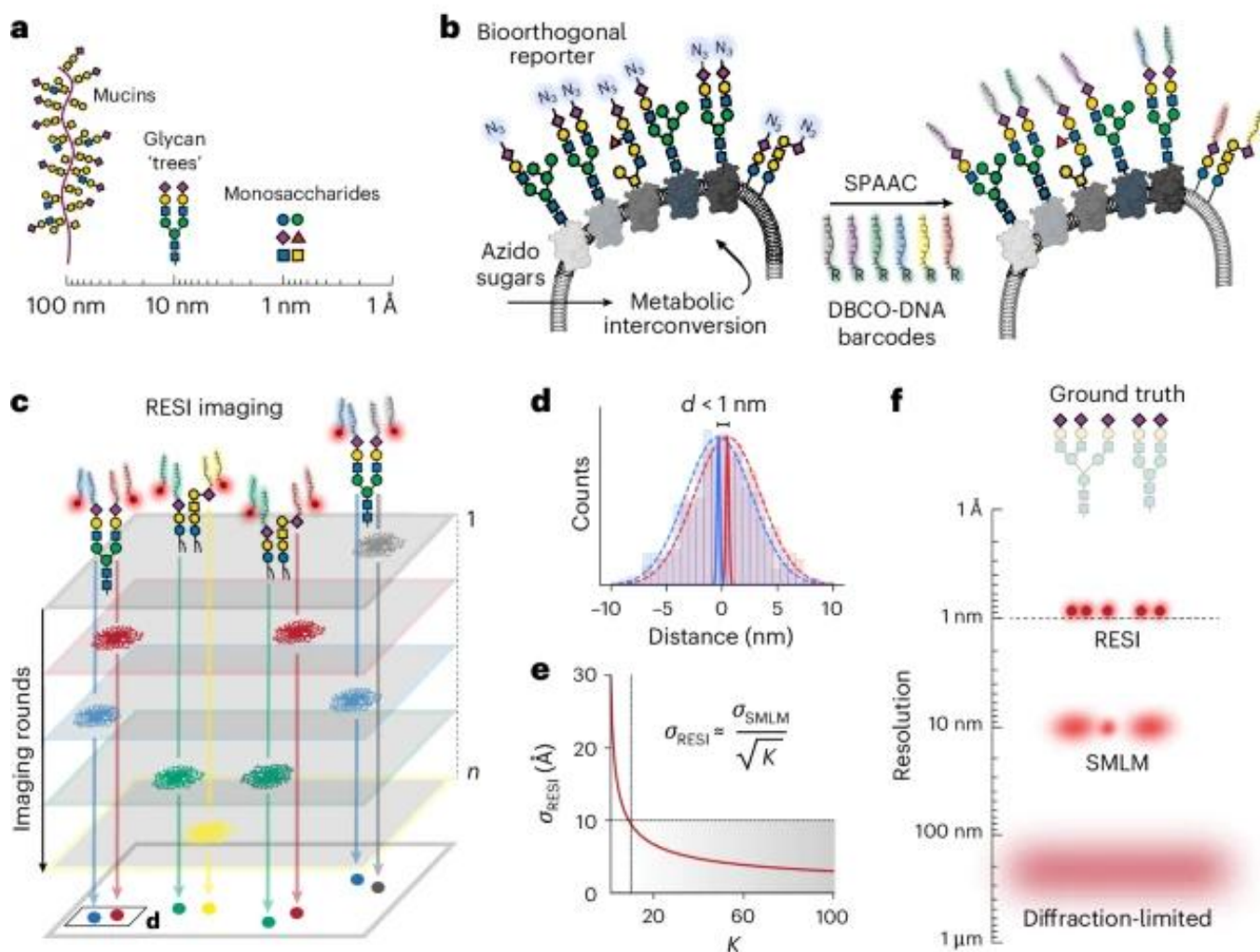


Phie Jacobs. 'Sex reversal' is surprisingly common in birds, new study suggests. *Science*, 12 Aug 2025.
doi: [10.1126/science.zkfx3w](https://doi.org/10.1126/science.zkfx3w)

Clancy A. Hall, Gabriel Conroy, Martina Jelocnik, Vasilli Kasimov, Amber Gillet, Timothy Portas, Andrew Hill and Dominique A. Potvin. Prevalence and implications of sex reversal in free-living birds. *Biology Letters*. 13 August 2025, <https://doi.org/10.1098/rsbl.2025.0182>.

Imágenes de glicanos de superficie celular con resolución Ångström

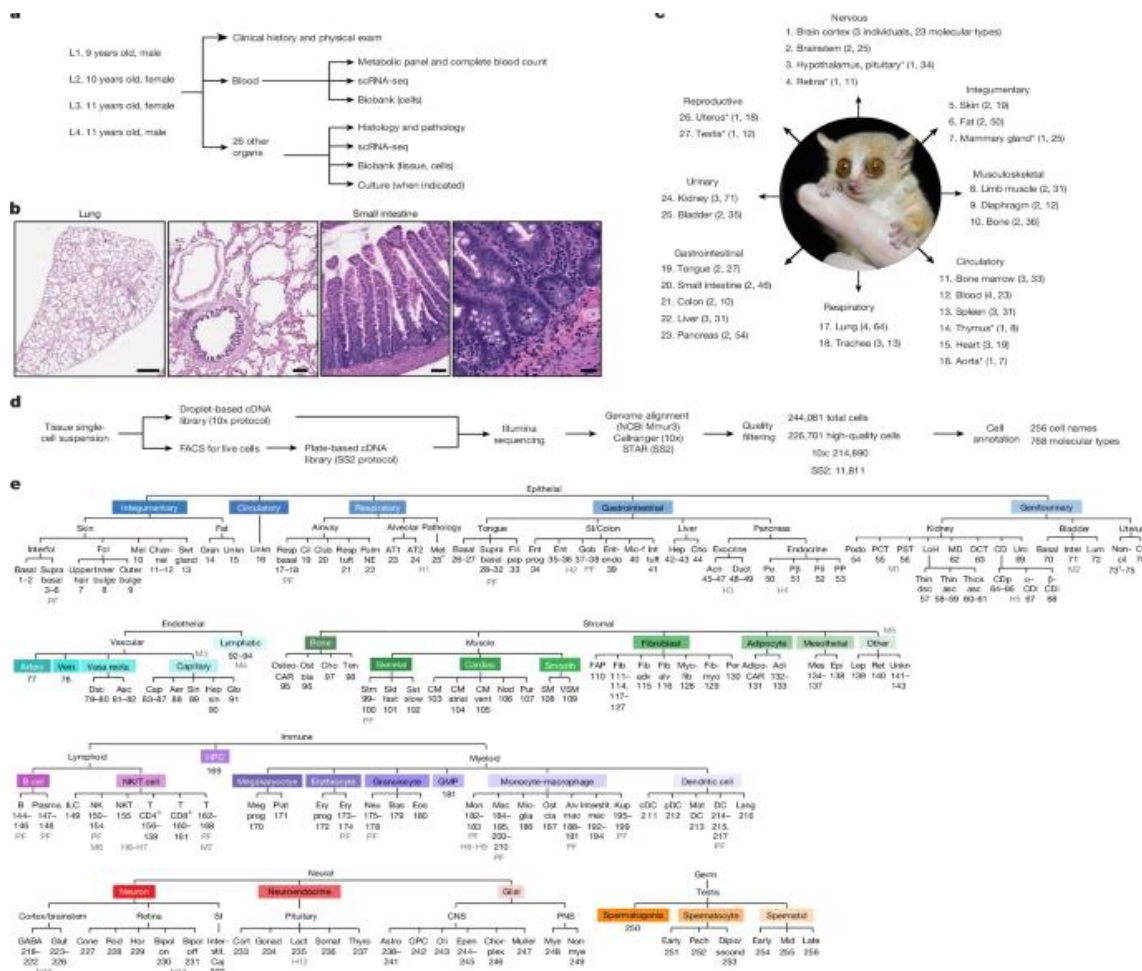
La glicobiología se basa en el estudio de los monosacáridos, moléculas de tamaño ångström que constituyen los componentes básicos de la glicosilación. Las biomoléculas glicosiladas forman el glicocáliz, una densa membrana que recubre cada célula humana y tiene una relevancia fundamental, entre otras, en inmunología, oncología y virología. Para comprender la función de la glicosilación, es fundamental visualizar su estructura molecular. Sin embargo, la capacidad de visualizar la arquitectura molecular del glicocáliz sigue siendo un desafío. Técnicas como la espectrometría de masas, la microscopía electrónica y la microscopía de fluorescencia carecen del contexto celular, la especificidad y la resolución necesarios. **Luciano A. Masullo, Karim Almahayni, Isabelle Pachmayr, Monique Honsa, Larissa Heinze, Sarah Fritsche, Heinrich Grabmayr, Ralf Jungmann y Leonhard Möckl** combinaron la mejora de la resolución mediante imágenes secuenciales con el marcaje metabólico, lo que permite visualizar los azúcares individuales dentro de los glicanos en la superficie celular, obteniendo así imágenes del glicocáliz con una resolución espacial de hasta 9 Å en un microscopio óptico.



Masullo, L.A., Almahayni, K., Pachmayr, I. et al. Ångström-resolution imaging of cell-surface glycans. *Nat. Nanotechnol.* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41565-025-01966-5>

Atlas molecular celular del lémur ratón, un primate modelo emergente

Los lémures ratón son los primates más pequeños y con mayor reproducción, así como uno de los más abundantes, y están emergiendo como un organismo modelo para la biología, comportamiento, salud y conservación de los primates. Aunque se ha aprendido mucho sobre su ecología y filogenia en Madagascar y su fisiología, poco se sabe sobre su biología celular y molecular. El Consorcio Tabula Microcebus, Camille Ezran, Shixuan Liu, Stephen Chang, Jingsi Ming, Olga Botvinnik, Lolita Penland, Alexander Tarashansky, Antoine de Morree, Kyle J. Travaglini y colegas usaron la secuenciación de ARN unicelular basada en gotas y en placa para crear *Tabula Microcebus*, un atlas transcriptómico de 226 000 células de 27 órganos de lémur ratón obtenidos oportunamente de cuatro donantes caracterizados clínica e histológicamente. Usando agrupamiento celular computacional, integración y anotación celular experta, definieron y organizaron biológicamente más de 750 tipos celulares moleculares de lémur y sus perfiles completos de expresión génica. Esto incluye cognados de la mayoría de los tipos celulares humanos clásicos, incluyendo células madre y progenitoras, y células diferenciadoras a lo largo de las trayectorias de desarrollo de la espermatogénesis, hematopoyesis y otros tejidos adultos. También describieron docenas de tipos celulares previamente no identificados o escasamente caracterizados. Compararon perfiles de expresión a nivel global para definir las relaciones moleculares de los tipos celulares en todo el cuerpo y exploraron la evolución de la expresión celular y génica de primates comparando los transcriptomas del lémur con los del ser humano, el ratón y el macaco. Esto revela patrones de especialización celular específicos de cada tipo celular en primates, así como numerosos tipos celulares y genes para los cuales el lémur ratón constituye un modelo humano más eficaz que el ratón. El atlas proporciona una base celular y molecular para el estudio de este primate modelo y establece un enfoque general para la caracterización de otros organismos modelo emergentes.



The Tabula Microcebus Consortium, Ezran, C., Liu, S. et al. A molecular cell atlas of mouse lemur, an emerging model primate. Nature 644, 173–184 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09113-9>

El atlas celular del lémur ratón informa sobre los genes, la fisiología y las enfermedades de los primates

Los lémures ratón (*Microcebus spp.*) son un organismo modelo emergente entre los primates, pero su genética, biología celular y molecular permanecen en gran parte inexploradas. En un artículo complementario, **Camille Ezran, Shixuan Liu, Stephen Chang, Jingsi Ming, Lisbeth A. Guethlein, Michael F. Z. Wang, Roozbeh Dehghannasiri, Julia Olivieri, Hannah K. Frank, Alexander Tarashansky y colegas** realizaron una secuenciación de ARN unicelular a gran escala de 27 órganos de lémures ratón. Identificaron más de 750 tipos celulares moleculares, caracterizamos sus perfiles transcriptómicos y proporcionaron información sobre la evolución de los tipos celulares en primates. Utilizaron el atlas generado para caracterizar los genes, la fisiología, las enfermedades y las mutaciones del lémur ratón. Descubrieron miles de genes de lémur previamente no identificados y cientos de miles de nuevas uniones de empalme, incluyendo más de 85 000 uniones de empalme de primates ausentes en ratones. Exploraron sistemáticamente el sistema inmunitario del lémur comparando los perfiles de expresión global de genes inmunitarios clave en salud y enfermedad, y mapeando el desarrollo, el tráfico y la activación de células inmunitarias. Caracterizaron la fisiología y la enfermedad específicas de primates y lémures, incluyendo características moleculares del programa inmunitario, los adipocitos del lémur y el cáncer de endometrio metastásico que se asemeja al cáncer humano. Presentaron patrones de expresión de más de 400 genes de primates ausentes en ratones, muchos con patrones de expresión similares a los humanos y algunos implicados en enfermedades humanas. Finalmente, proporcionaron un marco experimental para el análisis genético inverso mediante la identificación de mutaciones sin sentido naturales en tres genes inmunitarios de primates ausentes en ratones y el análisis de sus fenotipos transcripcionales. Este trabajo sienta las bases para el análisis molecular y genético de lémures ratón y prioriza los genes, isoformas, fisiología y enfermedades de primates para futuros estudios.

Ezran, C., Liu, S., Chang, S. et al. *Mouse lemur cell atlas informs primate genes, physiology and disease. Nature* 644, 185–196 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09114-8>

Las pruebas médicas caseras no son efectivas

Los kits que se venden directamente a los consumidores para verificar diversos parámetros de salud son poco útiles para tomar decisiones de salud.

El anuncio de televisión de 30 segundos comienza con una gallina llamada Janice. Su dueña, Emily, adora los huevos, pero le han estado molestando el estómago. Una búsqueda en línea la lleva a una prueba casera que espera le ayude a identificar los alimentos responsables de sus molestias gastrointestinales. Tras enviar su muestra de sangre a un laboratorio, recibe un informe fácil de leer que detalla su sensibilidad a diversos alimentos comunes. Alerta de spoiler: el informe revela que Emily es sensible a los huevos.

La prueba de laboratorio de este anuncio es una de las miles que ahora se comercializan y venden directamente a los consumidores, sin necesidad de visitar a un médico. Según algunas estimaciones, el mercado de pruebas directas al consumidor en Estados Unidos se ha multiplicado por más de 100 desde 2010, alcanzando aproximadamente los 2000 millones de dólares en 2023. El año pasado, el mercado mundial superó los 4000 millones de dólares.

Estas pruebas prometen ayudar a los consumidores a evaluar su riesgo genético de padecer diversas enfermedades y a comprender síntomas imprecisos como aumento de peso inexplicable, agotamiento y problemas intestinales. Algunas pruebas caseras proporcionan información valiosa y precisa. Por ejemplo, se puede averiguar rápidamente si se está embarazada, si se tiene COVID-19 o si se padece una infección de transmisión sexual. Estas pruebas también pueden revelar problemas médicos que los médicos podrían haber pasado por alto.

Sin embargo, la información que los consumidores obtienen de otras pruebas de bienestar suele ser inexacta, innecesaria, confusa o incluso perjudicial. «Una de las limitaciones de la medicina es que no

puede resolver ni dar respuestas a todo», afirma Patti Shih, socióloga de la Universidad de Wollongong (Australia). Para cubrir esta necesidad, las personas suelen recurrir a las pruebas directas al consumidor. “Estas empresas realmente pueden aprovechar las vulnerabilidades de los consumidores”, afirma Shih.

Las pruebas directas al consumidor no son nuevas: las pruebas de embarazo caseras existen desde la década de 1970. Pero durante la última década, aproximadamente, la cantidad y variedad de pruebas se ha disparado, impulsadas en parte por los avances tecnológicos. La creciente popularidad de las pruebas genéticas para explorar la ascendencia y los riesgos de enfermedades comunes también ha influido. En 2008, la revista *Time* nombró la prueba genética para consumidores de 23andMe en Sunnyvale, California, el invento del año. “Ahora, el genotipado personal está disponible para cualquiera que solicite el servicio en línea y envíe una muestra de saliva por correo”, informó.

Pero este auge también se ha visto impulsado por las preferencias de los consumidores y el marketing. La pandemia de COVID-19 hizo que las personas se sintieran más cómodas con las pruebas caseras y la atención médica domiciliaria en general. Las plataformas de redes sociales han sembrado la desconfianza hacia los profesionales médicos y han permitido que las empresas de pruebas lleguen a un público más amplio.

Es fácil entender por qué los consumidores aceptan hacerse la autoprueba. Es conveniente, el precio es transparente y los resultados son confidenciales. “Realmente empodera a las personas”, afirma Jennifer St. Clair, coach de nutrición y salud en Milwaukee, Wisconsin. Muchas personas sienten que el sistema médico les ha fallado. Las compañías de pruebas prometen brindarles lo que los médicos no pudieron: respuestas.

Pero las pruebas de laboratorio no pueden reemplazar la atención médica. A veces, ni siquiera pueden informarla. Jen Gunter, ginecóloga-obstetra de la compañía de salud Kaiser Permanente en San Francisco, California, con frecuencia tiene que explicar que los resultados de las pruebas que una persona le ha traído no son útiles. “Es un concepto muy difícil de explicar”, afirma. “Todos confundimos datos con conocimiento”.

Aunque la regulación de los fabricantes de kits de prueba suele ser laxa a nivel mundial, algunas pruebas directas al consumidor han tenido que demostrar su precisión antes de ser permitidas en el mercado. Por ejemplo, 23andMe cuenta con la aprobación de la FDA para ofrecer pruebas para ciertas variantes genéticas. Estas pruebas buscan variantes que pueden aumentar el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades, como el cáncer de mama o la enfermedad de Parkinson, o afectar la capacidad del cuerpo para metabolizar medicamentos.

Sin embargo, muchas más pruebas quedan fuera del ámbito de los reguladores de medicamentos porque se comercializan como pruebas de bienestar o salud, no como diagnósticos. “Muy a menudo se venden con una exención de responsabilidad”, afirma Sverre Sandberg, director de la Organización Noruega para la Mejora de la Calidad de los Exámenes de Laboratorio en Bergen. Las empresas advierten que sus pruebas “no están destinadas a diagnosticar ni tratar enfermedades” y aconsejan a los consumidores, por ejemplo, “consultar siempre con su médico”.

St. Clair recuerda haber trabajado con una persona celíaca que se había sometido a un análisis de microbioma. La empresa a la que le compró la prueba le recomendó consumir trigo y cereales integrales, lo que contradice directamente las recomendaciones estándar sobre dietas sin gluten para personas con esta afección. Según la experiencia de St. Clair, los consejos dietéticos de estas empresas han variado desde bastante erróneos hasta imprudentes.

La falta de regulación permite a las empresas ofrecer a los consumidores todo tipo de pruebas de laboratorio de diversa calidad. Las pruebas de sensibilidad alimentaria, por ejemplo, abundan en internet. Muchas de ellas miden los niveles de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG), que, según las empresas, pueden indicar intolerancias a diversos alimentos, desde una docena hasta más de 200. Cuanto mayor sea el nivel de IgG, afirman, mayor será la sensibilidad de una persona a ese alimento.

YorkTest, una empresa de Huntington, Reino Unido, que vende kits de pruebas de sensibilidad y alergia alimentaria, informa a los posibles clientes en su sitio web: «Sus resultados incluirán una lista sencilla y sencilla de sus intolerancias y sensibilidades alimentarias».

Las personas tienen diferentes reacciones a los distintos alimentos. Algunas, por ejemplo, tienen dificultad para descomponer la lactosa. Otras sufren acidez estomacal al comer comida picante. Pero hay poca evidencia sólida de que los niveles de IgG proporcionen información útil sobre la sensibilidad del cuerpo a diferentes alimentos. De hecho, la IgG suele ser un marcador de tolerancia, afirma David Stukus, inmunólogo y director del Centro de Tratamiento de Alergias Alimentarias del Hospital Infantil Nationwide de Columbus, Ohio. "Lo que realmente hacen", añade Stukus, "es mostrar lo que las personas han comido a lo largo de su vida".

La Academia Estadounidense de Alergia, Asma e Inmunología, la Sociedad Canadiense de Alergia e Inmunología Clínica y la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica recomiendan no realizar pruebas de IgG para la sensibilidad alimentaria. A diferencia de las alergias alimentarias, no existen criterios diagnósticos establecidos para la sensibilidad alimentaria. "Es un diagnóstico inventado", afirma Stukus.

La desinformación sobre la sensibilidad alimentaria puede causar graves daños. Si una persona cree ser sensible a un alimento, el siguiente paso lógico es dejar de consumirlo. Muchas empresas lo sugieren explícitamente. "¡Mira lo delicioso que puede ser un plan de comidas de eliminación!", se lee en una publicación de Instagram de la empresa de pruebas Everlywell, con sede en Austin, Texas.

Pero si una persona está probando una dieta de eliminación para tratar sus síntomas, podría posponer la búsqueda de atención médica. "Supongamos que alguien padece una afección médica legítima que no se diagnostica, como la enfermedad inflamatoria intestinal o la celiaquía", explica Stukus. "Van a retrasar su diagnóstico durante meses mientras buscan una cura milagrosa que no existe".

Las pruebas pueden tener consecuencias potencialmente mortales. En un estudio de caso, investigadores describen a un niño con alergia a la leche de vaca. Su madre buscó un remedio homeopático para su alergia y luego le realizó una prueba de sensibilidad alimentaria. Cuando la prueba no detectó la leche como un problema, asumió que su hijo se había curado. Sin embargo, cuando le dio leche de vaca, tuvo una reacción alérgica grave y tuvo que ser trasladado de urgencia al hospital.

Gill Hart, bioquímica y directora científica de YorkTest, afirma que la IgG puede ser un marcador de tolerancia, pero también de inflamación. Añade que la prueba no pretende ser diagnóstica. Más bien, su objetivo es ofrecer a las personas que no se sienten bien un punto de partida para una dieta de eliminación. "Ofrecemos un servicio beneficioso", afirma. "Les damos a las personas la opción —una opción que de todos modos tienen— de elegir qué comer".

Algunos estudios parecen sugerir un beneficio de las dietas de eliminación guiadas por IgG, al menos en ciertos contextos. En un estudio, los investigadores reclutaron a 223 personas con síndrome del intestino irritable (SII) y analizaron sus niveles de IgG frente a 18 tipos de alimentos. La mitad de los participantes recibió una dieta de eliminación basada en sus resultados, y la otra mitad recibió una dieta de eliminación simulada (los alimentos eliminados de su dieta no se basaron en las pruebas de IgG). Las personas de ambos grupos experimentaron una disminución del dolor abdominal, pero más personas del grupo de la dieta de eliminación guiada por IgG alcanzaron el umbral de reducción del dolor del 30% que las del grupo simulado: 60% en comparación con 42%.

Sin embargo, Stukus señala que todos los participantes de este estudio tenían SII diagnosticado clínicamente, por lo que los resultados no son aplicables a la población general. Además, afirma, la dieta guiada por IgG a menudo eliminó dos desencadenantes comunes del SII (leche y trigo), mientras que la dieta simulada no lo hizo. Eliminar estos dos alimentos podría aliviar el dolor del SII, independientemente de los niveles de IgG de la persona. "Es un estudio interesante, pero de ninguna manera puede justificar las pruebas de IgG directas al consumidor", afirma.

En algunas pruebas directas al consumidor, tanto la precisión como la interpretación son problemáticas. Evaluar la salud de la microbiota de una persona, por ejemplo, es especialmente complicado, en parte porque no existe un proceso estandarizado para analizar la composición del microbioma. Cada empresa utiliza su propio proceso de recolección de muestras, su propia metodología de secuenciación, sus propios algoritmos, sus propias estadísticas y, a menudo, su propia base de datos de referencia para la comparación. No existe una "verdad absoluta", afirma Scott

Jackson, investigador del microbioma recientemente jubilado del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST) en Gaithersburg, Maryland.

Puede que no exista una certeza absoluta, pero Jackson y sus colegas del NIST han desarrollado la mejor alternativa: una única muestra fecal caracterizada exhaustivamente. Como parte de un estudio publicado el año pasado, Jackson y su equipo enviaron tres muestras fecales idénticas a siete empresas que ofrecían análisis de microbioma. "Queríamos evaluar la reproducibilidad dentro de una empresa, así como la reproducibilidad entre empresas", afirma Jackson. Cada muestra provenía de la misma fuente, pero los resultados diferían considerablemente entre laboratorios, e incluso, en un caso, dentro del mismo laboratorio.

Los consumidores también deben ser cautelosos con las indicaciones que puedan recibir de las empresas de análisis de microbioma sobre cómo responder a los resultados de sus pruebas. "Te dirán que dejes de comer esto o que comas más de esto", afirma Jacques Ravel, investigador de microbioma y director del Centro de Investigación e Innovación Avanzada del Microbioma de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland en Baltimore, y coautor del artículo. Sin embargo, los científicos aún no se ponen de acuerdo sobre qué constituye un microbioma sano o no sano, y mucho menos sobre cómo se debería intentar optimizarlo.

En febrero, un grupo de investigadores publicó una declaración de consenso sobre el análisis del microbioma, en la que se afirma que no hay suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de las pruebas del microbioma en la práctica clínica.

Sin embargo, los proveedores de estas pruebas afirman que pueden proporcionar información valiosa. Ruben Mars es asesor de Tiny Health, una empresa de análisis de microbioma con sede en Austin, Texas, y microbiólogo de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota. Como asesor de Tiny Health, reconoce que comparar los análisis de microbioma entre empresas es difícil. Sin embargo, sostiene que comparar los resultados de las pruebas de la misma empresa a lo largo del tiempo puede ayudar a los consumidores a identificar grandes desviaciones de sus valores iniciales que podrían ser señales de alerta. Interpretar estas pruebas "es más un arte que una ciencia", admite. Aun así, Mars cree que este campo seguirá avanzando rápidamente. "Mejor empezar a medir ahora", afirma.

Algunas pruebas que se venden directamente a los consumidores son utilizadas rutinariamente por los médicos. Su uso en poblaciones específicas, para un propósito específico, está respaldado por la evidencia. Sin embargo, cuando las mismas pruebas se comercializan a los consumidores de forma abierta, afirma Shih, podrían utilizarse de formas no validadas. "Es una buena prueba utilizada de forma incorrecta".

Algunas empresas, por ejemplo, comercializan pruebas hormonales dirigidas a mujeres. "No estás loca", anuncia una publicación de Instagram de Joi and Blokes, una empresa de telemedicina de Denver, Colorado, que vende pruebas hormonales y terapia de reemplazo hormonal. "Muchas personas experimentan desequilibrios hormonales sin siquiera darse cuenta", continúa la publicación.

Las pruebas hormonales pueden ser útiles en ciertas circunstancias. Un nivel insuficiente de hormona tiroidea, por ejemplo, puede causar aumento de peso y fatiga. Los niveles altos de andrógenos pueden ser un signo del síndrome de ovario poliquístico. Stephanie Faubion, directora del Centro para la Salud de la Mujer de la Clínica Mayo en Jacksonville, Florida, podría organizar pruebas para alguien demasiado joven para estar en la menopausia, pero que tiene ausencia de la menstruación, por ejemplo.

Las pruebas hormonales en línea pueden revelar posibles problemas de salud e impulsar a algunas mujeres a buscar atención médica. Pero muchas compañías promocionan estas pruebas como valiosas para cualquier persona que presente una larga lista de síntomas vagos, como fatiga, acné, problemas de sueño, estreñimiento, irritabilidad o aumento de peso.

Nanette Santoro, endocrinóloga de la Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado en Aurora, recibe con frecuencia consultas de personas con resultados de análisis hormonales que solicitaron en línea. En algunos casos, los resultados son difíciles de interpretar. Los niveles de muchas hormonas fluctúan según el ciclo menstrual e incluso la hora del día, por lo que una sola prueba tiene poco valor.

En otros casos, las mujeres no deberían haberse molestado en hacerse la prueba. "Si tienes 47 años, te has saltado un ciclo y tienes sofocos ocasionales, no es necesario hacerte un análisis de sangre para determinar qué está pasando", afirma Santoro. Estamos en la perimenopausia, el período de transición antes de la menopausia, y existen diversos tratamientos que las mujeres pueden seguir para controlar sus síntomas sin necesidad de conocer sus niveles hormonales.

De hecho, Faubion generalmente no realiza análisis de niveles hormonales antes de iniciar terapia hormonal. No sabemos a partir de qué nivel en sangre una mujer dejará de tener síntomas como sofocos o sequedad vaginal, afirma.

La utilidad de muchas de estas pruebas es limitada. En un estudio de 2023, un equipo de investigadores identificó 484 pruebas directas al consumidor en Australia, cuyo precio oscilaba entre 13 y 1947 dólares australianos (aproximadamente entre 8 y 1264 dólares estadounidenses). Solo alrededor del 10% de estos productos tuvo alguna utilidad clínica potencial. El resto tuvo un valor clínico limitado o nulo. La mayor parte, alrededor del 40%, eran pruebas desarrolladas para uso clínico, pero que luego se ofrecieron a un público más amplio. Estas pruebas tienen "una muy buena reputación", afirma Shih. "Simplemente se han reutilizado para algo que no es para lo que están diseñadas".

El año pasado, *The Lancet* publicó un editorial que describía la industria de las pruebas directas al consumidor como explotadora y engañosa. "La escasa regulación ha permitido el florecimiento de la industria de las pruebas médicas directas al consumidor, pero su crecimiento se ve impulsado por la explotación de los miedos de los consumidores y los intereses comerciales que no se preocupan por nuestra salud", afirma.

Para algunas empresas, las pruebas son solo el primer paso. También ofrecen membresías, suplementos y medicamentos. "No solo te dan el resultado de una prueba, sino que dirigen tus futuras compras, enganchándote a vitaminas y otras estrategias de salud", afirma James Nichols, patólogo de la Universidad de Vanderbilt en Nashville, Tennessee. "Para algunas de estas empresas, la clave es la precaución".

Cassandra Willyard. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02106-8>



eurospes
health



Cerebro

El mapa cerebral del cuerpo es sorprendentemente estable, incluso después de la pérdida de una extremidad

Un estudio desafía la idea clásica de que la región cerebral que procesa las sensaciones corporales se reorganiza tras la amputación de una extremidad. Investigaciones previas habían sugerido que las neuronas de la región cerebral que alberga este mapa interno, llamada corteza somatosensorial primaria, crecerían hacia el área vecina de la corteza que previamente percibía la extremidad. Pero los últimos hallazgos, publicados en *Nature Neuroscience* el 21 de agosto, revelan que la corteza somatosensorial primaria se mantiene notablemente constante incluso años después de la amputación de un brazo. El estudio refuta el conocimiento fundamental en el campo de la neurociencia de que la pérdida de una extremidad resulta en una reorganización drástica de esta región, afirman los autores.

“Prácticamente todos los neurocientíficos han aprendido en sus libros de texto que el cerebro tiene la capacidad de reorganizarse, y esto se demuestra mediante estudios en personas amputadas”, afirma Tamar Makin, autora principal del estudio y neurocientífica cognitiva de la Universidad de Cambridge (Reino Unido). Sin embargo, “los libros de texto pueden estar equivocados”, añade. “No debemos dar nada por sentado, especialmente cuando se trata de la investigación cerebral”.

El descubrimiento podría conducir al desarrollo de mejores dispositivos protésicos o a mejores tratamientos para el dolor en los llamados “miembros fantasma”, cuando las personas continúan sintiendo la extremidad amputada. También podría ayudar a los científicos que trabajan para restaurar la sensibilidad en personas amputadas.

El primer autor del estudio, **Hunter Schone**, neurocientífico de la Universidad de Pittsburgh (Pensilvania), afirma que informes previos de algunas personas con amputaciones les habían llevado a él y a **sus colegas** a dudar de la idea de que el mapa cerebral del cuerpo se reorganice después de una amputación. Estos mapas son responsables de procesar información sensorial, como el tacto o la temperatura, en regiones corporales específicas. “Decían: ‘Todavía puedo sentir la extremidad, todavía puedo mover los dedos de una mano que no he tenido durante décadas’”, afirma Schone. Para investigar esta contradicción, los investigadores siguieron a tres personas que iban a ser amputadas de un brazo. El equipo utilizó imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf) para mapear las representaciones corticales del cuerpo antes de la cirugía y después de la amputación durante un máximo de cinco años. Es el primer estudio en lograr esto. Antes de sus amputaciones, los participantes realizaron diversos movimientos, como tamborilear con los dedos, fruncir los labios y flexionar los dedos de los pies, mientras estaban dentro de un escáner de IRMf que medía la actividad en diferentes partes del cerebro. Esto permitió a los investigadores crear un “mapa” cortical que mostraba qué regiones percibían la mano. Para comprobar la idea de que las neuronas vecinas se redistribuyen en la corteza tras la amputación, también crearon mapas del área cortical adyacente; en este caso, la parte que procesa las sensaciones de los labios. Los participantes repitieron este ejercicio varias veces después de la amputación, dando golpecitos con sus dedos fantasmas.

El análisis reveló que la representación cerebral del cuerpo era consistente tras la amputación del brazo. Incluso cinco años después de la cirugía, el mapa cortical de la mano amputada seguía activado de la misma forma que antes de la amputación. Tampoco se encontró evidencia de que la representación cortical de los labios se hubiera desplazado a la región de la mano tras la amputación, como sugerían estudios previos.

Makin afirma que su estudio es la evidencia directa más decisiva de que el mapa corporal innato del cerebro se mantiene estable tras la pérdida de una extremidad. “Simplemente contradice los conocimientos fundamentales del campo”, afirma.

Solaiman Shokur, neuroingeniero de la Escuela Sant'Anna de Estudios Avanzados de Pisa, Italia, se mostró sorprendido al ver la evidencia presentada de forma tan clara y que los resultados contradijeran, hasta cierto punto, las creencias del campo.

Giacomo Valle, neuroingeniero de la Universidad Tecnológica de Chalmers en Gotemburgo, Suecia, elogió la metodología del estudio y afirmó que "pone punto final —o conclusión— al debate" sobre el mapa cerebral del cuerpo tras una amputación. Afirma que los hallazgos podrían tener implicaciones para la investigación sobre prótesis controladas mediante interfaces cerebro-computadora implantadas en la corteza somatosensorial. La información es relevante para el reclutamiento de voluntarios en ensayos clínicos de dichos dispositivos y para los posibles participantes que podrían beneficiarse de las interfaces cerebro-computadora.

Los autores del estudio señalan que sus hallazgos también explican por qué los tratamientos para el dolor del miembro fantasma, dirigidos a "revertir" la reorganización del mapa cerebral, han tenido un éxito limitado.



Katie Kavanagh. *Nature*, doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02686-5>

Schone, H.R., Maimon-Mor, R.O., Kollamkulam, M. et al. *Stable cortical body maps before and after arm amputation*. *Nat Neurosci* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02037-7>

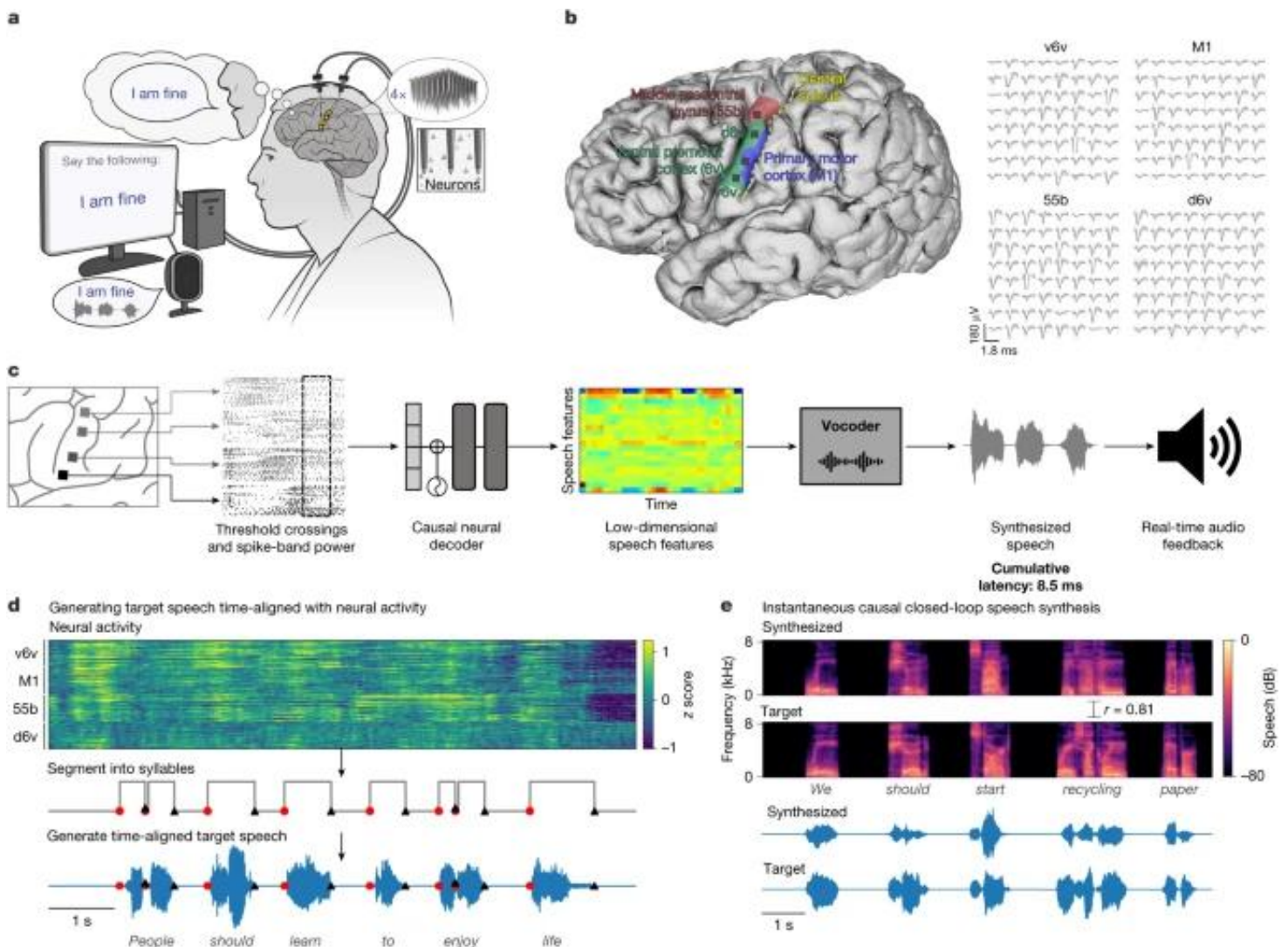
Implantación cerebral de bioelectrónica blanda durante el desarrollo embrionario

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 neural 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 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 bidimensional a tridimensional del tejido. 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 neural durante la regeneración, sino que también modula el proceso mediante estimulación eléctrica.

Sheng, H., Liu, R., Li, Q. et al. *Brain implantation of soft bioelectronics via embryonic development*. *Nature* 642, 954–964 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09106-8>

Una neuroprótesis de síntesis de voz instantánea

Las interfaces cerebro-computadora (ICC) tienen el potencial de restaurar la comunicación en personas que han perdido la capacidad de hablar debido a una enfermedad o lesión neurológica. Las ICC se han utilizado para traducir los correlatos neuronales del habla intentada a texto. Sin embargo, la comunicación textual no logra captar los matices del habla humana, como la prosodia y la capacidad de escuchar la propia voz inmediatamente. **Maitreyee Wairagkar, Nicholas S. Card, Tyler Singer-Clark, Xianda Hou, Carrina Iacobacci, Lee M. Miller, Leigh R. Hochberg, David M. Brandman y Sergey D. Stavisky** desarrollaron una neuroprótesis cerebro-voz que sintetiza la voz instantáneamente con retroalimentación de audio de bucle cerrado mediante la decodificación de la actividad neuronal de 256 microelectrodos implantados en la circunvolución precentral ventral de un hombre con esclerosis lateral amiotrófica y disartria severa. Superaron la dificultad de la falta de habla precisa para entrenar el decodificador neuronal y lograron sintetizar su voz con precisión. Además del contenido fonémico, también lograron decodificar características paralingüísticas de la actividad intracortical, lo que permitió al participante modular su voz sintetizada mediante BCI en tiempo real para cambiar la entonación y cantar melodías cortas. Estos resultados demuestran la viabilidad de permitir que personas con parálisis hablen de forma inteligible y expresiva a través de una BCI.



Wairagkar, M., Card, N.S., Singer-Clark, T. et al. An instantaneous voice-synthesis neuroprosthesis. *Nature* 644, 145–152 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09127-3>

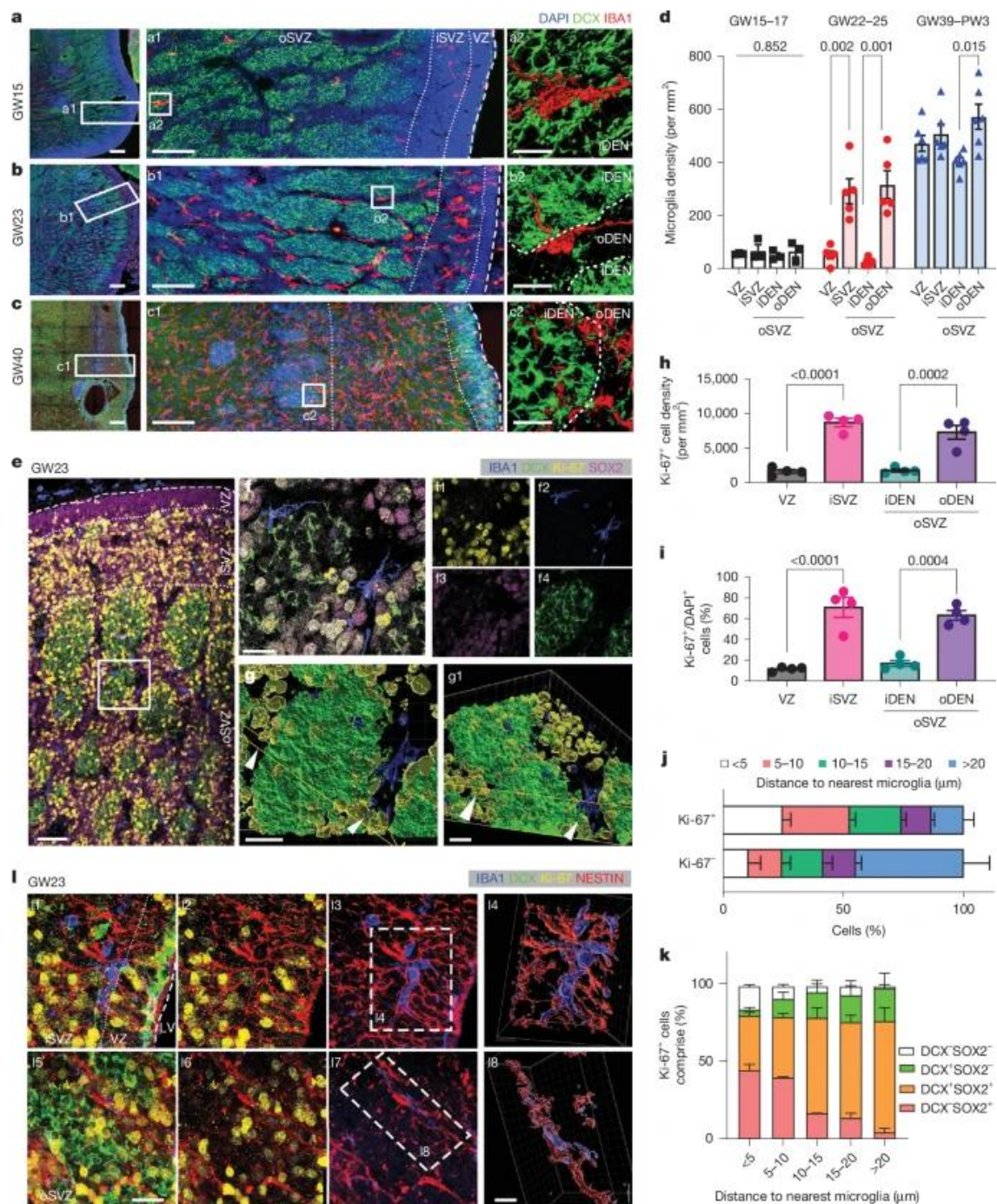
Restauración genética terapéutica mediante el reemplazo alogénico de microglía cerebral

La migración de células mieloides alogénicas trasplantadas al cerebro tras un trasplante sistémico de células madre y progenitoras hematopoyéticas (TCH) es una modalidad terapéutica muy prometedora para corregir deficiencias genéticas cerebrales, como las enfermedades de depósito lisosomal. Sin embargo, la mieloablación tóxica necesaria para el TCH alogénico puede causar efectos secundarios graves y potencialmente mortales, lo que limita su aplicabilidad. Además, las células mieloides alogénicas trasplantadas son muy vulnerables al rechazo, incluso en un órgano inmunológicamente privilegiado como el cerebro. **Marius Marc-Daniel Mader, Alexa Scavetti, Yongjin Yoo, Aaron Tianyue Chai, Takeshi Uenaka y Marius Wernig** presentan un enfoque de reemplazo de microglía de alta eficiencia, restringido al cerebro, sin precondicionamiento mieloablativo. A diferencia de lo que se creía previamente, observan que las células madre hematopoyéticas no son necesarias para repoblar el compartimento mieloide del entorno cerebral. Por el contrario, las células progenitoras comprometidas con Sca1 fueron altamente eficientes para reemplazar la microglía tras la inyección intracerebral. Este hallazgo permitió el desarrollo de un precondicionamiento con restricción cerebral y evitó el injerto periférico a largo plazo, eliminando así complicaciones como la enfermedad de injerto contra huésped. Al evaluar su potencial terapéutico, descubrieron que este método de reemplazo de microglía alogénica rescata el modelo murino de la enfermedad de Sandhoff, una enfermedad de almacenamiento lisosomal causada por la deficiencia de hexosaminidasa B. En apoyo de la relevancia traslacional de este enfoque, descubrieron que las células progenitoras mieloides derivadas de células madre pluripotentes inducidas humanas muestran un potencial de injerto similar tras el condicionamiento con restricción cerebral. Estos resultados superan las limitaciones actuales del TPH convencional y podrían allanar el camino para el desarrollo de terapias con células microgliales alogénicas para el cerebro.

Mader, M.MD., Scavetti, A., Yoo, Y. et al. Therapeutic genetic restoration through allogeneic brain microglia replacement. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09461-6>

La microglía regula la neurogénesis GABAérgica en el cerebro humano prenatal a través del IGF1

Las neuronas GABAérgicas son componentes celulares esenciales de los circuitos neuronales. Su abundancia y diversidad han aumentado significativamente en el cerebro humano, lo que contribuye a una mayor capacidad cognitiva. Sin embargo, el mecanismo de desarrollo que subyace a la producción extendida de neuronas GABAérgicas en el cerebro humano sigue siendo un misterio. **Diankun Yu, Samhita Jain, Andi Wangzhou, Beika Zhu, Wenyuan Shao, Elena J. Coley-O'Rourke, Stacy De Florencio, JaeYeon Kim, Jennifer Ja-Yoon Choi, Mercedes F. Paredes, Tomasz J. Nowakowski, Eric J. Huang y Xianhua Piao** descubrieron la regulación microglial de la proliferación sostenida de progenitores GABAérgicos y neuroblastos en la eminencia ganglionar medial humana (hMGE). Demostraron que la microglía se distribuye preferentemente en la zona de proliferación e identificaron el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) y su receptor IGF1R como el par ligando-receptor superior predicho que subyace a la comunicación microglía-progenitor en la hMGE prenatal. Utilizando organoides neuroinmunes de hMGE recientemente desarrollados, que imitan la citoarquitectura y la trayectoria de desarrollo de la hMGE, demostraron que el IGF1 derivado de la microglía promueve la proliferación de progenitores y la producción de neuronas GABAérgicas. Por el contrario, los anticuerpos neutralizantes de IGF1 y la microglía inducida por células madre embrionarias humanas con IGF1 inactivado suprimen la proliferación de progenitores mediada por la microglía. En conjunto, estos hallazgos revelaron un papel previamente no apreciado del IGF1 derivado de la microglía en la promoción de la proliferación de progenitores neuronales y el desarrollo de neuronas GABAérgicas en el cerebro humano.



Yu, D., Jain, S., Wangzhou, A. et al. Microglia regulate GABAergic neurogenesis in prenatal human brain through IGF1. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09362-8>

Codificación cerebral para la termosensibilidad y el dolor inflamatorio

Las neuronas somatosensoriales codifican información detallada sobre el tacto y la temperatura, y son los impulsores periféricos del dolor. Mediante la combinación de imágenes funcionales con hibridación *in situ* multiplexada, **Nima Ghitani, Lars J. von Buchholtz, Donald Iain MacDonald, Melanie Falgairolle, Minh Q. Nguyen, Julia A. Licholai, Nicholas J. P. Ryba y Alexander T. Chesler** determinaron cómo se codifican los estímulos térmicos y mecánicos en las distintas clases neuronales y cómo la inflamación transforma esta representación para inducir hipersensibilidad al calor, alodinia mecánica y dolor continuo. Estos datos revelaron que las neuronas trigéminas que inervan la mejilla exhibieron una segregación completa de respuestas al tacto suave y al calor. Por el contrario, el calor y los estímulos mecánicos nocivos activaron ampliamente las clases de nociceptores, incluyendo los tipos celulares propuestos para desencadenar percepciones y comportamientos selectos. La inyección del mediador inflamatorio prostaglandina E2 causó actividad duradera y sensibilización térmica en clases selectas de nociceptores, proporcionando una base celular para el dolor inflamatorio continuo y la hipersensibilidad al calor. El receptor de capsaicina TRPV1 tiene un papel central en la sensibilización al calor, pero no en la actividad nociceptora espontánea. Inesperadamente, las respuestas a los estímulos mecánicos fueron mínimamente afectadas por la inflamación, lo que sugiere que la alodinia táctil resulta de la activación continua de los nociceptores coincidente con el tacto. De hecho, la actividad nociceptora es necesaria y suficiente para la alodinia táctil inflamatoria. En conjunto, estos hallazgos refinan los modelos de codificación y discriminación sensorial a nivel celular y molecular, demuestran que el tacto y la temperatura están codificados de manera amplia pero diferencial en poblaciones transcriptómicamente distintas de células sensoriales y brindan información sobre cómo las respuestas a nivel celular son remodeladas por la inflamación para desencadenar diversos aspectos del dolor.

Ghitani, N., von Buchholtz, L.J., MacDonald, D.I. et al. A distributed coding logic for thermosensation and inflammatory pain. Nature 642, 1016–1023 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08875-6>

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 (letargo) 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, Satvinder Kaur, Alexander S. Banks y colegas** informan que la expresión del receptor de prostaglandina EP3 (EP3R) caracteriza a 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 644, 463–472 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09056-1>

La anticipación neuronal ante una infección virtual desencadena una respuesta inmunitaria

Una vez que se produce el contacto con un patógeno, podría ser demasiado tarde para que el sistema inmunitario reaccione. **Sara Trabanelli, Michel Akselrod, Julia Fellrath, Giulia Vanoni, Tommaso Bertoni, Silvia Serino, Georgia Papadopoulou, Maren Born, Matteo Girondini, Giuseppe Ercolano, Giulia Ellena y colegas** se preguntan si las respuestas neuronales anticipatorias podrían detectar posibles infecciones y enviar señales al sistema inmunitario, preparándolo para una respuesta. Demostraron que el contacto potencial con avatares infecciosos que se aproximan, al ingresar al espacio peripersonal en la realidad virtual, es anticipado por áreas multisensoriales-motoras y activa la red de prominencia, medida mediante psicofísica, electroencefalografía y resonancia magnética funcional. Esta anticipación neuronal proactiva induce cambios tanto en la frecuencia como en la activación de las células linfoides innatas, reflejando las respuestas observadas en infecciones reales. Las alteraciones en los patrones de conectividad entre las regiones cerebrales sensibles a la infección y el hipotálamo, junto con la modulación de mediadores neuronales, conectan estos efectos con el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. El modelado de redes neuronales recapitula esta comunicación neuroinmune. Estos hallazgos sugieren una reacción neuroinmune integrada en humanos ante amenazas de infección, no solo tras el contacto físico, sino incluso después de traspasar el límite funcional de la interacción cuerpo-ambiente representado por el espacio peripersonal.

Trabanelli, S., Akselrod, M., Fellrath, J. et al. Neural anticipation of virtual infection triggers an immune response. Nat Neurosci (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02008-y>

Las interacciones entre TTYH2 y APOE facilitan la transferencia lipídica endosómica

Los homólogos de Tweety (TTYH) constituyen una familia de proteínas de membrana eucariotas que, basándose en sus características estructurales, se propuso recientemente que contribuyen a la transferencia lipídica entre transportadores solubles y membranas celulares. Sin embargo, a falta de datos que la respalden, esta función era hipotética. Mediante la extracción de proteínas endógenas, **Anastasiia Sukalskaia, Andreas Karner, Anna Pugnetti, Florian Weber, Birgit Plochberger y Raimund Dutzler** identificaron APOE como el socio de interacción de TTYH2 humano. El fraccionamiento subcelular y los ensayos inmunocitoquímicos mostraron que ambas proteínas se colocan en compartimentos endosómicos. La caracterización de la interacción específica entre APOE y TTYH2 mediante ensayos de unión y estudios estructurales permitió identificar un epítipo en un dominio extendido de TTYH2 que se encuentra orientado hacia el lumen endosómico. Las estructuras de los complejos con partículas lipoproteicas que contienen APOE revelaron un modo de unión que coloca a los lípidos en una posición adecuada para facilitar su difusión hacia la membrana. Estudios *in vitro* revelaron que TTYH2 acelera la transferencia de lípidos. En conjunto, nuestros hallazgos indican que TTYH2 desempeña un papel en la descarga de lipoproteínas que contienen APOE después de su endocitosis. Estos resultados definen una nueva clase de proteína que facilita la extracción de lípidos y su inserción en las membranas celulares. Aunque ubicuo, este proceso podría ser de particular relevancia en el cerebro, donde APOE participa en la transferencia de lípidos entre astrocitos y neuronas.

Sukalskaia, A., Karner, A., Pugnetti, A. et al. Interactions between TTYH2 and APOE facilitate endosomal lipid transfer. Nature 644, 273–279 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09200-x>

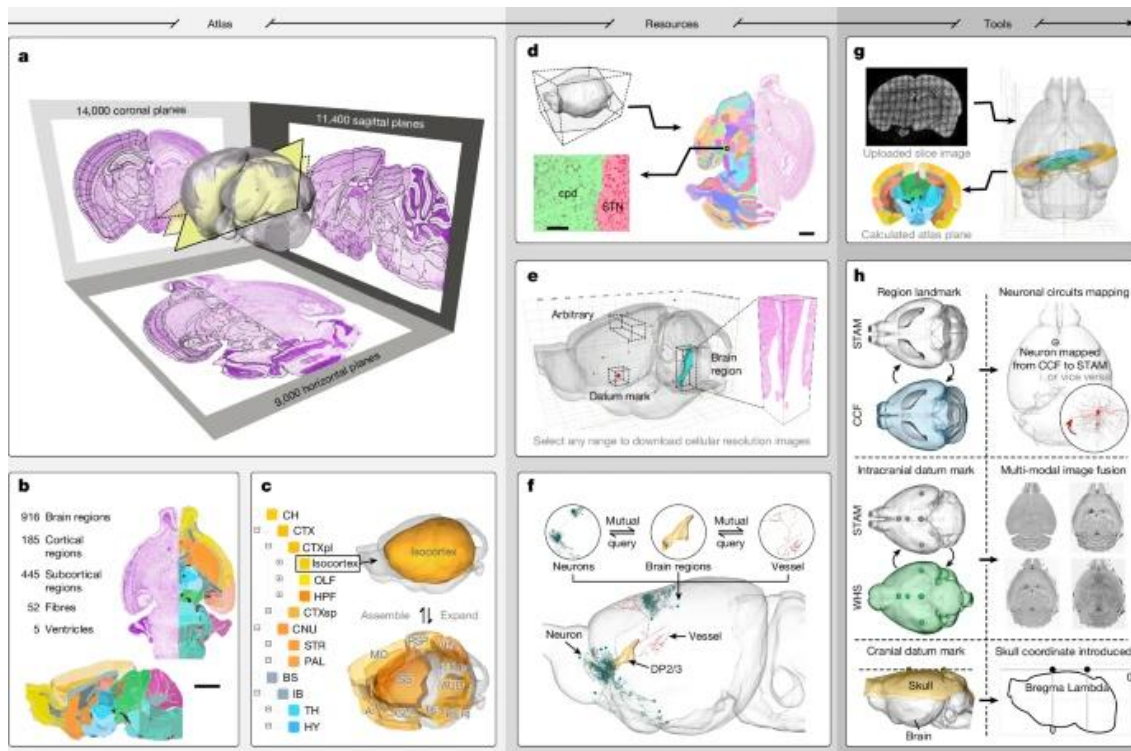
La inhibición hipocampal específica de objetivos regula el aprendizaje

La navegación orientada a objetivos en un nuevo entorno requiere la rápida identificación y el aprovechamiento de ubicaciones importantes. La identificación de nuevas ubicaciones objetivo depende de cálculos neuronales que representan rápidamente las ubicaciones y conectan la información de ubicación con resultados clave, como la alimentación. Sin embargo, los mecanismos que desencadenan estos cálculos en ubicaciones relevantes para el comportamiento aún no se comprenden bien. **Nuri Jeong, Xiao Zheng, Abigail L. Paulson, Stephanie M. Prince, Victor P. Nguyen, Sherina R. Thomas, Caroline E. Gilpin, Matthew C. Goodson y Annabelle C. Singer** demostraron que las interneuronas positivas a la parvalbúmina (PV) en el CA3 del hipocampo de ratones desempeñan un papel causal en la identificación y el aprovechamiento de nuevas ubicaciones de alimento, de modo que la disminución de la actividad inhibitoria en torno a los objetivos permite la reactivación para vincular las ubicaciones objetivo con los resultados de alimento. Las interneuronas PV en el CA3 reducen sustancialmente la activación al acercarse y en las ubicaciones objetivo, mientras que los ratones privados de alimento aprenden a encontrar alimento. Estas disminuciones inhibitorias anticipan las ubicaciones de recompensa a medida que los ratones aprenden y son más prominentes en los ensayos correctos. La escasa estimulación optogenética para prevenir las disminuciones relacionadas con el objetivo en la activación de las interneuronas PV afectó el aprendizaje de las ubicaciones objetivo. La interrupción de las disminuciones relacionadas con el objetivo en la actividad de las interneuronas PV afectó la reactivación de nuevas ubicaciones objetivo tras la recepción de alimento, un proceso que asocia ubicaciones previas con resultados de alimento, de modo que los ratones saben dónde buscar alimento posteriormente. Estos resultados revelan que las disminuciones selectivas y predictivas de la actividad inhibitoria en relación con el objetivo permiten el aprendizaje, las representaciones y las asociaciones de resultados de ubicaciones cruciales.

Jeong, N., Zheng, X., Paulson, A.L. et al. Goal-specific hippocampal inhibition gates learning. Nature 642, 1007–1015 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08868-5>

Atlas topográfico estereotáxico de cerebro de ratón

Los estudios multiómicos, representados por conectomas y transcriptomas espaciales, han entrado en la era de la resolución unicelular, lo que requiere un atlas cerebral de referencia con capacidad de localización espacial a nivel unicelular. Sin embargo, estos atlas no están disponibles. **Zhao Feng, Xiangning Li, Yue Luo, Xin Liu, Ben Long, Tao Jiang, Xueyan Jia, Xiaowei Chen, Jie Luo, Xiaokang Chai, Zhen Wang y colegas** presentaron un conjunto de datos completo de cerebro de ratón con citoarquitectura basada en Nissl y una resolución isotrópica de 1 μm , obtenida mediante tomografía de seccionamiento microóptico continuo. Mediante la integración de imágenes multimodales, construyeron un atlas de referencia tridimensional del cerebro de ratón, que proporciona las topografías tridimensionales de 916 estructuras y permite la generación de imágenes de cortes de ángulo arbitrario con una resolución de 1 μm . Desarrollaron una plataforma informática para visualizar y compartir las imágenes del atlas, ofreciendo servicios como el registro de cortes cerebrales, el mapeo de circuitos neuronales y la planificación inteligente de cirugía estereotáxica. Este atlas es interoperable con atlas estereotáxicos de uso generalizado, lo que permite la navegación entre atlas de los planos coronales correspondientes en dos dimensiones y el mapeo espacial entre espacios del atlas en tres dimensiones. Al facilitar el análisis y la visualización de datos para grandes proyectos de mapeo cerebral, este atlas promete ser una herramienta versátil de brainsmática para el estudio del cerebro completo a nivel de célula individual.



Feng, Z., Li, X., Luo, Y. et al. A mouse brain stereotaxic topographic atlas with isotropic 1- μ m resolution. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09211-8>

Dinámica neuronal intercerebral en sistemas de inteligencia artificial y biológica

La interacción social puede considerarse un ciclo de retroalimentación dinámico entre individuos que interactúan, a medida que actúan y reaccionan entre sí. Para comprender la base neuronal de estas interacciones, Xingjian Zhang, Nguyen Phi, Qin Li, Ryan Gorzek, Niklas Zwingenberger, Shan Huang, John L. Zhou, Lyle Kingsbury, Tara Raam, Ye Emily Wu, Don Wei, Jonathan C. Kao y Weizhe Hong investigaron la dinámica neuronal intercerebral en individuos tanto en ratones como en sistemas de inteligencia artificial. Al medir la actividad de neuronas molecularmente definidas en la corteza prefrontal dorsomedial de ratones que interactúan socialmente, observaron que el espacio neuronal multidimensional de cada individuo puede dividirse en dos subespacios distintos: un subespacio neuronal compartido que representa la dinámica neuronal compartida entre los animales y un subespacio neuronal único que representa la actividad única de cada animal. En comparación con las neuronas glutamatérgicas, las neuronas GABAérgicas (productoras de ácido γ -aminobutírico) de la corteza prefrontal dorsomedial contienen un subespacio neuronal compartido considerablemente mayor, que surge de las conductas propias y ajenas. Los autores extendieron este marco a agentes de inteligencia artificial y observaron que, a medida que surgían las interacciones sociales, también lo hacía la dinámica neuronal compartida entre los agentes que interactuaban. La alteración selectiva de los componentes neuronales que contribuyen a la dinámica neuronal compartida reduce sustancialmente las acciones sociales de los agentes. Estos hallazgos sugieren que la dinámica neuronal compartida representa una característica fundamental y generalizable de los sistemas neuronales interactuantes presentes tanto en agentes biológicos como artificiales, y resaltan la importancia funcional de la dinámica neuronal compartida en el impulso de las interacciones sociales.

Zhang, X., Phi, N., Li, Q. et al. Inter-brain neural dynamics in biological and artificial intelligence systems. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09196-4>

Un modelo fundamental para predecir y capturar la cognición humana

Establecer una teoría unificada de la cognición ha sido un objetivo importante en psicología. Un primer paso hacia dicha teoría es crear un modelo computacional capaz de predecir el comportamiento humano en una amplia gama de entornos. **Marcel Binz, Elif Akata, Matthias Bethge, Franziska Brändle, Fred Callaway, Julian Coda-Forno, Peter Dayan, Can Demircan, Maria K. Eckstein y colegas** presentaron Centaur, un modelo computacional capaz de predecir y simular el comportamiento humano en cualquier experimento expresable en lenguaje natural. Centaur se obtuvo mediante el ajuste fino de un modelo de lenguaje de vanguardia en un conjunto de datos a gran escala llamado Psych-101. Psych-101 tiene una escala sin precedentes, abarcando datos ensayo por ensayo de más de 60 000 participantes que realizaron más de 10 000 000 de elecciones en 160 experimentos. Centaur no solo captura el comportamiento de los participantes rezagados mejor que los modelos cognitivos existentes, sino que también se generaliza a historias de portada nunca antes vistas, modificaciones estructurales de tareas y dominios completamente nuevos. Además, las representaciones internas del modelo se alinean mejor con la actividad neuronal humana tras el ajuste fino. En conjunto, estos resultados demuestran que es posible descubrir modelos computacionales que capturen el comportamiento humano en una amplia gama de dominios. Estos modelos ofrecen un enorme potencial para guiar el desarrollo de teorías cognitivas.

Binz, M., Akata, E., Bethge, M. et al. A foundation model to predict and capture human cognition. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09215-4>

La edición cerebral, ahora más cercana a la realidad: las herramientas de modificación genética que combaten trastornos mortales

Resultados sorprendentes en ratones anuncian avances en la edición genética para enfermedades neurológicas. Los científicos están cada vez más cerca de poder aplicar la edición genómica a un nuevo y formidable objetivo: el cerebro humano.

En los últimos dos años, una serie de avances tecnológicos y resultados prometedores en ratones han sentado las bases para el tratamiento de trastornos cerebrales devastadores mediante técnicas derivadas de la edición genética CRISPR-Cas9. Los investigadores esperan que los ensayos en humanos estén a solo unos años de distancia.

"Los datos nunca han sido tan prometedores", afirma Monica Coenraads, fundadora y directora ejecutiva del *Rett Syndrome Research Trust* en Trumbull, Connecticut. "Esto es cada vez menos ciencia ficción y más cercano a la realidad".

Los investigadores ya han desarrollado terapias de edición genética para tratar enfermedades de la sangre, el hígado y los ojos. En mayo, investigadores informaron de un éxito asombroso con una terapia de edición genética a medida para tratar a un bebé llamado KJ con una enfermedad hepática mortal.

Pero el cerebro plantea desafíos especiales. Los componentes moleculares necesarios para tratar a KJ se insertaron en partículas grasas que se acumulan naturalmente en el hígado. Los investigadores buscan partículas similares que puedan dirigirse selectivamente al cerebro, que está rodeado por una barrera defensiva que impide la entrada de muchas sustancias.

Si bien la historia de KJ fue emocionante, también fue frustrante para quienes tienen familiares con enfermedades neurológicas, afirma Coenraads, cuya organización se centra en el síndrome de Rett, un trastorno poco común que afecta el desarrollo cerebral. "La pregunta que escucho de nuestras familias es: 'Lo hicieron tan rápido. ¿Por qué tardamos tanto?'" , explica.

Ese grupo de familias preocupadas crece a medida que médicos y familias recurren cada vez más a la secuenciación genómica para encontrar las causas de trastornos cerebrales que antes eran misteriosos, afirma Cathleen Lutz, genetista del Laboratorio Jackson en Bar Harbor, Maine. “La gente está empezando a descubrir que las convulsiones de sus hijos, por ejemplo, están relacionadas con mutaciones genéticas específicas”, afirma.

Estudios en ratones sugieren que la tecnología de edición genética, que puede reescribir pequeños fragmentos del genoma de una célula, está lista para corregir algunas de estas mutaciones. En julio, investigadores informaron que habían reparado mutaciones que, en humanos, causan una enfermedad llamada hemiplejía alternante de la infancia (AHC). Esta afección, que suele comenzar a causar síntomas antes de que el niño cumpla los 18 meses, causa convulsiones, dificultades de aprendizaje y episodios de parálisis parcial. “Es una enfermedad horrible”, afirma David Liu, biólogo químico del Instituto Broad del MIT y Harvard en Cambridge, Massachusetts. Liu y sus colegas implementaron una variante de edición genética de CRISPR, llamada edición primaria, en ratones con una mutación que causa AHC. La técnica corrigió la mutación en aproximadamente la mitad de la corteza cerebral, una región que controla el aprendizaje y la memoria. Los ratones también mostraron mejoras en diversas medidas: sus episodios similares a convulsiones se volvieron menos graves, la cognición y el control motor mejoraron, y su esperanza de vida se prolongó. «Los resultados en ratones fueron espectaculares», afirma Liu. «Nos quedamos atónitos».

El laboratorio de Liu también trabaja con ratones para corregir mutaciones que causan otros dos trastornos neurológicos: la enfermedad de Huntington y la ataxia de Friedreich en personas. En la Facultad de Medicina de la Universidad Jiao Tong de Shanghái (China), el neurocientífico Zilong Qiu y sus colegas han utilizado la edición de bases para corregir una mutación en el gen MEF2C4. En niños, esta mutación puede causar epilepsia, discapacidad intelectual y limitación de la capacidad verbal.

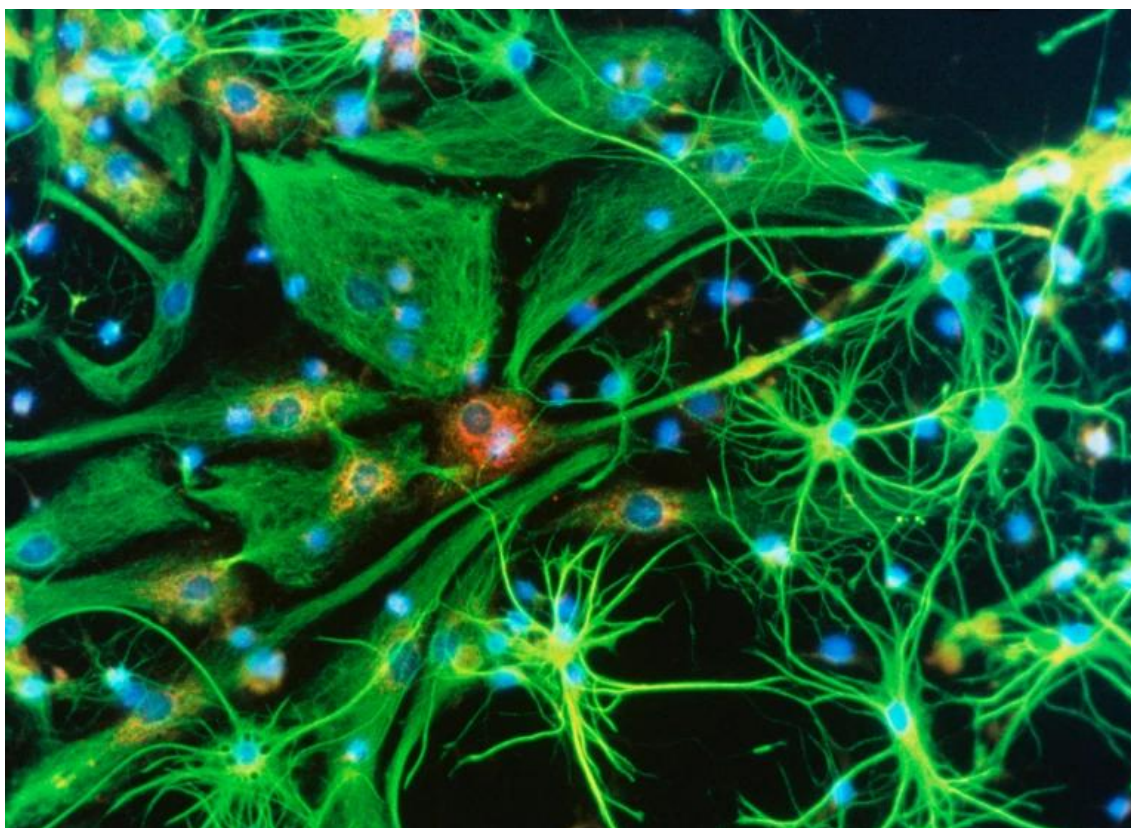
En ratones macho, las mismas mutaciones alteran el comportamiento de los roedores con sus compañeros. La corrección de la mutación Mef2c mediante edición de bases, una versión ultraprecisa de la edición genómica CRISPR que corrige letras individuales de ADN, restableció el comportamiento social normal y mejoró las conexiones entre las células nerviosas.

Qiu y Liu también trabajan de forma independiente en terapias de edición genética para tratar el síndrome de Rett, que suele estar causado por mutaciones en el gen MECP2. Un enfoque de edición genética es particularmente importante para esta afección, afirma Coenraads: simplemente añadir una copia normal adicional del gen MECP2 completo, como lo haría la terapia génica convencional, podría provocar que las células produzcan una cantidad excesiva de la proteína correspondiente. Los niveles altos de dicha proteína pueden ser tóxicos. Pero la edición genética simplemente corregiría la copia natural del gen y es menos probable que cause un exceso de producción de MECP2, afirma Qiu.

Hay un largo camino desde los resultados en ratones hasta los ensayos clínicos en humanos. Qiu espera que su equipo esté listo en unos cinco años para probar una terapia de edición de bases en personas con síndrome de Rett. Y el equipo de Liu espera que, en los próximos años, puedan abordar los experimentos restantes necesarios para iniciar estudios en personas con HAI.

Dado que las partículas grasas, como las utilizadas en el tratamiento de KJ, aún no son una opción, ambos equipos prevén que los ensayos clínicos utilizarían un virus llamado virus adenoasociado 9 (AAV9) para transportar componentes de edición genética al cerebro. Este virus puede infectar las células cerebrales y tiene cierta capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, el AAV9 conlleva riesgos, ya que altas dosis del virus pueden desencadenar respuestas inmunitarias mortales. Los investigadores se apresuran a desarrollar virus mejorados que puedan usarse en dosis más bajas. La organización de Coenraad financia iniciativas para desarrollar métodos libres de virus que puedan administrar moléculas a las células cerebrales.

En definitiva, la mayor barrera podría no ser tecnológica. En Estados Unidos, la industria biotecnológica se encuentra sumida en una prolongada crisis financiera. Algunos inversores se han alejado de las terapias génicas y los métodos de edición genética, que son costosos y difíciles de producir. "El dinero se está agotando", afirma Coenraads, quien intenta mantener el optimismo.



Heidi Ledford. *Nature* 644, 847-848 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02578-8>

Musunuru, K. et al. *Nuevo inglés. J. Med.* 392, 2235–2243 (2025).

Un implante cerebral que lee la mente y cuenta con protección por contraseña

Una interfaz cerebro-computadora decodifica casi en tiempo real el habla imaginaria de personas con dificultad para pronunciar palabras. Un implante cerebral puede decodificar el habla interna de una persona, pero el dispositivo solo funciona si el usuario piensa en una contraseña preestablecida. El dispositivo de lectura de mentes, o interfaz cerebro-computadora (ICC), descifró con precisión hasta el 74% de las frases imaginadas. El sistema comenzó a decodificar el habla interna de los usuarios (el diálogo silencioso en la mente) solo cuando pensaban en una palabra clave específica. Esto garantizó que el sistema no tradujera accidentalmente frases que los usuarios preferirían guardar para sí mismos.

El estudio, publicado en *Cell* el 14 de agosto, representa un "paso técnicamente impresionante y significativo" hacia el desarrollo de dispositivos ICC que decodifiquen con precisión el habla interna, afirma Sarah Wandelt, ingeniera neuronal del Instituto Feinstein para la Investigación Médica en Manhasset, Nueva York, quien no participó en el trabajo. El mecanismo de contraseña también ofrece una forma sencilla de proteger la privacidad de los usuarios, una característica crucial para el uso en el mundo real, añade Wandelt.

Los sistemas BCI traducen las señales cerebrales a texto o audio y se han convertido en herramientas prometedoras para restaurar el habla en personas con parálisis o control muscular limitado. La

mayoría de los dispositivos requieren que los usuarios intenten hablar en voz alta, lo que puede resultar agotador e incómodo. El año pasado, Wandelt y sus colegas desarrollaron la primera BCI para decodificar el habla interna, que se basaba en señales de la circunvolución supramarginal, una región cerebral que desempeña un papel fundamental en el habla y el lenguaje. Sin embargo, existe el riesgo de que estas BCI de habla interna puedan decodificar accidentalmente frases que los usuarios nunca tuvieron la intención de pronunciar, afirma Erin Kunz, ingeniera neuronal de la Universidad de Stanford en California. "Queríamos investigar esto a fondo", afirma Kunz, coautora del nuevo estudio.

Primero, **Kunz y sus colegas** analizaron las señales cerebrales recopiladas por microelectrodos colocados en la corteza motora (la región implicada en los movimientos voluntarios) de cuatro participantes. Los cuatro participantes tienen dificultad para hablar: uno debido a un derrame cerebral y tres a causa de una enfermedad de la neurona motora, una degeneración nerviosa que provoca la pérdida del control muscular. Los investigadores pidieron a los participantes que intentaran decir un conjunto de palabras o que imaginaran que las decían.

Las grabaciones de la actividad cerebral de los participantes mostraron que el habla intentada y la interna se originaban en la misma región cerebral y generaban señales neuronales similares, pero las asociadas con el habla interna eran más débiles.

A continuación, Kunz y sus colegas utilizaron estos datos para entrenar modelos de inteligencia artificial para que reconocieran fonemas, las unidades más pequeñas del habla, en las grabaciones neuronales. El equipo utilizó modelos de lenguaje para unir estos fonemas y formar palabras y oraciones en tiempo real, extraídas de un vocabulario de 125 000 palabras.

El dispositivo interpretó correctamente el 74% de las oraciones imaginadas por dos participantes a quienes se les pidió que pensaran frases específicas. Este nivel de precisión es similar al de la BCI anterior del equipo para intentos de habla, afirma Kunz.

En algunos casos, el dispositivo también decodificó números que los participantes imaginaron al contar en silencio rectángulos rosas mostrados en una pantalla, lo que sugiere que la BCI puede detectar el diálogo interno espontáneo.

Para abordar el riesgo de decodificar oraciones que los usuarios no tienen intención de decir en voz alta, los investigadores añadieron una contraseña a su sistema para que los participantes pudieran controlar cuándo comenzaba la decodificación. Cuando un participante imaginó la contraseña «Chitty-Chitty-Bang-Bang» (el nombre de una novela infantil en inglés), la BCI la reconoció con una precisión superior al 98%.

El estudio es emocionante porque desentraña las diferencias neuronales entre el habla interna y el habla intentada, afirma Silvia Marchesotti, neuroingeniera de la Universidad de Ginebra (Suiza). Añade que será importante explorar las señales del habla en regiones cerebrales distintas a la corteza motora.

Los investigadores planean hacer esto, además de mejorar la *velocidad* y la precisión del sistema. «Si observamos otras partes del cerebro, quizás podamos abordar más tipos de trastornos del habla», afirma Kunz.



Gemma Conroy. *Nature* 644, 852-853 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02589-5>

Kunz, E. M. et al. *Céll.* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.06.015> (2025).

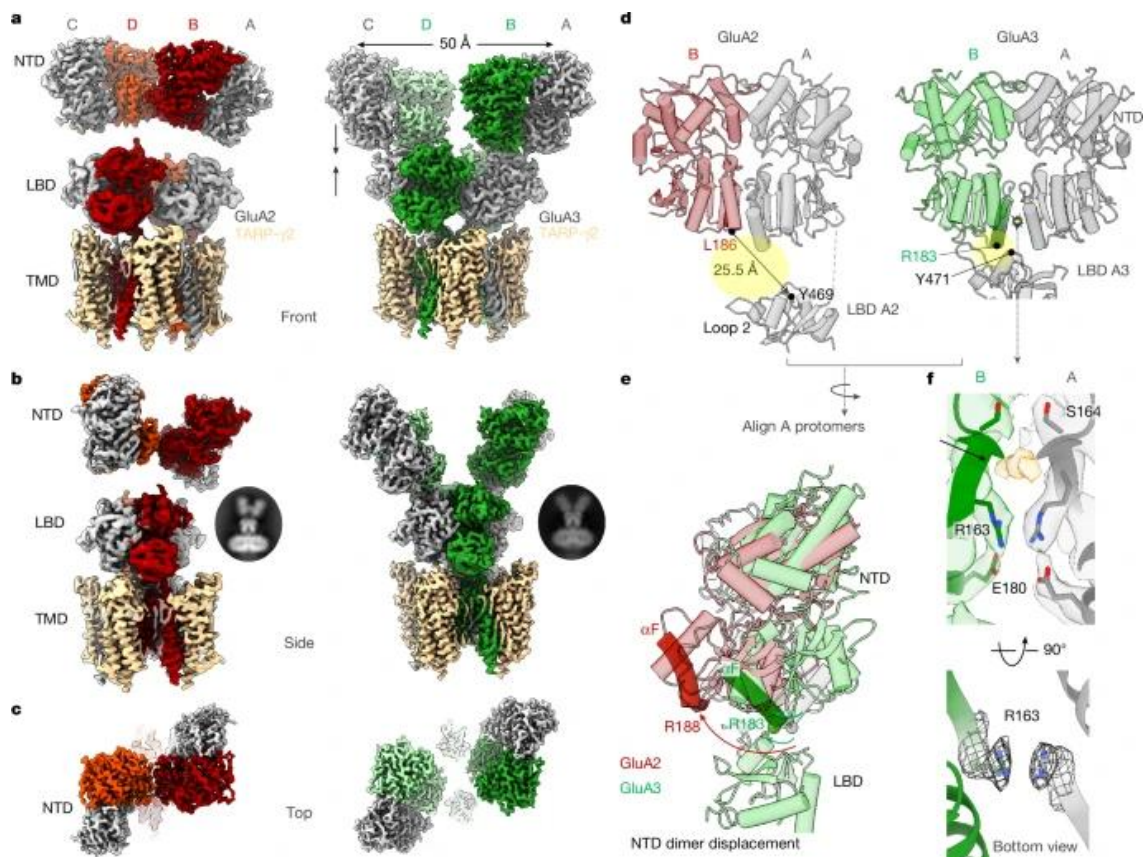
Remodelación de los botones axónicos corticoestriatales durante el aprendizaje motor

El aprendizaje de habilidades motoras induce plasticidad sináptica duradera en las espinas dendríticas y en las salidas de las neuronas corticales motoras al cuerpo estriado. Sin embargo, se sabe poco sobre la actividad axonal corticoestriatal y la plasticidad estructural durante el aprendizaje en el cerebro adulto. Mediante imágenes longitudinales *in vivo* de dos fotones, **Mengjun Sheng, Di Lu, Richard H. Roth, Fuu-Jiun Hwang, Kaiwen Sheng y Jun B. Ding** rastrearon miles de botones axónicos corticoestriatales en el cuerpo estriado dorsolateral de ratones despiertos. Descubrieron que el aprendizaje de una nueva habilidad motora regula dinámicamente estos botones. Las actividades de los botones axónicos corticoestriatales motores exhibieron selectividad para movimientos recompensados (MR) y movimientos no recompensados (UM). Notablemente, los botones en las mismas ramas axónicas mostraron diversas respuestas durante la conducta. El aprendizaje motor aumentó significativamente la proporción de botones RM y redujo la heterogeneidad de las actividades de los botones. Además, el aprendizaje motor indujo un profundo dinamismo estructural en los botones. Al combinar imágenes estructurales y funcionales, vimos que los botones axónicos recién formados eran más propensos a exhibir selectividad para RM y se estabilizaron durante el aprendizaje motor, mientras que los botones UM se eliminaron selectivamente. Estos hallazgos revelan una nueva forma de plasticidad en los axones corticoestriatales y muestran que el aprendizaje motor impulsa la reorganización dinámica de los botones para apoyar la adquisición y ejecución de habilidades motoras.

Sheng, M., Lu, D., Roth, R.H. et al. Remodelling of corticostriatal axonal boutons during motor learning. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09336-w>

Arquitectura, dinámica y biogénesis de los receptores de glutamato AMPA GluA3

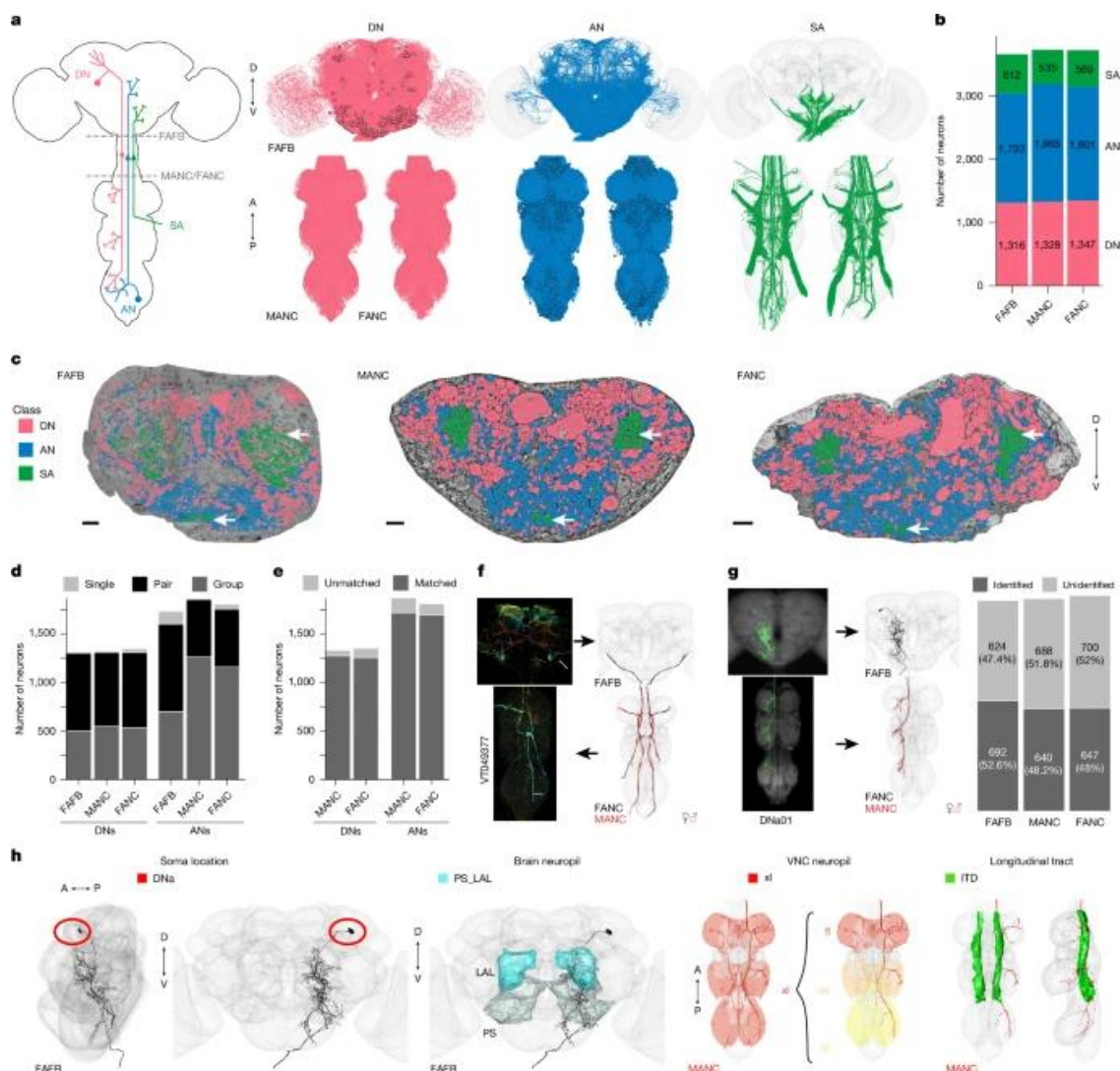
Los receptores de glutamato de tipo AMPA (AMPA) median la mayor parte de la neurotransmisión excitatoria en el cerebro. Ensamblados a partir de combinaciones de cuatro subunidades centrales, GluA1-4 y alrededor de 20 subunidades auxiliares, su diversidad molecular regula la transferencia y el almacenamiento de información de forma específica para cada circuito cerebral. GluA3, un subtipo fuertemente asociado con enfermedades, funciona como un AMPAR permeable al Ca^{2+} de rápida transmisión en las sinapsis sensoriales y como un receptor impermeable al Ca^{2+} en las sinapsis corticales. **Aditya Pokharna, Imogen Stockwell, Josip Ivica, Bishal Singh, Johannes Schwab, Carlos Vega-Gutiérrez, Beatriz Herguedas, Ondrej Cais, James M. Krieger e Ingo H. Greger** presentan las estructuras de criomicroscopía electrónica del homómero GluA3 permeable al Ca^{2+} , que diverge sustancialmente de otros AMPAR. Los niveles del dominio extracelular de GluA3 (dominio N-terminal [NTD] y dominio de unión al ligando [LBD]) están estrechamente acoplados a lo largo de los estados de activación, creando interfaces que impactan la señalización y contienen mutaciones asociadas a enfermedades humanas. En el centro de esta arquitectura se encuentra una interacción de apilamiento entre dos residuos de arginina (Arg163) en la interfaz del dímero de NTD, que atrapa una conformación única del dímero de NTD que permite contactos estrechos con el LBD. La ruptura de la pila Arg163 no solo altera la estructura y la dinámica de la región extracelular de GluA3, sino que también aumenta el tráfico del receptor y la expresión de heterómeros de GluA3 en la sinapsis. Un punto de control del tráfico de GluA3 específico de mamíferos determina la estabilidad conformacional del nivel LBD. Por lo tanto, las características de diseño específicas definen la comunicación y la biogénesis de GluA3, lo que ofrece un marco para examinar este receptor de glutamato asociado a enfermedades.



Pokharna, A., Stockwell, I., Ivica, J. et al. Architecture, dynamics and biogenesis of GluA3 AMPA glutamate receptors. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09325-z>

Conectómica comparativa de neuronas descendentes y ascendentes de *Drosophila*

En la mayoría de los sistemas nerviosos complejos existe una clara separación anatómica entre el cordón nervioso, que contiene la mayoría de las señales motoras finales necesarias para el comportamiento y el cerebro. En los insectos, el tejido conectivo del cuello es un cuello de botella físico e informativo que conecta el cerebro con el cordón nervioso ventral (un análogo de la médula espinal) y comprende diversas poblaciones de neuronas descendentes (ND), neuronas ascendentes (NA) y neuronas sensoriales ascendentes, cruciales para la señalización y el control sensoriomotor. Mediante la integración de tres conjuntos de datos de microscopía electrónica (ME) independientes, **Tomke Stürner, Paul Brooks, Laia Serratosa Capdevila, Billy J. Morris, Alexandre Javier, Siqi Fang, Marina Gkantia, Sebastian Cachero, Isabella R. Beckett, Elizabeth C. Marin y colegas** proporcionan una descripción conectómica completa de las NA y las ND del sistema nervioso femenino de *Drosophila* y las comparamos con las neuronas del cordón nervioso masculino. Las reconstrucciones neuronales corregidas se correlacionan entre hemisferios, conjuntos de datos y sexos. Fundamentalmente, también correlacionan el 51% de los tipos de células ND con datos de nivel de luz que definen líneas conductoras específicas, además de clasificar todas las poblaciones ascendentes. Los autores utilizaron estos resultados para revelar la lógica anatómica y de circuito de las neuronas conectivo-cuello. Observaron cadenas conectadas de neuronas DN y AN que se extienden por el cuello, lo que podría contribuir a las secuencias motoras. Ofrecen una descripción completa de las poblaciones de neuronas DN y AN con dimorfismo sexual, con análisis detallados de circuitos seleccionados para la conducta reproductiva, incluyendo el cortejo masculino (DNa12; también conocido como aSP22), la producción de canto (neuronas AN del hemilinaje 08B) y la extrusión del ovipositor femenino (DNp13). Este trabajo proporciona análisis de circuitos a nivel electromagnético que abarcan todo el sistema nervioso central de un animal adulto.



Stürner, T., Brooks, P., Serratos Capdevila, L. et al. Comparative connectomics of *Drosophila* descending and ascending neurons. *Nature* 643, 158–172 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08925-z>

Regulación de la plasticidad de las interneuronas PV mediante genes codificadores de neuropéptidos

La actividad neuronal debe regularse en una estrecha banda permisiva para el correcto funcionamiento de las redes neuronales. Los cambios en la conectividad sináptica y la actividad de la red —por ejemplo, durante el aprendizaje— podrían alterar este equilibrio, desencadenando mecanismos compensatorios para mantener la función de la red. En el neocórtex, las células piramidales excitatorias y las interneuronas inhibitoras presentan formas robustas de plasticidad estabilizadora. Sin embargo, aunque la plasticidad neuronal ha sido estudiada a fondo en células piramidales, poco se sabe sobre cómo las interneuronas se adaptan a cambios persistentes en su actividad. **Martijn Selten, Clémence Bernard, Diptendu Mukherjee, Fursham Hamid, Alicia Hanusz-Godoy, Fazal Oozeer, Christoph Zimmer y Oscar Marín** describen un proceso celular crítico a través del cual las interneuronas corticales que expresan parvalbúmina (PV⁺) se adaptan a cambios en sus niveles de actividad. Encontraron que los cambios en la actividad de interneuronas PV⁺ individuales impulsan ajustes compensatorios bidireccionales del número y la fuerza de las sinapsis inhibitoras recibidas por estas células, específicamente de otras interneuronas PV⁺. El perfil de alto rendimiento

del ARNm asociado al ribosoma reveló que el aumento de la actividad de una interneurona PV⁺ conduce a la regulación positiva de dos genes que codifican múltiples neuropéptidos secretados: Vgf y Scg2. Los experimentos funcionales demostraron que VGF es críticamente requerido para la escala dependiente de la actividad de las sinapsis inhibitorias PV⁺ en las interneuronas PV⁺. Estos hallazgos revelan un papel instructivo de los genes codificadores de neuropéptidos en la regulación de las conexiones sinápticas entre las interneuronas PV⁺ en el neocórtex del ratón adulto.

Selten, M., Bernard, C., Mukherjee, D. et al. Regulation of PV interneuron plasticity by neuropeptide-encoding genes. *Nature* 643, 173–181 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08933-z>

La comunicación entre microglía y neuronas a través de Hex-GM2-MGL2 mantiene la homeostasis cerebral

Como macrófagos residentes en los tejidos del parénquima del sistema nervioso central (SNC), la microglía desempeña diversas funciones esenciales durante la homeostasis y las perturbaciones. Interactúan principalmente con las neuronas mediante la ingestión sináptica y la rápida eliminación de células apoptóticas y sinapsis no funcionales. **Maximilian Frosch, Takashi Shimizu, Emile Wogram, Lukas Amann, Lars Gruber, Ayelén I. Groisman, Maximilian Fliegauf, Marius Schwabenland, Chintan Chhatbar, Sabrina Zechel y colegas**, mediante la combinación de lipidómica imparcial e imágenes lipídicas espaciales de alta resolución, análisis profundo del transcriptoma de células individuales y nuevos mutantes específicos de cada tipo celular, identifican un modo previamente desconocido de interacción de la microglía con las neuronas. Durante la homeostasis, la microglía transporta la enzima lisosomal β -hexosaminidasa (Hex) a las neuronas para la degradación del gangliósido GM2, esencial para el mantenimiento de la organización y la función de la membrana celular. La ausencia de Hexb, que codifica la subunidad β de Hex, tanto en ratones como en pacientes con enfermedad neurodegenerativa de Sandhoff, conduce a una acumulación masiva de derivados de GM2 de una manera espaciotemporal característica. En ratones, los gangliósidos neuronales GM2 se unen posteriormente al receptor de lectina de tipo galactosa (MGL)2 de macrófagos en la microglía a través de residuos de N-acetilgalactosamina (GalNAc), lo que provoca una neurodegeneración letal. La sustitución de la microglía por células similares a la microglía (MLC) periféricas es capaz de romper este ciclo degenerativo y restaurar por completo la homeostasis del SNC. Estos resultados revelan un nuevo modo de comunicación bidireccional entre la microglía y la neurona, centrado en el recambio de gangliósidos GM2, identifican una nueva microgliopatía y ofrecen nuevas vías terapéuticas para estas enfermedades.

Frosch, M., Shimizu, T., Wogram, E. et al. Microglia–neuron crosstalk via Hex–GM2–MGL2 maintains brain homeostasis. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09477-y>

China invierte en chips cerebrales que otorgan mayor control a personas con parálisis

Las interfaces cerebro-computadora que se están probando en China ofrecen algunas ventajas sobre Neuralink y otros dispositivos líderes en Estados Unidos. Un dispositivo para el cerebro profundo que permitió a un hombre sin extremidades jugar videojuegos es una de las interfaces cerebro-computadora (ICC) que se están probando en personas en China.

El sistema ICC, desarrollado por la empresa de tecnología médica StairMed en Shanghái, es similar a los implantes que Neuralink, propiedad de Elon Musk y con sede en Fremont, California, está probando en personas. El dispositivo de StairMed tiene menos sondas que el de Neuralink, pero es más pequeño y menos invasivo.

En comparación con Estados Unidos, China no tiene una larga trayectoria en este campo, y muchos de los dispositivos que se están probando allí son versiones simplificadas de los desarrollados por empresas estadounidenses. Pero “la investigación en BCI en China se está desarrollando muy rápidamente”, afirma Zhengwu Liu, ingeniero eléctrico de la Universidad de Hong Kong.

Investigadores chinos están impulsando este campo en varios frentes, como la mejora de los algoritmos utilizados para decodificar datos neuronales y los dispositivos de implantación, según Christian Herff, ingeniero neuronal de la Universidad de Maastricht (Países Bajos), quien coorganizó una reunión sobre BCI en Shanghái el año pasado.

El gobierno chino ha identificado los sistemas cerebro-computadora como un área prioritaria de innovación, y las agencias de financiación están invirtiendo fondos en este campo. “Muchos científicos jóvenes participan en esta nueva ola de BCI” en China y tienen vínculos con la industria, afirma Yuanning Li, neurocientífico computacional de la Universidad Tecnológica de Shanghái. El país también cuenta con la infraestructura médica y la población necesarias para probar y validar tecnologías, añade Li. “Los avances logrados aquí pueden beneficiar a pacientes e investigadores de todo el mundo”, añade.

Varios equipos han anunciado resultados iniciales de ensayos en fase inicial. Un dispositivo cerebro-computadora que se está probando en personas es un dispositivo inalámbrico mínimamente invasivo llamado NEO, que puede restaurar el movimiento de la mano en una persona con parálisis mediante un guante neumático. Se colocan ocho sondas en la duramadre, la membrana externa que rodea el cerebro. La primera persona que recibió el dispositivo, en octubre de 2023, logró fortalecer y acelerar su agarre, y ahora, tras vivir con él durante 20 meses, puede usarlo para comer y beber, afirma Hong Bo, ingeniero biomédico de la Universidad de Tsinghua en Pekín, quien codirige el ensayo. Hong afirma que, hasta el momento, 20 personas han recibido el implante NEO.

Dado que la tecnología recopila información sobre una gran población de células, la resolución de su señal no es tan alta como la de las sondas más profundas que registran la actividad de neuronas individuales, explica Zhengtuo Zhao, neuroingeniero del Instituto de Neurociencia de la Academia China de Ciencias en Shanghái. Esto hace que el enfoque sea más apropiado para controlar movimientos simples, añade. Pero Hong afirma que la desventaja en términos de rendimiento es que el dispositivo es mínimamente invasivo y puede funcionar durante mucho tiempo.

El equipo de NEO ha colaborado con Liu y su colega Jianshi Tang, ingeniero eléctrico de la Universidad de Tsinghua. En un artículo publicado en *Nature Electronics* el 2 de febrero, describieron el uso de chips neuromórficos eficientes, en lugar de los chips de silicio convencionales, para imitar la forma en que el cerebro decodifica las señales cerebrales. Esto les permitiría integrar el chip en la propia sonda y hacer que el dispositivo sea más pequeño, consuma menos energía y procese la información con mayor rapidez.

Otro equipo ha profundizado un poco más en el cerebro. En julio de 2024, neurocirujanos de Shanghái implantaron un dispositivo con 256 sondas sobre la corteza neuronal de una mujer con epilepsia. Tras dos semanas de práctica, pudo usar el dispositivo, diseñado por NeuroXess, empresa de BCI con sede en Shanghái, para usar aplicaciones de redes sociales y controlar una silla de ruedas.

En diciembre pasado, el equipo implantó quirúrgicamente sondas en una mujer con epilepsia que tenía un tumor en la parte del cerebro que procesa el lenguaje. La receptora usó el dispositivo para comunicarse en mandarín a una *velocidad* de 50 palabras por minuto con un retraso de 100 milisegundos; la primera vez que se utiliza una tecnología BCI para decodificar mandarín en tiempo real, afirma Tiger Tao, cofundador y científico jefe de NeuroXess. Una persona promedio puede hablar a una *velocidad* de 150 palabras por minuto, por lo que “aún hay mucho margen de mejora”, afirma.

En junio, un equipo estadounidense utilizó un sistema BCI para que un hombre pudiera hablar, e incluso cantar, en tiempo real, con un retraso de 10 milisegundos. El dispositivo capturó la entonación y el tono del hombre.

La sonda cerebral profunda desarrollada por StairMed es el primer ensayo clínico invasivo de BCI en China, afirma Zhao, fundador de la startup. El dispositivo consiste en implantar 64 sensores finos, de una centésima parte del grosor de un cabello humano, según StairMed. Estos penetran en la corteza neuronal y se conectan a un pequeño dispositivo que se puede cargar y transmitir información de forma inalámbrica. El primer participante masculino utilizó el sistema BCI para jugar al ajedrez y a un juego de carreras en una computadora.

La tecnología aún se encuentra en sus etapas iniciales, afirma Zhao, pero hasta ahora, el implante ha proporcionado a sus usuarios un buen control del dispositivo electrónico. A largo plazo, Zhao espera fusionar las tecnologías BCI con sistemas más inteligentes, de modo que las personas no solo las utilicen para controlar un cursor de computadora, sino también sillas de ruedas inteligentes y robots avanzados, un área en la que China podría tener ventaja sobre Estados Unidos gracias a sus numerosas empresas que trabajan en este campo, afirma.



Smriti Mallapaty. *Nature* 643, 613-614 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02098-5>.

Liu, D. et al. Preimpresión en medRxiv <https://doi.org/10.1101/2025.06.19.25329797> (2025).



eurospes
health



Comportamientos

El Cerebro Optimista

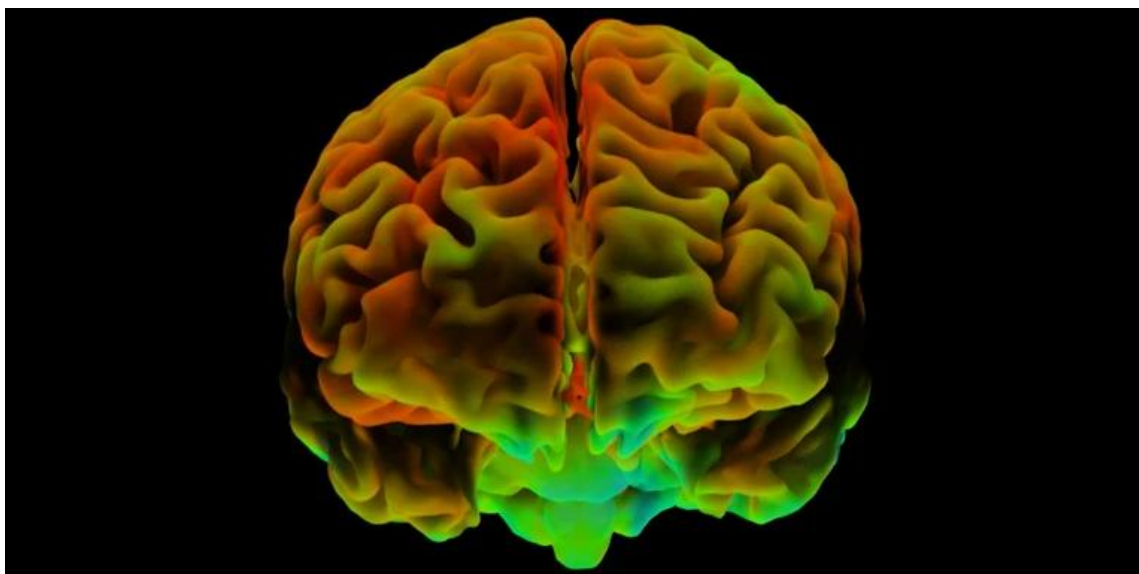
Un estudio de imágenes cerebrales ha descubierto que las personas optimistas comparten patrones de actividad cerebral y distinguen mejor entre eventos positivos y negativos que las pesimistas. Los resultados, publicados en *Proceedings of the National Academy of Sciences* el 21 de julio, podrían ofrecer pistas para los investigadores que estudian sentimientos complejos como la empatía y la soledad, así como la depresión y otros trastornos de salud mental asociados con pensamientos negativos.

"¿Qué pasaría si la frase común 'estar en la misma onda' no fuera solo una metáfora, sino una realidad neuronal?", pregunta Kuniaki Yanagisawa, coautor del estudio, psicólogo social y neurocientífico de la Universidad de Kobe en Japón. Investigaciones previas han demostrado que las personas con una mentalidad positiva muestran respuestas similares en la corteza prefrontal medial (CPFM), una parte del cerebro que participa en la reflexión sobre el futuro y el procesamiento de las emociones. También comparten rasgos de personalidad similares, lo que sugiere que una perspectiva positiva conlleva una forma compartida de interpretar las experiencias. **Yanagisawa y sus colegas** utilizaron imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf) para medir la actividad cerebral de 87 participantes mientras imaginaban eventos futuros categorizados como positivos, neutrales o negativos. Tras las imágenes por IRMf, los participantes completaron un cuestionario diseñado para medir su optimismo.

Al analizar los patrones de actividad cerebral en la CPFM, los investigadores descubrieron que las personas optimistas parecían tener procesos de pensamiento similares, mientras que las personas pesimistas presentaban patrones más variados e idiosincrásicos.

"Lo más sorprendente e impactante de esta investigación fue observar cómo una sensación cotidiana y muy abstracta —la sensación de que algunas personas piensan igual— se hacía literalmente visible en los patrones de actividad cerebral", afirma Yanagisawa. Los investigadores sugieren que las personas optimistas tienen patrones de actividad cerebral similares porque distinguen entre eventos positivos y negativos con mayor claridad que los pesimistas, y piensan en ellos de maneras muy diferentes. En particular, las personas optimistas tienen pensamientos muy vívidos sobre eventos positivos, pero conciben los eventos negativos de forma más abstracta, lo que crea distancia emocional.

Tali Sharot, neurocientífica del *University College* de Londres, cree que los hallazgos podrían tener implicaciones más amplias en la investigación sobre salud mental, ya que «el optimismo está inversamente correlacionado con una [mala] salud mental, específicamente con la depresión». «Usamos el término depresión para caracterizar muchos fenotipos diferentes», afirma, incluyendo pensamientos negativos que pueden interpretarse como pesimismo. La aparente similitud entre las personas «optimistas» podría deberse, en realidad, a que «la población promedio se parece más que las personas con problemas de salud mental», añade.



Katie Kavanagh. *Nature* 643, 1170 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02302-6>

Yanagisawa, K. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 122, e2511101122 (2025).

Cómo detectar la consciencia

El conocimiento del cerebro humano podría orientar la búsqueda científica de la consciencia en todas sus formas posibles. A finales de 2005, cinco meses después de un accidente de coche, una mujer de 23 años yacía inconsciente en una cama de hospital. Sufría una lesión cerebral grave y no mostraba signos de consciencia. Pero cuando los investigadores que escaneaban su cerebro le pidieron que imaginara jugar al tenis, ocurrió algo sorprendente: las áreas cerebrales vinculadas al movimiento se iluminaron en la imagen. El experimento, concebido por el neurocientífico **Adrian Owen y sus colegas**, sugirió que la mujer comprendió las instrucciones y decidió cooperar, a pesar de parecer inconsciente. Owen, ahora en la Universidad Western de Londres, Canadá, y sus colegas habían introducido una nueva forma de evaluar la consciencia. Mientras que algunas pruebas anteriores se basaban en la observación de la actividad cerebral general, esta estrategia se centraba en la actividad directamente relacionada con la orden verbal del investigador. Desde entonces, la estrategia se ha aplicado a cientos de personas que no responden, revelando que muchas mantienen una vida interior y son conscientes del mundo que las rodea, al menos en cierta medida. Un estudio de 2024 descubrió que una de cada cuatro personas que no respondían físicamente presentaba actividad cerebral que sugería que podían comprender y seguir órdenes para imaginar actividades específicas, como jugar al tenis o caminar por un espacio familiar. Las pruebas se basan en técnicas avanzadas de neuroimagen, por lo que se limitan principalmente a entornos de investigación debido a su alto coste y la experiencia necesaria. Sin embargo, desde 2018, las directrices médicas han comenzado a recomendar el uso de estas pruebas en la práctica clínica.

Desde la aparición de estos métodos, los científicos han estado desarrollando formas de explorar capas de consciencia aún más ocultas. Hay mucho en juego. Decenas de miles de personas en todo el mundo se encuentran actualmente en un estado de no respuesta persistente. Evaluar su nivel de consciencia puede orientar decisiones importantes sobre el tratamiento, como la necesidad de mantenerlas con soporte vital. Los estudios también sugieren que las personas hospitalizadas que no responden y presentan signos ocultos de consciencia tienen más probabilidades de recuperarse que aquellas sin dichos signos.

La necesidad de mejores pruebas de consciencia va más allá de los humanos. Detectar la consciencia en otras especies —donde podría adoptar formas muy diferentes— nos ayuda a comprender cómo estos organismos experimentan el mundo, con implicaciones para las políticas de bienestar animal. Los investigadores debaten activamente si la consciencia podría surgir algún día de los sistemas de inteligencia artificial (IA). El año pasado, un grupo de filósofos e informáticos publicó un informe instando a las empresas de IA a comenzar a probar sus sistemas en busca de evidencia de consciencia y a diseñar políticas sobre cómo tratarlos en caso de que esto ocurra. “Estos escenarios, que antes eran algo abstractos, se están volviendo más apremiantes y pragmáticos”, afirma Anil Seth, neurocientífico cognitivo de la Universidad de Sussex, cerca de Brighton, Reino Unido. En abril, Seth y otros investigadores se reunieron en Durham, Carolina del Norte, para una conferencia en la Universidad de Duke para debatir las pruebas de consciencia en humanos (incluyendo personas con daño cerebral, así como fetos y bebés), otros animales y sistemas de IA.

Aunque los científicos coinciden en que hay mucho margen de mejora, muchos consideran el desarrollo de pruebas de consciencia basadas en la resonancia magnética funcional (fMRI) y la electroencefalografía (EEG) como uno de los avances más significativos en este campo. “Hace 40 años era impensable que tuviéramos varias candidatas para métodos prácticos de evaluación de la consciencia” en personas que no responden, afirma el neurocientífico Christof Koch, investigador destacado del Instituto Allen de Ciencias del Cerebro en Seattle, Washington. “Es un gran avance”.

Los científicos discrepan sobre qué es realmente la consciencia, incluso en las personas. Pero muchos la describen como una vida interior o una experiencia subjetiva. Esto la hace inherentemente privada: una persona solo puede estar segura de su propia consciencia. Pueden inferir que otros también son conscientes basándose en su comportamiento, pero esto no siempre funciona en personas con lesiones cerebrales graves o trastornos neurológicos que les impiden expresarse.

Marcello Massimini, neurocientífico de la Universidad de Milán (Italia), compara las evaluaciones de consciencia en estos casos complejos con pelar una cebolla. La primera capa —las evaluaciones que se realizan rutinariamente en las clínicas— implica observar comportamientos externos. Por ejemplo, un profesional podría pedirle a la persona que se apriete la mano dos veces o llamarla por su nombre para ver si gira la cabeza hacia el sonido. La capacidad de seguir estas órdenes indica consciencia. Los profesionales también pueden monitorear a una persona que no responde a lo largo del tiempo para detectar si realiza movimientos voluntarios constantes, como parpadear deliberadamente o mirar en una dirección, que podrían servirle como medio de comunicación. Los investigadores utilizan pruebas similares en bebés, observando cómo se mueven sus ojos en respuesta a estímulos, por ejemplo.

En el caso de una persona que puede oír y comprender órdenes verbales, pero no responde a estas pruebas, la segunda capa implicaría observar qué sucede en su cerebro después de recibir dicha orden, como en el caso de la mujer del experimento de 2005. “Si se detectan activaciones cerebrales específicas para esa tarea activa, por ejemplo, la activación de la corteza premotora al jugar al tenis, esto es un indicador de la presencia de consciencia tan eficaz como apretarse la mano”, afirma Massimini. A estas personas se les identifica con disociación cognitiva motora, un tipo de consciencia encubierta.

Pero el listón para detectar la consciencia mediante estas pruebas es demasiado alto, ya que requieren varios minutos de concentración sostenida, afirma Nicholas Schiff, neurólogo de Weill Cornell Medicine en la ciudad de Nueva York y coautor del estudio de 2024 que sugirió que una cuarta parte de las personas que no responden podrían estar conscientes. Ese estudio también incluyó a un grupo separado de participantes que mostraron signos externos observables de consciencia. Entre ellos, solo el 38 % aprobó la prueba. “Incluso en los controles sanos, la divagación mental y la somnolencia son problemas importantes”, afirma Schiff.

Evaluar la consciencia en quienes no superan estas pruebas requeriría pelar la tercera capa de la cebolla, afirma Massimini. En estos casos, los profesionales clínicos no piden a la persona que participe activamente en ninguna conducta cognitiva. “Simplemente se presentan estímulos a los pacientes y luego se detectan activaciones en el cerebro”, afirma.

En un estudio de 2017, los investigadores reprodujeron un clip de 24 segundos del discurso inaugural de John F. Kennedy como presidente de Estados Unidos a personas con lesión cerebral traumática grave aguda. El equipo también les reprodujo el audio en reversa. Los dos clips tenían características acústicas similares, pero se esperaba que solo el primero desencadenara patrones de procesamiento lingüístico en el cerebro; el segundo sirvió como control. Mediante resonancia magnética funcional, el experimento ayudó a detectar la consciencia encubierta en cuatro de ocho personas que no habían mostrado otros signos de comprensión del lenguaje.

Existe una cuarta capa de consciencia, aún más esquiva, según Massimini, una que los científicos apenas están comenzando a explorar. Es posible que una persona inconsciente permanezca consciente incluso cuando su cerebro está completamente aislado del mundo exterior, incapaz de recibir o procesar imágenes, sonidos, olores, tacto o cualquier otra información sensorial. La experiencia podría ser similar a soñar, por ejemplo, o a acostarse en una habitación completamente oscura y silenciosa, incapaz de moverse o sentir el cuerpo. Aunque privada de sensaciones externas, la mente seguiría activa, generando pensamientos y experiencias internas. En ese caso, los científicos necesitan extraer indicios de consciencia únicamente de las propiedades intrínsecas del cerebro.

Massimini y sus colegas están aplicando un procedimiento llamado estimulación magnética transcraneal, que utiliza electroimanes colocados en la cabeza, como una posible técnica para evaluar la consciencia. Tras aplicar esta estimulación al cerebro, miden su respuesta mediante electroencefalograma (EEG). En personas sanas, observan respuestas complejas, que reflejan un rico diálogo entre las regiones cerebrales. Esta complejidad se cuantifica mediante una nueva métrica denominada índice de complejidad perturbacional, que resultó ser mayor en individuos despiertos y sanos que durante el sueño o en personas bajo anestesia. Diversos experimentos han demostrado que esta métrica puede ayudar a revelar la presencia de consciencia incluso en personas que no responden. Otros investigadores han propuesto una versión de esta prueba para investigar cuándo emerge la consciencia en los fetos.

Massimini y Koch, entre otros, son cofundadores de Intrinsic Powers, una empresa con sede en Madison, Wisconsin, cuyo objetivo es desarrollar herramientas que utilicen este enfoque para detectar la consciencia en personas que no responden.

Evaluar la consciencia se vuelve más difícil a medida que los investigadores se alejan de la mente humana. Un problema es que los animales no humanos no pueden comunicar sus experiencias subjetivas. Otro es que la consciencia en otras especies podría adoptar formas distintas que serían irreconocibles para los humanos.

Algunas pruebas diseñadas para evaluar la consciencia en humanos pueden probarse en otras especies. Los investigadores han aplicado el índice de complejidad perturbacional en ratas y han encontrado patrones similares a los observados en humanos, por ejemplo. Sin embargo, las pruebas más habituales se basan en experimentos que buscan comportamientos que sugieran sintiencia: la capacidad de experimentar inmediatamente emociones y sensaciones, incluido el dolor. La sintiencia, que algunos investigadores consideran fundamental para la consciencia, no requiere la capacidad de reflexionar sobre esas emociones.

En un experimento, los pulpos evitaron sistemáticamente una cámara que encontraron tras recibir un estímulo doloroso, a pesar de haberla preferido previamente. Cuando a estos animales se les administró posteriormente un anestésico para aliviar el dolor, optaron por permanecer en la cámara donde se les colocó después de recibir el fármaco. Este comportamiento sugiere que estos animales no solo sienten dolor inmediato, sino también el sufrimiento continuo asociado a él, y que recuerdan y actúan para evitar esa experiencia.

Hallazgos como estos ya están dando forma a las políticas de bienestar animal, afirma el filósofo Jonathan Birch, director del Centro Jeremy Collier para la **Sintiencia Animal** de la *London School of Economics and Political Science* (Reino Unido). Una revisión independiente de la evidencia de sintiencia en animales como pulpos, cangrejos y langostas, dirigida por Birch, contribuyó a que estas especies recibieran mayor protección junto con todos los vertebrados en 2022, bajo la Ley de Bienestar Animal (**Sentiencia**) del Reino Unido.

El año pasado, decenas de científicos firmaron una declaración que afirmaba que existe un "sólido respaldo científico" a la consciencia en otros mamíferos y aves, y "al menos una posibilidad realista" de consciencia en todos los vertebrados, incluyendo reptiles y peces, así como en muchos invertebrados, como moluscos e insectos.

Los científicos ahora piden que se reflexione seriamente sobre si algunos materiales biológicos, como los organoides cerebrales, podrían adquirir consciencia, así como sobre cómo podría ser la consciencia artificial. "Si llega el día en que estos sistemas adquieran consciencia, creo que nos conviene saberlo", afirma Liad Mudrik, neurocientífico de la Universidad de Tel Aviv en Israel.

Algunos sistemas de IA, como los grandes modelos de lenguaje (LLM), pueden responder con prontitud si se les pregunta si son conscientes. Sin embargo, las cadenas de texto de máquina no pueden considerarse evidencia de consciencia, afirman los investigadores, ya que los LLM se entrenan con algoritmos diseñados para imitar las respuestas humanas. «No creemos que el comportamiento verbal, ni siquiera la resolución de problemas, sea una buena evidencia de consciencia en los sistemas de IA, aunque consideramos que [estas características] sí lo son en los sistemas biológicos», afirma Tim Bayne, filósofo de la Universidad de Monash en Melbourne, Australia.

Algunos investigadores argumentan que la IA en su forma actual nunca podría desarrollar una vida interior. Esa es la postura de una teoría de la consciencia llamada teoría de la información integrada, afirma Koch. Sin embargo, según esta teoría, tecnologías futuras como las computadoras cuánticas podrían algún día permitir algún tipo de experiencia, añade.

No existen pruebas establecidas para la consciencia de las máquinas, solo propuestas preliminares. Basándose en teorías sobre las bases biológicas de la consciencia, un grupo elaboró una lista de criterios que, de cumplirse, sugerirían que un sistema de IA probablemente sea consciente. Según esta

perspectiva, si un sistema de IA imita hasta cierto punto los cálculos que dan lugar a la consciencia en el cerebro humano —y, por lo tanto, replica cómo este procesa la información—, esto sería un indicio de que el sistema podría ser consciente. Una limitación clave es que los investigadores aún desconocen qué teorías, si las hay, describen correctamente cómo surge la consciencia en los humanos.

En otra propuesta, los investigadores entrenarían un sistema de IA con datos que no incluyen información sobre la consciencia ni contenido relacionado con la existencia de una vida interior. Una prueba de consciencia formularía preguntas relacionadas con las emociones y la experiencia subjetiva, como "¿Cómo es ser tú ahora mismo?", y evaluaría las respuestas. Sin embargo, algunos investigadores se muestran escépticos respecto a la posibilidad de excluir eficazmente todos los datos de entrenamiento relacionados con la consciencia de un sistema de IA o, en general, confiar en sus respuestas.

Por ahora, la mayoría de las pruebas de consciencia están diseñadas para un sistema específico, ya sea un humano, un animal o una IA. Pero si los sistemas conscientes comparten una naturaleza subyacente común, como argumentan algunos investigadores, podría ser posible descubrir estas características compartidas. Esto significa que podría existir una estrategia universal para detectar la consciencia.

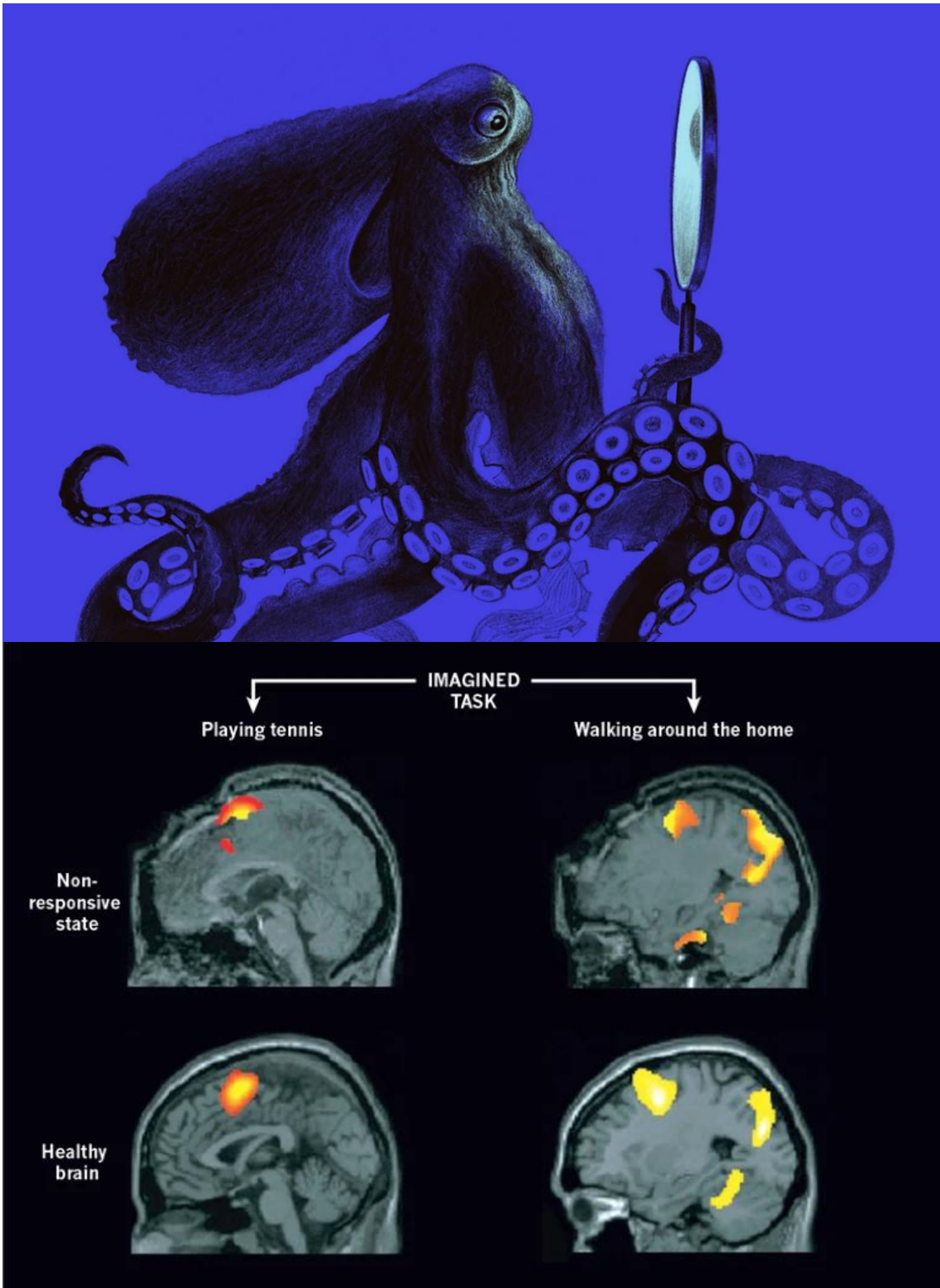
Un enfoque para este objetivo fue introducido en 2020 por Bayne y su coautor Nicholas Shea, filósofo de la Universidad de Londres, Reino Unido, y desarrollado con otros filósofos y neurocientíficos en un artículo publicado el año pasado. Se basa en la correlación de diferentes medidas entre sí, centrándose primero en humanos y progresando a sistemas no humanos.

El proceso comienza aplicando varias pruebas existentes a adultos sanos: personas en quienes los científicos pueden confiar que están conscientes. Las pruebas que tienen éxito en ese grupo inicial reciben una alta puntuación de confianza. A continuación, los investigadores utilizan esas pruebas validadas en un grupo ligeramente diferente, como personas bajo anestesia. Los investigadores comparan el rendimiento de las pruebas y revisan sus puntuaciones de confianza en consecuencia, obteniendo las pruebas en las que los resultados coinciden con puntuaciones de confianza más altas. Estos pasos se repiten en grupos cada vez más divergentes, como en otros grupos de personas y, eventualmente, en sistemas no humanos. "Es un proceso iterativo", afirma Mudrik.

Algunos científicos se muestran escépticos ante la existencia de una prueba general. "Sin una teoría general de la consciencia ampliamente aceptada, no creo que pueda existir una prueba generalizada", afirma Koch. "Y esa teoría, en última instancia, solo puede validarse en humanos, porque no hay duda de que tú y yo somos conscientes". Bayne afirma que, dado que no existe una forma definitiva de evaluar la consciencia en diferentes grupos, la estrategia que él y Shea propusieron aborda el problema mediante evidencia convergente.

Mudrik trabaja actualmente para traducir el concepto en una técnica que pueda implementarse en la práctica. El primer paso es identificar las diferentes pruebas que se han aplicado a humanos con trastornos de la consciencia y comparar los resultados de su rendimiento. Sin embargo, resulta costoso llevar a cabo un esfuerzo coordinado que involucre a varios laboratorios que realicen pruebas en diferentes poblaciones, ya que muchas de las pruebas se basan en costosas técnicas de imagen, afirma. Extender la estrategia a grupos no humanos, incluidos aquellos sin lenguaje ni cerebro, sería aún más complejo.

Un desafío es determinar cómo organizar las poblaciones para determinar el orden en que se deben aplicar las pruebas. No está claro si los científicos pueden confiar en su intuición al respecto. Por ejemplo, aún no pueden decir si los sistemas de IA deberían considerarse más cercanos a los humanos conscientes que un periquito, por ejemplo, o una abeja. "Aún queda trabajo por hacer para concretar estas sugerencias más conceptuales en un programa de investigación concreto", afirma Mudrik.



Mariana Lenharo. *Nature* 643, 1172-1174 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02349-5>

La subjetividad y las medidas encubiertas de la consciencia

La consciencia es privada. Si bien los seres conscientes acceden directamente a sus propias experiencias conscientes, la consciencia de otros debe inferirse a través de informes manifiestos: comportamientos observables —como expresiones faciales, vocalizaciones y gestos corporales manifiestos— que sugieren el nivel, el estado y el contenido de la consciencia. Sin embargo, los informes manifiestos son limitados porque pueden ser erróneos (por ejemplo, como resultado de un engaño deliberado o estar sujetos a errores de recuerdo), estar ausentes (por ejemplo, durante el sueño y la parálisis) o entrar en conflicto con los objetivos de la investigación (por ejemplo, en paradigmas sin informes y estudios en estado de reposo). Estas limitaciones fomentan la búsqueda de medidas encubiertas de la consciencia: señales fisiológicas que revelan la consciencia sin depender de la conducta manifiesta. **Sharif I. Kronemer, Peter A. Bandettini y Javier Gonzalez-Castillo** revisan las nuevas medidas encubiertas de la consciencia en humanos, incluyendo señales oculares, cutáneas, respiratorias y cardíacas. También abordan el reto de distinguir las señales fisiológicas vinculadas al procesamiento neuronal consciente del inconsciente. Finalmente, consideran las implicaciones éticas de vulnerar la privacidad innata de la consciencia.

Kronemer, S.I., Bandettini, P.A. & Gonzalez-Castillo, J. Sleuthing subjectivity: a review of covert measures of consciousness. Nat. Rev. Neurosci. 26, 476–496 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41583-025-00934-1>

El circuito hipotalámico que modula las conductas de alimentación y crianza

En todas las especies de mamíferos, las madres primerizas experimentan cambios conductuales para nutrir a sus crías y satisfacer las necesidades calóricas de la producción de leche. Aunque muchos circuitos neuronales que subyacen a las conductas de alimentación y crianza están bien caracterizados, no está claro cómo estos diferentes circuitos interactúan y se adaptan durante la lactancia. **Ivan C. Alcantara, Chia Li, Claire Gao, Shakira Rodriguez González, Laura E. Mickelsen, Brian N. Papas, Abigail I. Goldschmidt, Isabel M. Cohen, Christopher M. Mazzone y colegas** realizaron el perfil transcriptómico del núcleo arqueado (ARC) y el área preóptica medial (MPOA) del hipotálamo del ratón en respuesta a la lactancia y el hambre. Además, demostraron que el aumento del apetito en ratones lactantes estaba acompañado por una mayor actividad de las neuronas del péptido relacionado con agutí (AgRP) promotoras del hambre en el ARC (neuronas ARCAgRP). Para evaluar la fuerza del hambre frente a los impulsos maternos, diseñaron un ensayo de conflicto en el que los ratones hembra eligieron entre una fuente de alimento o crías y material de anidación. Aunque las madres lactantes privadas de alimento priorizaron la crianza sobre la alimentación, el hambre redujo la duración e interrumpió las secuencias de las conductas parentales tanto en hembras lactantes como vírgenes. Descubrieron que las neuronas ARCAgRP inhiben las neuronas del receptor de bombesina subtipo 3 (BRS3) en el MPOA (neuronas MPOABRS3), que se vuelven más activas después del parto y regulan la crianza y la saciedad. La activación de este circuito ARCAgRP a MPOABRS3 modificó las conductas, pasando de la crianza a la búsqueda de alimento. Por lo tanto, las redes hipotalámicas se modulan por los estados fisiológicos y funcionan de forma antagonista durante la priorización de conductas motivadas competitivas.

Alcantara, I.C., Li, C., Gao, C. et al. A hypothalamic circuit that modulates feeding and parenting behaviours. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09268-5>

Las neuronas pericerúleas heterogéneas sintonizan la excitación y las conductas exploratorias

Como fuente principal de noradrenalina en el cerebro, el *locus coeruleus* (LC) regula las respuestas de excitación, evitación y estrés. Sin embargo, aún no se ha resuelto cómo las entradas neuromoduladoras locales controlan la función de las LC. **Andrew T. Luskin, Li Li, Xiaonan Fu, Madison M. Martin, Kelsey Barcomb, Kasey S. Girven, Taylor Blackburn, Bailey A. Wells, Sarah T. Thai, Esther M. Li, Akshay N. Rana, Rhiana C. Simon y colegas** identificaron una población de neuronas GABAérgicas (productoras de ácido γ -aminobutírico) transcripcional, espacial y funcionalmente diversas en el campo dendrítico de las LC, que reciben entradas distantes y modulan los modos de activación de las LC para controlar los niveles de activación global, así como el procesamiento y las conductas relacionadas con la activación. Definieron la anatomía peri-LC mediante el rastreo viral y combinaron la secuenciación de ARN de células individuales con la transcriptómica espacial para definir molecularmente tanto los tipos de células peri-LC como las productoras de noradrenalina de las LC. Identificaron varios tipos de células neuronales que subyacen a la diversidad funcional peri-LC utilizando una serie de enfoques de circuitos neuronales complementarios en ratones en comportamiento. Estos hallazgos indican que las neuronas LC y peri-LC son poblaciones neuronales heterogéneas transcripcional, funcional y anatómicamente que modulan los estados de activación y evitación. Definir la diversidad molecular, celular y funcional del LC y peri-LC proporciona una hoja de ruta para comprender la base neurobiológica de la excitación, la motivación y los trastornos neuropsiquiátricos.

Luskin, A.T., Li, L., Fu, X. et al. Heterogeneous pericoerulear neurons tune arousal and exploratory behaviours. Nature 643, 437–447 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08952-w>

La señalización de dopamina D1-D2 en el hipocampo regula la aproximación y la evitación

El hipocampo, así como los circuitos de dopamina, coordinan la toma de decisiones en situaciones que generan ansiedad. Sin embargo, se sabe poco sobre cómo la dopamina modula las representaciones hipocámpales de estímulos emocionalmente relevantes para orientar la resolución adecuada de conflictos de aproximación versus evitación. **Arthur Godino, Marine Salery, Angelica M. Minier-Toribio, Vishwendra Patel, John F. Fullard, Veronika Kondev, Eric M. Parise, Freddyson J. Martinez-Rivera, Carole Morel, Panos Roussos, Robert D. Blitzer y Eric J. Nestler** estudiaron neuronas dopaminoceptivas en el hipocampo ventral de ratones macho (vHipp), que se distinguen molecularmente por la expresión de receptores de dopamina D1 o D2. Demostraron que estas neuronas son transcripcionalmente distintas y se organizan topográficamente en los subcampos y tipos celulares del vHipp. En el subículo ventral, donde se encuentran enriquecidas, tanto las neuronas D1 como las D2 se reclutan durante la exploración ansiogénica, aunque con perfiles distintos relacionados con la investigación y la selección conductual. A su vez, median respuestas opuestas de aproximación-evitación y se modulan diferencialmente por la transmisión dopaminérgica en esa región. En conjunto, estos resultados sugieren que la dinámica dopaminérgica del vHipp regula las conductas exploratorias en condiciones de incertidumbre contextual, lo que implica a la dopaminocepción en el complejo proceso computacional del vHipp para regular los estados emocionales.

Godino, A., Salery, M., Minier-Toribio, A.M. et al. Dopamine D1–D2 signalling in hippocampus arbitrates approach and avoidance. Nature 643, 448–457 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08957-5>

El cuerpo estriado facilita el aprendizaje rápido, pero no la recuperación de la memoria

Los animales aprenden a realizar acciones motoras en contextos sensoriales específicos para alcanzar objetivos. El cuerpo estriado se ha implicado en la producción de asociaciones sensoriomotoras, pero su contribución a la formación y recuperación de la memoria no está clara. **Kimberly Reinhold, Marci Iadarola, Shi Tang, Annabel Chang, Whitney Kuwamoto, Madeline A. Albanese, Senmiao Sun, Richard Hakim, Joshua Zimmer, Wengang Wang y Bernardo L. Sabatini** enseñaron a ratones a asociar una señal, consistente en la activación optogenética de las neuronas que proyectan el cuerpo estriado en la corteza visual, con la disponibilidad de una bolita de comida que podía recuperarse al alcanzarla con las extremidades anteriores. Como era necesario para dirigir el aprendizaje, la actividad neuronal estriatal codificó tanto el contexto sensorial como el resultado del alcance. Con el entrenamiento, la tasa de alcance con la señal aumentó, pero una breve inhibición optogenética de la actividad estriatal detuvo el aprendizaje e impidió las mejoras en el rendimiento ensayo a ensayo. Sin embargo, la misma manipulación no afectó las mejoras en el rendimiento ya consolidadas en la memoria a corto plazo (menos de una hora) o a largo plazo (días). Por lo tanto, la actividad estriatal es necesaria para las mejoras en el rendimiento ensayo a ensayo, lo que genera plasticidad en otras áreas cerebrales que median la evocación de la memoria.

Reinhold, K., Iadarola, M., Tang, S. et al. Striatum supports fast learning but not memory recall. Nature 643, 458–467 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08969-1>

El arenque desova hacia los polos tras la pérdida de memoria colectiva inducida por la pesca

El arrastre es un proceso en los bancos de peces migratorios mediante el cual las rutas hacia hábitats adecuados se transfieren de los reproductores recurrentes a los reclutas a lo largo de generaciones mediante el aprendizaje social. Por lo tanto, la pesca selectiva dirigida a peces mayores puede provocar la pérdida de memoria colectiva y la alteración de la cultura migratoria. La mayor población mundial de arenque (*Clupea harengus*) ha migrado tradicionalmente hasta 1300 km hacia el sur desde sus zonas de invernada en aguas del norte de Noruega para desovar en la costa oeste. Se propone que esta estrategia conservadora es un equilibrio entre los altos costes de natación enérgica y la mejora de la supervivencia larvaria en condiciones de crecimiento mejoradas. Un análisis de datos exhaustivos procedentes de pesquerías, estudios científicos y experimentos de marcado demuestran un desplazamiento abrupto de aproximadamente 800 km hacia el polo en la zona de desove principal. La nueva migración se estableció mediante el reclutamiento de una gran cohorte cuando la abundancia de peces mayores era críticamente baja debido a la pesca selectiva por edad. Es probable que no se alcanzara el umbral de memoria necesario para la transferencia cultural, situación que se vio agravada por la reducción del solapamiento espaciotemporal entre los peces mayores y los reclutas, impulsada por las restricciones migratorias y el cambio climático. Finalmente, una minoría de supervivientes de generaciones anteriores adoptó la cultura migratoria de los reclutas, en lugar de lo contrario. Esto podría tener profundas consecuencias para la producción y la ecología costera, lo que dificultaría la gestión de los bancos de peces migratorios, según sugieren **Aril Slotte, Are Salthaug, Sindre Vatnehol, Espen Johnsen, Erik Askov Mousing, Åge Høines, Cecilie Thorsen Broms, Sigurvin Bjarnason, Eydna í Homrum, Øystein Skagseth y Erling Kåre Stenevik**.

Slotte, A., Salthaug, A., Vatnehol, S. et al. Herring spawned poleward following fishery-induced collective memory loss. Nature 642, 965–972 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08983-3>

Descubrimiento de estrategias cognitivas con pequeñas redes neuronales recurrentes

Comprender cómo los animales y los humanos aprenden de la experiencia para tomar decisiones adaptativas es un objetivo fundamental de la neurociencia y la psicología. Los marcos de modelado normativo, como la inferencia bayesiana y el aprendizaje por refuerzo, proporcionan información valiosa sobre los principios que rigen el comportamiento adaptativo. Sin embargo, la simplicidad de estos marcos a menudo limita su capacidad para capturar el comportamiento biológico realista, lo que da lugar a ciclos de ajustes manuales propensos a la subjetividad del investigador. **Li Ji-An, Marcus K. Benna y Marcelo G. Mattar** presentan un novedoso enfoque de modelado que aprovecha las redes neuronales recurrentes para descubrir los algoritmos cognitivos que rigen la toma de decisiones biológicas. Demostraron que las redes neuronales con tan solo una a cuatro unidades a menudo superan a los modelos cognitivos clásicos y se igualan a las redes neuronales más grandes en la predicción de las elecciones de animales y humanos individuales, en seis tareas de aprendizaje de recompensa bien estudiadas. Fundamentalmente, podemos interpretar las redes entrenadas mediante conceptos de sistemas dinámicos, lo que permite una comparación unificada de modelos cognitivos y revela mecanismos detallados que subyacen al comportamiento de elección. Este enfoque también estima la dimensionalidad del comportamiento y ofrece información sobre los algoritmos aprendidos por agentes de inteligencia artificial con aprendizaje por metarrefuerzo. El estudio presenta un enfoque sistemático para descubrir estrategias cognitivas interpretables en la toma de decisiones, ofreciendo información sobre los mecanismos neuronales y una base para el estudio de la cognición sana y disfuncional.

Ji-An, L., Benna, M.K. & Mattar, M.G. Discovering cognitive strategies with tiny recurrent neural networks. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09142-4>

Cómo los cambios de comportamiento pueden salvar vidas en caso de desastres

Permitir que las personas asuman una mayor responsabilidad personal por su seguridad puede reducir los riesgos que representan los terremotos y las inundaciones.

El 30 de julio, uno de los terremotos más grandes jamás registrados azotó el este de Rusia, activando alertas de tsunami en Japón y el Pacífico. Es un oportuno recordatorio de que Japón se enfrenta a este tipo de amenazas sísmicas a diario. Japón cuenta con uno de los mejores sistemas de preparación para terremotos y tsunamis del mundo, que incluye tecnologías avanzadas para la protección de edificios contra terremotos y un sistema de alerta temprana. Sin embargo, como director del Instituto Internacional de Investigación de Ciencias de Desastres de la Universidad de Tohoku, **Shinichi Kuriyama** ve margen de mejora.

Incluso en Japón, la gente no siempre sigue todas las medidas necesarias para protegerse. Estas incluyen reforzar los edificios contra terremotos, implementar medidas para evitar que los muebles se caigan, instalar interruptores eléctricos sensibles a los terremotos y evacuar rápidamente. Quemaduras, aplastamientos y ahogamientos fueron las principales causas de muerte en los tres últimos grandes terremotos de Japón, en 1923, 1995 y 2011.

Sin embargo, solo el 90% del parque de viviendas de Japón es sismorresistente —por debajo del objetivo gubernamental de casi el 100% para 2025—, con grandes disparidades entre municipios. Menos del 40% de la población ha adoptado medidas para evitar que los muebles se caigan, como fijar estanterías pesadas a las paredes, y solo el 5% ha instalado interruptores automáticos sismorresistentes. En la prefectura de Kochi, una región especialmente propensa a terremotos (la zona de subducción de la fosa de Nankai se encuentra justo al lado de su costa), solo el 68% de la población afirma que evacuaría inmediatamente después de que cesara el temblor.

Muchas medidas de reducción del riesgo de desastres buscan cambiar el comportamiento de la población mediante la sensibilización sobre los riesgos. Es necesario aumentar la eficacia de estas acciones, lo que podría lograrse siguiendo el enfoque adoptado por los profesionales de la salud

pública para comunicar los riesgos. Gracias a mi formación en ciencias médicas, he visto el éxito de estos enfoques en la salud pública.

Por ejemplo, gracias a décadas de campañas, las personas saben que deben dejar de fumar y reducir el consumo de sal para mantenerse sanas. Desde 1986, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha defendido el concepto de "promoción de la salud" para animar a todos los miembros de la sociedad a tomar las riendas de su salud y tomar medidas para mejorarla.

Se necesita un enfoque similar para reducir el número de muertes y lesiones causadas por desastres naturales. A estos métodos se los denomina "bosai", ciencia de la comunicación, término japonés para la prevención de desastres.

Es necesario establecer objetivos, establecer indicadores y definir claramente las medidas para alcanzarlos. Es necesario que las personas confronten sus miedos a los desastres naturales y que se les muestren las medidas que pueden tomar para mitigar sus efectos. Los asesores en reducción de riesgos pueden mostrar imágenes realistas y testimonios de daños causados por terremotos y tsunamis, dirigir a las personas a servicios para hacer edificios sismorresistentes y explicar cómo realizar simulacros de evacuación. Se pueden otorgar certificados de regalo o puntos por participar en simulacros. La preparación ante desastres debe convertirse en una norma social. Para implementar estas medidas, es necesario establecer plataformas que permitan la colaboración entre los responsables de la gestión de desastres y los profesionales de la salud. El éxito de estos esfuerzos se puede evaluar mediante indicadores como las tasas de refuerzo sísmico y de participación en simulacros de evacuación, así como la reducción del número de muertes causadas por desastres.

Para implementar un sistema de este tipo a nivel mundial, será necesaria una mayor colaboración entre la Oficina de las Naciones Unidas para la Reducción del Riesgo de Desastres (UNDRR) y la OMS. La UNDRR es el organismo líder en la promoción del Marco de Sendai para la Reducción del Riesgo de Desastres 2015-2030.

Tres pasos impulsarían un enfoque global de salud pública para los riesgos de desastres. En primer lugar, el personal de reducción del riesgo de desastres y los profesionales de la salud deberían reunirse periódicamente para intercambiar información. Con gusto ayudaría a crear la red necesaria. En segundo lugar, los gobiernos deberían actualizar las leyes para promover la conexión entre las medidas de prevención de desastres y la salud pública. Por ejemplo, en Japón, no existe una base legal para que el personal sanitario realice tareas antes de que ocurra un desastre; sin embargo, son expertos que protegen la salud de las personas en sus comunidades y suelen participar activamente en las respuestas posteriores a los desastres. El personal de enfermería de salud pública podría, por ejemplo, asesorar a los residentes sobre cómo asegurar los muebles y evacuar rápidamente como parte de sus actividades de salud preventiva, al igual que animan a las personas a dejar de fumar o a bajar de peso. En tercer lugar, las estrategias y aplicaciones en medios de comunicación y redes sociales deben diseñarse para fomentar un ambiente en el que la prevención de desastres y la atención sanitaria se consideren tan importantes como la protección de vidas.

Parte de este trabajo ya ha comenzado. En la ciudad de Kumamoto, Japón, el personal sanitario municipal ya colabora con las autoridades de prevención de desastres para ofrecer vídeos sobre reducción de riesgos a padres y mujeres embarazadas.

Quizás se argumente que la reducción del riesgo de desastres y la atención sanitaria son campos diferentes. Es necesario considerar las características de cada uno y adaptar los métodos en consecuencia. Sin embargo, en ambos campos existe consenso en que es necesario un cambio en el comportamiento individual para mantener la seguridad de las personas y que ambos comparten el objetivo común de proteger la vida.

La aplicación de métodos de salud pública a la reducción del riesgo de desastres es esencial para salvar miles de vidas.

Shinichi Kuriyama. Nature 644, 581 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02613-8>



euroespes
health

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

¿Contribuye la deficiencia de litio a la enfermedad de Alzheimer?

Se ha descubierto que el litio en el cerebro protege contra el deterioro cognitivo. Restaurar el litio perdido podría ser una nueva perspectiva para abordar la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer, que representa entre el 60 y el 80% de los casos de demencia, priva a las personas de memoria, cognición e independencia. Un período de una década de deterioro cognitivo leve precede a la aparición de la demencia, que afecta a aproximadamente el 10% de las personas mayores de 65 años. Aunque la enfermedad no tiene cura, las autoridades reguladoras han aprobado dos terapias con anticuerpos que buscan eliminar los depósitos extracelulares característicos de proteína amiloide del cerebro para frenar el deterioro. Sin embargo, los beneficios de estos tratamientos son modestos y tienen graves efectos secundarios que dañan el cerebro, incluyendo el empeoramiento de la atrofia. Por lo tanto, se necesitan urgentemente enfoques terapéuticos alternativos. En un artículo publicado en *Nature*, **Aron et al.** presentan la deficiencia de litio en el cerebro como un posible factor contribuyente a la enfermedad de Alzheimer y una posible diana terapéutica no convencional. Numerosos informes han indicado que los niveles de iones metálicos están desregulados en las regiones de la corteza cerebral afectadas por la enfermedad de Alzheimer. A raíz de esto, Aron y sus colegas compararon los niveles de 27 metales en el cerebro de personas mayores con función cognitiva intacta con los de personas con Alzheimer o deterioro cognitivo leve. Si bien la cantidad de zinc, un metal abundante en el cerebro sano, aumentó y la de cobre disminuyó en las personas con Alzheimer, en concordancia con observaciones previas, el litio fue el único metal con niveles significativamente reducidos en el cerebro (en comparación con los niveles séricos) tanto en la enfermedad de Alzheimer como en el deterioro cognitivo leve.

Utilizando una técnica que permite realizar espectrometría de masas en regiones seleccionadas de tejido intacto, los investigadores descubrieron que, en el cerebro de personas con Alzheimer, el litio se encontraba enriquecido en los depósitos de amiloide en comparación con las regiones microscópicas que los rodeaban. En estas regiones, los niveles de litio fueron inferiores a los de las regiones coincidentes en el tejido control sano sin amiloide. Se observó un resultado similar en modelos de ratón genéticamente modificados con enfermedad de Alzheimer (ratones con EA) que sobreexpresan amiloide. Este hallazgo confirmó que el amiloide absorbe litio del tejido circundante y lo secuestra.

Cuando ratones con Alzheimer recibieron una dieta deficiente en litio, mostraron una acumulación exagerada de amiloide y de proteína tau fosforilada (otro marcador de la enfermedad de Alzheimer), así como un deterioro de la función cognitiva. Curiosamente, los perfiles de expresión génica de los ratones con Alzheimer con deficiencia de litio coincidieron ampliamente con los de las personas con Alzheimer. Los genes implicados en el mantenimiento de la arquitectura cerebral y la señalización eléctrica se redujeron, y la microglía (células que actúan como defensa inmunitaria local del cerebro) se volvió proinflamatoria, con una capacidad reducida para eliminar amiloide. Aunque los mecanismos por los que una deficiencia de litio innata impulsa estos efectos siguen sin estar claros, los autores examinaron si el suministro de litio externo podría proteger contra la enfermedad de Alzheimer.

En los siglos XIX y principios del XX, el litio se promocionaba por sus diversos beneficios para la salud y el estado de ánimo. Era un componente abundante del refresco 7-Up hasta que la FDA impuso su eliminación en la década de 1950. Hoy en día, el litio es conocido como el tratamiento de elección para el trastorno bipolar, que afecta a aproximadamente el 0.5% de la población mundial (véase [go.Nature.com/4itq2](https://go.nature.com/4itq2)). El primer ensayo clínico exitoso con litio fue publicado por el psiquiatra John Cade, y para 1970, la FDA había aprobado el uso de carbonato de litio como estabilizador del estado de ánimo. El mecanismo de acción del carbonato de litio aún no está comprobado; se cree que implica la inhibición de la enzima glucógeno sintasa quinasa 3 β 7, pero el compuesto tiene numerosos efectos neuroquímicos, como el aumento de los niveles de hierro en las regiones subcorticales del cerebro.

La observación de Aron y sus colegas sobre el secuestro de β -litio por los depósitos de amiloide y los déficits cognitivos asociados los impulsó a buscar sales de litio con una capacidad reducida para unirse al amiloide. Dicho compuesto podría reponer el litio citoplasmático funcional deficiente en la enfermedad de Alzheimer. Los depósitos de amiloide consisten principalmente en fragmentos peptídicos solidificados llamados amiloide- β ($A\beta$), y debido a que los péptidos $A\beta$ agregados tienen carga negativa, pueden atraer abundantes cationes, como el zinc y el hierro. Los autores concluyeron que las sales de litio con baja propensión a la formación de iones podrían tener menos probabilidades de ser secuestradas por el amiloide.

Tras confirmar que $A\beta$ atrapa cationes de litio (Li^+) hasta la saturación a concentraciones fisiológicas (rango micromolar bajo), los autores analizaron la conductividad de 16 sales de litio. Descubrieron que el orotato de litio mostró la conductancia más baja. Esta sal se unía a $A\beta$ con menor afinidad que el carbonato de litio, por lo que podría evadir mejor el secuestro.

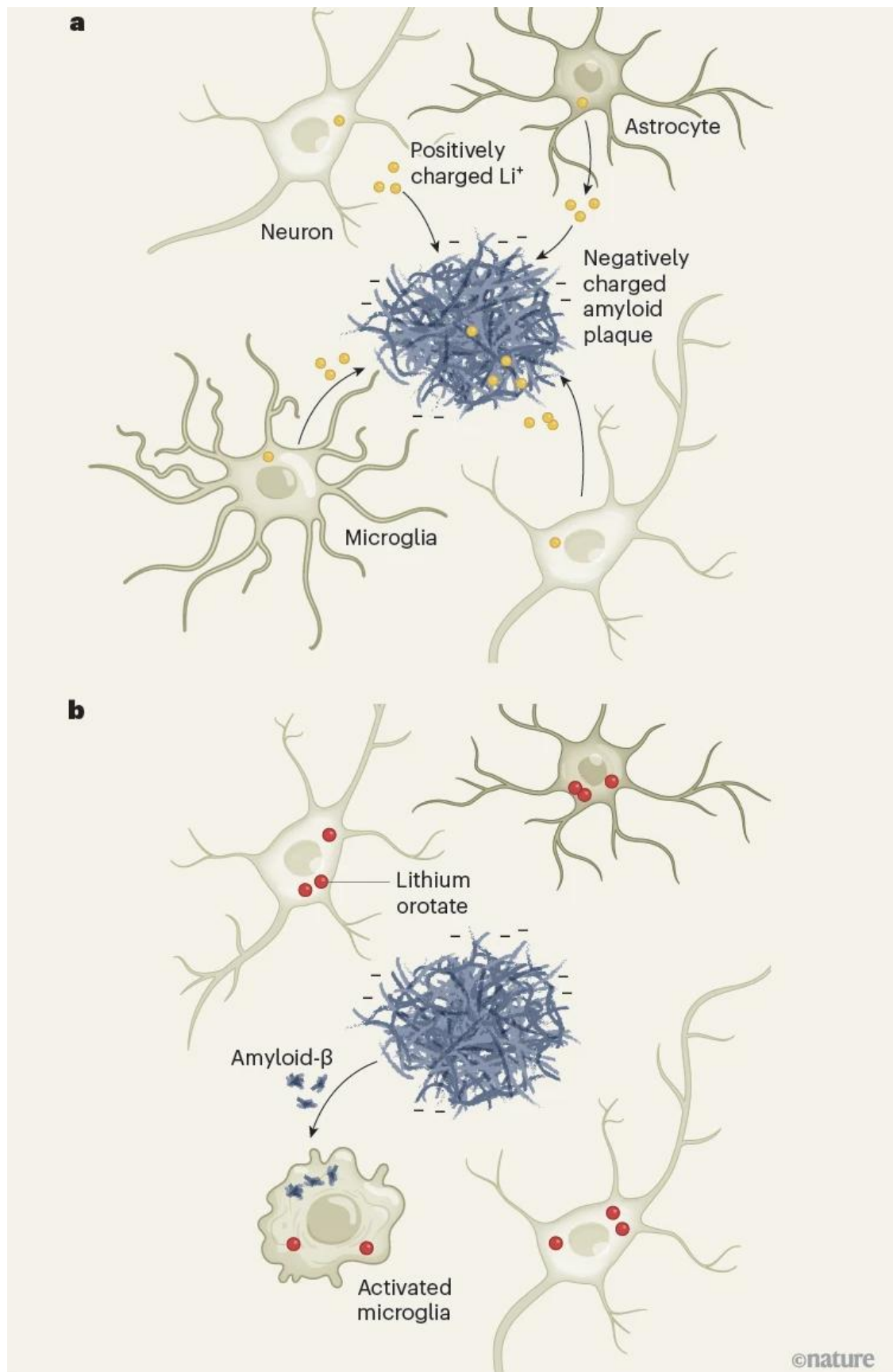
Cuando Aron y sus colegas administraron sales de litio a ratones con Alzheimer, descubrieron que el orotato de litio era más eficaz que el carbonato de litio para prevenir la acumulación de $A\beta$ y tau fosforilada, los déficits cognitivos y la expresión de marcadores proinflamatorios. También restauró la capacidad de la microglía aislada y envejecida para digerir $A\beta$. El envejecimiento normal se asocia con la pérdida de la arquitectura neuronal, lo que se refleja en un deterioro del aprendizaje y la memoria. Sorprendentemente, el orotato de litio previno estos efectos en ratones de tipo silvestre. El carbonato de litio suele tener efectos tóxicos en los riñones y la tiroides, pero estos no se detectaron en los ratones tratados con orotato de litio.

El litio está presente de forma natural en concentraciones bajas, micromolares, en la sangre y el cerebro. Históricamente, sus efectos farmacológicos se han considerado una rareza para un ion metálico sin una función fisiológica evidente. Aron y sus colegas presentan evidencia convincente de que el litio, de hecho, tiene una función fisiológica y de que el envejecimiento normal podría afectar la regulación de los niveles de litio en el cerebro. El trabajo abre un mundo de posibles funciones para el litio en concentraciones micromolares; por ejemplo, el Li^+ podría ser un ion señalizador similar al cobre (Cu^+), del cual se informó hace unos años que desempeñaba una función señalizadora en concentraciones traza.

Desde un punto de vista farmacológico, los hallazgos introducen la idea de que la formulación del litio desempeña un papel crucial en la determinación de su diana terapéutica. El carbonato de litio ha sido la base del tratamiento del trastorno bipolar durante décadas. El orotato y otras formulaciones se han considerado y están a la espera de evaluación para trastornos neuropsiquiátricos. Además de las implicaciones para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, los datos invitan a reevaluar las variantes de sales de litio como tratamientos para adultos mayores con trastorno bipolar. Una acumulación anormal de amiloide es común con la edad y precede a la demencia en más de 15 años. El secuestro de litio por amiloide podría explicar la dificultad de lograr efectos estabilizadores del estado de ánimo en personas mayores con trastorno bipolar y sugiere que el orotato podría ser un mejor tratamiento para estas personas.

En conjunto, los hallazgos de Aron y sus colegas representan una nueva dirección para explorar las causas subyacentes de la enfermedad de Alzheimer y apuntan a un paradigma terapéutico sin explotar. Si bien se necesita más investigación para comprender el mecanismo de acción del litio citoplasmático, la investigación actual podría impulsar futuros ensayos clínicos de orotato de litio en personas con enfermedad de Alzheimer y personas mayores con trastorno bipolar.

Actualmente, el carbonato de litio y el cloruro de litio son las principales sales de litio utilizadas en estudios preclínicos de la enfermedad de Alzheimer, pero estas formas han arrojado resultados ambiguos en los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos que evalúan la forma orotato aclararán si el litio es realmente un tratamiento modificador de la enfermedad de Alzheimer, aunque aún no se ha demostrado su eficacia. Las dosis terapéuticas de orotato utilizadas en este estudio podrían equivaler a dosis clínicas de litio más bajas que las que se utilizan actualmente para la forma carbonato. Esto probablemente mejorará su perfil de seguridad en comparación con el del carbonato, que tiene un margen de seguridad notoriamente estrecho en el que proporciona beneficios terapéuticos sin causar efectos perjudiciales.

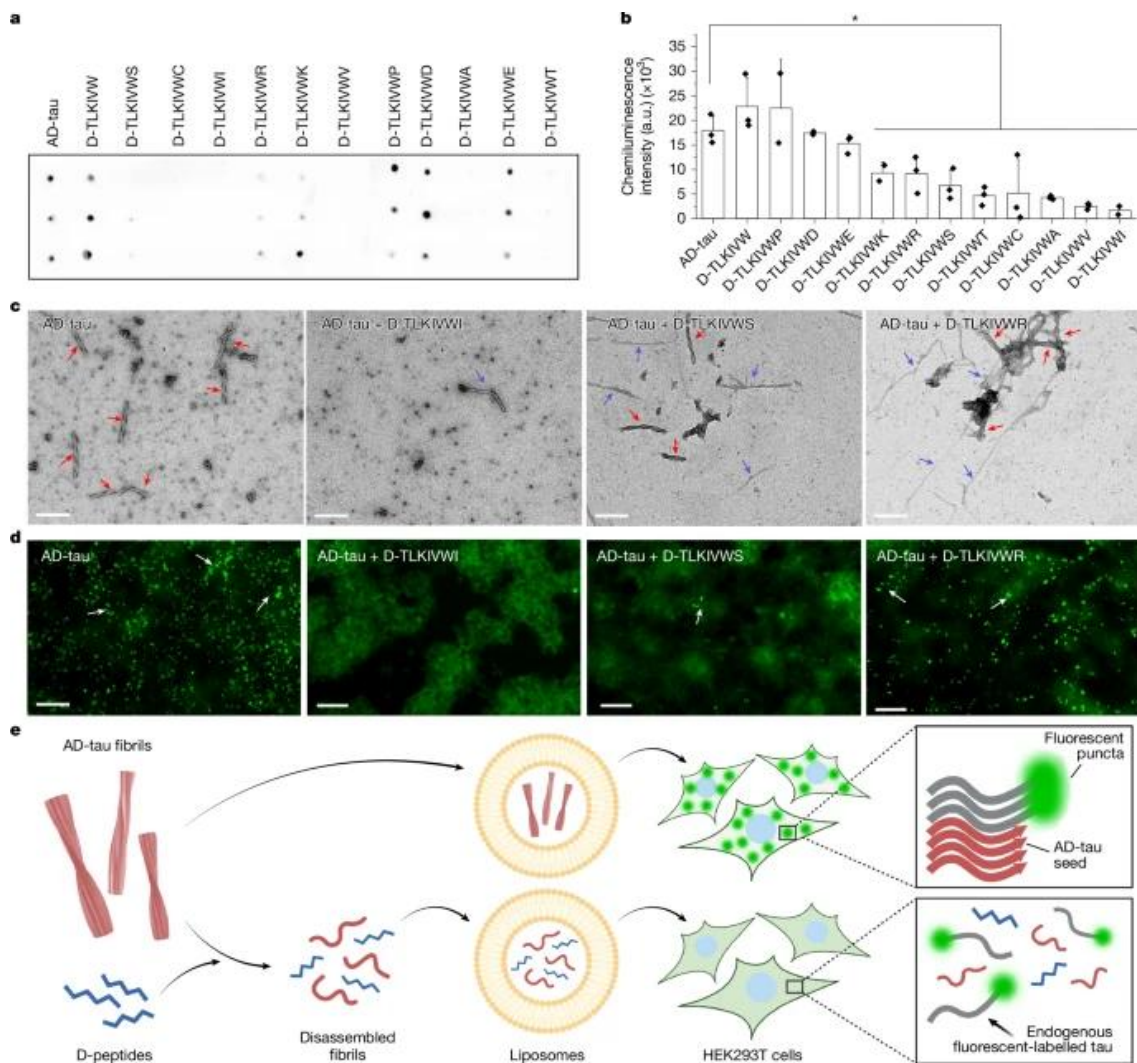


Ashley I. Bush. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02255-w>

Aron, L., Ngian, Z.K., Qiu, C. et al. Lithium deficiency and the onset of Alzheimer's disease. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09335-x>

Cómo los péptidos cortos desensamblan las fibrillas de la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer

Reducir los agregados fibrosos de la proteína tau es una posible estrategia para detener la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA). El péptido d-enantiomérico (péptido D) D-TLKIVWC desmonta fibrillas de tau ultraestables extraídas de los cerebros de autopsias de individuos con EA (en adelante, estas fibrillas de tau se denominarán AD-tau) en segmentos benignos, sin otra fuente de energía que la agitación térmica ambiental. Para considerar el desmontaje mediado por el péptido D como una posible ruta terapéutica para la EA, es esencial comprender el mecanismo y la fuente de energía de la acción de desmontaje. **Ke Hou, Peng Ge, Michael R. Sawaya, Liisa Lutter, Joshua L. Dolinsky, Yuan Yang, Yi Xiao Jiang, David R. Boyer, Xinyi Cheng, Justin Pi, Jeffrey Zhang, Jiahui Lu, Romany Abskharon, Shixin Yang, Zhiheng Yu, Juli Feigon y David S. Eisenberg** mostraron que el ensamblaje de los péptidos D en fibrillas similares a amiloide ('amiloide simulado') es esencial para el desmontaje de AD-tau. Estas fibrillas de amiloide simulado tienen una torsión a la derecha, pero están restringidas a adoptar una torsión a la izquierda cuando se moldean en complejo con AD-tau. La liberación de tensión que acompaña a la conversión de amiloide simulado relajado, de torsión izquierda a torsión derecha, produce un torque suficiente para romper los enlaces de hidrógeno locales entre las moléculas de tau, lo que conduce a la fragmentación de la tau AD. Este mecanismo de liberación de tensión parece operar en otros ejemplos de desensamblaje de fibrillas de amiloide y podría contribuir al desarrollo de terapias innovadoras para las enfermedades amiloides.



Hou, K., Ge, P., Sawaya, M.R. et al. How short peptides disassemble tau fibrils in Alzheimer's disease. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09244-z>

Mitocondriopatía funcional en el Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo e incurable que afecta principalmente a personas mayores de 65 años. Provoca demencia con pérdida de memoria y deterioro de las habilidades de pensamiento y lenguaje. La EA se caracteriza por una patología específica resultante de la acumulación en el cerebro de placas extracelulares de amiloide- β y ovillos intracelulares de tau fosforilada. La importancia de la disfunción mitocondrial en la patogénesis de la EA, si bien antes no se reconocía lo suficiente, ahora se reconoce cada vez más. Las mitocondrias son un orgánulo esencial involucrado en la bioenergética celular y las vías de señalización. Los procesos mitocondriales cruciales para la actividad sináptica, como la mitofagia, el tráfico mitocondrial, la fisión mitocondrial y la fusión mitocondrial, están desregulados en el cerebro con EA. El exceso de fisión y fragmentación produce mitocondrias con baja producción de energía. También se observa un metabolismo reducido de la glucosa en el cerebro con EA con un estado hipometabólico, particularmente en las regiones cerebrales temporoparietales. La interrupción de la cadena de transporte de electrones y la producción de ATP son particularmente neurotóxicas debido a que las células cerebrales tienen demandas energéticas desproporcionadamente altas. Además, el estrés oxidativo, extremadamente dañino para las células nerviosas, aumenta drásticamente con la dishomeostasis mitocondrial. Restablecer la salud mitocondrial podría ser un enfoque viable para el tratamiento de la EA.

Los fármacos principales aprobados por la FDA para el tratamiento de la EA ofrecen cierto alivio sintomático, mientras que las inmunoterapias más recientes dirigidas contra A β pueden ralentizar modestamente la tasa de deterioro cognitivo. No existe cura y, dado que los enfoques dirigidos a A β y tau han demostrado que estas proteínas mal plegadas probablemente no sean causales, la atención se ha desplazado a otros mecanismos, incluidos los que involucran a las mitocondrias. Se están explorando las mitocondrias porque las anomalías en este orgánulo se detectan en las primeras etapas de la enfermedad y pueden conducir a muchas de las consecuencias destructoras neuronales de la EA. La alteración de la dinámica mitocondrial provoca la fragmentación mitocondrial, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una producción deficiente de energía. La mitofagia defectuosa agrava aún más este problema, lo que impide que la célula elimine las mitocondrias dañadas.

Reiss AB, Gulkarov S, Jacob B, Srivastava A, Pinkhasov A, Gomolin IH, Stecker MM, Wisniewski T, De Leon J. *Mitochondria in Alzheimer's Disease Pathogenesis. Life.* 2024; 14(2):196. <https://doi.org/10.3390/life14020196>

Enfermedad de Parkinson

Terapias sintomáticas en la enfermedad de Parkinson

Un tratamiento "modificador de la enfermedad" se define como una intervención capaz de ralentizar el empeoramiento progresivo de los síntomas clínicos de una enfermedad neurodegenerativa. Durante las últimas dos décadas, se han dedicado numerosos esfuerzos al desarrollo de compuestos modificadores de la enfermedad en la enfermedad de Parkinson (EP). **Margherita Fabbri, Jean Christophe Corvol y Olivier Rascol** presentan una visión general de los ensayos clínicos recientes y en curso sobre terapias modificadoras de la enfermedad en la EP, estratificados por mecanismo de acción. En general, se han realizado varios ensayos dirigidos a la alfa-sinucleína de diferentes maneras, con resultados decepcionantes hasta la fecha, a pesar de los hallazgos preclínicos positivos. En los próximos años se esperan resultados de ensayos de precisión dirigidos a poblaciones o vías genéticas (como mutaciones de la β -glucocerebrosidasa [GBA] o de la quinasa 2 de repetición rica en leucina).

Fabbri M, Corvol JC, Rascol O. *Disease-Modifying Therapies in Parkinson's Disease. Neurol Clin.* 2025 May;43(2):319-340. doi: 10.1016/j.ncl.2024.12.009. Epub 2025 Jan 22. PMID: 40185524.

Avances en modelos animales de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa compleja que se caracteriza por alteraciones progresivas del movimiento. Los síntomas predominantes incluyen temblor de reposo, bradicinesia, rigidez de las extremidades e inestabilidad postural. Además, incluye una serie de síntomas no motores como trastornos del sueño, hiposmia, disfunción gastrointestinal, disfunción autonómica y deterioro cognitivo. Patológicamente, la enfermedad se manifiesta mediante pérdida neuronal dopaminérgica y la presencia de cuerpos de Lewy. Hasta la fecha, no se han logrado avances significativos en el tratamiento clínico de la enfermedad de Parkinson. La exploración de modalidades de tratamiento requiere el establecimiento de modelos animales con base científica. En los últimos años, los investigadores se han centrado en replicar los síntomas de la enfermedad de Parkinson humana, lo que ha dado lugar al establecimiento de diversos modelos animales experimentales, principalmente mediante fármacos y métodos transgénicos, para imitar patologías relevantes e identificar tratamientos más eficaces. **Sui He, Qin Ru, Lin Chen, Guodong Xu y Yuxiang Wu** examinan los modelos animales transgénicos y de neurotoxinas tradicionales, así como los modelos de fibrillas preformadas de α -sinucleína, modelos de primates no humanos y modelos de especies no mamíferas. Además, presentan modelos emergentes, incluyendo modelos basados en optogenética, células madre pluripotentes inducidas y edición génica, con el objetivo de proporcionar una referencia para el uso de modelos animales experimentales y la investigación clínica para investigadores en este campo.

He S, Ru Q, Chen L, Xu G, Wu Y. Advances in animal models of Parkinson's disease. Brain Res Bull. 2024 Sep;215:111024. doi: 10.1016/j.brainresbull.2024.111024. Epub 2024 Jul 4. PMID: 38969066.

Enfermedad de Huntington

La supresión de MSH3 mediada por oligonucleótidos antisentido reduce la expansión de repeticiones CAG somáticas en neuronas estriatales derivadas de iPSC con enfermedad de Huntington

Los alelos CAG expandidos en el gen huntingtina (HTT), causantes de la enfermedad de Huntington (EH), un trastorno neurodegenerativo, son genéticamente inestables y continúan expandiéndose somáticamente a lo largo de la vida, impulsando la aparición y progresión de la EH. MSH3, una proteína reparadora de errores de apareamiento del ADN, modifica el inicio y la progresión de la EH al impulsar este proceso de expansión somática de repeticiones CAG. MSH3 es relativamente tolerante a la variación por pérdida de función en humanos, lo que la convierte en una posible diana terapéutica. **Emma L. Bunting y colegas** demostraron que un oligonucleótido antisentido (ASO) dirigido a MSH3 se unió eficazmente a su ARN diana en neuronas estriatales derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) obtenidas de un paciente con EH portador de 125 repeticiones CAG HTT (la línea iPSC 125 CAG). El tratamiento con ASO condujo a una reducción dosis-dependiente de MSH3 y a la consiguiente detención de la expansión de repeticiones CAG en estas neuronas estriatales. La secuenciación masiva de ARN reveló un perfil seguro para la reducción de MSH3, incluso con una reducción >95%. La inhibición máxima de MSH3 también ralentizó eficazmente la expansión de repeticiones CAG en neuronas estriatales con una tasa de expansión acelerada, derivada de la línea de iPSC 125 CAG donde se inactivó FAN1 mediante edición CRISPR-Cas9. Finalmente, crearon un modelo murino knock-in que expresa el gen MSH3 humano y mostraron una reducción efectiva *in vivo* de MSH3 humano tras el tratamiento con ASO. Este estudio demuestra que la reducción de MSH3 mediada por ASO puede prevenir la expansión de repeticiones CAG HTT en neuronas estriatales HD derivadas de iPSC 125 CAG, lo que destaca el potencial terapéutico de este enfoque.

Bunting EL, Donaldson J, Cumming SA, Olive J, Broom E, Miclăuș M, Hamilton J, Tegtmeier M, Zhao HT, Brenton J, Lee WS, Handsaker RE, Li S, Ford B, Ryten M, McCarroll SA, Kordasiewicz HB, Monckton DG, Balmus G, Flower M, Tabrizi SJ. Antisense oligonucleotide-mediated MSH3 suppression reduces somatic CAG repeat expansion in Huntington's disease iPSC-derived striatal neurons. Sci Transl Med. 2025 Feb 12;17(785):eadn4600. doi: 10.1126/scitranslmed.adn4600. Epub 2025 Feb 12. PMID: 39937881.

Medicamentos antidopaminérgicos en la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por alteraciones motoras, cognitivas y conductuales. Los medicamentos antidopaminérgicos (MAD), como los inhibidores de VMAT2 y los antipsicóticos, se utilizan comúnmente para tratar las alteraciones motoras y los trastornos conductuales de la EH. Para los pacientes y sus cuidadores, los MAD son una herramienta importante para el manejo de los síntomas que afectan negativamente la vida diaria. Sin embargo, el impacto del uso de ADM en la EH no se comprende con certeza debido a la falta de estudios sólidos y sistemáticos que evalúen su efecto general sobre la enfermedad. Cada vez hay más evidencia que sugiere que estos medicamentos pueden estar asociados con peores medidas clínicas de la función cognitiva y el deterioro funcional. Si bien las directrices regulatorias destacan efectos adversos como la sedación, la disfunción cognitiva y los síntomas extrapiramidales, no está claro si los ADM impactan directamente en la progresión de la enfermedad o si los efectos secundarios imitan o exacerban las medidas de los síntomas de la EH en ensayos clínicos. Dados los efectos de los ADM en el sistema nervioso central y la incertidumbre biológica dentro de los resultados de la EH, los diseños de ensayos clínicos deben reconocer el impacto de los ADM en los resultados clave, medidos mediante escalas aceptables que incluyen la Capacidad Funcional Total, la Lectura de Palabras encorvada, la Prueba de Modalidad de Dígitos de Símbolos y la Escala compuesta de Calificación Unificada de la Enfermedad de Huntington. El desarrollo de nuevas intervenciones en la EH requiere considerar el uso concomitante de ADM que puede influir en las medidas de la presentación de la enfermedad. **Andrew M Tan y colegas** destacan el papel de los ADM en el tratamiento de la EH, sus beneficios sintomáticos y los riesgos potenciales, especialmente con los efectos secundarios asociados a las dosis altas, las interacciones con los inhibidores del CYP2D6 y la necesidad individualizada de un control cuidadoso de las dosis para la atención clínica y el diseño de ensayos.

Tan AM, Geva M, Goldberg YP, Schuring H, Sanson BJ, Rosser A, Raymond L, Reilmann R, Hayden MR, Anderson K. Antidopaminergic medications in Huntington's disease. J Huntingtons Dis. 2025 Feb;14(1):16-29. doi: 10.1177/18796397241304312. Epub 2025 Jan 12. PMID: 39973394.

Esclerosis Múltiple

Esclerosis múltiple y epilepsia

La epilepsia es una comorbilidad importante en la esclerosis múltiple (EM), con una prevalencia significativamente mayor que en la población general. Esta coexistencia sugiere mecanismos fisiopatológicos compartidos, como la desmielinización cortical, la inflamación crónica y la neurodegeneración, que predisponen a los pacientes con EM a las convulsiones. Estudios de imagen avanzados destacan el papel de las lesiones corticales y la atrofia en la epileptogénesis, mientras que los procesos inflamatorios reducen aún más el umbral convulsivo. Además, la disfunción de la red neuronal asociada a la EM altera la actividad neuronal normal, lo que contribuye a la susceptibilidad a las convulsiones. **H Catenoix, W Grabon, S Rheims, S Vukusic y R Marignier** resumen la evidencia epidemiológica, de neuroimagen y clínica para dilucidar la compleja relación entre la epilepsia y la EM. Enfatizan la importancia de la atención personalizada y la necesidad de mayor investigación para perfeccionar los protocolos de tratamiento, mejorar los resultados y mejorar la calidad de vida de esta población única de pacientes.

Catenoix H, Grabon W, Rheims S, Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and epilepsy. Rev Neurol (Paris). 2025 May;181(5):391-396. doi: 10.1016/j.neurol.2025.03.008. Epub 2025 Apr 2. PMID: 40180801.

Hipoxia en la esclerosis múltiple

La baja disponibilidad de oxígeno (hipoxia) es una característica prominente, pero poco conocida, en la esclerosis múltiple (EM). Se desconoce si la hipoxia causa o impulsa la patología y los síntomas de la EM o si es consecuencia de otros eventos patológicos, como la inflamación y la disfunción vascular. **Johannes Burtcher et al** resumen la literatura disponible sobre la interacción entre la hipoxia y las características patológicas y sintomáticas de la EM. La hipoxia ambiental severa (altitud) puede desencadenar o facilitar eventos relacionados con la EM, posiblemente al exacerbar la hipoxia tisular en el sistema nervioso central. En consecuencia, aumentar el suministro de oxígeno puede mitigar los parámetros patológicos y clínicos en modelos de EM. Por el contrario, estimular los sistemas endógenos de respuesta y adaptación a la hipoxia mediante la exposición controlada a la hipoxia (acondicionamiento de hipoxia) hace que el sistema nervioso central sea más resistente a las agresiones hipóxicas, atenuando así la patología y la sintomatología en modelos de EM. Es probable que los mecanismos superpuestos desempeñen un papel en los beneficios conferidos por la actividad física en la EM. Los autores proporcionan un modelo integrativo para explicar los resultados paradójicamente beneficiosos de las condiciones de oxígeno ambiental tanto aumentadas como disminuidas. La exposición controlada a la hipoxia, quizás en combinación con ejercicio, es un enfoque terapéutico prometedor, posiblemente modificador del curso de la enfermedad para la EM. Sin embargo, aún quedan muchas preguntas abiertas.

Burtcher J, Motl RW, Berek K, Ehrenreich H, Kopp M, Hohenauer E. Hypoxia in multiple sclerosis. Redox Biol. 2025 Jun;83:103666. doi: 10.1016/j.redox.2025.103666. Epub 2025 May 6. PMID: 40347693; PMCID: PMC12146665.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica representa una insuficiencia del sistema corticomotoneuronal

Han transcurrido varias décadas desde que se propuso la hipótesis corticomotoneuronal anterógrada para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En los años transcurridos, se ha visto su creciente respaldo basado en estudios anatómicos, patológicos, fisiológicos, de neuroimagen y de biología molecular. La evolución de un sistema corticomotoneuronal extenso parece restringida a la especie humana, siendo la ELA una enfermedad exclusivamente humana. Si bien algunos primates no humanos muy selectos presentan proyecciones corticomotoneuronales limitadas, estas tienden a estar ausentes en el resto de los animales. Desde una perspectiva general, las características clínicas tempranas de la ELA pueden considerarse un reflejo de la insuficiencia del sistema corticomotoneuronal. La pérdida característica de la destreza motora especializada en las extremidades y el deterioro del habla debido a la disfunción bulbar progresiva afectan específicamente a las unidades motoras con las proyecciones corticomotoneuronales más potentes. Una explicación similar probablemente subyace a los singulares "fenotipos divididos" que se han caracterizado exhaustivamente en la ELA. Las células de Betz grandes y otras neuronas piramidales con proyecciones corticomotoneuronales, con su extensa arborización dendrítica, son particularmente vulnerables a los elementos del exposoma de la ELA, como el envejecimiento, el estrés ambiental y los cambios en el estilo de vida. La insuficiencia progresiva del proteosoma altera la redistribución nucleocitoplasmática e induce la agregación del TDP-43, tóxico pero soluble, en las corticomotoneuronas. La insuficiencia de las células de Betz se acentúa aún más por la disfunción de sus abundantes arborizaciones dendríticas. La clarificación de los genomas y redes neuronales específicos del sistema probablemente promoverá el inicio de enfoques de medicina de precisión dirigidos a apoyar la estructura clave que subyace a las manifestaciones neurológicas de la ELA, el sistema corticomotoneuronal.

Eisen A, Vucic S, Kiernan MC. Amyotrophic lateral sclerosis represents corticomotoneuronal system failure. Muscle Nerve. 2025 Apr;71(4):499-511. doi: 10.1002/mus.28290. Epub 2024 Nov 7. PMID: 39511939; PMCID: PMC11887532.

Axonopatía subyacente a la esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un trastorno neurodegenerativo complejo que se caracteriza por una axonopatía progresiva, que conduce conjuntamente a la muerte de la neurona motora, lo que altera tanto la señalización nerviosa como el control motor. **Tongshu Luan et al** destacan el papel de la axonopatía en la progresión de la ELA, impulsada por la interacción de múltiples factores, como defectos en la maquinaria de tráfico, la agregación proteica y la disfunción mitocondrial. El transporte intracelular disfuncional, causado por alteraciones en los microtúbulos, los motores moleculares y los adaptadores, se ha identificado como un factor clave en la progresión de la enfermedad. La agregación proteica aberrante, que involucra a las proteínas TDP-43, FUS, SOD1 y repeticiones dipeptídicas, amplifica aún más la toxicidad neuronal. Los defectos mitocondriales provocan depleción de ATP, estrés oxidativo y desequilibrio de Ca^{2+} , considerados factores clave que subyacen a la pérdida de las uniones neuromusculares y la axonopatía. La mitigación de estos defectos mediante intervenciones que incluyen tratamientos neurotróficos ofrece potencial terapéutico. Las investigaciones colaborativas buscan desentrañar las complejidades de la ELA, abriendo camino a intervenciones holísticas dirigidas a diversos mecanismos patológicos.

Luan T, Li Q, Huang Z, Feng Y, Xu D, Zhou Y, Hu Y, Wang T. Axonopathy Underlying Amyotrophic Lateral Sclerosis: Unraveling Complex Pathways and Therapeutic Insights. Neurosci Bull. 2024 Nov;40(11):1789-1810. doi: 10.1007/s12264-024-01267-2. Epub 2024 Aug 4. PMID: 39097850; PMCID: PMC11607281.

Depresión

Las tasas de depresión y ansiedad en posdoctorados están en aumento

La Sociedad Max Planck logra atraer a posdoctorados internacionales, pero tiene dificultades para retenerlos, según una encuesta. Una encuesta a los investigadores posdoctorales de la Sociedad Max Planck presenta un panorama desolador de la vida laboral en los renombrados institutos de investigación alemanes. La Sociedad Max Planck (MPG) cuenta con más de 3000 investigadores posdoctorales en 84 institutos. La encuesta, realizada por Max Planck PostdocNet, una red de posdoctorados de la organización, obtuvo respuestas de 872 de ellos, representantes de 74 institutos. Si bien la mayoría de los encuestados se mostraron satisfechos con sus asesores, la investigación y la asistencia para el desarrollo profesional, las tasas de depresión y ansiedad fueron más altas que en una encuesta realizada en 2022, en medio de la preocupación constante por la falta de perspectivas laborales permanentes.

Más de la mitad de los encuestados también se opusieron a una norma que actualmente limita la duración del trabajo posdoctoral a seis años y cuya reducción a cuatro años se debate. Este hallazgo representa los primeros datos sólidos sobre la actitud de los posdoctorados ante esta propuesta, afirma Nicholas Russell, líder del grupo de trabajo de la Encuesta Max Planck PostdocNet y posdoctorado en el Instituto Max Planck para la Investigación en Fitomejoramiento en Colonia, Alemania. La norma tiende a obligar a los posdoctorados a abandonar el país, explicaron los encuestados, debido a la falta de plazas a tiempo completo disponibles. También desalienta a los posdoctorados internacionales a trabajar en Alemania y a realizar proyectos de investigación más arriesgados.

Al no ser estudiantes ni empleados fijos, los posdoctorados a menudo viven en un limbo académico. Realizan la mayor parte de la investigación y la docencia, pero tienen poco poder colectivo. «El sistema depende de los posdoctorados», afirma Judith Münch, coordinadora de la Red Alemana de Posdoctorados, creada el año pasado para defender los intereses de los posdoctorados en distintas organizaciones.

Un problema, según Münch, es la falta de datos. “Me encantaría informarles sobre la cantidad de posdoctorados que hay actualmente en Alemania, pero esta cifra no existe porque no tenemos una definición unificada de posdoctorado”, afirma. La encuesta definió a un posdoctorado del MPG como “cualquier persona que haya obtenido un doctorado y que actualmente realice investigación científica dentro del MPG mediante una relación contractual de duración determinada, ya sea con financiación interna o externa”.

La encuesta también reveló que los académicos internacionales —que representan el 75% de la cohorte de posdoctorados del MPG— tienen dificultades con la burocracia gubernamental, las barreras lingüísticas y el acoso selectivo. El 8% de los encuestados afirma haber sufrido acoso en los últimos 12 meses, y el 19% afirma haber recibido un trato diferente, con desprecio o condescendencia.

“El acoso es un tema delicado, y muchas personas no se sienten cómodas al denunciarlo”, afirma Uma Dakshinamoorthy, posdoctora del Instituto Max Planck de Ciencias Multidisciplinarias en Gotinga, Alemania, procedente de la India. Los posdoctorados internacionales desconocen sus derechos ni la legislación alemana.

Aproximadamente el 25% de los posdoctorados internacionales están seguros de querer quedarse en Alemania después de su posdoctorado. “Observamos que, si bien MPG es muy competente para atraer talento internacional, MPG, y quizás Alemania, tienen menos éxito en retenerlo”, afirma Russell.

Los problemas de salud mental aumentaron en comparación con la encuesta de 2022. Aproximadamente el 28% de los encuestados reporta síntomas de depresión moderada a grave, y el 25% reporta síntomas de ansiedad moderada a grave. “Observamos que los posdoctorados internacionales están más deprimidos y ansiosos que los alemanes”, afirma Russell. Sin embargo, al menos el 65% de los posdoctorados desconocía los servicios de salud mental de emergencia que ofrece MPG, y solo el 5% los había utilizado alguna vez.

“Los posdoctorados están prosperando y, al mismo tiempo, pasando por dificultades”, afirma Roman Pauli, investigador posdoctoral en psicología de la salud ocupacional en el Hospital Universitario RWTH de Aquisgrán y portavoz del grupo de trabajo de encuestas de la Red Alemana de Posdoctorados, que lanzará la primera encuesta nacional a posdoctorados a principios del próximo año.

Los autores de la última encuesta ofrecieron varias recomendaciones, entre ellas, aumentar la transparencia en las condiciones laborales, crear mecanismos fiables para que los posdoctorados denuncien el acoso y aumentar el número de puestos fijos en las instituciones de investigación alemanas.

“Este informe aborda los cambios que los posdoctorados desearían ver en el futuro, incluso si actualmente no se pueden implementar con la legislación vigente”, afirma Russell. Asegura que los miembros de PostdocNet seguirán colaborando con la administración de MPG y abogando con otros grupos para mejorar la vida de los posdoctorados.

Christina Beck, jefa de comunicaciones del MPG, respondió a los resultados de la encuesta con una declaración en nombre de la directiva de la sociedad. El MPG implementa actualmente un contrato mínimo de tres años en el Programa Max Planck de Postdoctorado, administrado centralmente, escribió. «Sin embargo, el MPG no busca que estos puestos sean permanentes. La fase de formación postdoctoral está destinada a desarrollar el propio perfil de investigación con el objetivo de obtener un puesto de investigador principal u otro puesto de liderazgo».

Virginia Gewin. Nature, 12 Aug 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02450-9>

Terapias Transformativas para la Depresión: Depresión Posparto, Trastorno Depresivo Mayor y Depresión Resistente al Tratamiento

Los trastornos depresivos representan una enorme carga para la salud pública mundial. Existe una brecha significativa en el tratamiento de la depresión entre su prevalencia y nuestra capacidad para brindar un tratamiento rápido y eficaz que logre la remisión. La brexanolona y la zuranolona, los primeros fármacos aprobados por la FDA para la depresión posparto, representan un avance crucial para abordar las necesidades insatisfechas de una población vulnerable de pacientes. La *psilocibina* se muestra prometedora para la depresión resistente al tratamiento y para quienes han tenido dificultades para encontrar alivio con los tratamientos existentes. **Elizabeth Richardson et al** analizan terapias transformadoras que representan avances significativos en la depresión posparto, el trastorno depresivo mayor y la depresión resistente al tratamiento.

Richardson E, Patterson R, Meltzer-Brody S, McClure R, Tow A. Transformative Therapies for Depression: Postpartum Depression, Major Depressive Disorder, and Treatment-Resistant Depression. Annu Rev Med. 2025 Jan;76(1):81-93. doi: 10.1146/annurev-med-050423-095712. Epub 2025 Jan 16. PMID: 39527720.

Subtipo inflamatorio de depresión mayor

La inflamación crónica desempeña un papel importante en múltiples trastornos médicos, incluyendo enfermedades psiquiátricas como la depresión mayor. La exposición a estímulos inflamatorios provoca cambios en los sistemas de neurotransmisores y neurocircuitos cerebrales que se asocian con síntomas depresivos. El bloqueo de las citocinas inflamatorias puede reducir los síntomas depresivos en individuos con depresión, tanto con enfermedades clínicas como con enfermedades clínicas. El aumento de los niveles de biomarcadores de inflamación se asocia con una sobrerrepresentación de síntomas neurovegetativos, como anhedonia, fatiga y enlentecimiento psicomotor, y puede predecir la respuesta a los tratamientos antidepresivos. Sin embargo, es importante destacar que el aumento de biomarcadores inflamatorios solo se presenta en un subgrupo de personas con depresión. Por lo tanto, parece existir un subgrupo de pacientes con depresión con una presentación sintomática y una respuesta al tratamiento únicas, cuya enfermedad se debe principalmente a la inflamación. Una mayor identificación y caracterización de este subtipo inflamatorio de depresión puede impulsar el desarrollo de tratamientos dirigidos al sistema inmunitario y sus efectos en el cerebro. Además, al utilizar este enfoque basado en mecanismos para analizar la heterogeneidad de la depresión, podemos perfeccionar nuestra nosología diagnóstica y modelar una estrategia para la medicina de precisión y la terapia dirigida en psiquiatría.

Miller AH. Advancing an Inflammatory Subtype of Major Depression. Am J Psychiatry. 2025 Jun 1;182(6):516-524. doi: 10.1176/appi.ajp.20250289. Epub 2025 May 7. PMID: 40329642; PMCID: PMC12282100.

Esquizofrenia

Acción del antipsicótico atípico clozapina

Mihai-Gabriel Năstase y colegas intentan sintetizar las posibilidades de predecir la respuesta al tratamiento con clozapina, que puede mejorar significativamente la eficacia del principio activo y reducir las reacciones adversas, y cómo el principio activo actúa en los receptores dopaminérgicos D1 (D2, D3, D4 y D5), muscarínicos M1, M2, M3 y M5, y en los receptores de histamina y alfa 1 adrenérgicos, así como cómo contribuye al aumento del flujo sanguíneo cerebral y el efecto sobre función de la proteína ribosomal S6 o su efecto sobre la función de la quinurenina 3-monooxigenasa. La clozapina es uno de los antipsicóticos más eficaces y existe la posibilidad de mejorar su eficacia combinándola con

diferentes compuestos para limitar los efectos adversos o complementándola con otros antipsicóticos (amisulprida, paliperidona), otros principios activos con diferentes propiedades (minociclina, N-acetilcisteína, memantina) o terapias alternativas (terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal repetitiva). También existen avances significativos para optimizar la eficacia de la clozapina mediante la predicción de la respuesta al tratamiento, que podría determinarse mediante las siguientes pruebas: niveles plasmáticos de N-óxido de clozapina y N-desmetilclozapina, niveles séricos de neurotrofinas y glutamato, pruebas genéticas, la escala de riesgo poligénico, morfometría o incluso la identificación y determinación precisa de síntomas negativos persistentes.

La medicación antipsicótica presenta limitaciones sustanciales, debido, por un lado, a la naturaleza aún inexplicable de cómo se desencadena la esquizofrenia y cómo afecta al cerebro del paciente, y, por otro, a la comprensión precisa del mecanismo por el cual los antipsicóticos actúan en el cerebro. Este artículo pretende recopilar información de los últimos 10 años de investigación clínica para sintetizar la información más reciente sobre los mecanismos de acción del antipsicótico atípico clozapina en el cerebro esquizofrénico.

Para lograr una intervención farmacológica adecuada y predecir la respuesta temprana al tratamiento con diferentes principios activos, es necesario comprender mejor cómo afectan a los déficits en la esquizofrenia. Conocer al máximo el mecanismo de acción y las limitaciones de los principios activos puede ayudar a desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para pacientes con esquizofrenia. La medicación antipsicótica se centra principalmente en las hipótesis dopaminérgicas, serotoninérgicas y GABAérgicas. En gran medida, la acción principal de los antipsicóticos está estrechamente relacionada con los receptores dopaminérgicos. Si consideramos la evolución de los pacientes tras la administración de principios activos y los efectos a largo plazo, todas estas hipótesis solo se confirman parcialmente. Esta es también una de las razones por las que se han desarrollado y se siguen desarrollando antipsicóticos de nueva generación. Es necesario un panorama más amplio de la acción de los antipsicóticos en el cerebro. Investigaciones recientes cuestionan, de nuevo con evidencia, la posibilidad de redes paralelas de transmisión de información. A diferencia de los ratones y los macacos, que utilizan una única vía polisináptica para la transmisión de información, tema central de la investigación actual, el cerebro humano también utiliza varias vías secundarias para transmitir información a otras regiones cerebrales. En otras palabras, en el cerebro humano, la información también se transmite por vías alternativas. Por lo tanto, observamos que existen áreas y funciones que no habíamos identificado previamente y que ofrecen nuevos conocimientos para comprender el sistema hipercomplejo que subyace a los trastornos mentales. Un estudio profundo de este fenómeno podría cambiar el paradigma para el desarrollo de nuevos esquemas de tratamiento e incluso de nuevos antipsicóticos.

Năstase M-G, Vasile AI, Pietreanu AC, Trifu S. *Following the Action of Atypical Antipsychotic Clozapine and Possible Prediction of Treatment Response in Schizophrenia*. *Life*. 2025; 15(6):830. <https://doi.org/10.3390/life15060830>

Asimetrías cerebrales en la esquizofrenia

Históricamente, las primeras observaciones de una menor prevalencia de pacientes diestros entre sujetos con esquizofrenia llevaron a la hipótesis de que la asimetría cerebral podría desempeñar un papel significativo en la etiopatogenia de la enfermedad. En las últimas décadas, un número creciente de hallazgos obtenidos mediante diversas técnicas, como la electroencefalografía (EEG), la megalometraje (MEG), la resonancia magnética (RM) y la resonancia magnética funcional (RMf), han reportado consistentemente la reducción/pérdida de las asimetrías cerebrales como una característica central de la esquizofrenia, lo que sugiere además que dichas alteraciones desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad. Además, varias dimensiones cognitivas y psicopatológicas han mostrado correlaciones significativas con la reducción del grado de asimetría. En particular, se ha documentado la ausencia o incluso la reversión de asimetrías estructurales en el cerebro relacionadas con el lenguaje, como la cisura de Silvio y el plano temporal. Estos hallazgos se han reprocesado dentro de un marco evolutivo y psicopatológico que apunta a la pérdida de asimetría y el consiguiente deterioro del lenguaje como movimientos *primum* en la patogénesis de la esquizofrenia. En general, a pesar de la creciente

evidencia que demuestra una etiopatogenia heterogénea y multifacética en la esquizofrenia, el "viejo concepto" de asimetría cerebral aún ofrece pistas intrigantes y elementos que invitan a la reflexión para los clínicos e investigadores que tratan la esquizofrenia.

Martini F, Spangaro M, Sapienza J, Cavallaro R. Cerebral asymmetries in schizophrenia. *Handb Clin Neurol*. 2025;208:89-99. doi: 10.1016/B978-0-443-15646-5.00018-X. PMID: 40074419.

Psicodélicos y esquizofrenia: un arma de doble filo

Los psicodélicos han mostrado efectos prometedores en diversas enfermedades psiquiátricas, como lo demuestran múltiples ensayos clínicos. Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado experimentos clínicos en pacientes con esquizofrenia, salvo algunos estudios antiguos semianecdóticos realizados principalmente en las décadas de 1950 y 1960. Cabe destacar que estos estudios informaron hallazgos interesantes, en particular sobre la mejora de los síntomas negativos y la cognición social. Sin duda, la falta de estudios clínicos modernos se debe a las propiedades psicomiméticas de los psicodélicos, una desventaja notable que podría agravar los síntomas positivos. Sin embargo, un creciente número de evidencias sugiere que los mecanismos de acción de estos compuestos se superponen parcialmente con las bases patogénicas de la esquizofrenia, pero de forma opuesta. Estos hallazgos sugieren que, a pesar de ser un tema controvertido, el uso de psicodélicos en el tratamiento de la esquizofrenia se basaría en una sólida justificación biológica. **Jacopo Sapienza et al** proporcionan antecedentes sobre los antiguos experimentos con psicodélicos realizados en pacientes con esquizofrenia, interpretándolos a la luz de los recientes hallazgos moleculares sobre su capacidad para inducir neuroplasticidad y modular la conectividad, los sistemas inmunitario y TAAR, los neurotransmisores y los factores neurotrópicos. No se adoptó un enfoque sistemático de la evidencia dada la dificultad para recuperar e interpretar los hallazgos antiguos. Curiosamente, identificaron el potencial terapéutico de los psicodélicos en la esquizofrenia desde una perspectiva crítica, en particular respecto a los síntomas negativos y la cognición social, y resumimos todos los hallazgos relevantes. También identificaron una subpoblación elegible de pacientes crónicos con síntomas predominantemente negativos, y describen posibles estrategias terapéuticas que incluyen dosis muy bajas de psicodélicos (microdosis), considerando cuidadosamente la seguridad y la viabilidad, para allanar el camino a futuros ensayos clínicos.

Sapienza J, Martini F, Comai S, Cavallaro R, Spangaro M, De Gregorio D, Bosia M. *Psychedelics and schizophrenia: a double-edged sword*. *Mol Psychiatry*. 2025 Feb;30(2):679-692. doi: 10.1038/s41380-024-02743-x. Epub 2024 Sep 18. PMID: 39294303.

Trastorno de Conducta Alimentaria

Perfil de los Trastornos de la Conducta Alimentaria

Los trastornos de la conducta alimentaria se caracterizan por alteraciones en la conducta alimentaria y se presentan en todo el mundo, con una prevalencia a lo largo de la vida del 2% al 5%. Son más comunes en mujeres que en hombres y pueden estar asociados con complicaciones médicas y psiquiátricas, deterioro funcional y disminución de la calidad de vida.

Los trastornos de la conducta alimentaria comunes incluyen la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa, el trastorno por atracones y el trastorno de evitación/restricción de la ingesta de alimentos. Estos trastornos pueden estar asociados con cambios de peso, anomalías electrolíticas (p. ej., hiponatremia, hipopotasemia), bradicardia, alteraciones en las hormonas reproductivas (p. ej., disminución de los niveles de estradiol en mujeres) y disminución de la densidad ósea. Las personas con anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y trastorno por atracón tienen altas tasas de depresión a lo largo de la vida (76.3% para bulimia nerviosa, 65.5% para trastorno por atracón y 49.5% para anorexia nerviosa) y tasas más altas de intentos de suicidio que quienes no padecen trastornos de la alimentación. La anorexia

nerviosa se asocia con una tasa de mortalidad de 5.1 muertes por cada 1000 personas-año (IC del 95%, 4.0-6.1), casi 6 veces mayor que la de las personas de la misma edad sin anorexia nerviosa; el 25% de las muertes entre las personas con anorexia nerviosa se deben al suicidio. Los tratamientos de primera línea para los trastornos de la alimentación incluyen apoyo nutricional, psicoterapia y farmacoterapia. Las terapias centradas en el comportamiento, incluida la terapia cognitivo-conductual, pueden ser eficaces, especialmente para la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón. Los jóvenes con anorexia nerviosa se benefician del tratamiento familiar con supervisión parental de la alimentación, lo que resulta en una tasa de remisión a los 6-12 meses del 48.6% frente al 34.3% con tratamiento individual (odds ratio [OR]: 2.08; IC del 95%: 1.07-4.03; $p = 0.03$). La fluoxetina y otros antidepresivos disminuyen los episodios de atracones en personas con bulimia nerviosa, incluso en aquellas sin depresión (fluoxetina frente a placebo, diferencia de medias estandarizada = -0.24 [tamaño del efecto pequeño; IC del 95%: -0.41 a -0.08]). Los antidepresivos y el estimulante del sistema nervioso central lisdexanfetamina reducen la frecuencia de los atracones en el trastorno por atracón en comparación con placebo (antidepresivos frente a placebo, diferencia de medias estandarizada = -0.29 [tamaño del efecto pequeño; IC del 95%, -0.51 a -0.06]; lisdexanfetamina frente a placebo, g de Hedges = 0.57 [tamaño del efecto mediano; IC del 95%, 0.28-0.86]). Actualmente no existen medicamentos eficaces para el tratamiento de la anorexia nerviosa. Las personas con complicaciones médicas o psiquiátricas graves de los trastornos alimentarios, como bradicardia o tendencias suicidas, deben ser hospitalizadas para recibir tratamiento.

Attia E, Walsh BT. *Eating Disorders: A Review.* JAMA. 2025 Apr 8;333(14):1242-1252. doi: 10.1001/jama.2025.0132. PMID: 40048192.

Calidad del sueño en los trastornos de la conducta alimentaria

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son trastornos psicológicos caracterizados por conductas alimentarias peligrosas, como el ayuno prolongado y los atracones. Las comorbilidades de los trastornos mentales (p. ej., ansiedad y depresión), así como las dificultades para dormir, son comunes y podrían interferir en la respuesta al tratamiento. **Giorgia Degasperì y colaboradores** investigaron la calidad del sueño, las preferencias circadianas y los trastornos del sueño en pacientes con TCA en comparación con controles sanos (CS), así como el impacto del tratamiento de los TCA en el sueño de los pacientes. Una búsqueda bibliográfica en Pubmed, Web of Science, Medline y PsychInfo incluyó 27 estudios. Se realizaron análisis de efectos aleatorios (muestra de trastornos alimentarios = 711; muestra de controles sanos = 653) y se calcularon análisis de subgrupos según los subgrupos de TA: anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y trastorno por atracón. Los análisis de la muestra completa mostraron una peor calidad del sueño fisiológico y subjetivo en los pacientes. Los análisis de subgrupos mostraron que el sueño fisiológico más deficiente solo estaba presente en la anorexia nerviosa. Dos estudios que informaron sobre las preferencias circadianas y los trastornos del sueño mostraron una mayor preferencia nocturna en los pacientes y ninguna diferencia en la prevalencia de apnea entre los pacientes y los controles sanos, respectivamente. Algunos estudios sugirieron que los tratamientos especializados para trastornos alimentarios (p. ej., terapia cognitivo-conductual para el TA) pueden mejorar la calidad del sueño en los pacientes. Aunque estos hallazgos resaltan un sueño más deficiente en pacientes con TA en comparación con los controles sanos, aún quedan por identificar los mecanismos subyacentes a las alteraciones del sueño en los trastornos alimentarios.

Degasperì G, Meneo D, Curati S, Cardi V, Baglioni C, Cellini N. *Sleep quality in eating disorders: A systematic review and meta-analysis.* Sleep Med Rev. 2024 Oct;77:101969. doi: 10.1016/j.smrv.2024.101969. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38959584.

Trastorno de Adicción

El papel del lactato en la drogadicción

La drogadicción se define como la exposición frecuente y la búsqueda compulsiva de medicamentos psicotrópicos a pesar de sus efectos negativos, lo que lleva a una recaída tras un periodo de abstinencia. Los posibles procesos psicofisiológicos asociados con la drogadicción incluyen cambios significativos en la neurotransmisión, la plasticidad presináptica y postsináptica, y la estructura del circuito de recompensa y las neuronas en otras regiones corticolímbicas. Estos procesos de neuroadaptación indican modificaciones significativas en la maquinaria implicada en la síntesis de proteínas y el equilibrio energético neuronal. El lactato, que anteriormente se consideraba un simple producto de desecho de la glucólisis anaeróbica, se reconoce actualmente como un factor regulador crucial para el metabolismo energético cerebral y la transducción de señales en la drogadicción. Investigaciones previas han establecido un vínculo entre la adicción a las drogas y el lactato. **Ruiqi Chen, Ruihan Xu y Junpeng Ma** resumen la evidencia de que la memoria de la adicción está relacionada con los circuitos neuronales y los mecanismos moleculares que vinculan el acoplamiento metabólico mediado por el lactato entre neuronas y astrocitos. Aportan nuevas perspectivas para la prevención y el tratamiento de la adicción a las drogas en la práctica clínica, resumiendo datos sobre las posibles vías por las que el lactato funciona como molécula de señalización en la fisiopatología de esta enfermedad.

Chen R, Xu R, Ma J. The Role of Lactate in Drug Addiction. FASEB J. 2025 Aug 15;39(15):e70922. doi: 10.1096/fj.202501615R. PMID: 40767762.

Modulación de la recompensa y la aversión: Perspectivas sobre la adicción desde el núcleo paraventricular

La drogadicción, caracterizada por el consumo compulsivo de drogas y altas tasas de recaída, surge de interacciones complejas entre los sistemas de recompensa y aversión en el cerebro. El núcleo paraventricular (NPV), ubicado en el hipotálamo anterior, actúa como centro neuroendocrino y es un componente clave del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

Shihao Huang, Cuijie Shi, Dan Tao, Chang Yang y Yixiao Luo exploraron cómo el NPV impacta la recompensa y la aversión en la drogadicción a través de las respuestas al estrés y la regulación emocional, y evaluar el potencial del NPV como diana terapéutica para la drogadicción. Revisaron la literatura actual, centrándose en tres tipos principales de neuronas del PVN (factor liberador de corticotropina, oxitocina y arginina vasopresina), así como otras neuronas relacionadas, para comprender su papel en la modulación de la adicción. Estudios existentes destacan el PVN como un mediador clave en la adicción, desempeñando un doble papel en los sistemas de recompensa y aversión. Estos hallazgos son cruciales para comprender los mecanismos de la adicción y desarrollar terapias dirigidas. El papel del PVN en la respuesta al estrés y la regulación emocional sugiere su potencial como diana terapéutica en la adicción a las drogas, ofreciendo nuevas perspectivas para el tratamiento de la adicción.

Huang S, Shi C, Tao D, Yang C, Luo Y. Modulating reward and aversion: Insights into addiction from the paraventricular nucleus. CNS Neurosci Ther. 2024 Sep;30(9):e70046. doi: 10.1111/cns.70046. PMID: 39295107; PMCID: PMC11410887.

Trastorno del Sueño

Trastornos del sueño y enfermedad de Parkinson

En los últimos años, la hipótesis de una estrecha relación entre los trastornos del sueño (TS) y la enfermedad de Parkinson (EP) se ha fortalecido significativamente. La evidencia reciente que demuestra un vínculo neurobiológico entre los TS y la EP también ha puesto de relieve si esta asociación es causal. Por lo tanto, la pregunta no es si estas dos afecciones crónicas están mutuamente relacionadas, sino cómo y cuándo se expresa esta relación. En apoyo de esto, no todos los TS se manifiestan con la misma secuencia temporal en pacientes con EP. De hecho, los TS pueden preceder o presentarse concomitantemente con el inicio de la manifestación clínica de la EP. **Maria Salsone y colegas** analizaron la cronología de la aparición de las SD en la neurodegeneración por EP. Con base en esto, proponen dos posibles direcciones para el estudio de la relación SD-EP: la primera, de las SD a la EP, considera las SD como posibles biomarcadores/precursores de la futura neurodegeneración por EP; la segunda, de la EP a las SD, considera las SD como síntomas concomitantes en la EP manifiesta, principalmente relacionados con la neuropatología primaria de la EP y/o fármacos parkinsonianos. Además, para cada dirección, cuestionan la relación SD-EP en términos de factores de riesgo, circuitos/mecanismos neuronales e impacto en el fenotipo clínico y la progresión de la enfermedad. Se necesitan futuras investigaciones para investigar si la focalización del sueño puede ser la estrategia ganadora para tratar la EP, en el contexto de una medicina de precisión personalizada.

Salsone M, Agosta F, Filippi M, Ferini-Strambi L. Sleep disorders and Parkinson's disease: is there a right direction? J Neurol. 2024 Oct;271(10):6439-6451. doi: 10.1007/s00415-024-12609-5. Epub 2024 Aug 12. PMID: 39133321.

Trastornos del sueño y circadianos en niños con trastornos del neurodesarrollo

El sueño es esencial para el desarrollo cerebral y la salud general, especialmente en niños con trastornos del neurodesarrollo (TND). Las interrupciones del sueño pueden afectar considerablemente la estructura y la función cerebral, provocando disfunciones en los sistemas de neurotransmisores, el metabolismo, el equilibrio hormonal y los procesos inflamatorios, lo que podría contribuir a la fisiopatología de los TND. **Oliviero Bruni y colegas** examinan la prevalencia, los tipos y los mecanismos de los trastornos del sueño en niños con TND, incluyendo el trastorno del espectro autista, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y diversos síndromes genéticos. Los trastornos del sueño comunes en estas poblaciones incluyen insomnio, hipersomnia, trastornos del ritmo circadiano, trastornos respiratorios relacionados con el sueño y parasomnias, con factores subyacentes que a menudo involucran influencias genéticas, neurobiológicas, ambientales y neurofisiológicas. Los problemas del sueño como el insomnio, los despertares nocturnos y la fragmentación del sueño están estrechamente relacionados tanto con síntomas internalizantes como la ansiedad y la depresión, como con conductas externalizantes como la hiperactividad y la agresividad. La evaluación del sueño en niños con TND presenta desafíos únicos debido a las dificultades de comunicación, las comorbilidades y las alteraciones del procesamiento sensorial. Comprender y abordar los trastornos del sueño en los TND es crucial para mejorar los resultados del desarrollo y la calidad de vida general de las personas afectadas y sus familias.

Bruni O, Breda M, Mammarella V, Mogavero MP, Ferri R. Sleep and circadian disturbances in children with neurodevelopmental disorders. Nat Rev Neurol. 2025 Feb;21(2):103-120. doi: 10.1038/s41582-024-01052-9. Epub 2025 Jan 8. PMID: 39779841.

Trastornos del Neurodesarrollo

Un patrón dietético occidental durante el embarazo se asocia con trastornos del neurodesarrollo en la infancia y la adolescencia

A pesar de la alta prevalencia de trastornos del neurodesarrollo, la influencia de la dieta materna durante el embarazo en el neurodesarrollo infantil sigue siendo poco estudiada. David Horner y colegas demostraron que un patrón dietético occidental durante el embarazo se asocia con trastornos del neurodesarrollo infantil. Analizaron los patrones dietéticos maternos autoinformados a las 24 semanas de embarazo y los trastornos del neurodesarrollo evaluados clínicamente a los 10 años de edad en la cohorte COPSAC2010 (n = 508). Encontraron asociaciones significativas con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y diagnósticos de autismo. Validaron los hallazgos del TDAH en tres grandes cohortes independientes de madre e hijo (n = 59 725, n = 656 y n = 348) mediante modelos dietéticos autoinformados, metabolómica sanguínea materna y metabolómica sanguínea fetal. Los análisis del metaboloma identifican 15 metabolitos mediadores en el embarazo que mejoran la predicción del TDAH. Los análisis longitudinales del metaboloma sanguíneo, que incorporan cinco puntos temporales por cohorte en dos cohortes independientes, revelan que las asociaciones entre las puntuaciones de metabolitos del patrón dietético occidental y los resultados del neurodesarrollo son sistemáticamente significativas en la primera mitad del embarazo. Estos hallazgos resaltan el potencial de las intervenciones dietéticas prenatales dirigidas a prevenir los trastornos del neurodesarrollo y enfatizan la importancia de la intervención temprana.

Horner D, Jepsen JRM, Chawes B, Aagaard K, Rosenberg JB, Mohammadzadeh P, Sevelsted A, Vahman N, Vinding R, Fagerlund B, Pantelis C, Bilenberg N, Pedersen CT, Eliassen A, Brandt S, Chen Y, Prince N, Chu SH, Kelly RS, Lasky-Su J, Halldorsson TI, Strøm M, Strandberg-Larsen K, Olsen SF, Glenthøj BY, Bønnelykke K, Ebdrup BH, Stokholm J, Rasmussen MA. A western dietary pattern during pregnancy is associated with neurodevelopmental disorders in childhood and adolescence. *Nat Metab.* 2025 Mar;7(3):586-601. doi: 10.1038/s42255-025-01230-z. Epub 2025 Mar 3. PMID: 40033007; PMCID: PMC12022897.

Genes HNRNP y trastornos del neurodesarrollo

La familia de genes HNRNP se ha investigado desde hace tiempo en trastornos neurodegenerativos y cáncer. En los últimos años, varios miembros de esta familia se han asociado con trastornos del neurodesarrollo. Hasta la fecha, existen nueve trastornos del neurodesarrollo relacionados con HNRNP (HNRNP-RNDD) bien establecidos, al menos tres en proceso de caracterización activa y varios genes candidatos con un pequeño número de pacientes. **Madelyn A Gillentine** revisa los más de 1000 individuos en la literatura y bases de datos de pacientes, y describen el espectro fenotípico general de los HNRNP-RNDD. Además, analizan los avances recientes en la comprensión de los patomecanismos de los HNRNP-RNDD y su impacto en el desarrollo terapéutico futuro.

Gillentine MA. The HNRNPs and neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Genet Dev.* 2025 Aug;93:102371. doi: 10.1016/j.gde.2025.102371. Epub 2025 Jun 30. PMID: 40591994.

Receptores NMDA en Trastornos del Neurodesarrollo

Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAR) son componentes esenciales del sistema nervioso central de los mamíferos, involucrados en la transmisión sináptica, la plasticidad y el neurodesarrollo. **Roshan Tumdam y colegas** estudiaron las características estructurales y funcionales de los NMDAR, con especial énfasis en las subunidades GRIN2 (GluN2A-D). La diversidad de las subunidades GRIN2, impulsada por el splicing alternativo y las variantes genéticas, impacta significativamente la función del receptor, la localización sináptica y la manifestación de la enfermedad. La expresión temporal y espacial de estas subunidades es esencial para el desarrollo neuronal típico, ya que cada subunidad sustenta distintas fases de formación y plasticidad sináptica. Las alteraciones en su regulación del desarrollo se vinculan a trastornos del neurodesarrollo, lo que subraya la importancia de comprender

estas dinámicas en la fisiopatología del TND. Los autores exploraron las propiedades fisiológicas y la regulación del desarrollo de estas subunidades, destacando su papel en la fisiopatología de diversos TND, como el TEA, la epilepsia y la esquizofrenia. Mediante la revisión del conocimiento actual y modelos experimentales, incluyendo modelos murinos y células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSC), pretenden dilucidar diferentes enfoques mediante los cuales se están explorando actualmente las complejidades de la disfunción de NMDAR en los TND. La comprensión integral de la composición de las subunidades de NMDAR y sus mutaciones proporciona una base para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a abordar estos complejos trastornos.

Tumdam R, Hussein Y, Garin-Shkolnik T, Stern S. NMDA Receptors in Neurodevelopmental Disorders: Pathophysiology and Disease Models. Int J Mol Sci. 2024 Nov 18;25(22):12366. doi: 10.3390/ijms252212366. PMID: 39596430; PMCID: PMC11594297.

Epilepsia

Nuevas terapias para la epilepsia en desarrollo

La epilepsia es un trastorno cerebral común, caracterizado por convulsiones recurrentes espontáneas, con comorbilidades neuropsiquiátricas y cognitivas asociadas y un aumento de la mortalidad. Si bien a menudo es posible identificar a las personas en riesgo, no existen intervenciones para prevenir el desarrollo del trastorno. Además, en al menos el 30% de los pacientes, la epilepsia no se puede controlar con los medicamentos anticonvulsivos actuales (ASM). Como resultado del considerable progreso en la genética de la epilepsia y el desarrollo de nuevos modelos de enfermedad, tecnologías de cribado farmacológico y modalidades terapéuticas innovadoras durante los últimos 10 años, más de 200 nuevas terapias para la epilepsia se encuentran actualmente en fase preclínica o clínica, incluyendo muchos tratamientos que actúan mediante nuevos mecanismos. Con la ayuda de biomarcadores diagnósticos y predictivos, el tratamiento de la epilepsia está experimentando cambios de paradigma: desde terapias de acción asintomáticas (ASM) hasta la prevención de la enfermedad, y desde tratamientos amplios de ensayo y error para las convulsiones en general hasta tratamientos basados en mecanismos para síndromes epilépticos específicos. **Pavel Klein y colegas** evaluaron el progreso reciente en el desarrollo de ASM y describen las futuras direcciones para el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento y la prevención de la epilepsia.

Klein P, Kaminski RM, Koepp M, Löscher W. New epilepsy therapies in development. Nat Rev Drug Discov. 2024 Sep;23(9):682-708. doi: 10.1038/s41573-024-00981-w. Epub 2024 Jul 22. PMID: 39039153.

Epilepsia infantil

Las epilepsias que se presentan durante la infancia plantean desafíos únicos e incluyen encefalopatías del desarrollo y epilépticas, constelaciones distintivas específicas y epilepsias con subtipos de crisis, como espasmos epilépticos, crisis mioclónico-atónicas y ausencias mioclónicas. Las epilepsias focales autolimitadas y los fenotipos genéticos de epilepsia generalizada también son evidentes durante la infancia. Sin embargo, determinar la causa (ya sea estructural, genética, metabólica, infecciosa o autoinmune) es cada vez más relevante. Si bien la anamnesis y la exploración clínica constituyen la base fundamental del diagnóstico, descartar las manifestaciones epilépticas en la infancia puede resultar difícil, requiriendo la intervención de un especialista y electrofisiología de apoyo. Con el surgimiento de una medicina basada en la evidencia crucial para el tratamiento del síndrome de espasmo epiléptico infantil, el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut, con el foco puesto en mejorar los resultados, la identificación temprana de las epilepsias con tratamiento quirúrgico es crucial para el desarrollo neurológico. Aún quedan preguntas prácticas sobre la fisiopatología, los efectos de los factores causales y la actividad epileptiforme interictal en la cognición, y la eficacia de los enfoques de medicina de precisión basados en los conocimientos de la genética de la epilepsia.

Menon RN, Helen Cross J. Childhood epilepsy. Lancet. 2025 Aug 9;406(10503):636-649. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00773-1. Epub 2025 Jul 17. PMID: 40684779.

Trastornos Cerebrovasculares

Neurorrehabilitación de la disfagia post-ictus

La deglución es un proceso complejo que implica la contracción precisa de numerosos músculos de la cabeza y el cuello, que procesan y conducen la materia ingerida desde la cavidad oral hasta su destino final, el estómago. Durante las últimas cinco décadas, la información obtenida de estudios en animales y humanos ha revelado la compleja red de neuronas en el tronco encefálico, la corteza cerebral y el cerebelo, responsables de orquestar cada deglución normal. En medio de esta complejidad, pueden surgir, y a menudo ocurren, problemas que resultan en disfagia, definida como una deglución alterada o deficiente. La disfagia es común y surge de múltiples y variados procesos patológicos que pueden afectar cualquiera de las estructuras neuromusculares implicadas en la deglución. La disfagia post-ictus (DPI) sigue siendo la forma de disfagia más prevalente y estudiada, y, por lo tanto, constituye un importante modelo para evaluar la fisiología y la fisiopatología de la disfagia. **Ayodele Sasegbon, Ivy Cheng y Shaheen Hamdy** exploraron los complejos procesos neuroanatómicos que ocurren durante la deglución normal y la DPI. Esto incluye cómo los ictus causan disfagia, los mecanismos mediante los cuales se produce la recuperación neurológica natural, los tratamientos actuales para pacientes con disfagia persistente y los tratamientos neuromoduladores emergentes.

Sasegbon A, Cheng I, Hamdy S. The neurorehabilitation of post-stroke dysphagia: Physiology and pathophysiology. J Physiol. 2025 Feb;603(3):617-634. doi: 10.1113/JP285564. Epub 2024 Mar 22. PMID: 38517302; PMCID: PMC11782911.

Epidemiología del ictus en Asia

El ictus es una de las principales causas de muerte y discapacidad a nivel mundial, con diferentes cargas de ictus según la región. **Narayanaswamy Venketasubramanian** analiza la epidemiología del ictus en Asia. Existe una amplia gama de incidencias de ictus estandarizadas por edad y sexo, siendo la más alta en China y la más baja en Bután. Geográficamente, la incidencia es la más alta en Asia Oriental y la más baja en Asia Meridional. La mortalidad por ictus es la más alta en Papúa Nueva Guinea y la más baja en Singapur. Existen variaciones en la mortalidad dentro de las regiones: en Asia Oriental, es la más alta en Mongolia y Corea del Norte, y la más baja en Japón; en Asia Meridional, es la más alta en Bangladesh y Pakistán, y la más baja en Sri Lanka; en el Sudeste Asiático, es la más alta en Papúa Nueva Guinea e Indonesia, y la más baja en Singapur. Los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) perdidos por accidente cerebrovascular son más altos en Papúa Nueva Guinea y más bajos en Singapur. Existe una variación intrarregional: en Asia Oriental, es más alto en Mongolia y Corea del Norte, y más bajo en Japón; en Asia Meridional, es más alto en Bangladesh y Pakistán, y más bajo en Sri Lanka; en el Sudeste Asiático, es más alto en Papúa Nueva Guinea y más bajo en Singapur. Entre los subtipos de accidente cerebrovascular, el accidente cerebrovascular isquémico (ACV) tiene la incidencia más alta, la hemorragia intracerebral (HIC) es la segunda y la hemorragia subaracnoidea (HSA) la tercera. La incidencia de IS es más alta en China y más baja en Bután. La carga debida a HIC es más alta en Mongolia; la incidencia de HIC es más baja en Sri Lanka, la mortalidad y los AVAD son más bajos en Japón. La HSA tiene una alta incidencia en Japón, Singapur, Brunéi y la República de Corea. En los registros hospitalarios, la frecuencia de HIC fue más alta en Myanmar y baja en Mongolia. Entre los factores de riesgo de ictus, según la clasificación Trial of Org 10172 in *Acute Stroke Treatment*, la aterosclerosis de grandes arterias (AAI) es más frecuente en algunos países (p. ej., China, India, Indonesia, Japón, Pakistán y República de Corea), pero la oclusión de pequeñas arterias (OASI) en la mayoría de los demás (Bangladesh, Nepal, Singapur, Sri Lanka, Taiwán, Tailandia y Vietnam); la cardioembolia ocupa el tercer lugar. De los factores de riesgo de ictus, la hipertensión es el más frecuente, seguida generalmente por la diabetes mellitus (DM), con posiciones variables para la hiperlipidemia, el tabaquismo, los antecedentes de ictus o accidentes isquémicos transitorios, la obesidad y la actividad física insuficiente. Asia presenta una carga particularmente alta de ictus, mayor en algunos países. El subtipo más común es el de AAI. Entre los factores de riesgo de ictus, los mecanismos más comunes son la AAI y la OAI. La hipertensión y la DM son los factores de riesgo más comunes. Una mayor comprensión de la epidemiología y los factores de riesgo del ictus facilitará la planificación sanitaria para su prevención y tratamiento.

Venketasubramanian N. Stroke Epidemiology in Asia. Cerebrovasc Dis Extra. 2025;15(1):81-92. doi: 10.1159/000543399. Epub 2025 Jan 8. PMID: 39778534; PMCID: PMC11842100.

Cefalea/Migraña

Fármacos anti-obesidad para el dolor de cabeza

Medicamentos para la obesidad muestran potencial para tratar la migraña. Liraglutida, un medicamento de gran éxito para bajar de peso, reduce los dolores de cabeza a la mitad en un pequeño estudio.

Las migrañas súbitas podrían ser la siguiente dolencia en una lista interminable que una clase de medicamentos de gran éxito para bajar de peso podría tratar. En un pequeño estudio, liraglutida redujo los episodios mensuales de migraña casi a la mitad en personas con obesidad que padecen esta afección. Este es el primer estudio clínico que explora el potencial de los populares medicamentos para bajar de peso, conocidos como agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), para frenar la migraña, una afección que afecta a alrededor del 15% de las personas en todo el mundo y se caracteriza por dolores de cabeza debilitantes que pueden ir acompañados de náuseas, sensibilidad a la luz y fatiga.

Los resultados del estudio piloto se presentaron el 21 de junio en el Congreso de la Asociación Europea de Neurología en Helsinki, pocos días después de su publicación en la revista *Headache*. El trabajo no incluyó un grupo control, por lo que parte de la reducción de la cefalea observada podría deberse al efecto placebo, afirma Lanfranco Pellesi, médico especialista en cefaleas de la Universidad del Sur de Dinamarca en Odense. El efecto placebo se produce cuando una persona experimenta un beneficio de un fármaco porque sabe que lo está tomando y espera sentirse mejor. Sin embargo, los resultados son lo suficientemente prometedores como para justificar un ensayo controlado aleatorizado para comprobar la hipótesis, afirma Pellesi. Dicho ensayo sería necesario para demostrar que los fármacos pueden utilizarse contra las migrañas.

Los fármacos GLP-1 ya se utilizan para tratar la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, pero se están probando contra una amplia gama de otras afecciones, como la artritis, el Alzheimer y las adicciones.

En el estudio, Simone Braca, neuróloga de la Universidad Federico II de Nápoles (Italia), y sus colegas administraron liraglutida a 31 personas con migraña crónica y obesidad. Antes de participar en el estudio, cada participante había probado al menos otros dos medicamentos para prevenir las migrañas, pero no experimentó ningún beneficio.

La liraglutida es fabricada por Novo Nordisk en las afueras de Copenhague. La misma empresa fabrica la semaglutida, que se vende como Ozempic para tratar la diabetes y como Wegovy para estimular la pérdida de peso. Tanto la liraglutida como la semaglutida imitan la hormona GLP-1, que participa en la regulación del azúcar en sangre y la supresión del apetito.

Tras tomar liraglutida durante 12 semanas, los participantes informaron que la media de días al mes en que experimentaban dolor de cabeza se redujo de casi 20 a poco menos de 11. De los 31 participantes, 15 experimentaron una reducción de al menos el 50% en la frecuencia mensual de cefaleas. Entre ellos, 7 experimentaron una reducción del 75% o más. En un participante, las cefaleas desaparecieron por completo. Sin embargo, no todos se beneficiaron: cuatro participantes no respondieron al tratamiento.

Muchos afirmaron que el fármaco mejoró su calidad de vida, y «en quienes respondieron, el efecto se observó principalmente en la primera semana», afirma Braca. Sin embargo, casi la mitad de los participantes informaron efectos secundarios, principalmente náuseas. Este efecto es conocido en los fármacos GLP-1 y "suele desaparecer con el tiempo", añade Braca.

Los participantes no perdieron una cantidad sustancial de peso durante el estudio, por lo que el alivio del dolor probablemente no se debió a la reducción de peso, afirman los investigadores. Para Pellesi, este es el hallazgo más interesante: "Me sugiere que el fármaco actúa más sobre las vías del dolor".

Braca y sus colegas plantean la hipótesis de que un ligero aumento de la presión intracraneal podría ser uno de los mecanismos subyacentes a la migraña. Se ha demostrado que los fármacos GLP-1 reducen esta presión en ratas y, en un pequeño estudio, han proporcionado alivio a personas con hipertensión intracraneal idiopática, que se caracteriza por la presión en el cráneo. Por lo tanto, el equipo cree que esto podría explicar el éxito de la liraglutida en el último estudio.

Por ahora, esto es solo una hipótesis, y el equipo está planeando un gran ensayo controlado aleatorizado para probarlo. Además de administrar un fármaco GLP-1 a personas con migrañas, los investigadores medirán la presión intracraneal de los participantes para determinar si la reducción de las cefaleas se asocia con cambios en la presión.



Mariana Lenharo. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01976-2>

Braca, S. et al. *Headache* <https://doi.org/10.1111/head.14991> (2025).

Efectos comparativos de las intervenciones farmacológicas para el manejo agudo de episodios de migraña en adultos

William K Karlsson y colaboradores compararon todas las intervenciones farmacológicas autorizadas como monoterapia oral para el tratamiento agudo de los episodios de migraña en adultos. Como fuentes de los datos usaron: Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, Medline, Embase, ClinicalTrials.gov, Registro de Ensayos Clínicos de la UE, Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la OMS, así como sitios web de agencias reguladoras y compañías farmacéuticas sin restricciones de idioma hasta el 24 de junio de 2023. El cribado, la extracción de datos, la codificación y la evaluación del riesgo de sesgo se realizaron de forma independiente y por duplicado. Se realizaron metanálisis en red de efectos aleatorios para los análisis primarios. Los resultados primarios fueron la proporción de participantes sin dolor a las dos horas de la dosis y la proporción de participantes con ausencia de dolor sostenida entre dos y 24 horas después de la dosis, ambos sin el uso de fármacos de rescate. La certeza de la evidencia se calificó mediante la herramienta en línea de metanálisis de confianza en red (CINeMA). Se utilizaron gráficos de Vitruvio para resumir los hallazgos. Un panel internacional de médicos y personas con experiencia directa en migraña codiseñó el estudio e interpretó los hallazgos. Los criterios de elegibilidad para la selección de estudios fueron ensayos aleatorizados doble ciego en adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de migraña según la Clasificación

Internacional de Trastornos de Cefalea. Se incluyeron 137 ensayos controlados aleatorizados con 89 445 participantes asignados a una de 17 intervenciones activas o placebo. Todas las intervenciones activas mostraron una eficacia superior en comparación con placebo para la ausencia de dolor a las dos horas (odds ratios de 1.73 [intervalo de confianza del 95% (IC) 1.27 a 2.34] para naratriptán a 5.19 [4.25 a 6.33] para eletriptán), y la mayoría de ellas también para la ausencia de dolor sostenida a las 24 horas (odds ratios de 1.71 [1.07 a 2.74] para celecoxib a 7.58 [2.58 a 22.27] para ibuprofeno). En las comparaciones directas entre intervenciones activas, el eletriptán fue el fármaco más eficaz para el alivio del dolor a las dos horas, seguido del rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán. Para la ausencia sostenida del dolor, las intervenciones más eficaces fueron eletriptán e ibuprofeno. La confianza, según CINeMA, varió de alta a muy baja. Los análisis de sensibilidad basados únicamente en las dosis autorizadas por la FDA, dosis altas frente a bajas, riesgo de sesgo y cefalea moderada a intensa al inicio confirmaron los principales hallazgos para los resultados primarios y secundarios. En general, eletriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán presentaron los mejores perfiles de eficacia y fueron más eficaces que los fármacos recientemente comercializados lasmiditán, rimegepant y ubrogepant. Si bien se justifican los análisis de costo-efectividad y se debe prestar una consideración cuidadosa a los pacientes con un perfil de alto riesgo cardiovascular, los triptanes más eficaces deben considerarse como el tratamiento agudo preferido para la migraña e incluirse en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS para promover la accesibilidad global y estándares uniformes de atención.

Karlsson WK, Ostinelli EG, Zhuang ZA, Kokoti L, Christensen RH, Al-Khazali HM, Deligianni CI, Tomlinson A, Ashina H, Ruiz de la Torre E, Diener HC, Cipriani A, Ashina M. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2024 Sep 18;386:e080107. doi: 10.1136/bmj-2024-080107. PMID: 39293828; PMCID: PMC11409395.



euroespes
health

Cáncer

Neuropatía periférica inducida por quimioterapia

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NIQ) es un efecto secundario grave y duradero de algunos fármacos quimioterapéuticos, que amenaza la tasa de supervivencia del cáncer. La NIQ afecta principalmente a las neuronas sensoriales y, ocasionalmente, a las neuronas motoras, causando entumecimiento, hormigueo, molestias y dolor urente en las extremidades superiores e inferiores. La fisiopatología de la NIQ no se comprende por completo; sin embargo, se cree que las quimioterapias inducen neuropatía periférica al dañar directamente las mitocondrias, deteriorar la función de los canales iónicos, activar mecanismos inmunológicos y alterar los microtúbulos. El tratamiento de la CIPN es un desafío médico y no existen opciones farmacológicas aprobadas. Actualmente, la duloxetina y otros antidepresivos, antioxidantes, antiinflamatorios y terapias dirigidas a los canales iónicos se utilizan comúnmente en clínicas para aliviar los síntomas de la CIPN. Varios otros tipos de fármacos, como los cannabinoides, los antagonistas del receptor sigma-1 y la nicotinamida ribosa, se están evaluando en estudios preclínicos y clínicos.

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NIQ) se define como una lesión del sistema nervioso somatosensorial tras el tratamiento con quimioterapia. Existen dos tipos de anomalías sensoriales que contribuyen al desarrollo de cambios motores y autonómicos en la NIQ: la discriminación sensorial anormal del tacto, la vibración y la información térmica, y una sensación de hormigueo o ardor, también conocida como alodinia mecánica. La gravedad y la duración de la NIQ dependen del agente terapéutico, la dosis de quimioterapia, la duración, la combinación de fármacos neurotóxicos y la presencia de enfermedades preexistentes como diabetes o enfermedad renal crónica. En la mayoría de los casos, la sensación se presenta en las manos y los pies, conocida como distribución en "guantes y medias". Estos síntomas pueden presentarse con una sola dosis alta o tras la acumulación de fármacos quimioterapéuticos. Los síntomas suelen estabilizarse durante el tratamiento y aliviarse con el tiempo tras su finalización. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes experimenta síntomas después de 6 meses de interrumpir el tratamiento. En algunos casos, los fármacos quimioterapéuticos pueden persistir en el axón nervioso después del tratamiento y empeorar los síntomas neuropáticos, lo que se conoce como "fenómeno de deslizamiento". La CIPN es un problema grave que se clasifica como un importante efecto adverso de larga duración relacionado con los medicamentos quimioterapéuticos, como el platino, la ixabepilona y la talidomida. Se estima que entre el 30% y el 40% de los pacientes sometidos a quimioterapia experimentarán CIPN cada año, lo que puede llevar a la interrupción prematura del tratamiento o a la reducción de la dosis de quimioterapia, lo que influye en la eficacia del tratamiento y la tasa de supervivencia. La prevalencia de la CIPN oscila entre el 19% y más del 85%. La gravedad de la CIPN depende de la duración y del agente utilizado; algunos agentes quimioterapéuticos presentan las tasas más altas, como los agentes con platino, los taxanos, los alcaloides de la vinca, los inhibidores del proteasoma y los fármacos inmunomoduladores. El setenta por ciento de los pacientes que recibieron paclitaxel y el 90% de los que recibieron oxaliplatino desarrollan síntomas de CIPN.

El tratamiento de la CIPN ha sido un desafío médico. El principal desafío es la falta de agentes recomendados para la prevención y el manejo de la CIPN en las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). Las recomendaciones actuales sugieren centrarse en los síntomas que afectan la calidad de vida mediante intervenciones farmacológicas para el dolor y soluciones fisioterapéuticas como el ejercicio, la acupuntura, la terapia de masaje para el deterioro funcional y, en algunos casos, el alivio de la presión arterial. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos actuales, la CIPN aún no se maneja adecuadamente en la mayoría de los pacientes y tiene un impacto negativo en la calidad de vida. La duloxetina es el único fármaco aprobado por la FDA para uso fuera de etiqueta que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la CIPN en comparación con los antidepresivos y anticonvulsivos. Además, la CIPN también aumenta la carga económica, al tiempo que disminuye la calidad de vida. Un estudio realizado en el que se evaluó la salud física y mental para medir la calidad de vida mostró que una mayor carga de síntomas se asocia con una menor calidad de vida. En cuanto a los costos, una revisión de estudios realizados en 2022 sobre el tratamiento de la NPIQ indicó que el costo mensual de los medicamentos para tratar la NPIQ oscila entre 15 y 1425 dólares. Además, los síntomas de la NPIQ reducen la eficiencia laboral, lo que resulta en la pérdida del empleo, lo que aumenta la carga económica.

Tratar la NPIQ es un desafío debido, en parte, a la priorización de los efectos secundarios potencialmente mortales de la quimioterapia sobre la NPIQ. Las discusiones sobre los efectos secundarios se centran más en problemas agudos como náuseas, vómitos, caída del cabello e infecciones. Si bien existen avances en la comprensión de los mecanismos biológicos de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, existen pocas opciones de prevención o tratamiento. Por lo tanto, descubrir enfoques eficientes para el manejo de la NPIQ es muy difícil.

Marina Mattar y colegas, del Departamento de Ciencias Farmacéuticas y Administrativas, de la Facultad de Farmacia del *Presbyterian College*, Clinton, EE.UU., analizan la patología de la NPIQ y resumen la terapia farmacológica actual utilizada en la NPIQ. Además, analizan los medicamentos en investigación clínica y preclínica. También resumen los hallazgos recientes sobre el mecanismo de acción, la seguridad y la eficacia de los fármacos para el tratamiento de la CIPN.

Mattar M, Umutoni F, Hassan MA, Wamburu MW, Turner R, Patton JS, Chen X, Lei W. *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Recent Update on Pathophysiology and Treatment. Life*. 2024; 14(8):991. <https://doi.org/10.3390/life14080991>

Helicobacter pylori y cáncer gástrico

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es la infección bacteriana más común a nivel mundial; generalmente se adquiere durante la infancia, y su persistencia en la edad adulta representa uno de los principales factores que contribuyen a la carcinogénesis gástrica. Con base en estas afirmaciones, sería de gran importancia determinar si la transformación premaligna ocurre más tempranamente en la infancia o más tarde, ya que esto permitiría el desarrollo de estrategias eficaces contra la tumorigénesis. La interacción entre los factores de virulencia de *H. pylori*, las respuestas del huésped modificadas por esta infección y la microecología gástrica es compleja y, con el tiempo, conduce al desarrollo de cáncer gástrico en individuos susceptibles. Se identificaron varios biomarcadores como contribuyentes principales a este proceso de larga duración, como los pepsinógenos, la gastrina 17, los parámetros del metabolismo de lípidos, glucosa y hierro, los factores inmunitarios, la metilación aberrante del ADN bacteriano, los factores de virulencia de *H. pylori* y los rasgos distintivos de la disbiosis gástrica. Varios de estos biomarcadores también se identificaron en niños con infección por *H. pylori*, independientemente de la presencia de lesiones premalignas, que también se demostró que estaban presentes en un subgrupo de niños infectados por *H. pylori*, especialmente aquellos portadores de cepas extremadamente virulentas. Por lo tanto, los cambios gástricos premalignos más incipientes podrían, de hecho, ocurrir temprano durante la infancia, lo que abre una prometedora puerta de investigación para futuros estudios que delimiten la frontera entre la infección y el cáncer.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es el agente microbiano más común involucrado en el desarrollo de infecciones gastrointestinales tanto en niños como en adultos; generalmente se adquiere durante la infancia y, sin tratamiento, puede persistir de por vida. Su persistencia desencadena importantes cambios patológicos en la mucosa gástrica, comenzando con gastritis crónica y terminando con cáncer gástrico, con etapas intermedias como gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia. De hecho, las etapas intermedias entre la inflamación gástrica inespecífica inicial y el cáncer gástrico podrían ser la mejor oportunidad para detener el proceso de carcinogénesis. Si bien el cáncer gástrico es una entidad poco frecuente en niños, la gastritis crónica positiva para *H. pylori* es uno de los motivos más comunes de consulta al gastroenterólogo pediátrico. Además, el daño a la mucosa gástrica inducido por *H. pylori* progresa desde la infancia hasta la edad adulta, desencadenando diversas respuestas inflamatorias que involucran la participación de polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos B y T, junto con la síntesis de diversas citocinas proinflamatorias. Estas respuestas inflamatorias son responsables de la transformación crónica de la inflamación gástrica con una lenta progresión hacia el cáncer gástrico debido a la liberación de especies de nitrógeno y oxígeno reactivo de las células inflamatorias activadas, y la subsiguiente promoción de la apoptosis celular y lesiones del ADN. Finalmente, la persistencia a largo plazo de *H. pylori* y la inflamación crónica de la mucosa gástrica desencadenada por esta bacteria conducirán a la activación de un amplio espectro de vías oncogénicas.

Si bien la infección por *H. pylori* representa una de las principales causas del cáncer gástrico, el proceso de carcinogénesis es mucho más complejo e involucra la contribución de varios factores relacionados tanto con la bacteria y el huésped, como con el medio ambiente. La secreción de citocinas inducida por la persistencia de *H. pylori* es uno de los principales pasos en la progresión de la gastritis crónica hacia el cáncer gástrico. Así, se ha demostrado que varias citocinas están relacionadas con la aparición de carcinogénesis gástrica, como las interleucinas (IL) 1, 6, 8, 10 y 18, el factor de necrosis tumoral alfa y el factor de crecimiento transformante beta. El papel preciso de algunas de las citocinas mencionadas en la promoción o supresión de la carcinogénesis parece depender de las peculiaridades del huésped, como el microambiente gástrico. La amplia diversidad y abundancia de la microbiota gástrica representa factores protectores contra la infección por *H. pylori*. En pacientes pediátricos, ciertas bacterias residentes gástricas, como *Neisseria*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Rothia*, tienen la capacidad de asociarse con *H. pylori* para aumentar las respuestas inflamatorias subsiguientes. Dado que la mayoría de los estudios se centraron en evaluar la composición microbiana gástrica en sujetos con infección por *H. pylori*, existen pocos datos sobre los adultos sanos no colonizados, que revelaron que albergan un predominio de seis géneros bacterianos: *Streptococcus*, *Prevotella*, *Oribacterium*, *Megasphaera*, *Propionibacterium* y *Capnocytophaga*.

Los postbióticos se definen como compuestos de microorganismos inanimados, ya sea combinados o no con sus componentes, que han demostrado tener un beneficio para el bienestar del huésped, con evidencia reciente que también sugiere su papel en pacientes con cáncer. Por lo tanto, se sugirió que los exopolisacáridos, biopolímeros que se liberan de un tipo diferente de bacteria, tienen efectos antiproliferativos en diferentes células cancerosas o apoptosis inducida, lo que los hace útiles en pacientes con cáncer colorrectal o carcinoma hepatocelular. Fragmentos de células bacterianas como el lipopolisacárido de *H. pylori* están involucrados en la carcinogénesis, pero sus efectos promotores o supresores dependen del tipo de cáncer, la sustancia aplicada, el estadio de la línea celular y la invasividad. Otros componentes bacterianos, como los metabolitos del triptófano, las vesículas extracelulares y los ácidos grasos de cadena corta, desempeñan un papel activo en la carcinogénesis debido a sus propiedades antitumorales, pero su papel preciso aún debe determinarse en futuros estudios. El papel de la microbiota y su modulación en la promoción o supresión de la carcinogénesis también fue respaldado por Sepich-Poore et al. Estudios previos encontraron una estrecha interrelación entre las IL y los macrófagos, siendo *H. pylori* el núcleo de esta interacción. Por lo tanto, *H. pylori* tiene la capacidad de atraer macrófagos y activarlos para sintetizar IL, factor de necrosis tumoral alfa, GRO-alfa y MIP-1 alfa, lo que posteriormente aumentará el reclutamiento y la activación de macrófagos y linfocitos T suplementarios. Además de los macrófagos, *H. pylori* también ejerce un efecto quimiotáctico sobre los polimorfonucleares gracias a la proteína activadora de neutrófilos, un importante factor de virulencia. Por lo tanto, tanto los macrófagos como los neutrófilos se asocian con *H. pylori*, lo que aumenta su persistencia en la mucosa gástrica y provoca inflamación crónica. También se ha indicado que los receptores tipo Toll, principales actores de la respuesta inmunitaria innata, desempeñan un papel importante en el complejo espectro inflamatorio que rodea a *H. pylori*. Todos estos hallazgos sugieren la presencia de un estado inflamatorio subclínico en pacientes pediátricos infectados por *H. pylori*, lo que parece estar relacionado con la aparición muy temprana del cáncer gástrico.

La detección y la erradicación eficaz de *H. pylori* en la población pediátrica constituyen un pilar fundamental de la prevención gástrica. Sin embargo, resulta bastante difícil para el médico elegir el método más preciso para detectar la presencia de *H. pylori* en la mucosa gástrica del niño, principalmente porque este grupo de edad comúnmente no presenta síntomas o solo presenta manifestaciones extraintestinales. En términos de erradicación efectiva, los informes más recientes indican un progreso importante, ya que recientemente se demostró que la incidencia de *H. pylori* tiene una tendencia decreciente en la mayoría de las áreas geográficas. Aun así, la resistencia de *H. pylori* a los antimicrobianos sigue siendo una preocupación importante en pacientes pediátricos, lo que sin duda promueve la persistencia a largo plazo de esta infección, la inflamación posterior y el eventual desarrollo de cáncer gástrico. La erradicación efectiva podría reducir el riesgo de cáncer gástrico en un 50%.

Meliț LE, Mărginean CO, Borka Balas R. The Most Recent Insights into the Roots of Gastric Cancer. *Life*. 2024; 14(1):95. <https://doi.org/10.3390/life14010095>

Transferencia de mitocondrias de nervio a cáncer durante la metástasis del cáncer

El sistema nervioso desempeña un papel fundamental en la biología del cáncer, y las investigaciones patológicas han vinculado la densidad nerviosa intratumoral con la metástasis. Sin embargo, el impacto preciso de las neuronas asociadas al cáncer y los canales de comunicación en la interfaz nervio-cáncer aún no se comprenden bien. Modelos previos de denervación de cáncer en roedores y humanos han resaltado una fuerte dependencia del cáncer en los nervios, pero los mecanismos subyacentes que impulsan la agresividad del cáncer mediada por nervios siguen siendo desconocidos. **Gregory Hoover y colegas** muestran que las neuronas asociadas al cáncer mejoran la plasticidad metabólica del cáncer al transferir mitocondrias a las células cancerosas. Los modelos de denervación de cáncer de mama y de cocultivo de nervio-cáncer confirmaron que las neuronas mejoran significativamente la energía tumoral. Las neuronas cocultivadas con células cancerosas experimentan una reprogramación metabólica, lo que resulta en un aumento de la masa mitocondrial y la posterior transferencia de mitocondrias a las células cancerosas adyacentes. Para rastrear con precisión el destino de las células receptoras, desarrollaron MitoTRACER, un reportero de transferencia mitocondrial de célula a célula que marca permanentemente las células cancerosas receptoras y su progenie. El rastreo de linaje y el mapeo del destino de las células cancerosas que adquieren mitocondrias neuronales en tumores primarios revelaron su enriquecimiento selectivo en sitios metastásicos después de la diseminación. En conjunto, estos datos resaltan las capacidades metastásicas mejoradas de las células cancerosas que reciben mitocondrias de las neuronas en los tumores primarios, arrojando nueva luz sobre cómo el sistema nervioso apoya el metabolismo del cáncer y la diseminación metastásica.

Hoover, G., Gilbert, S., Curley, O. et al. *Nerve-to-cancer transfer of mitochondria during cancer metastasis. Nature* 644, 252–262 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09176-8>

La pérdida del cromosoma Y en células cancerosas e inmunitarias podría empeorar los resultados del tratamiento

El pronóstico es desfavorable para los tumores con pérdida del cromosoma Y. Examinar la interacción entre el cáncer y las células inmunitarias arroja luz sobre los posibles mecanismos.

La pérdida del cromosoma Y en las células tumorales se relaciona con un pronóstico desfavorable para las personas con cáncer, pero esta alteración genética también podría comprometer a las células inmunitarias que, de otro modo, combatirían la enfermedad. En un artículo publicado en *Nature*, **Chen et al.** informan que la pérdida del cromosoma Y parece estar coordinada entre las células cancerosas y las células inmunitarias en los tumores, lo que revela una relación celular inesperada que podría explicar por qué las personas con esta alteración presentan peores resultados clínicos.

Aunque el cromosoma Y es pequeño, con solo 107 genes codificantes de proteínas, los investigadores están comenzando a reconocer funciones de este cromosoma más allá de su función en la determinación del sexo. Durante décadas, el cromosoma Y se consideró prácticamente prescindible, salvo por su papel en el desarrollo masculino. Sin embargo, la comprensión científica de este cromosoma ha cambiado en la última década.

La mayoría de los varones poseen un cromosoma X y un cromosoma Y. La pérdida del cromosoma Y en algunas células que normalmente deberían contenerlo es la alteración genética más común en los hombres. La probabilidad de esta pérdida aumenta con la edad: aproximadamente el 2.5% de los hombres de 40 años y el 40% de los de 70 años presentan algún nivel detectable de pérdida del cromosoma Y, determinado mediante análisis de células sanguíneas circulantes. Curiosamente, factores ambientales, como el tabaquismo, se asocian con una mayor pérdida de cromosomas Y, detectada en las células sanguíneas.

Estudios poblacionales han vinculado la pérdida del cromosoma Y en las células sanguíneas circulantes con un mayor riesgo de diversas enfermedades relacionadas con la edad, como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer y los trastornos cardiovasculares. Además, su pérdida en los cánceres se asocia con peores resultados clínicos.

Se ha planteado la hipótesis de que la pérdida del cromosoma Y en las células cancerosas podría afectar directamente su biología, haciéndolas más propensas al crecimiento, la propagación y la resistencia al tratamiento. Alternativamente, esta pérdida podría ser simplemente consecuencia de una inestabilidad cromosómica más amplia en las células cancerosas. Chen et al. aportan evidencia de un panorama más complejo, sugiriendo que el efecto de la pérdida del cromosoma Y también se extiende a las células del microambiente tumoral, como las células inmunitarias, lo que crea un escenario favorable para la progresión del cáncer.

Además, en muestras de personas con cáncer, la frecuencia de pérdida del cromosoma Y fue mayor en las células inmunitarias que se infiltraban en los tumores que en las mismas células de muestras de sangre compatibles. Esto sugiere que algo en el microambiente tumoral local, quizás señales de las propias células cancerosas, induce o potencia la pérdida del cromosoma Y en las células inmunitarias cercanas.

Los efectos más profundos observados por Chen y sus colegas se observaron en las células inmunitarias llamadas linfocitos T, que pueden reconocer y eliminar las células cancerosas. En el caso de un tipo de linfocito T llamado linfocito T citotóxico CD8⁺, la pérdida del cromosoma Y resultó en una menor expresión de genes asociados con la activación y diferenciación necesarias para destruir las células tumorales. Por otro lado, los linfocitos T auxiliares CD4⁺ que habían perdido su cromosoma Y presentaban perfiles de expresión génica similares a los de un tipo de linfocito T llamado linfocito T regulador, que puede atenuar la respuesta inmunitaria antitumoral. Estos hallazgos plantean la posibilidad de que la pérdida del cromosoma Y reduzca la eficacia de las células T en los tumores para atacar el cáncer, creando un entorno inmunosupresor que les permite evadir la destrucción.

En consonancia con sus hallazgos, los autores informan que las personas cuyos tumores presentaron altos niveles de pérdida del cromosoma Y en el cáncer y en las células T tuvieron una supervivencia notablemente peor que aquellas con bajos niveles de pérdida en uno o ambos tipos celulares. Los autores llegaron a esta conclusión mediante un enfoque algorítmico para inferir el grado de pérdida del cromosoma Y en las células T mediante perfiles de expresión génica de tumores completos. Esta inferencia de cambios genéticos específicos del tipo celular en los perfiles transcripcionales de mezclas celulares complejas en un tumor puede ser difícil; por lo tanto, será crucial validar estos resultados mediante métodos directos para la detección del cromosoma Y en las células T.

Una de las preguntas más intrigantes que plantea este estudio es cómo la pérdida del cromosoma Y en las células cancerosas promueve dicha pérdida en las células inmunitarias cercanas. Los autores no responden definitivamente a esta pregunta, pero los hallazgos plantean varias posibilidades.

Una idea es que los tumores con pérdida del cromosoma Y atraen selectivamente a las células inmunitarias que ya lo han perdido o promueven selectivamente su proliferación en el microambiente tumoral. De hecho, la frecuencia de pérdida del cromosoma Y en las células parece ser sensible a factores ambientales. Por ejemplo, es mayor en fumadores habituales que en quienes lo fueron anteriormente. Otra posibilidad es que las células cancerosas que han perdido su cromosoma Y induzcan de alguna manera la pérdida del cromosoma Y, o una inestabilidad cromosómica general, en las células inmunitarias circundantes a través de un factor desconocido.

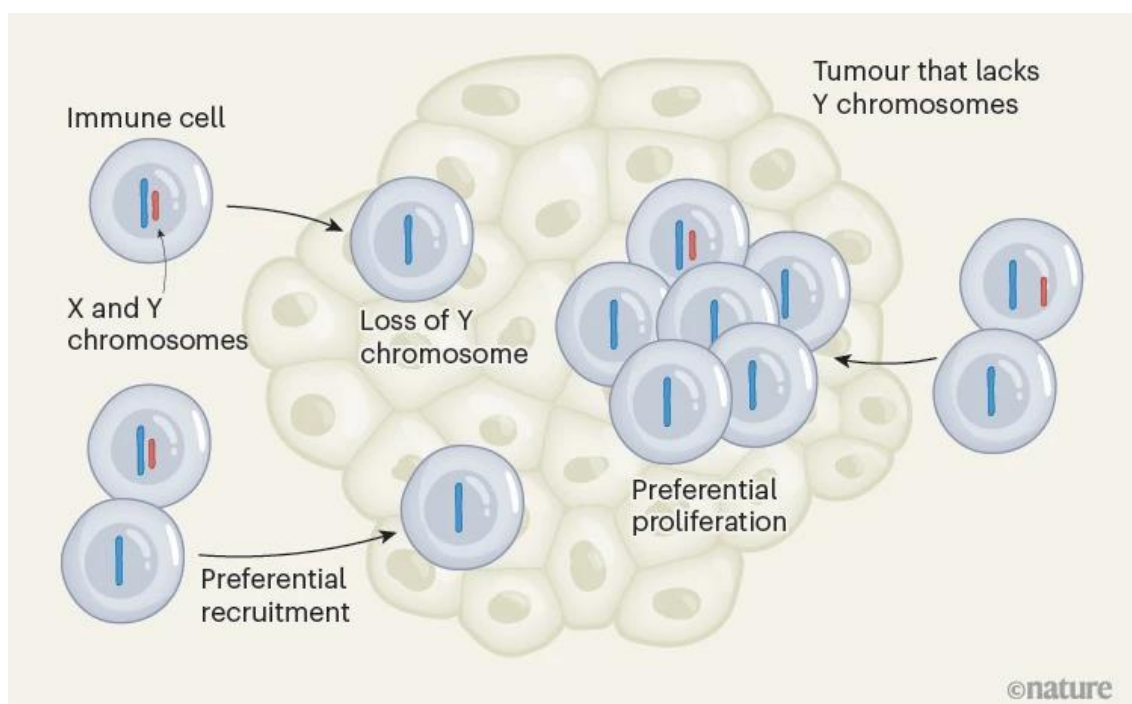
Cabe destacar algunas limitaciones del estudio. El análisis de muestras humanas se basó en gran medida en la inferencia de la pérdida del cromosoma Y mediante la secuenciación de ARN de células individuales, y este enfoque tiene baja sensibilidad para la detección de genes expresados individualmente, por lo que se requirió un algoritmo computacional complejo. Aunque la pérdida inferida del cromosoma Y fue respaldada por enfoques experimentales alternativos para evaluar la presencia del cromosoma (como la detección cuantitativa del ADN del cromosoma Y mediante reacción en cadena de la polimerasa y el análisis del cromosoma Y mediante hibridación *in situ* con fluorescencia), estudios futuros que utilicen de forma más extensa estos métodos directos para cuantificar la pérdida del

cromosoma Y reforzarían las conclusiones. Además, sería útil evaluar si la disminución de la expresión de genes en el cromosoma Y se produce por mecanismos no genéticos, por ejemplo, en respuesta a alteraciones del ADN como la metilación, en lugar de por la pérdida cromosómica.

El trabajo de Chen y sus colegas tiene varias implicaciones importantes para la investigación futura del cáncer y el desarrollo de tratamientos. En primer lugar, sugiere que la evaluación del estado del cromosoma Y en muestras tumorales podría ofrecer información pronóstica valiosa, más allá de la proporcionada por las pruebas convencionales, como la asignación de estadios tumorales o la realización de perfiles moleculares. En segundo lugar, el estudio destaca el valor potencial de evaluar el estado del cromosoma Y en el microambiente tumoral, no solo en las células cancerosas, al considerar el pronóstico del paciente y los posibles enfoques de tratamiento.

Para los enfoques de inmunoterapia, cuyo objetivo es mejorar la respuesta inmunitaria natural del cuerpo contra el cáncer, comprender cómo la pérdida del cromosoma Y afecta la función inmunitaria podría proporcionar información crucial. Si la pérdida del cromosoma Y reduce la eficacia de las células T para destruir las células tumorales, las personas con altas tasas de esta pérdida podrían beneficiarse de estrategias de tratamiento adaptadas.

El estudio también plantea interrogantes sobre las diferencias de género en la biología del cáncer y las respuestas inmunitarias. Casi todas las mujeres carecen de un cromosoma Y y tienen un peor pronóstico que los hombres en respuesta a un tipo de inmunoterapia llamado bloqueo de puntos de control inmunitario. Comprender si estas diferencias entre hombres y mujeres se deben, total o parcialmente, a la presencia o ausencia del cromosoma Y podría conducir a enfoques específicos para cada sexo en el tratamiento del cáncer.



Nicholas McGranahan y Rahul Roychoudhuri. *Nature* 642, 873-875 (2025).
doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01450-z>.

Abdel-Hafiz, H. A. et al. *Nature* 619, 624-631 (2023).

Chen, X. et al. *Nature* 642, 1041-1050 (2025).

Fuerzas mutagénicas que configuran los genomas del cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado

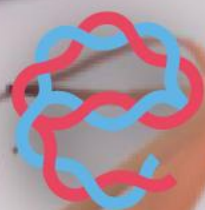
El cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado (LCINS) representa aproximadamente 25% de todos los cánceres de pulmón y se ha asociado con la exposición al humo de tabaco ajeno y a la contaminación del aire en estudios observacionales. **Marcos Díaz-Gay, Tongwu Zhang, Phuc H. Hoang, Charles Leduc, Marina K. Baine, William D. Travis, Lynette M. Sholl, Philippe Joubert y colegas** utilizaron datos del estudio Sherlock-Lung para evaluar las exposiciones mutagénicas en LCINS examinando los genomas del cáncer de 871 individuos sin tratamiento previo con cáncer de pulmón que nunca habían fumado, de 28 ubicaciones geográficas. Las mutaciones de KRAS fueron 3.8 veces más comunes en adenocarcinomas de nunca fumadores de América del Norte y Europa que en los de Asia Oriental, mientras que se observó una mayor prevalencia de mutaciones de EGFR y TP53 en adenocarcinomas de nunca fumadores de Asia Oriental. La firma SBS40a, con causa desconocida, contribuyó con la mayor proporción de sustituciones de una sola base en adenocarcinomas y se enriqueció en casos con mutaciones de EGFR. La firma SBS22a, que está asociada con la exposición al ácido aristolóquico, se observó casi exclusivamente en pacientes de Taiwán. La exposición al humo de segunda mano no se asoció con mutaciones impulsoras individuales ni con firmas mutacionales. Por el contrario, los pacientes de regiones con altos niveles de contaminación atmosférica fueron más propensos a tener mutaciones en TP53 y telómeros más cortos. También mostraron un aumento en la mayoría de los tipos de mutaciones, incluyendo un aumento de 3.9 veces en la firma SBS4, que previamente se ha relacionado con el tabaquismo, y un aumento del 76% en la firma SBS5, similar a un reloj. Se observó un efecto dosis-respuesta positivo con los niveles de contaminación atmosférica, que se correlacionó tanto con una disminución en la longitud de los telómeros como con un aumento en las mutaciones somáticas, principalmente atribuidas a las firmas SBS4 y SBS5. Estos resultados dilucidan la diversidad de procesos mutacionales que configuran el panorama genómico del cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado.

Díaz-Gay, M., Zhang, T., Hoang, P.H. et al. The mutagenic forces shaping the genomes of lung cancer in never smokers. Nature 644, 133–144 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09219-0>

Variaciones geográficas y de edad en los procesos mutacionales en el cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal varía geográficamente y ha cambiado con el tiempo. En particular, en las últimas dos décadas, la incidencia del cáncer colorrectal de inicio temprano, que afecta a personas menores de 50 años, se ha duplicado en muchos países. Se desconocen las razones de este aumento. **Marcos Díaz-Gay, Wellington dos Santos, Sarah Moody, Mariya Kazachkova, Ammal Abbasi, Christopher D. Steele, Raviteja Vangara, Sergey Senkin, Jingwei Wang, Stephen Fitzgerald y colegas** investigaron si los procesos mutacionales contribuyen a las diferencias geográficas y relacionadas con la edad examinando 981 genomas de cáncer colorrectal de 11 países. No se encontraron diferencias importantes en los cánceres inestables a microsatélites, pero se observaron variaciones en la carga y las firmas de mutación en los 802 casos estables a microsatélites. Múltiples firmas, la mayoría con etiologías desconocidas, exhibieron prevalencia variable en Argentina, Brasil, Colombia, Rusia y Tailandia, lo que indica niveles geográficamente diversos de exposición mutagénica. Las firmas SBS88 e ID18, causadas por el mutágeno colibactina producido por bacterias, tuvieron cargas de mutación más altas en países con tasas de incidencia de cáncer colorrectal más altas. SBS88 e ID18 también se enriquecieron en cánceres colorrectales de inicio temprano, siendo 3.3 veces más comunes en individuos diagnosticados antes de los 40 años que en aquellos mayores de 70, y se imprimieron temprano durante el desarrollo del cáncer colorrectal. La exposición a colibactina se relacionó además con mutaciones impulsoras de APC, siendo ID18 responsable de aproximadamente el 25% de las indeles del impulsor de APC en casos positivos para colibactina. Este estudio revela variaciones geográficas y relacionadas con la edad en los procesos mutacionales del cáncer colorrectal y sugiere que la exposición mutagénica a bacterias productoras de colibactina en etapas tempranas de la vida puede contribuir al aumento de la incidencia de cáncer colorrectal de inicio temprano.

Díaz-Gay, M., dos Santos, W., Moody, S. et al. Geographic and age variations in mutational processes in colorectal cancer. Nature 643, 230–240 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09025-8>



eurospes
health

Enfermedades Cardiovasculares

Alteraciones mitocondriales órgano-específicas tras una lesión por isquemia-reperfusión en el síndrome post-paro cardíaco

La disfunción mitocondrial, desencadenada por una lesión sistémica por isquemia-reperfusión (IR) y que afecta a diversos órganos, es un factor clave en el desarrollo del síndrome post-paro cardíaco (SAP). La investigación actual sobre el SAP se centra principalmente en las respuestas mitocondriales generalizadas, lo que genera una brecha en el conocimiento sobre la dinámica mitocondrial específica de cada órgano. **Eriko Nakamura y colegas** estudiaron las respuestas mitocondriales específicas de cada órgano a la lesión por IR, en particular examinando el cerebro, el corazón y los riñones, para destacar posibles estrategias terapéuticas dirigidas a la disfunción mitocondrial y mejorar los resultados tras la lesión por IR. Realizaron una revisión narrativa que examinó los avances recientes en la investigación mitocondrial relacionada con la lesión por IR. Las respuestas mitocondriales a la lesión por IR presentan una variación considerable entre los diferentes sistemas orgánicos, influenciada por las estructuras mitocondriales únicas, la bioenergética y las capacidades antioxidantes. Cada órgano demuestra comportamientos mitocondriales distintos que han evolucionado para satisfacer necesidades metabólicas y funcionales específicas. Por ejemplo, las mitocondrias cerebrales muestran respuestas dinámicas que pueden ser tanto protectoras como perjudiciales para la actividad y función neuronal durante eventos isquémicos. Las mitocondrias cardíacas son vulnerables al estrés oxidativo inducido por IR, mientras que las mitocondrias renales presentan un patrón único de fisión y fusión, estrechamente vinculado a su susceptibilidad a la lesión renal aguda. Esta heterogeneidad en las respuestas mitocondriales, específica de cada órgano, requiere el desarrollo de intervenciones a medida. Los avances en la medicina mitocondrial, especialmente en los ámbitos de la genómica y la metabolómica, están allanando el camino para estrategias innovadoras para combatir la disfunción mitocondrial. Técnicas emergentes como el trasplante mitocondrial tienen el potencial de revolucionar el manejo de la lesión por IR en la ciencia de la reanimación. La investigación de las respuestas mitocondriales específicas de cada órgano a la lesión por IR es fundamental en el ámbito de la investigación en reanimación, particularmente en el contexto del SAP. Este conocimiento matizado promete revolucionar el manejo del SAP, abordando las disfunciones mitocondriales únicas observadas en órganos críticos afectados por la lesión por IR.

El síndrome post-paro cardíaco (SAP) implica una compleja constelación de procesos fisiopatológicos desencadenados por la restauración de la circulación sistémica tras una reanimación cardiopulmonar (RCP) exitosa. Caracterizado por lesión cerebral, disfunción miocárdica, respuesta de isquemia-reperfusión (IR) sistémica y patologías subyacentes, este síndrome contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad en sobrevivientes de un paro cardíaco. En esencia, la disfunción mitocondrial desempeña un papel fundamental, ya que se ve afectada por y contribuye a la lesión por IR durante el SAP. En este contexto, abordar la disfunción mitocondrial específica de cada órgano representa un enfoque terapéutico novedoso, pero aún se explora mínimamente. Por ejemplo, el cerebro y el corazón, al ser órganos altamente aeróbicos, podrían mostrar cambios mitocondriales adaptativos o desadaptativos distintivos después de la reanimación, lo que podría influir en el pronóstico general del SAP. Por lo tanto, la investigación de estas alteraciones mitocondriales específicas de cada órgano también puede facilitar el desarrollo de intervenciones dirigidas a mitigar la disfunción mitocondrial y mejorar la recuperación de los pacientes con SAP. Este enfoque matizado requiere un cambio de paradigma en las metodologías de investigación actuales, abogando por una exploración más detallada de la función mitocondrial en diferentes órganos para comprender mejor la fisiopatología del SAP y abrir nuevas vías para estrategias terapéuticas específicas para cada paciente.

La lesión por IR se produce en situaciones como paro cardíaco, infarto de miocardio, eventos cerebrovasculares y trasplante de órganos. La lesión por IR implica una cascada de eventos bioquímicos y celulares que provocan un daño tisular significativo, contribuyendo a la morbilidad y la mortalidad. Si bien los mecanismos exactos de la lesión por IR no se comprenden por completo, se cree que la disfunción mitocondrial desempeña un papel importante. La investigación actual sobre el SCP se centra principalmente en las respuestas mitocondriales generalizadas, lo que genera una brecha en el conocimiento sobre la dinámica mitocondrial específica de cada órgano. Las respuestas mitocondriales a la IR varían según el sistema orgánico, influenciadas por diferencias en la estructura mitocondrial, la bioenergética, la capacidad antioxidante y la susceptibilidad al daño mediado por ROS. Por lo tanto, comprender las respuestas específicas de cada órgano permitirá a los investigadores comprender la fisiopatología de la lesión por IR y desarrollar terapias dirigidas en el contexto del SCP.

Nakamura E, Aoki T, Endo Y, Kazmi J, Hagiwara J, Kuschner CE, Yin T, Kim J, Becker LB, Hayashida K. Organ-Specific Mitochondrial Alterations Following Ischemia-Reperfusion Injury in Post-Cardiac Arrest Syndrome: A Comprehensive Review. Life. 2024; 14(4):477. <https://doi.org/10.3390/life14040477>

Bloqueadores de la interleucina-1 y cambio de paradigma en el tratamiento de la pericarditis recurrente

La pericarditis recurrente es una afección clínica problemática que deteriora la calidad de vida de los pacientes afectados debido a la necesidad de repetidos ingresos hospitalarios, visitas a urgencias y complicaciones derivadas de la medicación, especialmente los glucocorticoides. Desafortunadamente, los tratamientos disponibles para la pericarditis recurrente son muy limitados, e incluyen solo unos pocos medicamentos como aspirina/AINEs, glucocorticoides, colchicina e inmunosupresores (como bloqueadores de la interleucina-1 (IL-1), azatioprina e inmunoglobulinas humanas intravenosas). Hasta hace poco, la experiencia clínica con este último tipo de medicamentos era muy limitada. Sin embargo, en la última década, la experiencia con bloqueadores de la IL-1 ha aumentado de forma constante y se han obtenido datos clínicos válidos a partir de ensayos clínicos aleatorizados. En consecuencia, los bloqueadores de la IL-1 representan un cambio de paradigma típico en el tratamiento de la pericarditis recurrente refractaria, con una relación coste-beneficio claramente positiva para aquellos pacientes con múltiples recurrencias. Una desventaja relacionada con los medicamentos mencionados es la ausencia de protocolos de tratamiento universalmente aceptados y establecidos respecto al período de administración de la dosis completa y la necesidad de un protocolo de reducción gradual de la dosis para cada medicamento. Otra preocupación es la necesidad de tratamientos a largo plazo, que debe discutirse con los pacientes. Se espera que las necesidades no satisfechas mencionadas anteriormente se aborden en un futuro próximo, como por ejemplo un mayor conocimiento de la fisiopatología y un enfoque individualizado para los pacientes afectados.

Los síndromes pericárdicos más comunes en la práctica clínica incluyen la pericarditis aguda (ya sea el primer episodio o las recurrencias), la pericarditis constrictiva y el derrame pericárdico aislado sin evidencia de inflamación pericárdica (pericarditis). Recientemente, en el contexto de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), los síndromes pericárdicos han llamado la atención tanto de los médicos como de los medios de comunicación debido a que la cardiopatía inflamatoria (miocarditis y/o pericarditis) puede complicar la infección por SARS-CoV-2 y la vacunación contra la COVID-19, especialmente con las plataformas de ARNm.

La pericarditis recurrente se desarrolla en el 15-30% de los casos después de un episodio de pericarditis aguda. No es raro que después del primer episodio se inicie un círculo vicioso con el desarrollo posterior de nuevas recurrencias de pericarditis. En particular, se estima que la tasa de una segunda recurrencia es del 25 al 50% (con tasas más bajas en pacientes que reciben colchicina). Se observa una tercera recurrencia en el 20 al 40% de los casos. Cabe destacar que aproximadamente el 6% de los pacientes con enfermedad recurrente desarrollará múltiples recurrencias (≥ 3) con una mediana de duración de la actividad de la enfermedad estimada entre 2.8 y 4.7 años. Este problemático subgrupo de pacientes a veces presenta una evolución clínica incesante y se enmarca en el denominado grupo de pericarditis recurrente dependiente de glucocorticoides resistente a la colchicina. Estos desafortunados pacientes desarrollan recurrencias cada vez que intentan reducir la dosis de cortisona por debajo de un umbral, que es bastante específico para cada paciente.

Esta categoría de pacientes está expuesta a los efectos secundarios del uso crónico de esteroides, que es proporcional a la dosis necesaria para lograr la remisión de la pericarditis. El problema es aún más pronunciado en niños con pericarditis recurrente que requieren tratamiento crónico con esteroides para la pericarditis refractaria debido al impacto negativo del tratamiento con esteroides en el crecimiento. Los tratamientos alternativos propuestos para este trastorno fueron agentes ahorradores de esteroides; sin embargo, faltan datos sólidos sobre su eficacia general. Afortunadamente, la introducción de los bloqueadores de la interleucina-1 (IL-1) en la presente década constituyó un cambio de paradigma hacia la terapia dirigida de la pericarditis recurrente dependiente de glucocorticoides resistente a la colchicina.

Lazarou E, Koutsianas C, Theofilis P, Lazaros G, Vassilopoulos D, Vlachopoulos C, Tsioufis C, Imazio M, Brucato A, Tousoulis D. Interleukin-1 Blockers: A Paradigm Shift in the Treatment of Recurrent Pericarditis. Life. 2024; 14(3):305. <https://doi.org/10.3390/life14030305>

Corazón de donante de órganos reiniciado fuera del cuerpo

Los procedimientos actuales para revivir un corazón para trasplante son éticamente problemáticos o costosos. Los cirujanos han desarrollado dos técnicas de bajo costo para revivir los corazones de personas que desean donar sus órganos después de su muerte. Los métodos se han probado solo en un pequeño número de personas, pero evitan los problemas éticos que a veces se asocian con las técnicas de trasplante actuales.

Mediante una de las técnicas, los cirujanos obtuvieron autorización para extraer el corazón de un niño que había sido declarado muerto, reiniciarlo y trasplantarlo a otro niño. La técnica, descrita en el *New England Journal of Medicine* (NEJM), podría aumentar la cantidad de corazones disponibles para la donación de órganos, especialmente para niños. Aproximadamente 500 niños al año en Estados Unidos reciben un nuevo corazón, pero muchos mueren mientras esperan uno.

Con la segunda técnica, también publicada hoy en el NEJM, los investigadores lograron preservar corazones adultos dentro de los cuerpos de sus donantes y luego trasplantarlos con éxito. Los cirujanos participantes afirman que este procedimiento también podría utilizarse en niños.

“Estas dos técnicas representan importantes avances en la obtención de corazones de algunos donantes, ya que evitan los desafíos éticos de los métodos existentes”, afirma Robert Montgomery, cirujano de trasplantes de la Universidad de Nueva York (NYU) en la ciudad de Nueva York.

La mayoría de los corazones donados provienen de personas con muerte cerebral, pero cuyo corazón aún late. Sin embargo, no hay suficientes casos de este tipo para satisfacer la demanda de donantes. En algunos casos, se pueden obtener corazones de donantes declarados muertos tras cinco minutos de inactividad; por ejemplo, cuando una familia decide retirar el soporte vital de una persona. Para que estos corazones sean aptos para el trasplante, los cirujanos suelen tener que extraer el órgano del cuerpo y reiniciarlo en una máquina o hacer que vuelva a latir mientras aún está dentro del cuerpo. Sin embargo, la primera opción es costosa y no se puede utilizar con donantes que pesen menos de 40 kilogramos, lo que excluye a los bebés y a la mayoría de los niños, y la segunda no se utiliza ampliamente debido a posibles problemas éticos. La principal preocupación ética planteada por los médicos es que reactivar el corazón mientras aún está en el cuerpo podría requerir un cambio en la causa de muerte registrada, de muerte circulatoria a muerte cerebral. Otro problema es que, en teoría, el procedimiento podría restaurar el flujo sanguíneo al cerebro, aunque se utilizan pinzas para bloquearlo.

Para evitar estos posibles problemas, **Joseph Turek**, cirujano cardíaco pediátrico de la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte, **y sus colegas** desarrollaron un sistema para revivir corazones infantiles fuera del cuerpo. Esto implica bombear sangre oxigenada al corazón a través de un tubo conectado a la aorta. Luego, la sangre se drena del corazón a través de un respiradero en el ventrículo izquierdo, se recoge en una bolsa para ser reoxigenada y luego se bombea de regreso al corazón. El equipo probó el procedimiento en lechones de 12 semanas de edad antes del primer ensayo en humanos a principios de este año. En ese caso, los cirujanos extrajeron el corazón de un bebé de un mes que había fallecido, lo reinicializaron fuera de su cuerpo y luego lo trasplantaron a un bebé de tres meses. Tres meses después, el corazón del receptor continuó funcionando con normalidad sin signos de rechazo, según el informe del NEJM. El procedimiento podría resultar en 100 trasplantes cardíacos pediátricos más al año en Estados Unidos, afirma Turek. Además, ofrece una alternativa rentable a la reanimación extracorpórea de corazones adultos, añade, ya que no requiere equipos que pueden costar decenas de miles de dólares. “Es algo que vale la pena investigar” en más casos, afirma John Trahanas, cirujano cardíaco del Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt en Nashville, Tennessee. Trahanas formó parte del equipo que desarrolló la segunda técnica. Este procedimiento consiste en pinzar la aorta de una persona fallecida y luego llenar el corazón con un líquido oxigenado frío que lo mantiene en un estado relajado sin reanimarlo. El líquido contiene una mezcla de glóbulos rojos, solución protectora, electrolitos y multivitaminas. Posteriormente, se extirpa quirúrgicamente el corazón y se trasplanta.

El procedimiento tuvo éxito en los tres primeros receptores adultos. Los receptores tenían entre 40 y 60 años y, seis meses después de la cirugía, aún presentan corazones funcionales sin evidencia de rechazo, como se describe en el informe del NEJM. Trahanas afirma que, desde entonces, él y sus colegas han realizado el procedimiento en 20 personas, con resultados positivos. Montgomery afirma que ambas técnicas deberían replicarse en más personas para verificar los resultados y garantizar que los corazones donados proporcionen un buen suministro de sangre y una buena función cardíaca.

Smriti Mallapaty. Nature 643, 1168-1169 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02243-0>.

Kucera, J. A., Overbey, D. M. & Turek, J. W. N. Engl. J. Med. 393, 275–280 (2025).

Williams, A. M. et al. N. Engl. J. Med. 393, 267–274 (2025).

Papel principal del riñón en la patogénesis de la hipertensión

Estudios previos sobre trasplantes y el concepto de «infradosificación de nefronas» respaldan la idea de que el riñón desempeña un papel crucial en el desarrollo de la hipertensión esencial. Esto sugiere que existen factores genéticos en el riñón que pueden elevar o disminuir la presión arterial. El riñón normalmente mantiene la presión arterial dentro de un rango estrecho mediante el mecanismo de natriuresis por presión. La hipertensión se induce cuando este mecanismo falla debido a anomalías renales sutiles o evidentes. Se cree que la herencia de la hipertensión es poligénica, y la hipertensión esencial puede resultar de una combinación de variantes genéticas que codifican transportadores tubulares de sodio renales o proteínas involucradas en vías reguladoras. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático (SNS) son los principales reguladores de la reabsorción renal de sodio. La hiperactividad del SRAA o del SNS conduce a un desplazamiento hacia la derecha en la curva de natriuresis por presión. En otras palabras, la hipertensión se induce cuando la actividad del SRAA y del SNS no se suprime a pesar del aumento de la ingesta de sal. La sobrecarga de sodio, causada por el aumento de la ingesta y/o la reducción de la excreción renal, no solo conduce a una expansión del volumen plasmático, sino también a un aumento de la resistencia vascular sistémica. La disfunción endotelial se debe a un aumento de la concentración intracelular de Na^+ , que inhibe la óxido nítrico (NO) sintasa endotelial y reduce la producción de NO. La rigidez de las células musculares lisas vasculares aumenta por la acumulación de Na^+ intracelular y la consiguiente elevación de la concentración citoplasmática de Ca^{++} . A diferencia de los efectos hemodinámicos del Na^+ osmóticamente activo, el Na^+ osmóticamente inactivo estimula las células inmunitarias y produce citocinas proinflamatorias, que contribuyen a la hipertensión. Cuando esto ocurre en el intestino, la microbiota puede desequilibrarse, provocando inflamación intestinal e hipertensión sistémica. En conclusión, la principal causa de la hipertensión es la sobrecarga de sodio resultante de la desregulación renal.

Gheun-Ho Kim, del Departamento de Medicina Interna, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Hanyang, Seúl, República de Corea, analiza la presión arterial como rasgo hereditario, ya que la hipertensión se presenta con una tendencia familiar. Se estimó que la heredabilidad de la presión arterial en posición sentada y de pie se encontraba entre el 39% y el 63% en gemelos, y entre el 16% y el 22% en familias. Si bien el cerebro, los riñones y los vasos sanguíneos son órganos importantes que regulan la presión arterial y inducen la hipertensión, los riñones tienen una relación única con la presión arterial, lo que sugiere que existen algunos factores genéticos que la elevan o la disminuyen en el riñón.

Estudios de trasplantes, realizados tanto en animales de experimentación como en humanos, han demostrado que "la presión arterial va con el riñón". Cuando se trasplantó un riñón de una rata normotensa a una rata joven hipertensa nefrectomizada bilateralmente, la presión arterial de esta no aumentó. Por el contrario, cuando se trasplantó un riñón de una rata joven hipertensa (antes de la aparición de la hipertensión) a una rata normotensa nefrectomizada bilateralmente, la presión arterial de esta última aumentó. De manera similar, la hipertensión arterial de seis pacientes con hipertensión esencial y nefroesclerosis terminal se normalizó al someterse a una nefrectomía bilateral y recibir un trasplante de riñón de un donante joven normotenso. Por lo tanto, se ha demostrado que la hipertensión esencial en humanos es similar a la hipertensión observada en ratas espontáneamente hipertensas, ya que ambas afecciones pueden corregirse mediante un trasplante de riñón de un donante normotenso. Numerosos estudios epidemiológicos sugieren una relación inversa entre el bajo peso al nacer y la hipertensión. Se ha propuesto una reducción en el número de nefronas, o una infradosificación de nefronas, como posible causa de la hipertensión esencial. Esta hipótesis se demostró mediante estereología tridimensional en riñones de autopsia, que reveló un menor número de glomérulos por riñón en pacientes con hipertensión en comparación con los controles normotensos. Experimentos con modelos animales de programación fetal respaldan aún más esta idea, indicando que la programación durante la vida fetal es una respuesta a un entorno fetal adverso. Este proceso de programación genera respuestas adaptativas permanentes, que a su vez resultan en cambios estructurales y fisiológicos que, en última instancia, contribuyen al desarrollo de la hipertensión. Por consiguiente, los estudios de trasplantes y el concepto de «infradosificación de nefronas» respaldan la idea de que el riñón desempeña un papel crucial en el desarrollo de la hipertensión esencial.

¿Qué componente del riñón es fundamental para regular la presión arterial? La respuesta sería el control renal de la excreción urinaria de sodio. Hace varias décadas, el Dr. Guyton propuso la «natriuresis por presión», mediante la cual la presión arterial se regula estrictamente dentro de un rango estrecho mediante alteraciones en la excreción urinaria de sodio. El mecanismo de la natriuresis por presión es un sistema de retroalimentación que controla la presión arterial a largo plazo. Funciona reduciendo la reabsorción de sodio y aumentando su excreción en respuesta a un aumento de la presión de perfusión renal. El mecanismo intrarrenal específico para la disminución de la reabsorción tubular en respuesta al aumento de la presión de perfusión renal parece estar relacionado con factores hemodinámicos como el flujo sanguíneo medular y la presión hidrostática intersticial renal, así como con autocoides renales como el óxido nítrico, las prostaglandinas, las cininas y la angiotensina II. Además de los cambios en los transportadores renales de Na^+ , las alteraciones en las proteínas de unión estrecha pueden estar implicadas en el deterioro de la presión-natriuresis.

Si la curva normal de presión-natriuresis se desplaza hacia la derecha, se producirá hipertensión debido a la alteración de la excreción renal de sodio. Cuatro factores principales que se sabe que inducen esta alteración son la susceptibilidad genética, la dieta, la activación neurohumoral y la pérdida de la función renal.

La hipertensión primaria o esencial tiene una base genética, aunque se desconocen los genes específicos que la causan. Se cree que la herencia de la hipertensión es poligénica. Durante la última década, estudios de asociación genómica han identificado más de 1000 polimorfismos de un solo nucleótido asociados con la hipertensión. Los polimorfismos de un solo nucleótido individuales tienen un efecto mínimo en la presión arterial. Sin embargo, cuando se presentan simultáneamente múltiples polimorfismos de un solo nucleótido, el riesgo de hipertensión puede evaluarse mediante una puntuación de riesgo poligénico (PRS). La PRS es un predictor fiable de la hipertensión de inicio temprano, con un impacto progresivo. Las personas que se encuentran dentro del 2.5% más alto de PRS tienen un riesgo casi tres veces mayor de desarrollar hipertensión, mientras que una PRS baja ofrece protección contra ella.

Como resultado de amplios estudios genéticos previos sobre la hipertensión humana, se descubrieron algunas mutaciones de un solo gen que pueden aumentar o disminuir la presión arterial. Estos componentes están presentes en todos los segmentos de la nefrona y participan directa o indirectamente en la regulación del transporte renal de sodio. En particular, los genes se localizan en la nefrona distal y codifican sistemas de transporte tubular de sodio o proteínas que pertenecen a vías reguladoras. La hipertensión es causada por mutaciones con ganancia de función del canal epitelial de Na^+ (ENaC) en el síndrome de Liddle. También es causada por mutaciones en WNK4, WNK1, KLHL3 y CUL3, que aumentan la actividad del cotransportador de Na^+-Cl^- (NCC) sensible a tiazidas en el pseudohipoaldosteronismo tipo II. Además, la hipertensión puede ser causada por un gen quimérico de la 11 β -hidroxilasa/aldosterona sintasa en el aldosteronismo tratable con glucocorticoides. Por otro lado, la hipotensión es inducida por mutaciones con pérdida de función del NCC en el síndrome de Gitelman, así como por mutaciones con pérdida de función del cotransportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ (NKCC2), el canal de potasio medular externo renal (ROMK) o el canal de cloruro ClC-Kb en el síndrome de Bartter. Aunque la hipertensión monogénica es muy poco frecuente, estas mutaciones de un solo gen han proporcionado información sobre el papel del manejo renal del sodio en el desarrollo de la hipertensión.

La sensibilidad a la sal de la presión arterial se caracteriza por un aumento de la presión arterial tras una sobrecarga de sal o una disminución de la presión arterial tras una depleción de sal. Es un rasgo observado tanto en humanos como en animales, y puede identificarse en la mitad de la población hipertensa y en una cuarta parte de los sujetos normotensos. Creemos que la sensibilidad a la sal puede atribuirse a la susceptibilidad genética. Según Manosroi y Williams, se encontraron 18 genes asociados con la hipertensión sensible a la sal. Estos genes podrían representar aproximadamente el 50% de la población con hipertensión primaria. Sin embargo, solo ocho genes se asociaron con niveles más bajos de renina.

A partir de las lecciones aprendidas de la hipertensión monogénica, es concebible que la sensibilidad a la sal sea causada por una combinación de variantes genéticas que codifican transportadores tubulares de sodio o proteínas involucradas en vías reguladoras. Mientras que un polimorfismo de un

solo nucleótido no tiene un efecto significativo en la sensibilidad a la sal, la interacción de múltiples polimorfismos de un solo nucleótido combinados puede conducir a la hipertensión sensible a la sal. Manunta et al. evaluaron los impactos separados y combinados de los polimorfismos ADD1 (Gly460Trp), WNK1 (rs880054 A/G) y NEDD4L (rs4149601 G/A) en las respuestas renales y de la presión arterial a una carga aguda de sal, la reducción de la presión arterial después de un mes de tratamiento con 12.5 mg de hidroclorotiazida y la presión arterial ambulatoria de 24 horas. Individualmente, las variantes exhibieron efectos modestos en los fenotipos específicos que se estudiaron. Sin embargo, encontraron que los alelos relativamente comunes en los genes ADD1, WNK1 y NEDD4L, cuando están presentes en combinación, tienen efectos significativos en el manejo del sodio renal, la presión arterial y la respuesta antihipertensiva a las tiazidas.

Kim G-H. Primary Role of the Kidney in Pathogenesis of Hypertension. Life. 2024; 14(1):119.
<https://doi.org/10.3390/life14010119>



euroespes
health

Enfermedades Metabólicas

Medicamentos contra la obesidad fabricados en China

Los medicamentos que se están probando actualmente abordan complicaciones asociadas con la obesidad, como enfermedades cardíacas, hígado graso y diabetes tipo 2. Un medicamento que supera al placebo en la pérdida de peso es uno de los cada vez más numerosos medicamentos de nueva generación contra la obesidad que se producen en China.

Al principio, las compañías farmacéuticas chinas se apresuraron a producir versiones similares de exitosos medicamentos para bajar de peso, como Wegovy y Ozempic, que han revolucionado el mundo. Hoy en día, China se perfila como un importante innovador en el descubrimiento de nuevos fármacos en este campo, afirma Daniel Drucker, endocrinólogo de la Universidad de Toronto, Canadá.

Los resultados de un ensayo de fase III con Ecnoglutida muestran que las personas que recibieron una inyección semanal del medicamento perdieron hasta 13.8 kilogramos durante 48 semanas de tratamiento. En cambio, las personas que recibieron inyecciones de placebo perdieron alrededor de 200 gramos. Los resultados se publicaron en *The Lancet Diabetes and Endocrinology* el 21 de junio.

La ecnoglutida es un análogo agonista del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), similar a la semaglutida, un fármaco muy popular contra la obesidad. Estos fármacos imitan la hormona GLP-1, que participa en la regulación del apetito y el control de los niveles de glucosa en sangre. A diferencia de la semaglutida, la ecnoglutida se dirige preferentemente a la producción de monofosfato de adenosina cíclico, una molécula mensajera asociada con la regulación del metabolismo del glucógeno, el azúcar y los lípidos, lo que ayuda a controlar los niveles de glucosa en sangre, así como a la pérdida de peso.

El estudio, financiado por la empresa farmacéutica Sciwind Biosciences, con sede en Hangzhou, China, incluyó a 664 personas que recibieron una inyección semanal de placebo o una de tres dosis de ecnoglutida. Con la dosis máxima de 2.4 miligramos, el 92.8% de las personas perdieron al menos el 5% de su peso corporal, en comparación con el 14% de las personas que recibieron inyecciones de placebo. Las personas que recibieron ecnoglutida también lograron mantener el peso perdido tras suspender el tratamiento, recuperando alrededor del 1% de su peso corporal en un período de 7 semanas.

Linong Ji, coautor e investigador de diabetes en el Hospital Popular de la Universidad de Pekín, afirma que la ecnoglutida también mejoró los factores de riesgo de enfermedades cardíacas y diabetes, y redujo la cantidad de grasa en el hígado.

Se están desarrollando y probando decenas de fármacos GLP-1 en China, y "hay muchos más por desarrollar", afirma Drucker. Entre ellos se encuentra la Mazdutida, que imita el GLP-1 y el glucagón, una hormona implicada en los niveles de azúcar en sangre. En los resultados de un ensayo publicado en mayo, una inyección semanal ayudó a más personas a perder hasta un 15% de su peso corporal en 36 semanas y redujo el riesgo de enfermedades cardiovasculares en comparación con un tratamiento con placebo.

Desarrollada por Eli Lilly en Indianápolis, Indiana, la mazdutida es fabricada por Innovent Biologics en Suzhou, China, bajo licencia exclusiva. Otros ensayos clínicos están evaluando si el fármaco puede tratar la apnea del sueño o la diabetes tipo 2.

El creciente número de nuevos fármacos GLP-1 actúa sobre múltiples vías simultáneamente, lo que resultará en tratamientos más personalizados, afirma Sof Andrikopoulos, investigador de diabetes en la Universidad de Melbourne. La próxima generación de fármacos se centrará en afecciones específicas asociadas con la diabetes y la obesidad, como la apnea del sueño, la enfermedad del hígado graso, la enfermedad renal crónica y las cardiopatías, añade. «Nos brindará opciones y hará que la medicina personalizada para la obesidad y la diabetes sea más accesible».

Otro fármaco en desarrollo en China, conocido como UBT251, es un triple agonista que imita el GLP-1, el glucagón y otra hormona llamada polipéptido inhibidor gástrico (GIP), que participa en el

metabolismo de las grasas. UBT251 es el primer medicamento inyectable quincenalmente con GLP-1 y se encuentra en las primeras etapas de pruebas para lograr la pérdida de peso y tratar la enfermedad renal crónica, la enfermedad del hígado graso y la diabetes tipo 2. En marzo, United Laboratories, fabricante con sede en Hengqin, firmó un acuerdo de 2000 millones de dólares con la empresa danesa Novo Nordisk, desarrolladora de semaglutida, lo que le otorga los derechos exclusivos para probar y vender el fármaco fuera de China continental, Hong Kong, Macao y Taiwán.

Bofanglutida, desarrollada por Gan & Lee Pharmaceuticals en Pekín, es otro tratamiento inyectable quincenal, pero se dirige únicamente al GLP-1. Un ensayo de fase II comenzó a inscribir a participantes estadounidenses con obesidad en marzo para compararlo con un placebo y tirzepatida, comercializada como Mounjaro y Zepbound por Eli Lilly.

Andrikopoulos afirma que es lógico que China esté desarrollando estos fármacos. "La obesidad y la diabetes son problemas importantes en las poblaciones asiáticas de China e India", afirma. Los estudios que reclutan participantes en China también son importantes para investigar la eficacia de los fármacos GLP-1 en poblaciones asiáticas, lo que podría revelar diferencias no observadas en estudios de Europa o Estados Unidos.

Ascleitis, una compañía farmacéutica con sede en Hong Kong, también está investigando el beneficio de un fármaco oral de administración diaria, llamado ASC30, para la pérdida de peso. Los primeros resultados del ensayo muestran que los participantes perdieron un 6% más de su peso corporal con el fármaco que con un placebo. La compañía ha solicitado autorización a la FDA para realizar un ensayo de fase II. Novo Nordisk y Eli Lilly también están trabajando en medicamentos orales GLP-1.



Rachel Fieldhouse. *Nature*, 643, 315-316 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01987-z>

Ji, L. et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(25\)00141-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00141-X) (2025).

Ji, L. et al. *N. Engl. J. Med.* 392, 2215-2225 (2025).

La pérdida de peso altera el tejido adiposo más allá de la simple reducción de grasa

Los cambios celulares en el tejido adiposo tras la cirugía bariátrica podrían indicar las vías responsables de los beneficios metabólicos de este procedimiento. La obesidad es prevalente en la sociedad moderna y puede suponer un grave riesgo para la salud. No hace mucho tiempo, era extremadamente difícil lograr una solución eficaz y segura para la obesidad, pero los avances en los enfoques quirúrgicos y los fármacos dirigidos al receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) permiten ahora perder una cantidad considerable de peso con mayor facilidad. Esto conlleva beneficios para la salud casi inmediatos, como la mejora o la resolución de la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y la enfermedad del hígado graso. Aunque la cirugía bariátrica y los fármacos no actúan directamente sobre el tejido adiposo (grasa), se cree que los cambios en las zonas corporales que almacenan grasa (conocidas como depósitos de grasa) que se producen durante la remisión de la obesidad median algunos de estos efectos beneficiosos. En un artículo publicado en *Nature*, **Miranda et al.** caracterizan los cambios en la composición y organización celular del tejido adiposo tras la cirugía bariátrica e identifican vías que podrían explicar por qué estas intervenciones mejoran la salud metabólica.

El tejido adiposo es complejo. Además del tipo celular característico —los adipocitos que almacenan grasa—, está compuesto por células inmunitarias, vasculatura y células progenitoras y del estroma adiposo (ASPC), que sustentan la estructura del tejido y dan origen a los adipocitos. A medida que se desarrolla la obesidad, la proporción relativa de estas células cambia. En particular, se produce una afluencia de células inmunitarias que está fuertemente asociada con las complicaciones metabólicas de la obesidad, incluida la resistencia a la insulina. En modelos de roedores, el bloqueo de la inflamación en el tejido adiposo mejora la sensibilidad a la insulina y promueve la salud metabólica.

La obesidad también se asocia con la alteración de los perfiles de expresión génica en los adipocitos, lo que indica las vías celulares que podrían provocar problemas metabólicos. Estas vías incluyen la senescencia, también conocida como envejecimiento celular. La disfunción de las mitocondrias, los orgánulos generadores de energía de la célula; las respuestas al estrés por niveles bajos de oxígeno; un estado celular llamado estrés oxidativo; y la formación de tejido cicatricial a través de la fibrosis. Muchas de estas anomalías se resuelven con la pérdida de peso, pero no se ha aclarado cómo se correlaciona este efecto con los cambios en el entorno celular del depósito de grasa.

Mediante la secuenciación de ARN de un solo núcleo (snRNA-seq), Miranda et al. analizaron los perfiles transcripcionales del tejido adiposo de 25 personas con obesidad antes y varios meses después de someterse a cirugía bariátrica. Por otra parte, los autores obtuvieron datos de 24 personas delgadas que nunca habían sido obesas. Los datos de snRNA-seq indicaron que varios tipos de células en el depósito de grasa, incluyendo adipocitos, células del estroma y células vasculares, expresan una serie de genes asociados con diversos tipos de estrés celular, incluso en las personas delgadas. Los niveles de ARN mensajero para estos genes aumentan notablemente en la obesidad.

Entre estos genes relacionados con el estrés se encuentran algunos asociados con la senescencia, un proceso que se ha vinculado a la disfunción metabólica en varios tejidos, incluido el adiposo. Miranda y sus colegas descubrieron que la pérdida de peso revierte este patrón senescente de expresión génica en todos los tipos de células afectadas, lo que sugiere que la senescencia podría tener un papel causal en las complicaciones metabólicas de la obesidad. Esta idea concuerda con los efectos beneficiosos de los senolíticos (compuestos que destruyen las células senescentes) observados en modelos animales de aumento de peso.

Un concepto intrigante que ha surgido de estudios previos del tejido adiposo antes y después de la pérdida de peso es el de la "memoria", según el cual los cambios que se producen en las células del depósito de grasa durante la obesidad no se pierden por completo al recuperar la delgadez. También existe evidencia de que los animales que alguna vez fueron obesos, pero que han perdido peso, tienden a recuperarlo a un ritmo más rápido que los animales que nunca lo han sido. Algunos investigadores han sugerido que este fenómeno podría estar impulsado por cambios persistentes en el epigenoma (las modificaciones del ADN y su empaquetamiento que controlan la transcripción

génica) en los adipocitos y otras células del depósito de grasa. En sus muestras humanas, Miranda y sus colegas observaron cambios transcripcionales que persistieron después de la cirugía para bajar de peso, pero aún no está claro si estas células contribuyen, ni cómo, a la eventual recuperación de peso observada en tantas personas que han perdido peso.

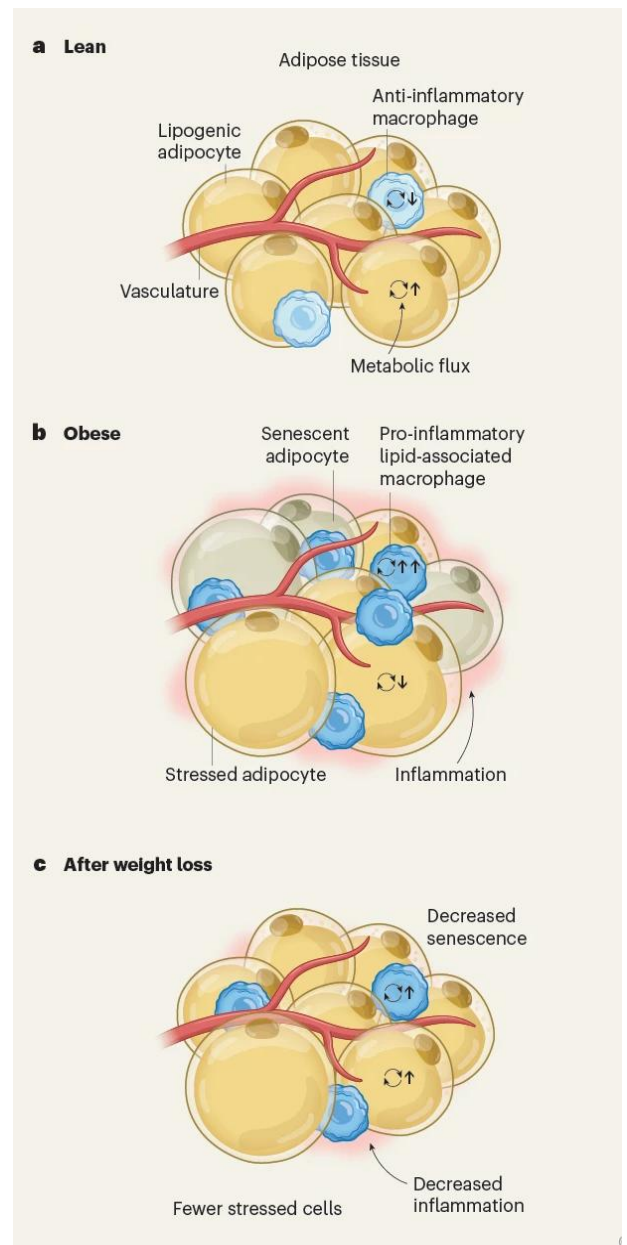
En ratones, se han observado cambios transcripcionales que persisten después de la pérdida de peso en las células inmunitarias. Miranda et al. también se observaron cambios en las células inmunitarias humanas, especialmente en los macrófagos asociados a lípidos, cuyo número aumenta durante la obesidad y disminuye con la pérdida de peso. A pesar de esta alteración, el flujo metabólico inferido (la *velocidad* a la que las moléculas progresan a través de las vías metabólicas) permanece alto en estas células incluso después de la cirugía bariátrica, lo que sugiere una vez más una falta de recuperación completa del estado delgado con la pérdida de peso y una "memoria" retenida del estado obeso. Esto contrasta con los adipocitos, en los que el flujo metabólico previsto regresa al estado delgado tras la pérdida de peso.

Un problema con la catalogación de la expresión génica en células disociadas de un tejido intacto es que este enfoque no revela información sobre la organización estructural del tejido. Para ello, se requiere el perfil espacial. Esto implica mapear los perfiles transcripcionales de las células hasta sus ubicaciones en el tejido de origen.

Hasta la fecha, se han realizado pocos perfiles espaciales del tejido adiposo. El gran tamaño de los adipocitos implica que a menudo se superponen con células vecinas de diferentes tipos, lo que dificulta la obtención de datos de secuenciación con una resolución unicelular real. Además, el tejido adiposo, a diferencia del cerebro o el riñón, no suele considerarse altamente organizado. Hasta la fecha, solo un estudio ha reportado la organización espacial del tejido adiposo con una resolución cercana a la unicelular, encontrando tres subpoblaciones distintas de adipocitos con este método

Utilizando una técnica con una resolución espacial mayor que la disponible previamente, Miranda et al. realizaron un perfil espacial en muestras de tejido adiposo delgado, obeso y post-pérdida de peso. Descubrieron subpoblaciones de adipocitos distintas, que confirmaron mediante secuenciación uninuclear. Sus resultados indican que el estrés celular de la obesidad se manifiesta en nichos distintos que comprenden una variedad de tipos celulares, incluyendo subpoblaciones de adipocitos y células madre ascíticas que expresan genes relacionados con el estrés.

Los avances en el perfilado unicelular han permitido la generación de atlas celulares basados en tejidos y órganos, tanto para estados de salud como de enfermedad. El tejido adiposo se ha quedado rezagado respecto a otros órganos debido a que la naturaleza grande y frágil de los adipocitos los hace incapaces de soportar las fuerzas microfluidicas necesarias para aislarlos y analizarlos individualmente. La aparición de la secuenciación de ARNpn ha permitido el desarrollo de atlas detallados de tejido adiposo, tanto para humanos como para ratones. Los esfuerzos actuales de un equipo internacional de científicos, conocido como el consorcio del Atlas de Células Humanas (HCA), integrarán estos datos en un atlas adiposo completo. El objetivo del HCA no es solo generar conocimiento mediante la integración de conjuntos de datos de grupos de todo el mundo, sino también estandarizar la anotación de los tipos y subtipos celulares para normalizar la nomenclatura y armonizar los hallazgos en distintos laboratorios.



Aunque el estudio actual representa uno de los primeros conjuntos de datos publicados sobre tejido adiposo humano tras la pérdida de peso, aún queda mucho por aprender sobre la dinámica de la pérdida de peso para comprender mejor los cambios fisiológicos asociados. Por ejemplo, ¿los cambios en el tejido adiposo tras el uso de fármacos para bajar de peso, como los agonistas del receptor GLP-1, son similares a los observados tras la cirugía bariátrica? Experimentos en ratones, publicados este año, sugieren que algunos cambios dependen del modo de pérdida de peso, mientras que otros no.

Los datos de Miranda y sus colegas reflejan eventos de remodelación que ocurren meses o años después de la intervención. Dado que los beneficios metabólicos se acumulan casi inmediatamente después de la cirugía, será interesante evaluar cambios más agudos en la composición y función del tejido adiposo. Por otro lado, mantener el peso puede ser difícil, y aún se desconoce en qué medida los cambios crónicos en el tejido adiposo contribuyen a este fenómeno. Los cambios asociados con los ciclos de peso, en los que las personas experimentan episodios sucesivos de pérdida y recuperación de peso, también merecen investigación. Finalmente, los autores se centraron en el tejido adiposo subcutáneo, que se encuentra debajo de la piel. El análisis de otros tipos de grasa corporal, como la grasa visceral que rodea los órganos internos, podría arrojar resultados diferentes. No obstante, estos datos proporcionan información sobre la organización transcripcional y espacial del tejido adiposo tras una perturbación metabólica importante y ofrecen posibles vías de desarrollo terapéuticas.

Evan D. Rosen y Margo P. Emont. Nature 644, 616-617 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02056-1>
Miranda, A. M. A. et al. Nature 644, 769-779 (2025).

Remodelación selectiva del nicho adiposo en la obesidad y la pérdida de peso

La pérdida de peso mejora significativamente la salud metabólica y cardiovascular en personas con obesidad. La remodelación del tejido adiposo (TA) es fundamental para estos variados e importantes efectos clínicos. Sin embargo, se sabe sorprendentemente poco sobre los mecanismos subyacentes, lo que representa una barrera para los avances terapéuticos. **Antonio M. A. Miranda, Liam McAllan, Guianfranco Mazzei, Ivan Andrew, Iona Davies, Meryem Ertugrul, Julia Kenkre, Hiromi Kudo, Joana Carrelha, Bhavik Patel, Sophie Newton y colegas** presentan un atlas de núcleo único con resolución espacial (que comprende 171 247 células de 70 personas) que investiga los tipos celulares, los eventos moleculares y los factores reguladores que remodelan el TA humano y, por lo tanto, la salud metabólica, en la obesidad y la pérdida de peso terapéutica. Descubrieron una vulnerabilidad selectiva a la senescencia en células metabólicas, precursoras y vasculares, y revelaron que la pérdida de peso revierte potencialmente la senescencia. Definieron los mecanismos reguladores de genes y las señales tisulares que pueden impulsar un ciclo degenerativo de senescencia, lesión tisular y disfunción metabólica. Observaron que la pérdida de peso reduce la hipertrofia de los adipocitos y las vías de restricción biomecánica, activando el flujo metabólico global y los ciclos de sustratos bioenergéticos que pueden mediar mejoras sistémicas en la salud metabólica. En el compartimento inmunitario, demostraron que la pérdida de peso reprime la infiltración de macrófagos inducida por la obesidad, pero no revierte completamente su activación, lo que deja a estas células preparadas para desencadenar una posible recuperación de peso y agravar la disfunción metabólica. A lo largo del estudio, mapearon las células con nichos tisulares para comprender los determinantes colectivos de la lesión y la recuperación tisular.

Miranda, A.M.A., McAllan, L., Mazzei, G. et al. Selective remodelling of the adipose niche in obesity and weight loss. Nature 644, 769-779 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09233-2>



euroespes
health

Enfermedades Infecciosas

Las vacunas de ARNm contra el VIH desencadenan una potente respuesta inmunitaria

Los resultados de un ensayo clínico en fase inicial muestran que el 80% de los participantes que recibieron una de las dos vacunas candidatas contra el VIH produjeron anticuerpos contra las proteínas virales.

Dos vacunas candidatas que utilizan tecnología de ARNm generan una potente respuesta inmunitaria contra el VIH. Este ensayo es solo el tercero que prueba vacunas de ARNm contra el VIH. "Estos son los primeros estudios, por lo que son muy importantes", afirma la infectóloga Sharon Lewin, directora del Instituto Peter Doherty para la Infección y la Inmunidad en Melbourne, Australia.

Alrededor de 41 millones de personas en todo el mundo viven con el VIH, para el cual actualmente no existe una vacuna. Para diseñar vacunas contra un virus, los investigadores suelen estudiar cómo el cuerpo elimina el patógeno de su sistema, explica Lewin. Sin embargo, el VIH ataca el sistema inmunitario, y el cuerpo rara vez logra eliminarlo. En consecuencia, las vacunas candidatas contra el virus deben someterse a numerosas pruebas de ensayo y error.

Esto convierte a las vacunas contra el VIH en un buen lugar para utilizar la tecnología de ARNm. La primera vacuna de ARNm se aprobó en 2020 para la COVID-19. En comparación con otros métodos de administración, las vacunas de ARNm pueden modificarse a bajo coste rápidamente (en meses, no años), lo que permite a los investigadores probar diferentes estrategias. Las vacunas funcionan enviando instrucciones a las células, en forma de ARNm, para que produzcan proteínas específicas que suelen encontrarse en la superficie de los virus. Esto induce una respuesta inmunitaria que ayuda al organismo a reconocer y eliminar un virus en caso de exposición al virus real.

El VIH utiliza una proteína de "envoltura" en su membrana externa para unirse e infectar las células. En el último estudio, publicado en *Science Translational Medicine*, un equipo que incluye a William Schief, de Scripps Research en La Jolla, California, quien trabaja en el diseño de proteínas, realizó un pequeño ensayo comparando dos enfoques de vacunas. En uno, el método estándar para las vacunas candidatas contra el VIH, se dirige a la célula para que produzca proteínas de envoltura que flotan libremente. En el otro, la vacuna de ARNm instruye a la célula a producir proteínas de envoltura que se adhieren a la membrana celular, de forma similar a como se encuentran en el virus vivo. Los autores describen las pruebas de este método en animales en un artículo complementario.

El ensayo involucró a 108 adultos sanos de entre 18 y 55 años en diez centros de estudio en Estados Unidos. Se probaron dos vacunas candidatas unidas a la membrana y una vacuna candidata no unida. Cada participante recibió tres dosis de una sola vacuna, en dosis baja o alta, con varias semanas de diferencia; la vacuna que recibieron se seleccionó al azar. Las vacunas fueron proporcionadas por la compañía farmacéutica Moderna en Cambridge, Massachusetts, donde Schief es vicepresidenta de diseño de proteínas.

Alrededor del 80% de los participantes que recibieron cualquiera de las vacunas que producían proteínas unidas a la membrana produjeron anticuerpos que podían bloquear la entrada de dicha proteína en las células. En cambio, solo el 4% de los participantes que recibieron la vacuna con proteína no unida produjeron los anticuerpos correspondientes.

"La diferencia es bastante sorprendente", afirma Lewin. Espera que los hallazgos sirvan de base para el desarrollo de futuras vacunas candidatas.

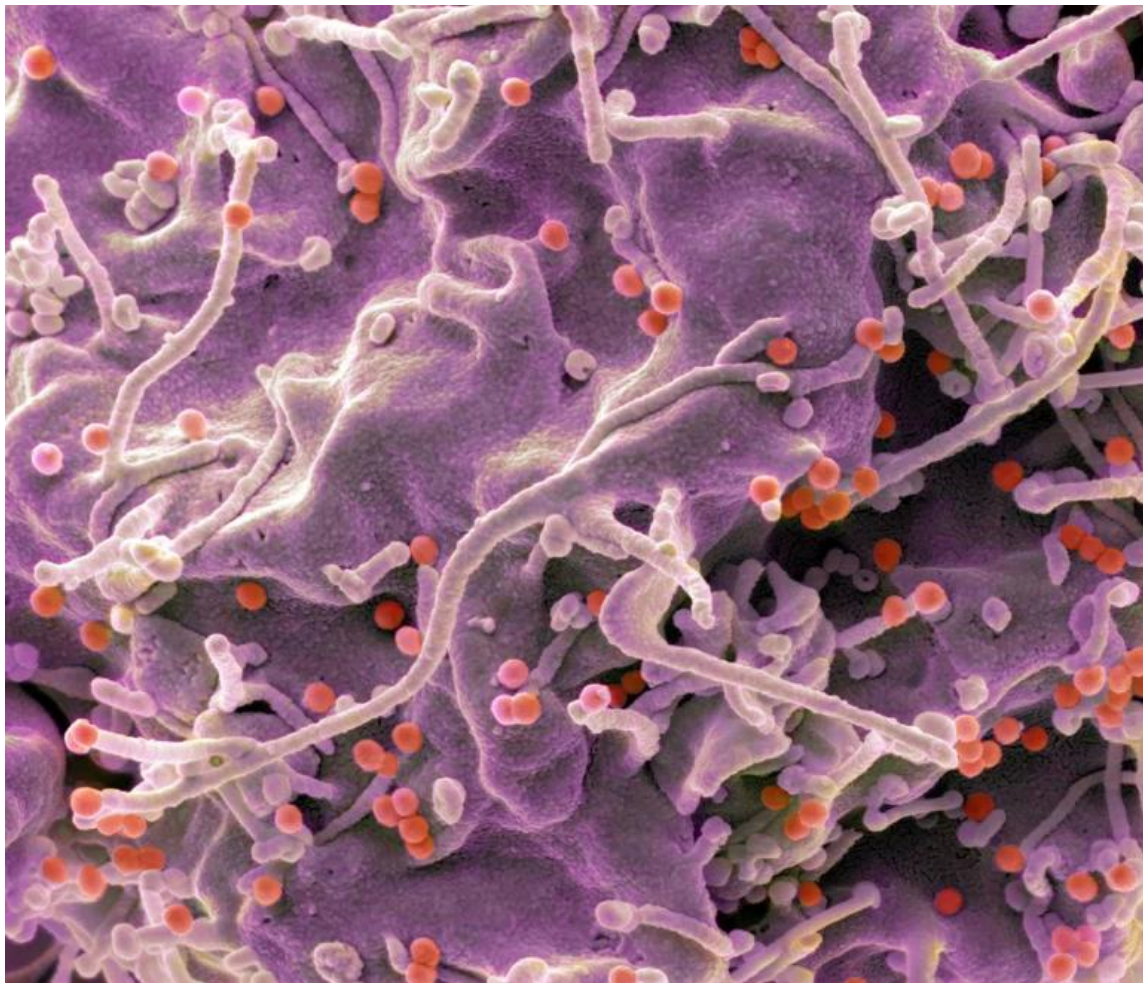
La mayoría de los participantes toleraron bien las tres vacunas, tanto en dosis altas como bajas. Sin embargo, siete personas (el 6.5% del grupo de estudio) desarrollaron urticaria, erupciones cutáneas extensas y con picazón. Cinco de ellas presentaron síntomas que duraron más de seis semanas, algunos incluso años. La reacción se observó en las tres vacunas candidatas, con ambas dosis.

Dos ensayos previos del mismo equipo, descritos el 3 de mayo, probaron una estrategia en la que los participantes reciben inyecciones iniciales de una vacuna candidata de ARNm y dosis de refuerzo de otras, con el objetivo de inducir una respuesta inmunitaria amplia que pudiera defenderse contra

diversas variantes del VIH. El enfoque avanzó significativamente. Los ensayos se realizaron en Estados Unidos, Ruanda y Sudáfrica.

En uno de esos ensayos, el 18% de los participantes desarrolló urticaria u otras reacciones cutáneas. En su artículo de mayo, Schief y sus colegas determinaron que algo relacionado con la combinación del VIH y el ARNm (no cada uno por separado) probablemente causó el efecto secundario, pero no pudieron determinar con exactitud qué. Lewin afirma que los investigadores necesitan determinar la causa de estos efectos secundarios para ayudar a prevenirlos, pero no son motivo para detener el desarrollo experimental de vacunas de ARNm contra el VIH. "Hay una gran necesidad de una vacuna contra el VIH", afirma.

Schief y sus colegas planean realizar ensayos con dosis más bajas de ARNm para ver si esto resulta en menos casos de urticaria. Su objetivo es centrarse en las versiones de la proteína unidas a la membrana.



Smriti Mallapaty. *Nature* 644, 311-312 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02439-4>

Parks, K. R. et al. *Sci. Transl. Med.* 17, eady6831 (2025).

Ramezani-Rad, P. et al. *Sci. Transl. Med.* 17, eadw0721 (2025).

Lenacapavir: Avance en la prevención del VIH

El desarrollo de lenacapavir, el fármaco recientemente aprobado para proteger contra el VIH durante seis meses con una sola inyección, requirió ciencia básica, química sofisticada y perseverancia. Para muchos, es la mejor alternativa a una vacuna contra el VIH. La FDA aprobó una nueva forma de prevenir la infección por VIH: el fármaco antirretroviral lenacapavir, que proporciona una protección casi completa durante seis meses con una sola inyección en el abdomen. Las autoridades sanitarias mundiales creen que el fármaco podría ayudar a frenar la oleada de nuevas infecciones por VIH, que aún superan el millón en todo el mundo cada año.

La aprobación culmina un tortuoso proceso científico de dos décadas para Gilead Sciences, una compañía farmacéutica especializada en medicamentos contra el VIH. El lenacapavir bloquea una proteína del VIH que los científicos inicialmente consideraron no adecuada como diana farmacológica, y encontrar una molécula lo suficientemente potente y estable requirió muchos años y más recursos de los que Gilead jamás había invertido en un programa de desarrollo farmacológico. "El proyecto estuvo a punto de fracasar varias veces", afirma Stephen Yant, virólogo del equipo de desarrollo de Gilead. Sin embargo, la gerencia tuvo dificultades para abandonar el proyecto, afirma un director de desarrollo que prefirió no ser identificado, porque el equipo siempre estuvo "a un átomo de distancia" del éxito. Al final, lo que parecía el talón de Aquiles del fármaco —su insolubilidad— lo convirtió en una forma ideal de profilaxis preexposición (PrEP). Dado que permanece en el organismo durante tantos meses, los investigadores afirman que podría tener un mayor impacto en la epidemia mundial que los regímenes de pastillas diarias de PrEP que ya se encuentran en el mercado, especialmente para adolescentes y mujeres jóvenes del África subsahariana que, por diversas razones sociales y culturales, han tenido dificultades para tomar pastillas diarias.

Aún quedan dudas sobre la amplia disponibilidad del fármaco. Los recortes de la administración del presidente Donald Trump a los esfuerzos de control del VIH podrían poner en peligro el acceso de los países pobres. Pero la promesa es clara. "Tenemos la oportunidad de realmente frenar la curva de nuevas infecciones", afirma Mitchell Warren, director de AVAC, un grupo de defensa de la PrEP y las vacunas contra el VIH.

Gilead ya había desarrollado otros medicamentos contra el VIH con éxito cuando comenzó el desarrollo de lenacapavir. En 2001, introdujo el tenofovir, que inhibe una enzima del VIH que "transcribe de forma inversa" el ARN viral en ADN, un paso vital en la infección. (El ADN luego se empalma en los cromosomas de sus huéspedes humanos, donde permanece de por vida). En 2003, Gilead también obtuvo la aprobación de emtricitabina, que actúa sobre la misma enzima. Truvada, una combinación de ambos medicamentos, se convirtió en un éxito de ventas internacional.

Pero los inhibidores enzimáticos tenían desventajas. Los pacientes a menudo tenían que tomar varias pastillas al día, y los efectos secundarios perjudicaban su hígado, huesos y metabolismo de las grasas. "La idea surgió: bueno, analicemos todo el ciclo de replicación del VIH y veamos dónde podrían existir puntos débiles que nos permitan interferir con una molécula pequeña", recuerda el virólogo de Gilead, Tomáš Cihlář. El objetivo que eligieron, una proteína llamada cápside, no era una opción obvia. Las enzimas tienen "sitios activos", regiones que se unen a otras moléculas y desencadenan reacciones químicas, lo que las convierte en objetivos atractivos para los desarrolladores de fármacos. La cápside no es una enzima, sino una proteína estructural que forma una envoltura que protege el ARN viral. Carece de un sitio específico al que dirigirse. Pero a Cihlář le intrigó el trabajo de Wesley Sundquist, bioquímico de la Universidad de Utah que estudió la cápside y que ayudó a cambiar radicalmente la creencia popular sobre su función en el ciclo de vida viral.

Los investigadores habían creído durante mucho tiempo que la cápside forma una estructura estática que se desprendía poco después de que el virus atravesara la membrana de una célula humana. "Esto es totalmente erróneo", afirma Sundquist.

En un artículo científico de 1999, Sundquist y sus colegas demostraron que la estructura es sorprendentemente dinámica, compuesta por grupos de cinco o seis proteínas de la cápside individuales que se autoensamblan formando un "cono de fullereno". La estructura es porosa, lo que

permite que las moléculas necesarias para convertir el ARN en ADN se deslicen en su interior. Estudios posteriores demostraron que también permanece intacta mucho tiempo después de entrar en la célula (es tan flexible que incluso se aplasta contra el núcleo celular) y que cumple una función mucho mayor que la de proteger el ARN.

En 2003, el equipo de Sundquist informó que unas pocas mutaciones en el gen de la cápside podrían dificultar la infección celular por el VIH, lo que sugiere que la proteína era más vulnerable de lo esperado. "Solíamos pensar: 'Vale, es una proteína estructural, habría que golpearla muchas veces con algo que realmente distorsionara su estructura para que surtiera efecto'", afirma. Pero el estudio dejó claro que «la proteína de la cápside hace muchas cosas, y las hace de tal manera que, si se la perturba un poco, el virus se da cuenta». Quizás la cápside era «medicable» después de todo.

Un año después, apareció otra señal alentadora. Los investigadores descubrieron por qué el VIH no puede infectar a los monos: producen una proteína que impide que el cono se desprenda para liberar el ARN viral. En ese momento, «todo el mundo se interesó en la cápside», afirma Christopher Aiken, virólogo de la Universidad de Vanderbilt, quien exploró su papel en la infección. En mayo de 2006, Gilead permitió a Cihlář formar un equipo para buscar un fármaco dirigido a la cápside.

Inicialmente, se centraron en interrumpir el ensamblaje de las proteínas de la cápside en un cono, un paso crucial para que surjan nuevos virus de una célula infectada. Analizaron un millón de moléculas pequeñas para determinar su capacidad de interrumpir el proceso y encontraron alrededor de 1000 candidatos prometedores. Sin embargo, todos presentaban problemas de potencia, estabilidad o la forma en que probablemente serían descompuestos por el organismo. Luego, en una conferencia sobre VIH en enero de 2010, Cihlář vio un póster de Aiken y científicos de Pfizer que describía un inhibidor de la cápside recién descubierto, denominado PF74, que funcionaba en el otro extremo del ciclo de vida del VIH. El equipo de Pfizer no quedó impresionado por su potencia, pero Cihlář, deseoso de hacer cualquier cosa para mantener su programa a flote, vio una nueva pista.

El grupo de Aiken había demostrado que el PF74 interfería con el ciclo de vida inicial del VIH de varias maneras. No solo provocaba la desintegración prematura de la cápside, sino que también interfería con la transcripción inversa e interactuaba con una proteína celular que se une a la cápside y controla la infección. El equipo de Gilead creó estructuras cristalinas que permitieron observar cómo la molécula se unía a las proteínas de la cápside, lo que proporcionó a los investigadores una hoja de ruta para mejorar el PF74. "Creamos unos 50 análogos y logramos una potencia aproximadamente 50 veces mayor", recuerda Yant. También lo hicieron más estable. Durante los siguientes 6 años, el equipo de Gilead creó 4000 compuestos adicionales antes de decidirse por uno llamado GS-6207, extremadamente potente y estable. "Lo llevamos al límite", afirma Cihlář.

Para entonces, las revisiones trimestrales de gestión en la sede de la compañía en Foster City, California, se habían vuelto complicadas, añade. "No creo que tuviéramos mucha confianza en que fuéramos a tener éxito". Las dudas reflejaban otro obstáculo aparentemente insuperable: dado que el GS-6207 no se disolvía fácilmente en agua, una pastilla oral elaborada con él atravesaría el tracto intestinal sin ser absorbida ni entrar en el torrente sanguíneo. "Era lo que los químicos llamaban 'polvo de ladrillo'", explica Yant.

Pero en una de las reuniones de revisión, alguien sugirió que su baja solubilidad podría conferirle una mayor durabilidad. Para probar el concepto, el equipo disolvió el fármaco en una mezcla de polietilenglicol y agua y lo inyectó bajo la piel de ratas. La inyección formó un reservorio subcutáneo que liberó lentamente el fármaco, manteniendo niveles elevados en sangre durante al menos 12 semanas. "Los datos nos dejaron atónitos", afirma Yant, y rescataron el proyecto una vez más. Los químicos de Gilead ajustaron aún más el fármaco para hacerlo aún menos soluble.

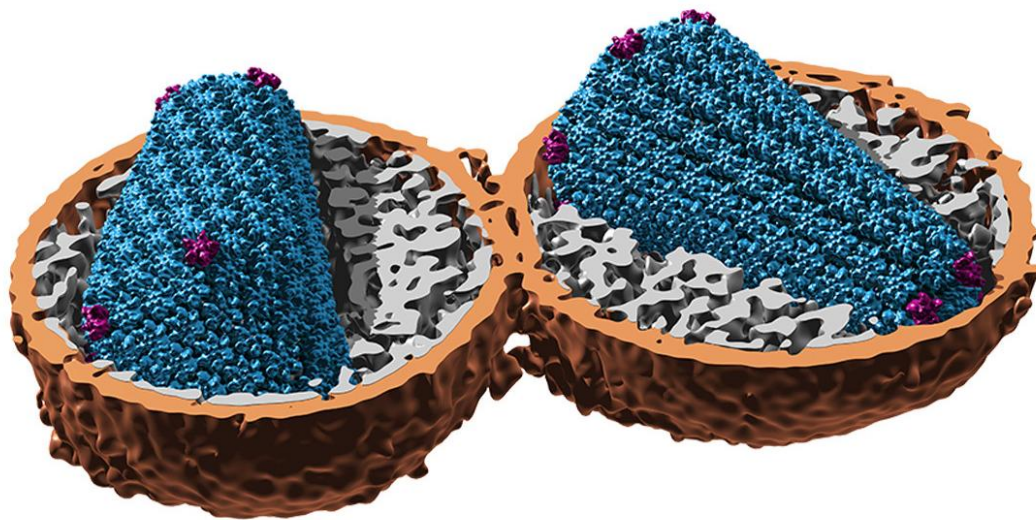
En 2018, la compañía inició ensayos clínicos tanto en voluntarios sanos como en personas con VIH para encontrar la dosis adecuada y garantizar la seguridad del fármaco, posteriormente denominado lenacapavir.

El lenacapavir era un tratamiento prometedor: es al menos 10 veces más potente —a juzgar por la dosis necesaria para suprimir completamente la replicación viral— que los mejores antirretrovirales en uso.

Sin embargo, los antirretrovirales deben combinarse para prevenir la aparición de virus resistentes, y el lenacapavir no tenía aliados evidentes porque ningún otro fármaco contra el VIH funciona durante 6 meses con una sola dosis. Así que Gilead se centró en el nicho de mercado del uso de inyecciones de lenacapavir como "tratamiento de rescate" para personas que no respondían a otros medicamentos contra el VIH. En diciembre de 2022, la FDA aprobó el fármaco para ese fin. Pero como un tratamiento de rescate no genera mucho dinero, Gilead apostó por que lenacapavir también resultara ser un potente preventivo. Dos grandes ensayos de prevención en diversas poblaciones pusieron a prueba esa promesa, y el año pasado ambos se suspendieron prematuramente debido a la notable potencia del lenacapavir: un estudio mostró una protección del 96% contra la infección y el otro del 100%. "Los resultados fueron espectaculares", afirma Linda Gail-Bekker, especialista en enfermedades infecciosas de la Universidad de Ciudad del Cabo, quien colaboró en la realización de ambos ensayos. "Me quedé impresionada". Esos estudios son la base de la aprobación de la FDA esta semana.

Sundquist afirma que muchas otras empresas habrían cancelado el esfuerzo, que llevaba tiempo sin éxito, por desarrollar el primer fármaco con cápside del mundo. "El equipo de Gilead merece un enorme reconocimiento por perseverar en un problema y resolverlo con una ciencia asombrosa", afirma.

La pregunta ahora es si quienes más lo necesitan pueden beneficiarse de esa perseverancia.



Jon Cohen. *Science*. doi: [10.1126/science.zqscgug](https://doi.org/10.1126/science.zqscgug)

Células cancerosas latentes en los pulmones pueden ser reactivadas por la COVID-19 y la gripe

Un estudio en ratones revela que la inflamación causada por infecciones respiratorias parece ser la causa. En los pulmones de algunas supervivientes de cáncer de mama se encuentran células tumorales que pueden permanecer latentes durante décadas, hasta que un día provocan una recaída. Ahora, experimentos con ratones demuestran que estas células cancerosas pueden ser reactivadas por enfermedades respiratorias comunes como la COVID-19 o la gripe.

Los hallazgos, publicados en *Nature* el 30 de julio, parecen extenderse también a los humanos: datos de miles de personas muestran que la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 está relacionada con un aumento de casi el doble en la mortalidad por cáncer, lo que posiblemente ayude a explicar por qué las tasas de mortalidad por cáncer aumentaron al principio de la pandemia de COVID-19.

Los resultados son "realmente drásticos", afirma James DeGregori, biólogo oncológico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado en Aurora y autor del estudio. "Las infecciones por virus respiratorios no solo despertaron las células", añade, sino que también provocaron su proliferación o multiplicación masiva.

Los investigadores han detectado células cancerosas latentes, desprendidas del tumor inicial, ocultas en tejidos como la médula ósea en personas en remisión de cáncer de mama, próstata y piel, entre otros. Estas células son precursoras de la metástasis (la propagación del cáncer a órganos distantes) y representan un problema, incluso en las personas que han superado estos cánceres. Por ejemplo, en aproximadamente una cuarta parte de las personas que han superado el cáncer de mama, estas células pueden provocar una recaída y metástasis.

Los científicos llevan mucho tiempo intentando descubrir qué desencadena el despertar de estas células. Estudios previos han apuntado a la inflamación crónica como causante, como la causada por el tabaquismo y el envejecimiento. DeGregori y sus colegas se preguntaron si la inflamación aguda causada por una infección respiratoria también podría reactivar células cancerosas latentes. Para comprobarlo, los investigadores modificaron genéticamente ratones para que desarrollaran tumores mamarios similares a los humanos y para que sembraran células tumorales latentes en otros tejidos, incluidos los pulmones. Posteriormente, infectaron a los animales con SARS-CoV-2 o influenza.

A los pocos días de la infección, las células cancerosas latentes en los pulmones de los ratones se activaron, proliferaron y formaron lesiones metastásicas. Sin embargo, los investigadores descubrieron que no fueron los patógenos directamente los que causaron esto: fue una molécula inmunitaria clave llamada interleucina-6 (IL-6), que ayuda a acelerar la respuesta del organismo a amenazas externas. Confirmaron esto modificando genéticamente ratones para que carecieran de IL-6. En estos animales, las células cancerosas latentes no se multiplicaron tan rápidamente.

Aproximadamente dos semanas después de que los investigadores infectaran a los ratones, las células volvieron a estar latentes. Esto significa que las infecciones no causan cáncer directamente, pero aumentan la probabilidad de que una amenaza futura, ya sea una infección o una mutación genética, pueda reactivar el cáncer, afirma DeGregori. Compara el proceso con encender un fuego varias veces. "Se encienden las llamas y luego se apagan", explica. "Pero ahora hay cien veces más brasas que antes", lo que aumenta la probabilidad de que se convierta en un infierno.

Aun así, ese no es el final de la historia. Los investigadores observaron que, si bien la IL-6 era esencial para despertar las células cancerosas, otro factor inmunitario clave, el linfocito T auxiliar, las protegía de otras defensas del sistema inmunitario. "Ver que estas células cancerosas estaban alterando el sistema inmunitario para protegerlas en lugar de eliminarlas fue realmente impactante", afirma DeGregori.

Los datos poblacionales de grandes repositorios como el Biobanco del Reino Unido ayudaron a corroborar los hallazgos del estudio en personas: el mayor riesgo de muerte por cáncer en quienes dieron positivo en la prueba de COVID-19 fue más pronunciado en los meses inmediatamente posteriores a la infección, lo que refleja la rápida proliferación de células cancerosas reactivadas observada en los ratones.

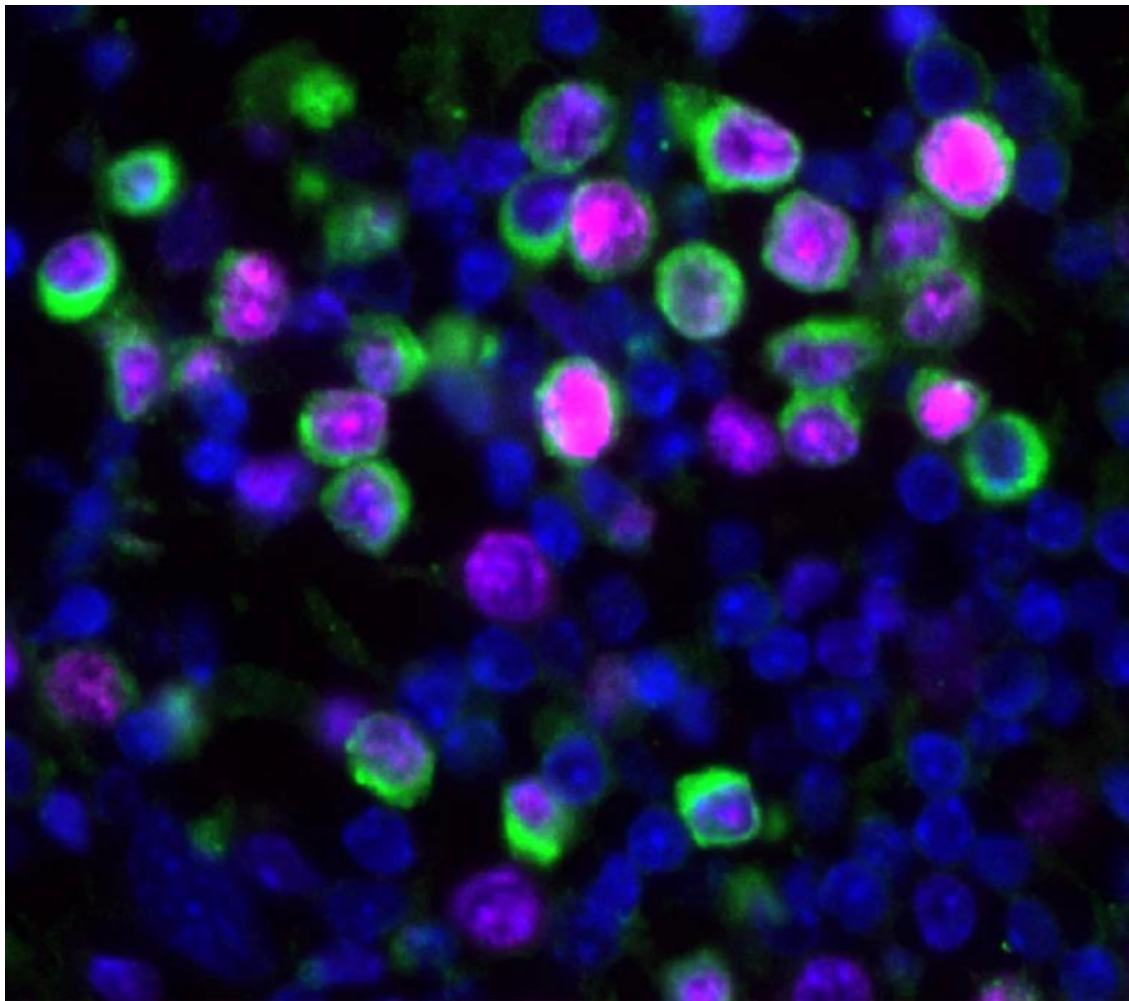
Los resultados se suman a la creciente cantidad de trabajos que han vinculado la inflamación crónica causada por patógenos con afecciones de salud aparentemente no relacionadas. Por ejemplo, la infección por el virus de Epstein-Barr, un virus común, aumenta el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple. Sin embargo, este es el primer estudio que demuestra una relación entre la inflamación aguda causada por patógenos y el cáncer, afirma Akiko Iwasaki, inmunóloga de la Facultad de Medicina de Yale en New Haven, Connecticut.



La confirmación de esta relación podría conducir a nuevos tratamientos y recomendaciones para los supervivientes de cáncer, afirma Mikala Egeblad, bióloga oncológica de la Facultad de Medicina de Johns Hopkins en Baltimore, Maryland. Por ejemplo, los médicos han utilizado tratamientos dirigidos a la IL-6 para reducir la inflamación en personas con COVID-19 grave. Las investigaciones futuras deberían investigar la eficacia de estos fármacos para prevenir la recurrencia del cáncer, afirma.

Hasta que los científicos tengan más respuestas, se recomienda a los supervivientes de cáncer que tomen precauciones adicionales para evitar infecciones respiratorias y que consideren la vacunación contra patógenos como el SARS-CoV-2 y el virus de la gripe, añade DeGregori.

Él y sus colegas planean estudiar a continuación si los hallazgos se extienden a otros tipos de cáncer, tejidos extrapulmonares y otros patógenos comunes.



Max Kozlov. *Nature* 644, 314-315 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02420-1>

Chia, S. B. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09332-0> (2025).

Las proteínas amiloides funcionales confieren defensa contra bacterias depredadoras

Bdellovibrio bacteriovorus es una bacteria depredadora que ataca de forma no selectiva a bacterias gramnegativas invadiendo el periplasma de la célula presa, absorbiendo los nutrientes del huésped y, finalmente, lisando la célula infectada para salir y encontrar un nuevo huésped. El ciclo de vida depredador de *B. bacteriovorus* es, en muchos aspectos, comparable al de un bacteriófago. Sin embargo, a diferencia de la defensa fágica, la defensa contra *B. bacteriovorus* no se ha investigado ampliamente. **Hannah E. Ledvina, Ryan Sayegh, Ricardo O. Carale, A. Maxwell Burroughs, Alexa R. Macklin, Ashley L. Azadeh, Layla D. Borja Najera, L. Aravind y Aaron T. Whiteley** analizaron diversas cepas de *Escherichia coli* para determinar su resistencia a *B. bacteriovorus* e identificaron que aproximadamente un tercio de las cepas se defendían eficazmente contra la depredación mediante la producción de fibras curli. Las fibras curli son oligómeros de la proteína amiloide funcional CsgA, que es excepcionalmente duradera. Mediante genética y microscopía, demostraron que las fibras curli proporcionan una barrera que protege a las células susceptibles, independientemente de los genes necesarios para la formación de biopelículas. Esta barrera protegió aún más a *E. coli* del ataque de la bacteria depredadora *Myxococcus xanthus* y de fagos selectos. El análisis bioinformático de amiloides bacterianos mostró que estos sistemas son diversos y están ampliamente distribuidos en bacterias didérmicas (aquellas con membranas internas y externas). Uno de estos, un amiloide evolutivamente distinto, codificado por *Pseudomonas aeruginosa*, también protegió contra *B. bacteriovorus*. Este trabajo establece que los amiloides funcionales defienden a las bacterias contra una amplia gama de amenazas.

Ledvina, H.E., Sayegh, R., Carale, R.O. et al. Functional amyloid proteins confer defence against predatory bacteria. *Nature* 644, 197–204 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09204-7>

Distribución espaciotemporal de patógenos humanos en la antigua Eurasia

Las enfermedades infecciosas han tenido efectos devastadores en las poblaciones humanas a lo largo de la historia, pero persisten importantes interrogantes sobre sus orígenes y dinámicas pasadas. Para crear un mapa espaciotemporal de patógenos humanos basado en la arqueogenética, **Martin Sikora, Elisabetta Canteri, Antonio Fernández-Guerra, Nikolay Oskolkov, Rasmus Ågren, Lena Hansson, Evan K. Irving-Pease, Barbara Mühlemann, Sofie Holtsmark Nielsen y colegas** analizaron datos de secuenciación shotgun de 1313 humanos antiguos que abarcan 37 000 años de historia euroasiática. Demostraron la presencia generalizada de ADN bacteriano, viral y parasitario antiguo, identificando 5486 coincidencias individuales con 492 especies de 136 géneros. Entre estas coincidencias, 3384 involucran patógenos humanos conocidos, muchos de los cuales no se habían identificado previamente en restos humanos antiguos. Al agrupar las especies microbianas antiguas según su probable reservorio y tipo de transmisión, observaron que la mayoría de los grupos se identifican a lo largo de todo el período de muestreo. Los patógenos zoonóticos solo se detectan desde hace unos 6500 años, alcanzando su máximo auge hace unos 5000 años, coincidiendo con la domesticación generalizada del ganado. Estos hallazgos proporcionan evidencia directa de que este cambio en el estilo de vida resultó en un aumento de la carga de enfermedades infecciosas. También indican que la propagación de estos patógenos aumentó considerablemente durante los milenios posteriores, coincidiendo con las migraciones de pastores desde la estepa euroasiática.

Sikora, M., Canteri, E., Fernandez-Guerra, A. et al. The spatiotemporal distribution of human pathogens in ancient Eurasia. *Nature* 643, 1011–1019 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09192-8>.

Un vehículo vacunal antirrábico optimizado para administración orotópica a murciélagos vampiros silvestres

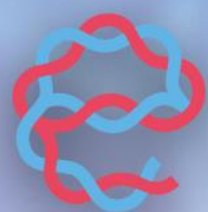
La vacunación antirrábica de murciélagos vampiros (*Desmodus rotundus*) se ha propuesto como un método de control superior al sacrificio selectivo, pero aún no se ha implementado. El éxito de la vacunación antirrábica depende de un vehículo tópico que se propaga en la colonia de murciélagos mediante acicalamiento, preservando además la inmunogenicidad de la vacuna. Un trabajo describe la optimización *in vitro* e *in vivo* de un nuevo gel orotópico para la administración de la vacuna antirrábica a murciélagos vampiros. La transferibilidad autónoma de la formulación de vacuna en gel de carboximetilcelulosa (CMC) se evaluó en una colonia de murciélagos vampiros con microchip en la zona rural de Jalisco, México. La captación intracolonia del gel se rastreó utilizando el biomarcador fluorescente rodamina B. La aplicación del tratamiento tópico a aproximadamente el 20% de la colonia de murciélagos resultó en una captación estimada de más del 85% de la colonia. La estabilidad *in vitro* de la vacuna candidata contra la rabia, vectorizada con el virus de la viruela del mapache, en CMC se midió en intervalos de tiempo de hasta 3 meses a 40°C, 23°C y 4°C. El almacenamiento prolongado a 4°C y la exposición breve a temperaturas más altas en entornos con posibles murciélagos vampiros preservaron los títulos de la vacuna en CMC. Además, se compararon las propiedades físicas de nuestra formulación de CMC con las de la gelatina de glicerina utilizada previamente a 40°C, 20°C y 0°C mediante pruebas reológicas. Estas pruebas indican que la CMC presenta propiedades óptimas para la aplicación tópica en murciélagos, incluso a temperaturas extremas, posibles durante la vacunación en campo. Este estudio mejora la estrategia de vacunación antirrábica para murciélagos vampiros al proporcionar un vehículo tópico adecuado para la aplicación en campo que también puede emplearse para otras enfermedades importantes de los murciélagos.

Cole Knuese et al. *An optimized rabies vaccine vehicle for orotopical administration to wild vampire bats*. doi: <https://doi.org/10.1101/2025.06.03.657068>

Una terapia basada en nanocuerpos dirigida al virus Nipah limita el escape viral

El virus Nipah (NiV) y el virus Hendra (HeV) son altamente Henipavirus patógenos sin vacunas ni terapias aprobadas para humanos. **Ariel Isaacs, Guillermo Valenzuela Nieto, Xinghai Zhang, Naphak Modhiran, Jennifer Barr, Nazia Thakur, Yu Shang Low, Rhys H. Parry, James B. Barnes, Ronald Jara, Johanna Himelreichs y colegas** informan sobre un tratamiento biespecífico altamente potente que combina un nanocuerpo anti-glicoproteína de fusión con un anticuerpo anti-glicoproteína de unión al receptor (RBP) para administrar un biológico de doble diana resistente al escape viral. Demostraron que el nanocuerpo, DS90, se une a un sitio único y conservado dentro de la glicoproteína de fusión del NiV y el HeV, proporcionando neutralización y protección completa contra la enfermedad por NiV. La ingeniería biespecífica de DS90 con el anticuerpo monoclonal anti-RBP m102.4 resulta en neutralización, eliminación del escape viral y una protección superior contra la enfermedad por NiV, en comparación con los enfoques monovalentes principales. Estos hallazgos tienen implicaciones para el desarrollo de inmunoterapias de neutralización cruzada que limiten la aparición de mutantes de escape viral del henipavirus.

Isaacs, A., Nieto, G.V., Zhang, X. et al. *A nanobody-based therapeutic targeting Nipah virus limits viral escape*. *Nat Struct Mol Biol* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41594-025-01598-2>



euroespes
health



Genómica

Secuenciación del genoma completo de 490 640 participantes del Biobanco del Reino Unido

La secuenciación del genoma completo proporciona una visión imparcial y completa del genoma humano y permite el descubrimiento de la variación genética sin las limitaciones técnicas de otras tecnologías de genotipado. El Consorcio de Secuenciación del Genoma Completo del Biobanco del Reino Unido informa sobre la secuenciación del genoma completo de 490 640 participantes del Biobanco del Reino Unido, basándose en esfuerzos previos de genotipado. Este avance profundiza nuestra comprensión de cómo la genética se relaciona con la biología de las enfermedades y aumenta aún más el valor de este recurso abierto para el estudio de la biología y la salud humanas. Al combinar este conjunto de datos con datos fenotípicos de gran valor, analizan las asociaciones genómicas intra y transancestrales e identificamos nuevos conocimientos genéticos y clínicos. Aunque la mayoría de las asociaciones con rasgos patológicos se observaron principalmente en individuos de ascendencia europea, también se identificaron señales fuertes o novedosas en individuos de ascendencia africana y asiática. Gracias a la mayor capacidad para genotipificar con precisión las variantes estructurales y la variación exónica, tanto en las secuencias codificantes como en las UTR, reforzaron y revelaron nuevos conocimientos en relación con los análisis de secuenciación del exoma completo. Este conjunto de datos, que representa una amplia colección de datos de secuenciación del genoma completo disponible para la comunidad investigadora del Biobanco del Reino Unido, permitirá avanzar en nuestra comprensión del genoma humano, facilitará el descubrimiento de diagnósticos y terapias con mayor eficacia y un perfil de seguridad mejorado, y facilitará estrategias de medicina de precisión con el potencial de mejorar la salud global.

The UK Biobank Whole-Genome Sequencing Consortium. Whole-genome sequencing of 490,640 UK Biobank participants. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09272-9>

Genómica de la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica

La encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) es una enfermedad común, poco conocida, sin tratamientos efectivos y que durante mucho tiempo ha sido desatendida por la investigación científica y los sistemas nacionales de salud. Se trata de una enfermedad con sesgo de género, que favorece a las mujeres y que a menudo se desencadena por una infección, y su síntoma distintivo es el malestar post-esfuerzo. Las personas con EM/SFC a menudo manifiestan que no creen en sus síntomas. Los mecanismos biológicos que causan la EM/SFC siguen siendo inciertos. Se reclutaron 21 620 casos de EM/SFC y realizaron estudios de asociación genómica (GWAS) para hasta 15.579 casos y 259 909 controles poblacionales con ascendencia genética europea. En estos GWAS, se descubrieron ocho *loci* que están significativamente asociados con EM/SFC, incluyendo tres cerca de los genes *BTN2A2*, *OLFM4* y *RABGAP1L* que actúan en respuesta a una infección viral o bacteriana. Cuatro de los ocho *loci* (*RABGAP1L*, *FBXL4*, *OLFM4*, *CA10*) se asociaron a $p < 0.05$ con casos determinados mediante malestar y fatiga post-esfuerzo en el Biobanco del Reino Unido y el Biobanco Lifelines de los Países Bajos. No se encontró evidencia de sesgo de sexo entre las asociaciones descubiertas y se replicaron en hombres dos señales genéticas (*ARFGEF2*, *CA10*) descubiertas en mujeres. La asociación EM/SFC cerca de *CA10* se colocaliza con una asociación conocida con dolor crónico multisitio. No hay evidencia de que las ocho señales genéticas de EM/SFC compartan variantes genéticas causales comunes con depresión o ansiedad. Estos hallazgos sugieren que tanto los procesos inmunológicos como los neurológicos están involucrados en el riesgo genético de EM/SFC.

DecodeME collaboration (2025). Initial findings from the DecodeME genome-wide association study of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome.

Una comparación de matrices de genotipado

La tecnología de matrices para genotipar variantes de un solo nucleótido (SNV) se usa ampliamente en estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), diagnósticos clínicos y estudios de vinculación. Las matrices han experimentado un enorme crecimiento tanto en número como en contenido en los últimos años, lo que hace que una comparación exhaustiva sea aún más importante. **Joost A. M. Verlouw, Eva Clemens, Jard H. de Vries, Oliver Zolk, Annemieke J. M. H. Verkerk y colegas** han comparado 28 matrices de genotipado en cuanto a su contenido general, cobertura genómica, calidad de imputación, presencia de *loci* GWAS conocidos, variantes de ADNmt y genes clínicamente relevantes (es decir, genes accionables del Colegio Americano de Genética Médica [ACMG], genes farmacogenéticos, genes del antígeno leucocitario humano [HLA] y densidad de SNV). Esta comparación muestra que la cobertura genómica está altamente correlacionada con el número de SNV en la matriz, pero no se correlaciona con la calidad de imputación, que es el principal determinante de la usabilidad de GWAS. La calidad de imputación promedio para todas las matrices probadas fue similar para las poblaciones europeas y africanas, lo que indica que este no es un buen criterio para elegir una matriz de genotipado. Más bien, el contenido adicional en la matriz, como la farmacogenética o las variantes de HLA, debería ser el factor decisivo. Dado que la pregunta de investigación de un estudio determinará en gran medida qué clase de genes es de interés, no existe una matriz ideal para todas las preguntas de investigación. Por lo tanto, este estudio puede servir de guía para determinar qué matriz se adapta mejor a los requisitos del estudio.

Verlouw, J.A.M., Clemens, E., de Vries, J.H. et al. A comparison of genotyping arrays. *Eur J Hum Genet* 29, 1611–1624 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00917-7>

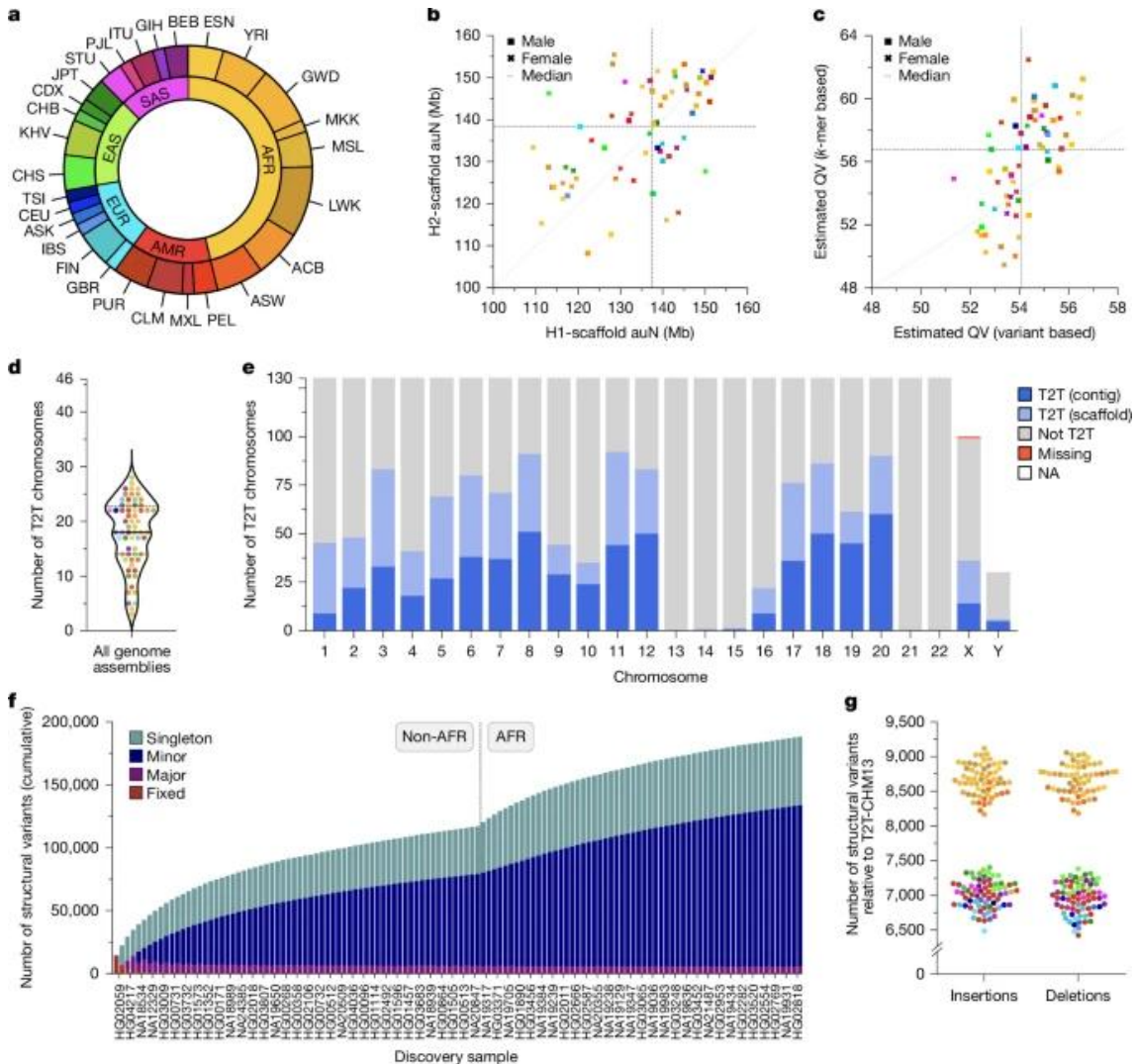
Perspectivas genómicas y genéticas sobre los genes del guisante de Mendel

Mendel estudió en detalle siete pares de caracteres contrastantes en el guisante (*Pisum sativum*), estableciendo los principios fundamentales de la herencia genética. **Cong Feng, Baizhi Chen, Julie Hofer, Yan Shi, Mei Jiang, Bo Song, Hong Cheng, Lu Lu, Luyao Wang, Alex Howard, Abdel Bendahmane, Anissa Fouchal, Carol Moreau, Chie Sawada y colegas** investigaron la arquitectura genética que subyace a estos rasgos y descubrieron alelos no descritos previamente para los cuatro genes mendelianos caracterizados, incluyendo un raro revertido del alelo a de flores blancas de Mendel. Principalmente, se centraron en los tres rasgos restantes no caracterizados y encontraron que (i) una delección genómica de aproximadamente 100 kb aguas arriba del gen de la clorofila sintasa (ChlG) interrumpe la biosíntesis de clorofila a través de la generación de productos de fusión transcripcional intergénicos, confiriendo el fenotipo de vaina amarilla de los mutantes gp; (ii) un gen MYB con una inserción del elemento Ogre y un gen codificador del péptido CLE con un codón de parada prematuro en marco explican los alelos v y p, que interrumpen el engrosamiento de la pared celular secundaria y la lignificación, resultando en el fenotipo de vaina comestible sin pergamino; y (iii) una delección exónica de 5 pb en un gen de la quinasa del correceptor tipo CLK, en combinación con un *locus* modificador genético, se asocia con el fenotipo de tallo fasciado (fa). Además, caracterizaron genes y alelos asociados con diversas características agronómicas, como la pigmentación antociánica del anillo axilar, el tamaño de la semilla y la forma semi-deshojada. Este estudio sienta las bases para la investigación fundamental, la formación en biología y genética, y las prácticas de mejoramiento del guisante.

Feng, C., Chen, B., Hofer, J. et al. Genomic and genetic insights into Mendel's pea genes. *Nature* 642, 980–989 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08891-6>

Variación genética compleja en genomas humanos casi completos

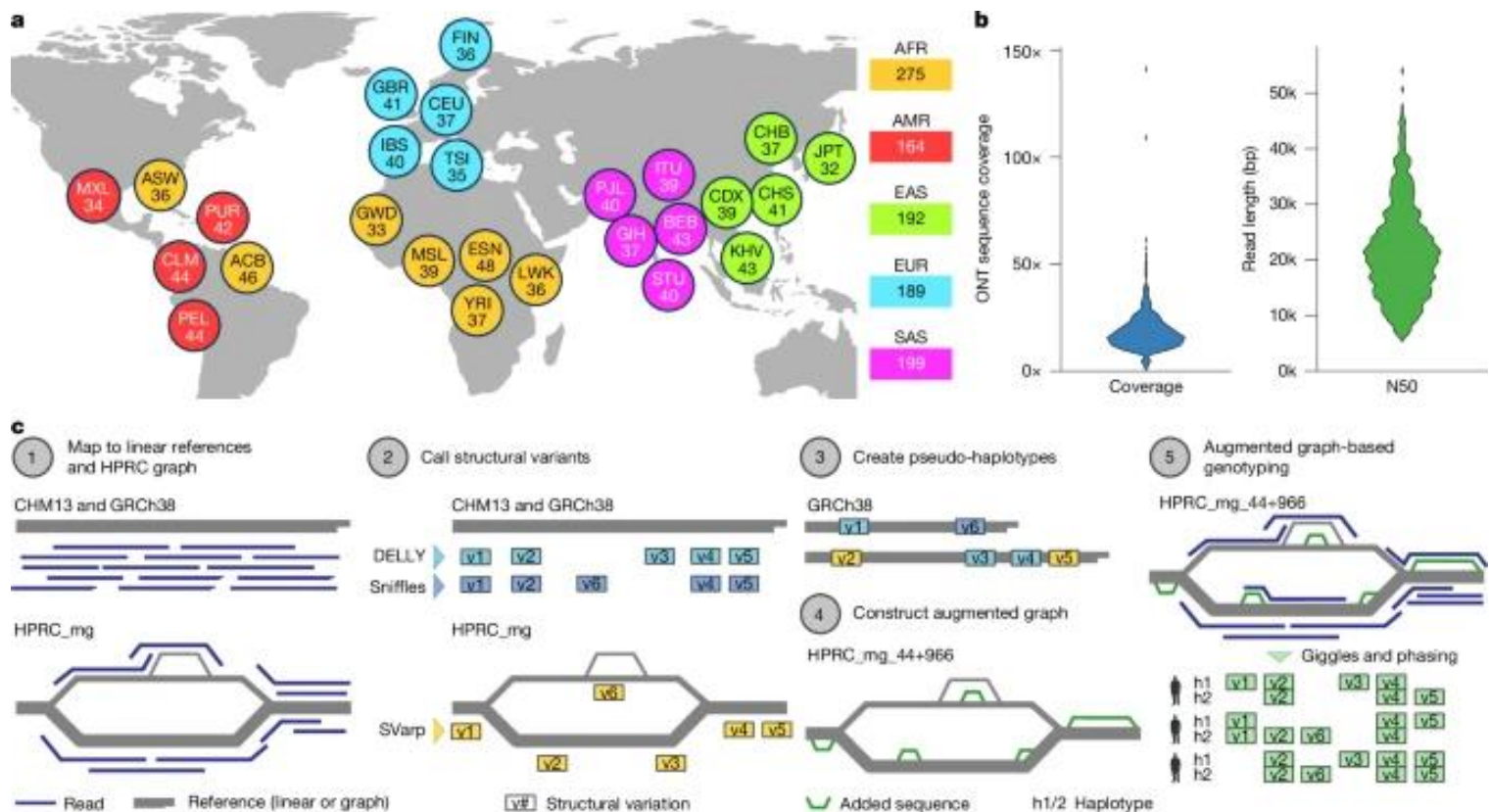
Se requieren diversos conjuntos de genomas humanos completos para construir una referencia pangenómica y comprender el alcance de la variación estructural compleja. **Glennis A. Logsdon, Peter Ebert, Peter A. Audano, Mark Loftus, David Porubsky, Jana Ebler, Feyza Yilmaz, Pille Hallast, Timofey Prodanov, DongAhn Yoo, Carolyn A. Paisie, William T. Harvey, Xuefang Zhao, Gianni V. Martino y colegas** secuenciaron 65 genomas humanos diversos y construyeron 130 ensamblajes con resolución haplotipial (con una continuidad media de 130 Mb), cerrando el 92% de todas las brechas de ensamblaje previas y alcanzando la condición de telómero a telómero en el 39% de los cromosomas. Destacan la continuidad completa de la secuencia de *loci* complejos, incluyendo el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), SMN1/SMN2, NBPF8 y AMY1/AMY2, y resuelven completamente 1852 variantes estructurales complejas. Además, ensamblan y validan completamente 1246 centrómeros humanos. Encontraron una variación de hasta 30 veces en la longitud de la matriz de repeticiones de orden superior de los satélites α y caracterizamos el patrón de inserción de elementos móviles en dichas matrices. Si bien la mayoría de los centrómeros predicen un único sitio de unión al cinetocoro, el análisis epigenético sugiere la presencia de dos regiones hipometiladas en el 7% de los centrómeros. La combinación de estos datos con el borrador de la referencia pangenómica mejora significativamente la precisión de la genotipificación a partir de datos de lectura corta, lo que permite la inferencia del genoma completo con un valor de calidad medio de 45. Con este enfoque, se detectan 26 115 variantes estructurales por individuo, lo que aumenta sustancialmente el número de variantes estructurales susceptibles de estudios posteriores de asociación con enfermedades.



Logsdon, G.A., Ebert, P., Audano, P.A. et al. Complex genetic variation in nearly complete human genomes. *Nature* 644, 430–441 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09140-6>

Variación estructural en 1019 humanos diversos basada en secuenciación de lectura larga

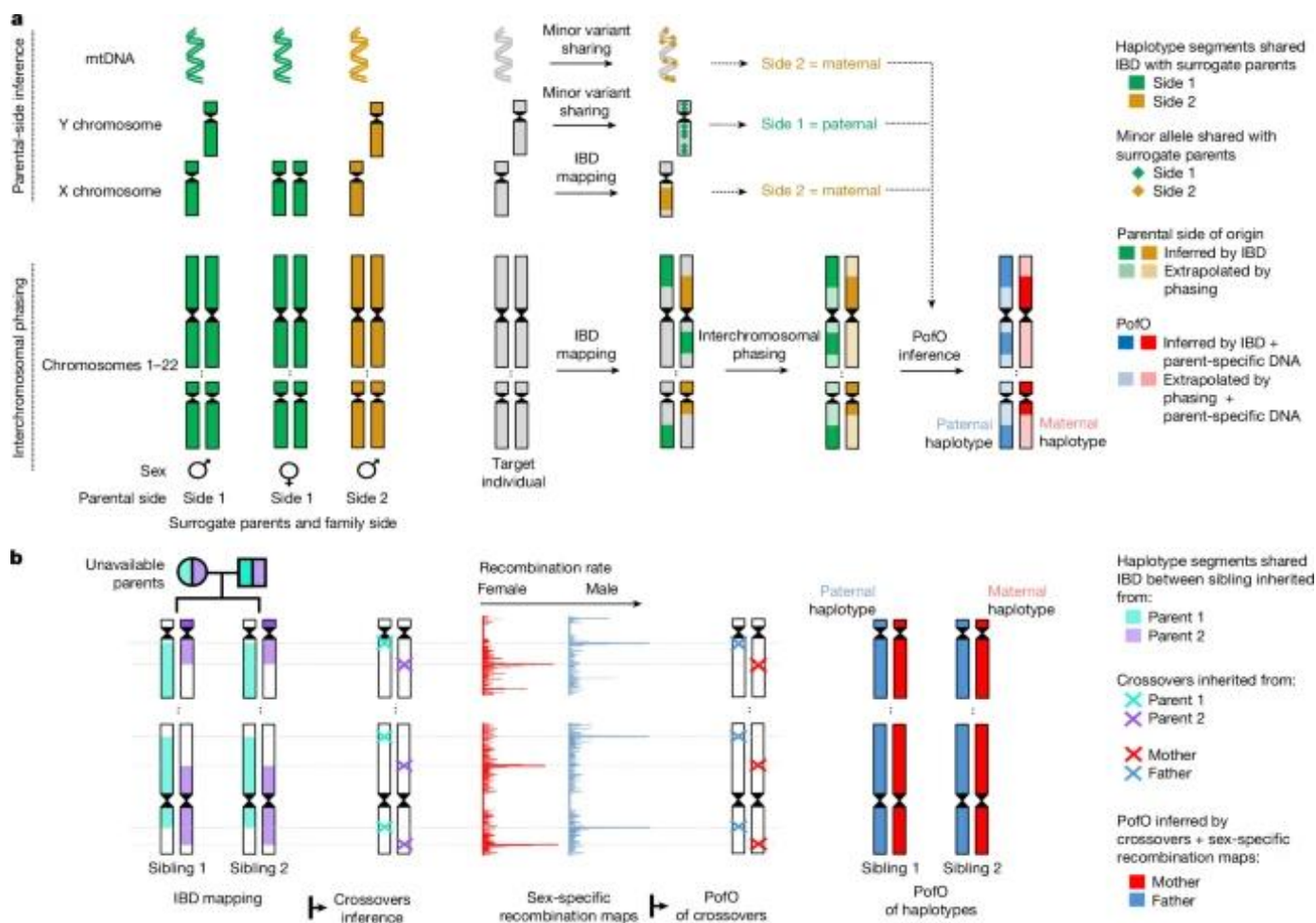
Las variantes estructurales genómicas (VE) contribuyen sustancialmente a la diversidad genética y a las enfermedades humanas; sin embargo, siguen estando poco caracterizadas en cohortes a escala poblacional. **Siegfried Schloissnig, Samarendra Pani, Jana Ebler, Carsten Hain, Vasiliki Tsapalou, Arda Söylev, Patrick Hühner, Hufsa Ashraf, Timofey Prodanov, Mila Asparuhova, Hugo Magalhães, Wolfram Höps, Jesús Emiliano Sotelo-Fonseca, Tomas Fitzgerald y colegas** realizaron secuenciación de lectura larga en 1019 humanos para construir un recurso de cobertura intermedia que abarca 26 poblaciones del Proyecto 1000 Genomas. Mediante la integración de análisis genómicos lineales y de grafos, descubrieron más de 100 000 VE bialélicas con resolución de secuencia y genotiparon 300 000 repeticiones en tándem multialélicas de número variable, lo que mejora la caracterización de las VE en comparación con los estudios a escala poblacional basados en lectura corta. Caracterizaron deleciones, duplicaciones, inserciones e inversiones en poblaciones distintas. Las actividades de retrotransposición del elemento nuclear intercalado largo 1 (L1) y SINE-VNTR-Alu (SVA) median la transducción de tramos de secuencia únicos en 5' o 3', según la clase y el *locus* del elemento móvil de origen. Los análisis de puntos de ruptura de SV indican un espectro de procesos mediados por homología que contribuyen a la formación de SV y a eventos de deleción recurrentes. Este recurso de acceso abierto subraya el valor de la secuenciación de lectura larga para avanzar en la caracterización de SV y permite orientar la priorización de variantes en genomas de pacientes.



Schloissnig, S., Pani, S., Ebler, J. et al. Structural variation in 1,019 diverse humans based on long-read sequencing. *Nature* 644, 442–452 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09290-7>

Efectos de origen parental sobre rasgos complejos

Los efectos de origen parental (EPO) se producen cuando el efecto de una variante genética depende de su origen parental. Tradicionalmente vinculados a la impronta genómica, se cree que los EPO se producen debido a un conflicto parental sobre la asignación de recursos a la descendencia, lo que resulta en influencias parentales opuestas. A pesar de su importancia, los POE permanecen poco explorados en rasgos complejos, debido a la falta de genomas parentales. **Robin J. Hofmeister, Théo Cavinato, Roya Karimi, Adriaan van der Graaf, Fanny-Dhelia Pajuste, Jaanika Kronberg, Nele Taba, equipo de investigación del Biobanco de Estonia, Reedik Mägi, Marc Vaudel, Simone Rubinacci, Stefan Johansson, Lili Milani, Olivier Delaneau y Zoltán Kutalik** presentan un enfoque para inferir el progenitor de origen de alelos sin genomas parentales, aprovechando la fase intercromosómica, datos mitocondriales y del cromosoma X, y el cruce específico de sexo en hermanos. Aplicado al Biobanco del Reino Unido, esto permitió la inferencia del progenitor de origen para hasta 109 385 individuos. Los análisis de estudios de asociación de todo el genoma para 59 rasgos complejos y más de 14 000 *loci* de rasgos cuantitativos de proteínas que contrastan los efectos maternos y paternos identificaron más de 30 POE y confirmaron más del 50% de las asociaciones conocidas. Más de un tercio de estos mostraron influencias parentales opuestas, especialmente para rasgos relacionados con el crecimiento (por ejemplo, IGF1 y altura) y el metabolismo (por ejemplo, diabetes tipo 2 y niveles de triglicéridos). La replicación en hasta 85 050 individuos del Biobanco de Estonia y 42 346 descendientes del Estudio de Cohorte de Madre, Padre e Hijo (MoBa) de Noruega validó el 87% de las asociaciones comprobables. En general, estos hallazgos resaltan la contribución de los POE a los rasgos complejos y respaldan la hipótesis del conflicto parental, lo que proporciona evidencia convincente de este fenómeno evolutivo poco estudiado.



Hofmeister, R.J., Cavinato, T., Karimi, R. et al. Parent-of-origin effects on complex traits in up to 236,781 individuals. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09357-5>

Primer genoma humano del antiguo Egipto secuenciado a partir de dientes de 4800 años de antigüedad

Cuarenta años después del primer intento de extraer ADN de momias, los investigadores finalmente han generado una secuencia completa del genoma de un antiguo egipcio. Los dientes de un anciano que vivió en la época en que se construyeron las primeras pirámides han proporcionado la primera secuencia completa del genoma humano del antiguo Egipto.

Los restos tienen entre 4800 y 4500 años de antigüedad y se solapan con un período de la historia egipcia conocido como el Imperio Antiguo o la Era de las Pirámides. Presentan indicios de ascendencia similares a los de otros antiguos norteafricanos, así como a los de personas de Oriente Medio.

"Es increíblemente emocionante e importante", afirma David Reich, genetista de poblaciones de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts. "Siempre tuvimos la esperanza de obtener nuestro primer ADN antiguo de momias".

Numerosos laboratorios han intentado extraer ADN de restos del antiguo Egipto. En 1985, el genetista evolutivo Svante Pääbo reportó las primeras secuencias de ADN antiguo de cualquier ser humano: varios miles de letras de ADN de una momia egipcia de un niño de 2400 años de antigüedad. Pero Pääbo, que ganó un premio Nobel en 2022 por otros trabajos, posteriormente se dio cuenta de que las secuencias estaban contaminadas con ADN moderno, posiblemente el suyo. Un estudio de 2017 generó datos genómicos limitados de tres momias egipcias que vivieron entre 3600 y 2000 años atrás.

El clima cálido del norte de África acelera la descomposición del ADN, y el proceso de momificación también podría acelerarlo, afirmó Pontus Skoglund, paleogenetista del Instituto Francis Crick de Londres, que codirigió el estudio de *Nature*, en una conferencia de prensa. «Los individuos momificados probablemente no sean una buena manera de preservar el ADN». Los restos que el equipo de Skoglund secuenció son anteriores a la momificación generalizada: la persona fue enterrada en una vasija de cerámica, símbolo de un estatus alto, aunque no elitista. Los restos se encontraron en un yacimiento arqueológico llamado Nuwayrat, a 265 kilómetros al sur de El Cairo, a orillas del río Nilo. Los dientes y huesos se descubrieron en 1902, cuando Egipto se encontraba bajo el dominio colonial británico. Fueron donados a instituciones en Liverpool, Reino Unido, donde han permanecido desde entonces, incluso sobreviviendo a los bombardeos alemanes durante la Segunda Guerra Mundial.

Skoglund afirma que sus expectativas eran bajas cuando su equipo extrajo ADN de varios dientes del individuo de Nuwayrat. Sin embargo, dos muestras contenían suficiente ADN antiguo auténtico para generar una secuencia completa del genoma. Las secuencias del cromosoma Y indicaron que los restos pertenecían a un hombre. La mayor parte de su ADN se asemejaba al de los primeros agricultores del Neolítico del norte de África, hace unos 6000 años. El resto coincidía más estrechamente con personas de Mesopotamia, una región histórica de Oriente Medio que albergó la antigua civilización sumeria y donde surgieron algunos de los primeros sistemas de escritura. No está claro si esto implica un vínculo genético directo entre los miembros de las culturas mesopotámicas y las personas del antiguo Egipto —también insinuado por similitudes en algunos artefactos culturales— o si la ascendencia mesopotámica del hombre llegó a través de otras poblaciones no muestreadas, afirman los investigadores.

El resto de los huesos del antiguo egipcio reveló más detalles sobre su vida. La evidencia de artritis y osteoporosis sugiere que murió a una edad avanzada para la época, posiblemente alrededor de los sesenta años. Otros signos de desgaste indican una vida de trabajo físico, sentado encorvado sobre superficies duras. Basándose en esto y en imágenes de otras tumbas de este período, podría haber sido alfarero, afirmó el coautor Joel Irish, bioarqueólogo de la Universidad John Moores de Liverpool, en la rueda de prensa.

"La publicación de un conjunto de datos del genoma completo de un antiguo egipcio constituye un logro significativo en el campo de la egiptología molecular", afirma Yehia Gad, genetista del Centro Nacional de Investigación de Egipto en El Cairo, que elogia a los investigadores por presentar con claridad la procedencia de los restos. Sin embargo, señala que el genoma proviene de un solo individuo y podría no representar completamente el acervo genético del antiguo Egipto, que probablemente fue un crisol de diferentes ancestros.

Por esta razón, los investigadores están ansiosos por obtener más datos del genoma del antiguo Egipto, quizás incluso de una momia. Los avances en la tecnología de genómica antigua y la capacidad local (Gad supervisa un laboratorio de ADN antiguo en el Museo Nacional de la Civilización Egipcia en El Cairo) permiten esperar que no se demoren otros 40 años.



Ewen Callaway. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02102-y>

Morez Jacobs, A. et al. *Nature* <http://doi.org/10.1038/s41586-025-09195-5> (2025).

El ADN antiguo revela la prehistoria de los pueblos urálico y yeniseo

Las zonas forestales y esteparias forestales del norte de Eurasia han mantenido milenios de conexiones socioculturales entre los pueblos del norte, pero gran parte de su historia es poco conocida. En particular, se desconoce la formación genómica de las poblaciones que hablan lenguas urálicas y yeniseas en la actualidad. Mediante la generación de datos genómicos de 180 individuos antiguos de esta región, **Tian Chen Zeng, Leonid A. Vyazov, Alexander Kim, Pavel Flegontov, Kendra Sirak, Robert Maier, Iosif Lazaridis, Ali Akbari, Michael Frachetti, Alexey A. Tishkin, Natalia E. Ryabogina, Sergey A. Agapov y colegas** demostraron que los cazadores-recolectores del Holoceno temprano a medio albergaban un gradiente continuo de ascendencia, desde una relación plenamente europea en el Báltico hasta una relación plenamente asiática en el Transbaikal. Los grupos contemporáneos del noreste de Siberia se encontraban fuera del gradiente y descendían de una población que fue la fuente principal de los nativos americanos, que luego se mezclaron con poblaciones del interior de Asia Oriental y la cuenca del río Amur para producir dos poblaciones cuya expansión coincidió con el colapso de la estructura poblacional anterior a la Edad del Bronce. La ascendencia de la primera población, Cis-Baikal Neolítico Tardío-Edad del Bronce (Cisbaikal_LNBA), se asocia con los grupos de habla yeniseiana y aquellos que se mezclaron con ellos, y la ascendencia

de la segunda, Yakutia Neolítico Tardío-Edad del Bronce (Yakutia_LNBA), se asocia con las migraciones de hablantes urálicos prehistóricos. Yakutia_LNBA se dispersó primero hacia el oeste desde la cuenca del río Lena hace unos 4000 años hacia la región de Altái-Sayan y hacia las comunidades de Siberia Occidental asociadas con la metalurgia Seima-Turbino, un conjunto de técnicas avanzadas de fundición de bronce que se expandió explosivamente desde Altái. Los 16 individuos del período Seima-Turbino presentaron una ascendencia diversa, albergando también ADN de pastores asociados a la cultura indoiraní y de diversos grupos de cazadores-recolectores. Por lo tanto, tanto la transmisión cultural como la migración fueron clave para el fenómeno Seima-Turbino, que contribuyó a la expansión inicial de las primeras comunidades de habla urálica.

Zeng, T.C., Vyazov, L.A., Kim, A. et al. Ancient DNA reveals the prehistory of the Uralic and Yeniseian peoples. *Nature* 644, 122–132 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09189-3>

Los pueblos púnicos eran genéticamente diversos y prácticamente carecían de ancestros levantinos

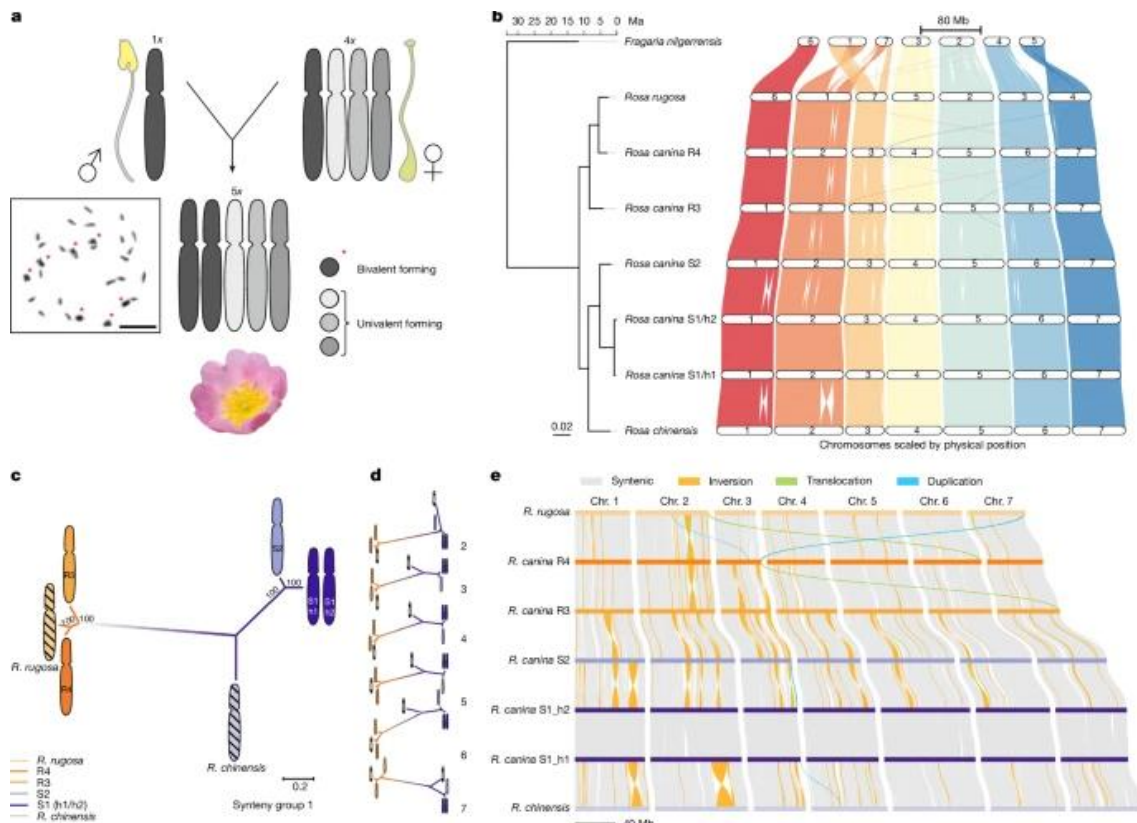
La civilización fenicia marítima del Levante transformó todo el Mediterráneo durante el primer milenio a. C. Sin embargo, el alcance del movimiento humano entre la patria fenicia levantina y los asentamientos fenicio-púnicos en el Mediterráneo central y occidental no ha sido claro debido a la ausencia de estudios exhaustivos de ADN antiguo. **Harald Ringbauer, Ayelet Salman-Minkov, Dalit Regev, Iñigo Olalde, Tomer Peled, Luca Sineo, Gioacchino Falsone, Peter van Dommelen, Alissa Mittnik, Iosif Lazaridis, Davide Pettener y colegas** generaron datos genómicos de 210 individuos, incluyendo 196 de 14 yacimientos tradicionalmente identificados como fenicios y púnicos en el Levante, el norte de África, Iberia, Sicilia, Cerdeña e Ibiza, y un individuo de la Edad de Hierro temprana de Argelia. Los fenicios levantinos hicieron poca contribución genética a los asentamientos púnicos en el Mediterráneo central y occidental entre los siglos VI y II a. C., a pesar de la abundante evidencia arqueológica de vínculos culturales, históricos, lingüísticos y religiosos. En cambio, estos herederos de la cultura fenicia levantina derivaron la mayor parte de su ascendencia de un perfil genético similar al de Sicilia y el Egeo. Gran parte de la ascendencia restante se originó en el norte de África, lo que refleja la creciente influencia de Cartago. Sin embargo, este fue un contribuyente minoritario a la ascendencia en todos los yacimientos muestreados, incluida la propia Cartago. Distintos yacimientos púnicos del Mediterráneo central y occidental muestran patrones similares de alta diversidad genética. También se detectaron relaciones genéticas en todo el Mediterráneo, lo que refleja procesos demográficos compartidos que moldearon el mundo púnico.

Ringbauer, H., Salman-Minkov, A., Regev, D. et al. Punic people were genetically diverse with almost no Levantine ancestors. *Nature* 643, 139–147 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08913-3>

Centrómeros bimodales en meiosis de escaramujos pentaploides

La reproducción sexual depende del apareamiento meiótico de cromosomas para formar bivalentes, un proceso complejo en poliploides debido a la presencia de múltiples subgenomas. La ploidía desigual suele provocar esterilidad debido al desequilibrio en el apareamiento cromosómico y la segregación durante la meiosis. Sin embargo, los escaramujos pentaploides (*Rosa* sect. *Caninae*; $2n = 5x = 35$) alcanzan una reproducción sexual estable a través de un mecanismo único: 14 cromosomas forman bivalentes y se transmiten biparentalmente, mientras que los 21 cromosomas restantes se heredan por vía materna como univalentes. A pesar de haber sido estudiado durante más de un siglo, el papel de los centrómeros en este proceso ha permanecido sin esclarecer. **V. Herklotz, M. Zhang, T. Nascimento, R. Kalfusová, J. Lunerová, J. Fuchs, D. Harpke, B. Huettel, U. Pfordt, V. Wissemann, A. Kovařík, A. Marques y C. M. Ritz** analizaron ensambles genómicos a nivel cromosómico resueltos por haplotipos para tres escaramujos pentaploides. La fase del subgenoma reveló un subgenoma formador de bivalentes con dos conjuntos de cromosomas altamente homocigotos y tres subgenomas divergentes que carecen de parejas homólogas, lo que explica su comportamiento meiótico. Los análisis comparativos de la sintenia cromosómica, las relaciones filogenéticas y la

composición del centrómero indican que los subgenomas se originaron a partir de dos clados divergentes del género *Rosa*. El análisis del genoma del polen muestra que los subgenomas de diferentes orígenes evolutivos forman bivalentes, lo que respalda la existencia de múltiples orígenes en los escaramujos y destaca la variación en las contribuciones de los subgenomas. Los centrómeros formadores de bivalentes están enriquecidos con retrotransposones *ATHILA*, a diferencia de los centrómeros más grandes basados en repeticiones en tándem, presentes principalmente en los univalentes. Esta bimodalidad estructural del centrómero posiblemente contribuya al impulso univalente durante la meiosis femenina. Estos hallazgos proporcionan información sobre las estrategias reproductivas únicas de los escaramujos, lo que profundiza en la comprensión de la evolución genómica, la diversidad del centrómero y los mecanismos meióticos en organismos con sistemas de herencia asimétricos.

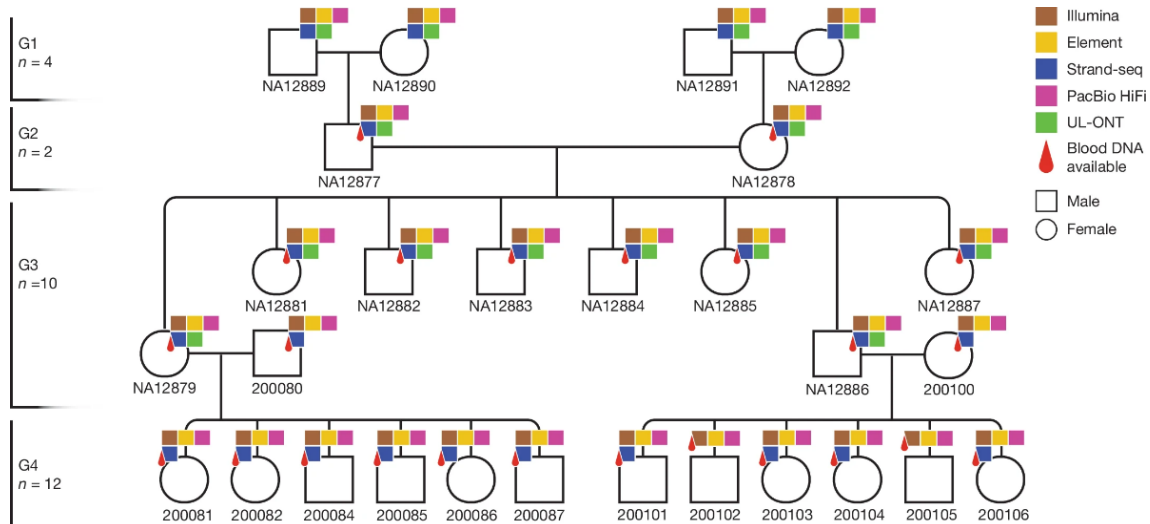


Herklotz, V., Zhang, M., Nascimento, T. et al. Bimodal centromeres in pentaploid dogroses shed light on their unique meiosis. *Nature* 643, 148–157 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09171-z>

Tasas de mutación *de novo* en humanos a partir de una referencia genealógica de cuatro generaciones

Comprendiendo la mutación *de novo* en humanos (DNM) requiere información completa de la secuencia. Utilizando cinco tecnologías complementarias de secuenciación de lectura corta y lectura larga, David Porubsky, Harriet Dashnow, Thomas A. Sasani, Glennis A. Logsdon, Pille Hallast, Michelle D. Noyes, Zev N. Kronenberg, Tom Mokveld, Nidhi Koundinya, Cillian Nolan, Cody J. Steely y colegas clasificaron y ensamblaron más del 95% de cada genoma humano diploide en una familia de cuatro generaciones y veintiocho miembros (CEPH 1463). Estimaron entre 98 y 206 DNM por transmisión, incluyendo 74.5 variantes *de novo* de un solo nucleótido, 7.4 índices de repeticiones no en tándem, 65.3 índices *de novo* o variantes estructurales originadas a partir de repeticiones en tándem y 4.4 DNM centroméricos. Entre los individuos masculinos, encontraron 12.4 eventos *de novo* del cromosoma Y por generación. Las repeticiones en tándem cortas y las repeticiones en tándem de

número variable son las más mutables, con 32 *loci* que exhiben mutación recurrente a lo largo de las generaciones. Ensamblaron con precisión 288 centrómeros y seis cromosomas Y a lo largo de las generaciones y demostraron que la tasa de DNM varía en un orden de magnitud dependiendo del contenido de repetición, la longitud y la identidad de secuencia. Mostraron un fuerte sesgo paternal (75-81%) para todas las formas de DNM de línea germinal; sin embargo, estimaron que el 16% de las variantes *de novo* de un solo nucleótido son de origen poscigótico sin sesgo paternal, incluyendo mutaciones en mosaico de línea germinal tempranas. Situaron toda esta variación en el contexto de un mapa de recombinación de alta resolución (resolución de punto de corte de ~3.4 kb) y no encontraron correlación entre el entrecruzamiento meiótico y las variantes estructurales *de novo*. Estos genomas familiares de telómero a telómero proporcionan un conjunto de datos de verdad para comprender los procesos más fundamentales que subyacen a la variación genética humana.



Porubsky, D., Dashnow, H., Sasani, T.A. et al. Human *de novo* mutation rates from a four-generation pedigree reference. *Nature* 643, 427–436 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08922-2>

Un pangenoma resuelto por haplotipo del pariente silvestre de la cebada *Hordeum bulbosum*

Las plantas silvestres pueden aportar genes valiosos a sus parientes domesticadas. Las barreras de fertilidad y la falta de recursos genómicos han dificultado el uso eficaz de las introgresiones de cultivos silvestres. Décadas de investigación sobre el pariente silvestre más cercano de la cebada, *Hordeum bulbosum*, una gramínea nativa de la cuenca mediterránea y Asia occidental, aún no se han materializado en la liberación de un cultivar portador de genes exóticos. Jia-Wu Feng, Hélène Pidon, Maria Cuacos, Thomas Lux, Axel Himmelbach, Reza Haghi, Jörg Fuchs, Georg Haberer, Yi-Tzu Kuo, Yu Guo, Murukarthick Jayakodi, Helena Toegelová, Dörte Harpke, Manuela Knauff y colegas construyeron un pangenoma de cebada bulbosa que comprende 10 conjuntos de secuencias genómicas en fases que representan 32 haplotipos distintos. Los citotipos autotetraploides, entre los que se encuentran los donantes de las introgresiones que confieren resistencia, surgieron al menos dos veces y están conectados entre sí y con formas diploides mediante flujo génico. La amplificación diferencial de los elementos transponibles tras la divergencia entre la cebada y *H. bulbosum* es responsable de las diferencias en el tamaño de sus genomas.

Feng, JW., Pidon, H., Cuacos, M. et al. A haplotype-resolved pangenome of the barley wild relative *Hordeum bulbosum*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09270-x>



euroespes
health

Terapia génica

Revolución de la Biotecnología con CRISPR

CRISPR-Cas9 es una herramienta revolucionaria de edición genómica que ha transformado la investigación biomédica. Originalmente derivada de un sistema de defensa bacteriano, CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) funciona como un mecanismo inmunitario adaptativo que protege a las bacterias de las infecciones virales. Este sistema se basa en secuencias cortas de ARN de encuentros virales previos para guiar la nucleasa Cas9 hacia dianas específicas de ADN, lo que permite la escisión precisa de material genético extraño. Los científicos han aprovechado este mecanismo para desarrollar una herramienta potente y versátil para la edición genómica dirigida en diversos organismos, incluyendo humanos, plantas y organismos modelo utilizados en la investigación biomédica.

El sistema CRISPR-Cas9 consta de dos componentes clave: un ARN guía (ARNg) y la proteína Cas9. El ARNg está diseñado para complementar una secuencia específica de ADN, dirigiendo a Cas9 al sitio diana. Tras la unión, Cas9 induce una rotura de doble cadena (DSB) en la ubicación designada. La célula repara la rotura mediante una de dos vías principales: la unión de extremos no homólogos (NHEJ), que a menudo resulta en pequeñas inserciones o deleciones (indels) que pueden alterar la función génica, o la reparación dirigida por homología, que permite modificaciones genéticas precisas utilizando una plantilla de ADN donante. Estas capacidades hacen que CRISPR-Cas9 sea invaluable para estudios de eliminación de genes, la corrección de mutaciones causantes de enfermedades y el desarrollo de terapias génicas.

En comparación con tecnologías de edición genómica anteriores, como las nucleasas de dedo de zinc y las nucleasas efectoras de tipo activador de la transcripción, CRISPR-Cas9 ofrece varias ventajas, como la facilidad de diseño, la rentabilidad y la alta especificidad. Los investigadores pueden generar rápidamente ARNg dirigidos a prácticamente cualquier secuencia genómica, lo que convierte a CRISPR-Cas9 en una herramienta accesible y potente. Las mejoras continuas, como las variantes de Cas9 de alta fidelidad, la edición de bases y los sistemas de edición de primos, siguen mejorando la precisión y la eficiencia de la edición genómica, reduciendo el riesgo de efectos no deseados fuera del objetivo.

Ruis et al. exploran los mecanismos de reparación molecular de las roturas de ADN inducidas por CRISPR-Cas9. Además de las vías de reparación dirigida por homología y unión de extremos no homólogos, bien caracterizadas, introducen un novedoso mecanismo de reparación conocido como unión de extremos mediada por homología CRISPR (HMEJ), que probablemente opera mediante un proceso de hibridación monocatenaria. Dada su eficiencia en la selección de genes, los investigadores están investigando la reparación mediada por HMEJ para posibles aplicaciones en terapia génica.

Lee et al. ofrecen una visión general de los avances recientes en la edición primaria, una técnica que introduce mutaciones puntuales, inserciones o deleciones sin generar DSB. La edición primaria utiliza una nickasa Cas9 fusionada a una transcriptasa inversa (MMLV-RT) y está guiada por un ARNg de edición primaria, que contiene una secuencia espaciadora para el reconocimiento de la diana y una plantilla de transcriptasa inversa. A diferencia de los editores de bases, que se limitan a conversiones de nucleótidos específicos (por ejemplo, de C a T y de A a G) y pueden inducir mutaciones fuera del objetivo debido a la actividad de la desaminasa, los editores de bases permiten prácticamente cualquier sustitución de bases con mayor precisión y menos efectos no deseados. Esta flexibilidad convierte a la edición primaria en una opción superior para modificaciones genómicas precisas.

Kim et al. revisan la integración de la inteligencia artificial (IA) con la tecnología CRISPR-Cas9. Analizan enfoques basados en IA para el diseño de ARNg, la predicción de mutaciones fuera del objetivo, la optimización de la eficiencia de la edición y el desarrollo de nuevos sistemas CRISPR. Con los rápidos avances en IA, se espera que la tecnología CRISPR-Cas9 alcance una precisión, eficiencia y seguridad aún mayores en un futuro próximo.

CRISPR-Cas9 se ha utilizado ampliamente para estudiar procesos biológicos fundamentales, como el metabolismo, el desarrollo, la fisiología y la patología del ADN. Cheng et al. analizan cómo CRISPR-Cas9 se ha utilizado como herramienta de modificación genómica para introducir knockouts,

variaciones estructurales y ediciones epigenómicas, especialmente de forma multiplexada. Además de la proteína Cas9 de tipo silvestre, se ha logrado el control transcripcional de genes mediante la activación e interferencia de CRISPR, que utilizan una enzima dCas9 inactivada por nucleasa fusionada con un activador o represor transcripcional. Destaca una innovación reciente en la terapia contra el cáncer basada en CRISPR, conocida como el atacante INDEL específico para el cáncer (CINDELA), que induce selectivamente DSB en mutaciones indel en genomas tumorales.

Varshney et al. analizan los avances en la tecnología CRISPR-Cas9 para la mutagénesis de alto rendimiento, las estrategias de knock-in y los análisis genéticos a gran escala en organismos vertebrados. Examinan cómo se ha utilizado CRISPR-Cas9 en la investigación genómica funcional y el modelado de enfermedades. Además, presentan iniciativas para modificar la organización de la cromatina de orden superior, en particular mediante la manipulación de dominios topológicamente asociados.

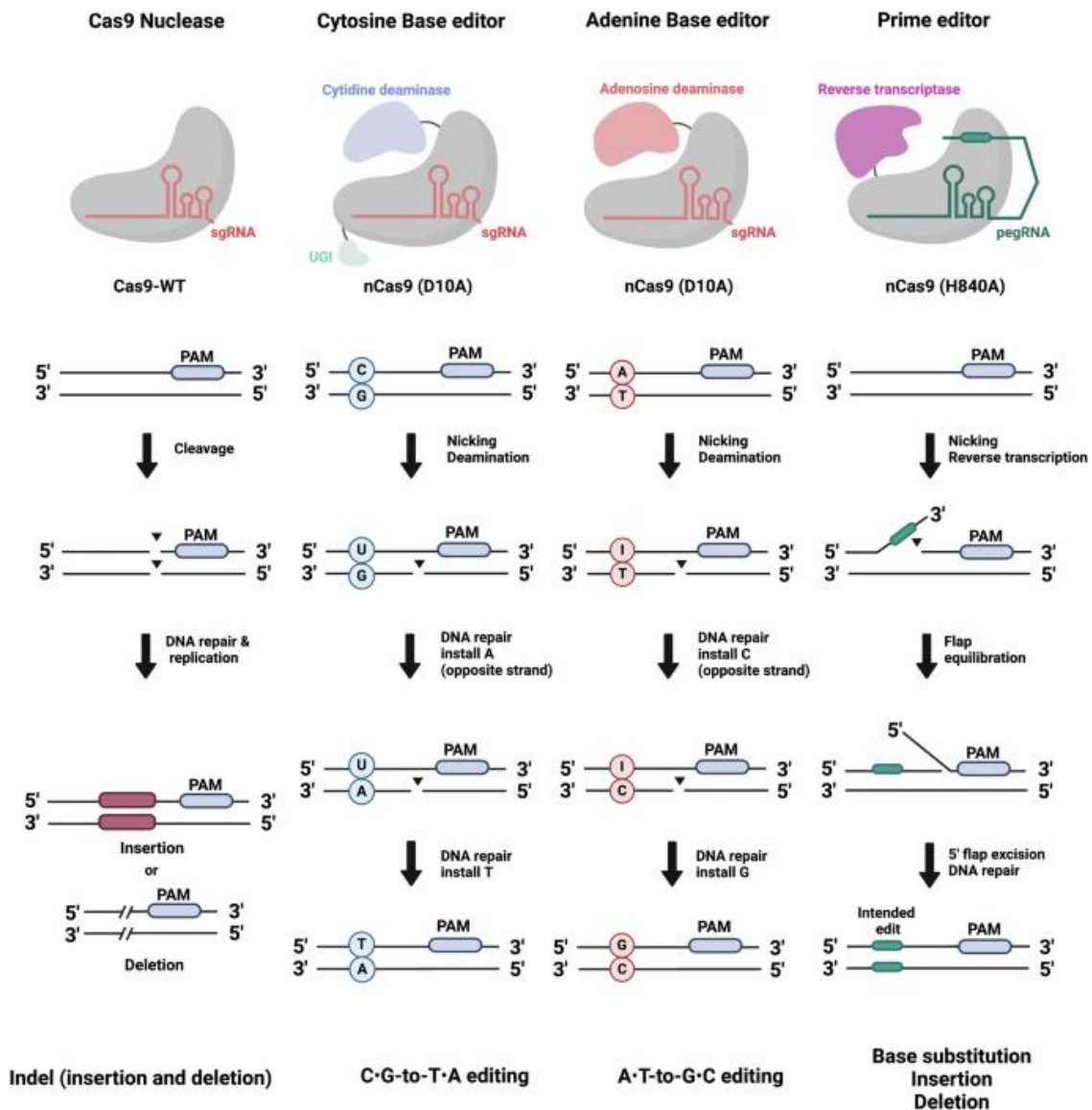
CRISPR-Cas9 también se ha utilizado para visualizar *loci* genómicos específicos. Los primeros enfoques se limitaban a la detección de secuencias repetitivas debido a limitaciones técnicas. Kwon et al. revisan estrategias innovadoras desarrolladas para superar estas limitaciones, incluyendo técnicas de amplificación de señales, reducción del ruido de fondo y una mejor resolución genómica. Park et al. analizan los posibles efectos adversos del marcaje genómico basado en CRISPR-Cas9, citando informes que indican que la unión de CRISPR-dCas9 al ADN puede causar bloqueo de la replicación, formación de triplex híbrido ADN-ARN (bucle R), cambios en la localización subnuclear y alteraciones no deseadas en la expresión génica.

A medida que este campo continúa evolucionando, presenciamos las primeras etapas de una revolución tecnológica con potencial para descubrimientos revolucionarios. Más allá de la investigación biomédica básica, CRISPR-Cas9 tiene aplicaciones de gran alcance en medicina, agricultura y biotecnología. Estas aplicaciones, ampliamente analizadas en otros estudios, incluyen el tratamiento de trastornos genéticos, el desarrollo de cultivos resistentes a enfermedades y la ingeniería de cepas microbianas para uso industrial. Sin embargo, persisten preocupaciones éticas y de seguridad, en particular con respecto a la edición de la línea germinal y las consecuencias genéticas no deseadas. A medida que los investigadores continúan perfeccionando la tecnología CRISPR-Cas9, abordar estos desafíos será crucial para garantizar su aplicación segura y efectiva en diversos campos.

Myung, K. *Revolution of Biotechnology with CRISPR*. *Exp Mol Med* 57, 1353–1354 (2025). <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01452-x>

Tendencias emergentes en edición genómica de precisión

La edición prima es una tecnología avanzada de edición genómica que permite modificaciones genéticas precisas sin inducir roturas de doble cadena ni requerir plantillas de ADN de donantes. La edición prima se ha convertido rápidamente en una herramienta versátil, compatible con una amplia gama de modificaciones genéticas, incluyendo mutaciones puntuales, inserciones y deleciones. **Jaesuk Lee, Jiyeon Kweon y Yongsub Kim** examinan la evolución de las tecnologías de edición prima, detallando los avances desde los sistemas iniciales hasta las innovaciones recientes que mejoran la eficiencia de la edición. Mediante modificaciones estructurales y métodos de administración mejorados, la edición prima ha ampliado su aplicabilidad en sistemas eucariotas. Al permitir el acceso a mutaciones que antes representaban un desafío, la edición prima abre nuevas vías para el desarrollo terapéutico y la investigación genética de precisión, y se espera que la eficiencia, la especificidad y la accesibilidad definan su futuro impacto en la ingeniería genómica.



Lee, J., Kweon, J. & Kim, Y. Emerging trends in prime editing for precision genome editing. *Exp Mol Med* 57, 1381–1391 (2025). <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01463-8>

Diseño de editores genómicos altamente funcionales mediante el modelado de secuencias CRISPR-Cas

La edición genética tiene el potencial de resolver desafíos fundamentales en la agricultura, la biotecnología y la salud humana. Los editores genéticos basados en CRISPR derivados de microorganismos, si bien son potentes, a menudo presentan notables desventajas funcionales al ser aplicados a entornos no nativos, como las células humanas. El diseño basado en inteligencia artificial ofrece una alternativa eficaz con el potencial de eludir las limitaciones evolutivas y generar editores con propiedades óptimas. **Jeffrey A. Ruffolo, Stephen Nayfach, Joseph Gallagher, Aadyot Bhatnagar, Joel Beazer, Riffat Hussain, Jordan Russ, Jennifer Yip, Emily Hill, Martin Pacesa, Alexander J. Meeske, Peter Cameron y Ali Madani**, utilizando grandes modelos de lenguaje entrenados en diversidad biológica a escala, demostraron la exitosa edición de precisión del genoma humano con un editor genético programable diseñado con inteligencia artificial. Para lograr este objetivo, seleccionaron un conjunto de datos de más de un millón de operones CRISPR mediante la minería sistemática de 26 terabases de genomas y metagenomas ensamblados. Demostraron la capacidad de los modelos generando 4.8 veces

el número de clústeres de proteínas en las familias CRISPR-Cas presentes en la naturaleza y adaptando secuencias de ARN de guía única para proteínas efectoras similares a Cas9. Varios de los editores genéticos generados muestran una actividad y especificidad comparables o mejoradas en relación con SpCas9, el efector prototípico de edición genética, a pesar de estar a 400 mutaciones de distancia en la secuencia. Finalmente, demostraron que un editor genético generado por inteligencia artificial, denominado OpenCRISPR-1, exhibe compatibilidad con la edición de bases. Publicaron OpenCRISPR-1 para facilitar un uso amplio y ético en aplicaciones de investigación y comerciales.

Ruffolo, J.A., Nayfach, S., Gallagher, J. et al. *Design of highly functional genome editors by modelling CRISPR-Cas sequences*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09298-z>

Edición genética personalizada en la clínica

Un bebé con una enfermedad metabólica hereditaria potencialmente mortal ha respondido a una terapia personalizada que utiliza la herramienta de edición genética CRISPR para corregir una mutación específica.

Los científicos han utilizado una técnica de edición genómica llamada edición de bases para corregir una mutación en un bebé diagnosticado con una enfermedad genética rara. La terapia a medida, administrada mediante nanopartículas lipídicas, se desarrolló en tiempo récord, según informaron **Musunuru et al.** en *The New England Journal of Medicine*.

Se estima que existen alrededor de 10 000 enfermedades raras que afectan a más de 300 millones de personas en todo el mundo. Sin embargo, si se consideran también las enfermedades ultrarraras (con una prevalencia inferior a una de cada 50 000 personas) e hiperraras (que afectan a menos de una de cada 10⁸ personas), estas cifras son subestimadas, lo que pone de relieve la profunda carga que suponen estas enfermedades tanto para los sistemas sanitarios como para el sufrimiento humano. El rápido avance de las terapias genéticas basadas en ácidos nucleicos, respaldado por una sólida validación clínica, ofrece oportunidades para el desarrollo de tratamientos a medida y la intervención temprana.

En el primer ejemplo de una terapia genética verdaderamente personalizada, se diseñó una molécula llamada oligonucleótido antisentido (ASO) para tratar a Mila, una niña con una rara enfermedad neurodegenerativa llamada **enfermedad de Batten**. Las pruebas genéticas identificaron una mutación en el gen MFSD8. Basándose en el éxito clínico de **nusinersen**, un fármaco aprobado por la FDA para la **atrofia muscular espinal**, los investigadores desarrollaron un ASO para restaurar la expresión de MFSD8. El tratamiento resultante, denominado **milasen**, condujo a una reducción notable en la duración y la frecuencia de las convulsiones que Mila experimentó. Este esfuerzo estableció un marco para el rápido diseño, síntesis y validación en laboratorio de ASO individualizados, demostrando la viabilidad técnica y regulatoria de las terapias personalizadas. Los tratamientos de este tipo, que están diseñados para adaptarse a la composición genética de un solo individuo, a menudo se denominan terapias N = 1 o N de 1.

A pesar de estos éxitos iniciales, las terapias genéticas aún no se han implementado ampliamente. Solo un número limitado de personas han recibido estos tratamientos, y los esfuerzos para ampliar su producción enfrentan importantes desafíos científicos, regulatorios y económicos. En respuesta a estos problemas, diversas iniciativas, como *Rare Therapies Launchpad*, N=1 Collaborative (N1C) y la Fundación n-Lorem, trabajan para desarrollar sistemas sostenibles para una implementación más amplia.

La aparición de las tecnologías de edición genómica CRISPR-Cas para alterar directamente el ADN está permitiendo modificaciones dirigidas de variantes genéticas causantes de enfermedades, con alta especificidad y eficiencia. Las aplicaciones clínicas basadas en esta idea han producido resultados terapéuticos beneficiosos duraderos. La edición de las células madre hematopoyéticas y progenitoras (células madre de la médula ósea que dan origen a las células sanguíneas) de una persona tiene potencial curativo para trastornos sanguíneos llamados β -hemoglobinopatías. Los trabajos en esta área culminaron con la aprobación clínica de una terapia basada en CRISPR para la **anemia de células falciformes**. Este tratamiento, comercializado como Casgevy, ha inspirado el desarrollo de terapias de edición genética para otros tipos de trastornos sanguíneos hereditarios e inmunodeficiencias genéticas.

En el caso de enfermedades causadas por genes expresados en el hígado, la administración de componentes de edición genómica en nanopartículas lipídicas ha producido efectos sostenidos y específicos, perfiles de seguridad favorables y resultados clínicos prometedores. Las terapias en desarrollo para la **amiloidosis por transtiretina** y el **angioedema hereditario** han avanzado hasta la fase de desarrollo clínico (véanse [go.Nature.com/4mvjmg7](https://doi.org/10.1038/nature24267); [go.Nature.com/4memswz](https://doi.org/10.1038/nature24267) y [go.Nature.com/3hzgpkc](https://doi.org/10.1038/nature24267)). Además, diversos enfoques de edición CRISPR11, como las tecnologías de edición de bases y edición de primos, han demostrado ser prometedores en la práctica clínica (véanse [go.Nature.com/4fjqxpp](https://doi.org/10.1038/nature24267); [go.Nature.com/4tnjsqj](https://doi.org/10.1038/nature24267) y [go.Nature.com/45mu2gd](https://doi.org/10.1038/nature24267)), y otros tipos de sistemas de edición genética se encuentran en ensayos clínicos en fase inicial.

Estos avances han ampliado el repertorio de sistemas de edición genómica clínicamente validados, capaces de corregir un amplio espectro de mutaciones genéticas causantes de enfermedades. Este progreso ha impulsado colaboraciones entre el mundo académico y la industria, como el proyecto Beacon for CRISPR Cures del Danaher–*Innovative Genomics Institute* (IGI), cuyo objetivo es acelerar el desarrollo y la distribución de terapias personalizadas de edición genómica de forma sostenible, asequible y equitativa. Paralelamente, los investigadores académicos están explorando vías simplificadas para el diagnóstico rápido y el diseño individualizado de terapias.

A principios de 2023, **Musunuru y sus colegas** iniciaron un esfuerzo sistemático para desarrollar un método que permitiera la identificación y corrección rápida de trastornos metabólicos raros. Esto culminó con el desarrollo y la implementación clínica de la primera terapia personalizada de edición genética *in vivo* para un bebé.

El bebé en cuestión, KJ Muldoon, fue diagnosticado poco después de nacer con una forma grave de un trastorno causado por una mutación en el gen CPS1. Esta afección hereditaria afecta el ciclo de la urea y provoca una acumulación de amoníaco, un producto tóxico de la degradación de proteínas, lo que provoca disfunción cerebral y orgánica. Si bien la afección puede controlarse mediante intervenciones como la limitación de la ingesta de proteínas y el uso de medicamentos que absorben nitrógeno, en casos graves —por ejemplo, cuando la enzima codificada por CPS1 no se produce en absoluto— los niveles altos de amoníaco pueden causar daño cerebral irreversible, coma y la muerte.

Musunuru et al. utilizaron secuenciación genómica rápida para identificar mutaciones heredadas de madre y padre en el gen CPS1. Los autores determinaron que la versión heredada paternamente de la mutación era susceptible de corrección mediante una herramienta llamada editor de bases de adenina, que podía reemplazar la base de adenina mutante por una base de guanina.

Musunuru et al. organizaron una colaboración entre la academia y la industria para generar, probar y administrar el tratamiento en poco más de seis meses. Los autores desarrollaron líneas celulares *in vitro* y modelos murinos diseñados para expresar las mismas variantes del gen CPS1 que KJ. Posteriormente, Musunuru y sus colegas analizaron varios editores de bases de adenina y seleccionaron un editor de bases y una secuencia de ARN guía que corrigió eficazmente una de las mutaciones de CPS1, restaurando la expresión génica y la actividad enzimática en los ratones que recibieron el tratamiento. Para evaluar el riesgo de edición génica fuera del objetivo (en la que se modifican sitios de ADN distintos al previsto), se realizó un análisis personalizado de genes fuera del objetivo utilizando la secuencia completa del genoma de KJ.

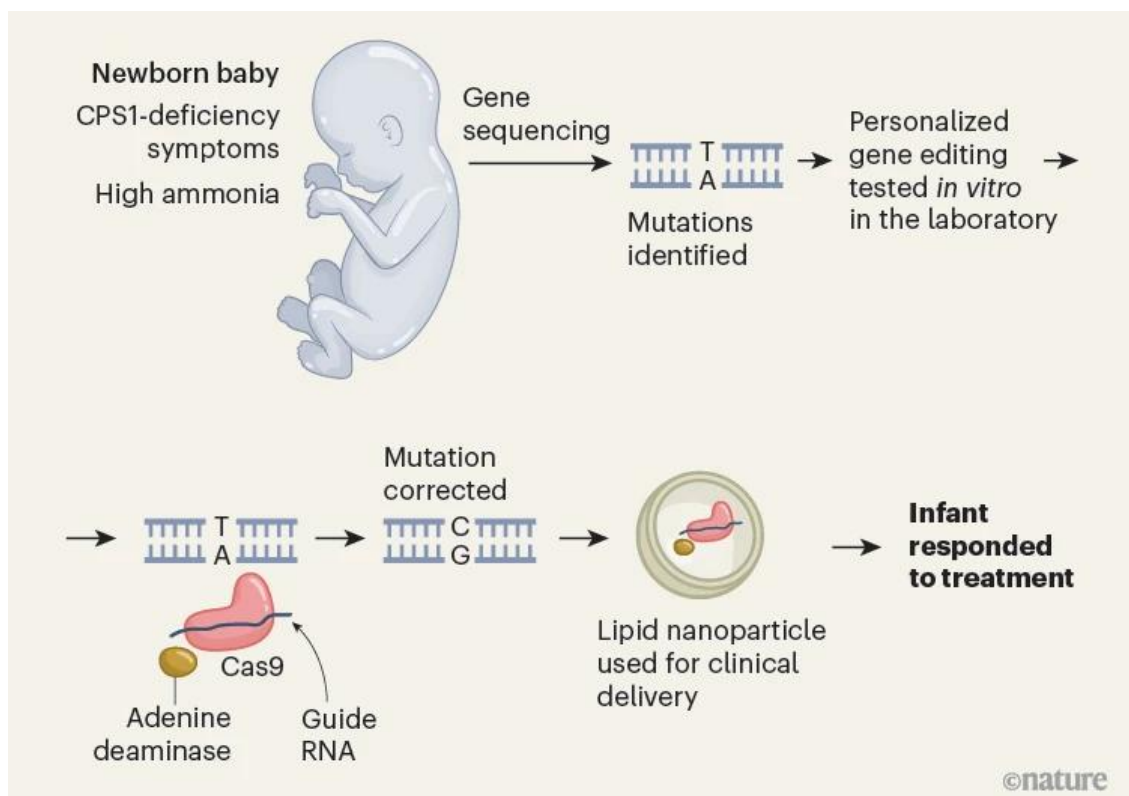
Los socios industriales Danaher y Acuitas Therapeutics apoyaron el estudio y fabricaron el tratamiento de grado clínico, que recibió el nombre de **kayjayguran abengcemeran** (K-abe) en honor a su receptor. A lo largo de este proceso, el equipo colaboró con personal de la FDA, quienes brindaron retroalimentación oportuna sobre asuntos relacionados con las pruebas de laboratorio y el desarrollo terapéutico, incluyendo un estudio toxicológico en primates no humanos. Tras una semana de revisión de la solicitud del equipo para evaluar el tratamiento como un nuevo fármaco en investigación, la FDA autorizó su realización en un ensayo clínico con supervisión institucional.

Los padres de KJ dieron su consentimiento informado por escrito y el paciente recibió tres dosis progresivas del tratamiento (véase *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-0450-0>; 2025), comenzando justo antes de que cumpliera siete meses de edad. La terapia fue bien tolerada, sin efectos adversos graves. Se

observaron mejoras clínicas tras la primera dosis, incluyendo una mayor tolerancia a la proteína de la dieta, con mejoras adicionales tras la segunda dosis. Aunque no proporcionó una cura, la intervención transformó una enfermedad grave que normalmente requeriría un trasplante de hígado en los primeros meses de vida en una afección más fácil de controlar, como se evaluó en este seguimiento inicial.

Este resultado subraya la viabilidad de integrar el diagnóstico genético rápido con el diseño terapéutico individualizado en un plazo adecuado para la intervención clínica. Sin embargo, también plantea interrogantes clave sobre el acceso y la sostenibilidad. Si bien ya existe la base tecnológica para los medicamentos genómicos individualizados, es improbable que la dependencia del apoyo financiero filantrópico, como ocurrió para el desarrollo de este tratamiento, permita una implementación generalizada.

Para apoyar el desarrollo sostenible y equitativo de los medicamentos genómicos individualizados, deben converger varios elementos clave. Estos incluyen el establecimiento de vías de aprobación basadas en plataformas regulatorias para agilizar la evaluación de terapias en diversas enfermedades; el desarrollo de modelos de financiación que impliquen colaboraciones entre entidades públicas y privadas; y la inversión en una infraestructura y una base de conocimiento compartidas entre el sector público y el privado para acelerar el progreso. Finalmente, la integración de la secuenciación genómica en los programas de cribado neonatal podría permitir la identificación temprana y la intervención oportuna de trastornos genéticos tratables, maximizando así el impacto clínico de estas terapias emergentes.



Laura Sepp-Lorenzino. *Nature*, 644, 884-885 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02590-y>.

Musunuru, K. et al. *N. inglés. J. Med.* 392, 2235-2243 (2025).



euroespes
health



Farmacogenómica

Las mutaciones de *PPP2R1A* presagian una mejor supervivencia tras la inmunoterapia contra el cáncer

La terapia de bloqueo de puntos de control inmunitario (BCI) es eficaz contra muchos tipos de cáncer, aunque la resistencia sigue siendo un problema importante y se necesitan nuevas estrategias para mejorarla. **Yibo Dai, Anne Knisely, Mitsutake Yano, Minghao Dang, Emily M. Hinchcliff, Sanghoon Lee, Annalyn Welp, Manoj Chelvanambi, Matthew Lastrapes, Heng Liu, Zhe Yuan, Chen Wang y colegas** estudiaron la respuesta a la ICB en una cohorte de pacientes con carcinoma de células claras de ovario, un tipo de cáncer que plantea considerables desafíos clínicos y carece de terapias efectivas. Observaron una supervivencia global y una supervivencia libre de progresión significativamente prolongadas en pacientes con tumores con mutaciones en *PPP2R1A*. Estos hallazgos se validaron en cohortes adicionales de pacientes tratadas con ICB en múltiples tipos de cáncer. Los análisis translacionales de las biopsias tumorales demostraron una mayor señalización de IFN γ y la presencia de estructuras linfoides terciarias al inicio, así como una mayor infiltración inmunitaria y expansión de linfocitos T CD45RO⁺CD8⁺ en la vecindad tumoral tras el tratamiento con ICB en tumores con mutaciones en *PPP2R1A*. Investigaciones preclínicas paralelas demostraron que la focalización de *PPP2R1A* (mediante inhibición farmacológica o modificaciones genéticas) en modelos *in vitro* e *in vivo* se asoció con una mejor supervivencia en el contexto del tratamiento con diversas formas de inmunoterapia, incluyendo la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) y la ICB. Los resultados de estos estudios sugieren que la focalización terapéutica de *PPP2R1A* podría representar una estrategia eficaz para mejorar los resultados de los pacientes tras la ICB u otras formas de inmunoterapia, aunque se necesitan más conocimientos sobre los mecanismos y la terapia.

Dai, Y., Knisely, A., Yano, M. et al. *PPP2R1A mutations portend improved survival after cancer immunotherapy*. *Nature* 644, 537–546 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09203-8>

Farmacogenética de compuestos anticancerígenos que explotan un punto de control comprometido en el ciclo celular

Muchas mutaciones que inducen cáncer desactivan un punto de control clave en el ciclo celular, entre el crecimiento y la división, lo que resulta en una actividad descontrolada de la familia E2F de proteínas de factores de transcripción. Un conjunto de compuestos desarrollados para bloquear directamente los reguladores clave del ciclo celular, llamados ciclinas, puede suprimir el crecimiento de cánceres impulsado por una alta actividad de E2F.

Muchos cánceres son impulsados por mutaciones de pérdida de función en genes supresores de tumores como RB1 y TP53, lo que dificulta su tratamiento. Estas mutaciones comprometen el punto de control entre las fases G1 (crecimiento) y S (síntesis de ADN) del ciclo celular. Esto provoca la actividad descontrolada de la familia de proteínas de factores de transcripción E2F, lo que impulsa la proliferación celular descontrolada y el crecimiento tumoral. Este mecanismo se presenta en diversos tipos de cáncer, pero es especialmente común en el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), en el que la pérdida de RB1 y TP53 es casi universal. Sin embargo, la activación excesiva de E2F puede desencadenar la muerte celular por apoptosis.

Estudios previos han demostrado que las proteínas ciclina pueden unirse a E2F y reducir su actividad, y que la interrupción de esta interacción ciclina-E2F podría provocar la hiperactivación de E2F y, por lo tanto, la muerte selectiva de células tumorales con un punto de control G1-S deficiente. Sin embargo, no se ha podido bloquear directamente las interacciones entre las ciclinas y sus sustratos, y los mecanismos subyacentes a este enfoque, así como sus posibles efectos antitumorales, no están claros.

Singh et al han desarrollado péptidos macrocíclicos que bloquean la unión de proteínas sustrato con un motivo "R_xL" a las ciclinas. Denominaron a estos compuestos inhibidores de ciclina R_xL y los optimizaron para su selectividad a ciclinas específicas y su biodisponibilidad para la administración oral. Los inhibidores de ciclina R_xL dirigidos a las ciclinas A y B indujeron apoptosis en células cancerosas con alta actividad de E2F, incluyendo la mayoría de las líneas celulares de CPCP. Los inhibidores de ciclina

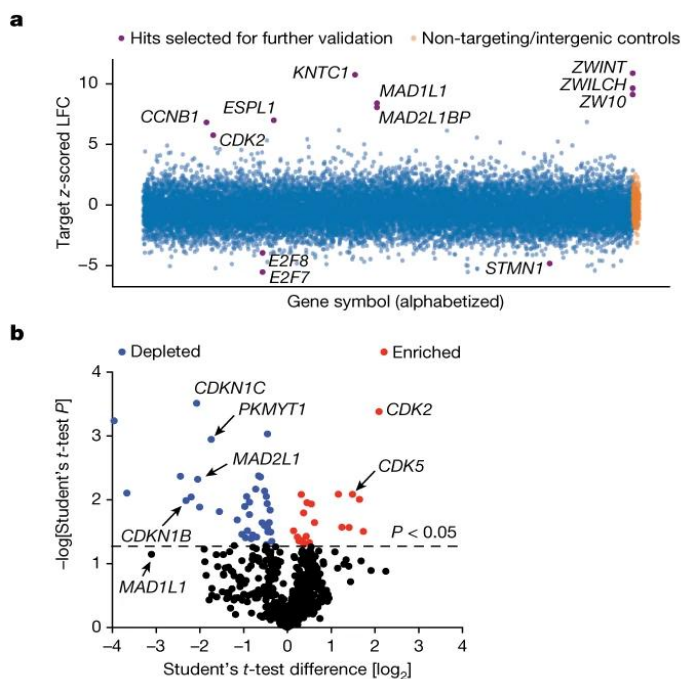
A/B RxL administrados por vía oral mostraron una actividad robusta en ratones con tumores injertados de individuos con CPCP resistente a la quimioterapia. Posteriormente, utilizaron una combinación de biología celular, enfoques de cribado genético y métodos bioquímicos para determinar cómo estos inhibidores de ciclina RxL destruyen las células cancerosas con alta actividad de E2F.

La doble inhibición de las ciclinas A y B es necesaria para promover la apoptosis de las células tumorales. El bloqueo de la ciclina A aumenta la actividad de E2F durante la fase S, lo que causa daño al ADN y estrés replicativo. Estas pantallas genéticas mostraron que los inhibidores de ciclina A/B RxL desencadenan la muerte celular al activar el punto de control de ensamblaje del huso (SAC), que detiene la división celular hasta que los cromosomas están correctamente alineados. Curiosamente, tanto la ciclina B como otra proteína, llamada CDK2, son necesarias para este efecto. Inesperadamente, los inhibidores de ciclina B RxL promueven la formación de un complejo entre ciclina B y CDK2, lo cual es inusual, porque CDK2 normalmente se asocia con otras ciclinas. Este complejo impulsa la activación del SAC y la apoptosis. Los inhibidores de ciclina B RxL bloquean las interacciones entre ciclina B y MYT1, una enzima que, cuando se une, reduce la efectividad de los complejos ciclina B-CDK. Por lo tanto, los inhibidores liberan la actividad de ciclina B-CDK2 para promover la apoptosis; es decir, funcionan potenciando, en lugar de suprimir, la actividad de la ciclina B. Estos hallazgos definen un mecanismo de muerte celular de dos pasos específicamente en tumores con alta actividad de E2F.

Para inhibir la interacción ciclina-E2F, desarrollaron inhibidores de ciclina que destruyen las células cancerosas con alta actividad de E2F mediante un mecanismo previamente desconocido. Si bien se centraron en el CPCP, observaron que otros cánceres con actividad elevada de E2F, resultantes de alteraciones genéticas que alteran el punto de control G1-S, también fueron sensibles a los inhibidores. Estos hallazgos respaldan una estrategia terapéutica más amplia para los cánceres con disfunción del punto de control G1-S, ya que la activación de E2F indica una alteración de la vía y una posible vulnerabilidad a este enfoque. Se ha iniciado un ensayo clínico de fase I con uno de los inhibidores de RxL de ciclina A/B, CID-078, en tumores sólidos con alteraciones del punto de control G1-S, incluyendo el CPCP y el cáncer de mama triple negativo (véase clinicaltrials.gov, ID NCT06577987).

La interrupción de la interacción ciclina B-MYT1 aumenta la actividad ciclina B-CDK, pero aún no está claro por qué la ciclina B recluta CDK2 en lugar de su pareja habitual, CDK1.

Este destacado estudio abarca desde el uso de datos estructurales para desarrollar pequeñas moléculas hasta la evaluación de los efectos de estos inhibidores en líneas celulares y en ratones para determinar sus mecanismos de acción. Aunque el trabajo se centra en el CPCP, estas pequeñas moléculas podrían ser relevantes para muchos tumores, especialmente aquellos con alta actividad de E2F. Más allá de esta relevancia traslacional, el estudio describe observaciones realmente interesantes relacionadas con los mecanismos fundamentales de la progresión del ciclo celular.



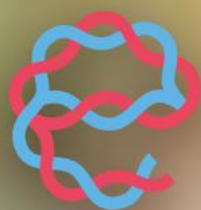
©nature

Singh, S., Gleason, C.E., Fang, M. et al. Targeting G1-S-checkpoint-compromised cancers with cyclin A/B RxL inhibitors. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09433-w>

SLC45A4 es un gen del dolor que codifica un transportador neuronal de poliaminas

Las poliaminas son metabolitos reguladores con funciones clave de transcripción, traducción, señalización celular y autofagia. Están implicadas en múltiples trastornos neurológicos, como accidentes cerebrovasculares, epilepsia y neurodegeneración, y pueden regular la excitabilidad neuronal mediante interacciones con canales iónicos. Las poliaminas se han vinculado al dolor, mostrando niveles alterados en estados de dolor persistente en humanos y modulación de la conducta dolorosa en modelos animales. Sin embargo, los sistemas que rigen el transporte de poliaminas dentro del sistema nervioso siguen siendo inciertos. Al realizar un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) sobre la intensidad del dolor crónico en el Biobanco del Reino Unido (UKB), **Steven J. Middleton, Sigurbjörn Markússon, Mikael Åkerlund, Justin C. Deme, Mandy Tseng, Wenqianglong Li, Sana R. Zuberi, Gabriel Kuteyi, Peter Sarkies, Georgios Baskozos y colegas** encontraron una asociación significativa entre la intensidad del dolor y las variantes que se asignan al *locus* del gen SLC45A4. En el sistema nervioso del ratón, la expresión de Slc45a4 se encuentra enriquecida en todos los subtipos de neuronas sensoriales dentro del ganglio de la raíz dorsal, incluidos los nociceptores. Los ensayos celulares muestran que SLC45A4 es un transportador selectivo de poliaminas a través de la membrana plasmática, y la estructura obtenida mediante criomicroscopía electrónica (crio-EM) revela un dominio regulador y la base para el reconocimiento de poliaminas. Los ratones que carecen de SLC45A4 muestran una mecanosensibilidad normal, pero una sensibilidad reducida al dolor tónico inducido por calor nocivo y algógenos, lo cual se asocia con una menor excitabilidad de los nociceptores polimodales C. Por lo tanto, estos hallazgos establecen la función del transporte neuronal de poliaminas en la percepción del dolor e identifican una diana terapéutica para su tratamiento.

Middleton, S.J., Markússon, S., Åkerlund, M. et al. SLC45A4 is a pain gene encoding a neuronal polyamine transporter. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09326-y>



euroespes
health



Epigenética

Neurotoxicidad inducida por Citarabina

Las neuronas postmitóticas presentan altos niveles de citosina metilada y sus intermediarios oxidados, como 5-hidroximetilcitosina. Sin embargo, la relevancia funcional de estas modificaciones epigenéticas del ADN es poco conocida. **Jia-Cheng Liu, Dongpeng Wang, Elsa Callen, Chuanyuan Chen, Santiago Noriega, Yafang Shang, David Schürmann, Yawei Song y colegas** demuestran que algunos análogos de citidina, como la citarabina, causan roturas de doble cadena del ADN durante la desmetilación activa de 5-metilcitosina mediada por TET al interrumpir la reparación por escisión de bases dependiente de TDG. Estas roturas de doble cadena se convierten frecuentemente en deleciones y translocaciones por la ADN ligasa 4. *In vivo*, las células de Purkinje y de Golgi del cerebelo son las únicas poblaciones neuronales que presentan altos niveles de daño del ADN debido a la citarabina. En las células de Purkinje, la TET se dirige a cuerpos génicos altamente expresados, marcados por modificaciones de histonas asociadas a potenciadores. Muchos de estos genes controlan la coordinación del movimiento, lo que explica la neurotoxicidad cerebelosa, reconocida desde hace tiempo, de la citarabina. Otros análogos de citidina, como la gemcitabina, causan únicamente roturas de cadena simple en neuronas, que son reparadas por la ADN ligasa 3 con mínima toxicidad. Estos hallazgos revelan un vínculo mecanístico entre la desmetilación del ADN mediada por TET, la reparación por escisión de bases y la expresión génica en neuronas. Los resultados también proporcionan una explicación racional de los diferentes perfiles de neurotoxicidad de una importante clase de agentes antineoplásicos.

Liu, J.C., Wang, D., Callen, E. et al. Mechanism of cytarabine-induced neurotoxicity. *Nature* 643, 1400–1409 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09210-9>

NASP modula el recambio de histonas para impulsar la resistencia al inhibidor de PARP

Los fármacos inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARPi) representan un avance notable en el tratamiento de pacientes con tumores deficientes en la recombinación homóloga, pero la resistencia sigue siendo un desafío. Si bien la mayoría de las investigaciones se han centrado en las consecuencias posteriores de la exposición a PARPi para combatir la resistencia, el efecto inmediato de la inhibición de PARP en el entorno de la cromatina y su contribución a la toxicidad de PARPi sigue siendo difícil de determinar. **Sarah C. Moser, Anna Khalizieva, Josef Roehsner, Elisabeth Pottendorfer, Milo L. Kaptein, Giulia Ricci, Vivek Bhardwaj, Onno B. Bleijerveld, Liesbeth Hoekman, Ingrid van der Heijden y colegas** demostraron que la inhibición de PARP induce la liberación de histonas de la cromatina. Esto presenta una vulnerabilidad en las células cancerosas resistentes a PARPi, que requieren mecanismos de homeostasis de histonas para mantener tasas elevadas de replicación del ADN y su supervivencia. Mediante análisis genéticos funcionales, identificaron a NASP como un factor clave para mantener la estabilidad de las histonas expulsadas a través de sus motivos TPR. La pérdida de NASP vuelve a las células tumorales hipersensibles al tratamiento con PARPi *in vitro* e *in vivo*, dificulta la progresión de la horquilla de replicación y eleva los niveles de daño del ADN asociado a la replicación. Además, NASP actúa junto con el complejo INO80 y la actividad chaperona de PARP1 para asegurar un recambio eficiente de histonas y prevenir la acumulación de daño letal al ADN. En conjunto, este trabajo informa sobre la expulsión de histonas como respuesta celular inmediata al tratamiento con PARPi y ofrece una vía prometedora para abordar las vías de suministro de histonas y superar la resistencia a PARPi.

Moser, S.C., Khalizieva, A., Roehsner, J. et al. NASP modulates histone turnover to drive PARP inhibitor resistance. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09414-z>

Organización tridimensional del genoma de *E. coli* activo y silenciado

Descifrar cómo se organizan espacialmente los genomas y cómo su arquitectura tridimensional (3D) impulsa las funciones celulares sigue siendo un gran desafío en biología. En las bacterias, el ADN genómico se compacta en un estado altamente ordenado y condensado llamado nucleoide. A pesar del progreso en la caracterización de la arquitectura del genoma bacteriano 3D en las últimas décadas, la estructura fina y la organización funcional del nucleoide siguen siendo difíciles de alcanzar debido a los mapas de contacto de baja resolución de métodos como Hi-C. **Alexey A. Gavrilov, Ilya Shamovsky, Irina Zhegalova, Sergey Proshkin, Yosef Shamovsky, Grigory Evko, Vitaly Epshtein, Aviram Rasouly, Anna Blavatnik, Sudipta Lahiri, Eli Rothenberg, Sergey V. Razin y Evgeny Nudler** desarrollaron una captura de conformación cromosómica Micro-C mejorada, logrando una resolución de 10 pares de bases (pb). Este análisis de ultra alta resolución revela estructuras espaciales elementales en el nucleoide de *Escherichia coli*, incluyendo horquillas cromosómicas (CHINs) y dominios de horquilla cromosómica (CHIDs). Estas estructuras, organizadas por proteínas similares a histonas H-NS y StpA, tienen papeles clave en la represión de genes transferidos horizontalmente. La interrupción de H-NS causa una reorganización drástica del genoma 3D, disminuyendo CHINs y CHIDs, mientras que la eliminación de H-NS y StpA resulta en su desmontaje completo, aumento de la transcripción de genes transferidos horizontalmente y crecimiento retardado. Se observan efectos similares con la netropsina, que compite con H-NS y StpA por la unión al ADN rico en AT. Las interacciones entre los CHIN organizan aún más el genoma en bucles aislados, lo que podría aislar los operones activos. Este análisis Micro-C revela que todos los genes transcritos activamente forman dominios de interacción cromosómica (OPCID) distintos, del tamaño de un operón, de forma dependiente de la transcripción. Estas estructuras aparecen como patrones cuadrados en los mapas Micro-C, lo que refleja contactos continuos en las regiones transcritas. Este trabajo revela los elementos estructurales fundamentales del nucleoide de *E. coli*, destacando su conexión con las proteínas asociadas al nucleoide y la maquinaria de transcripción.

Gavrilov, A.A., Shamovsky, I., Zhegalova, I. et al. Elementary 3D organization of active and silenced *E. coli* genome. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09396-y>

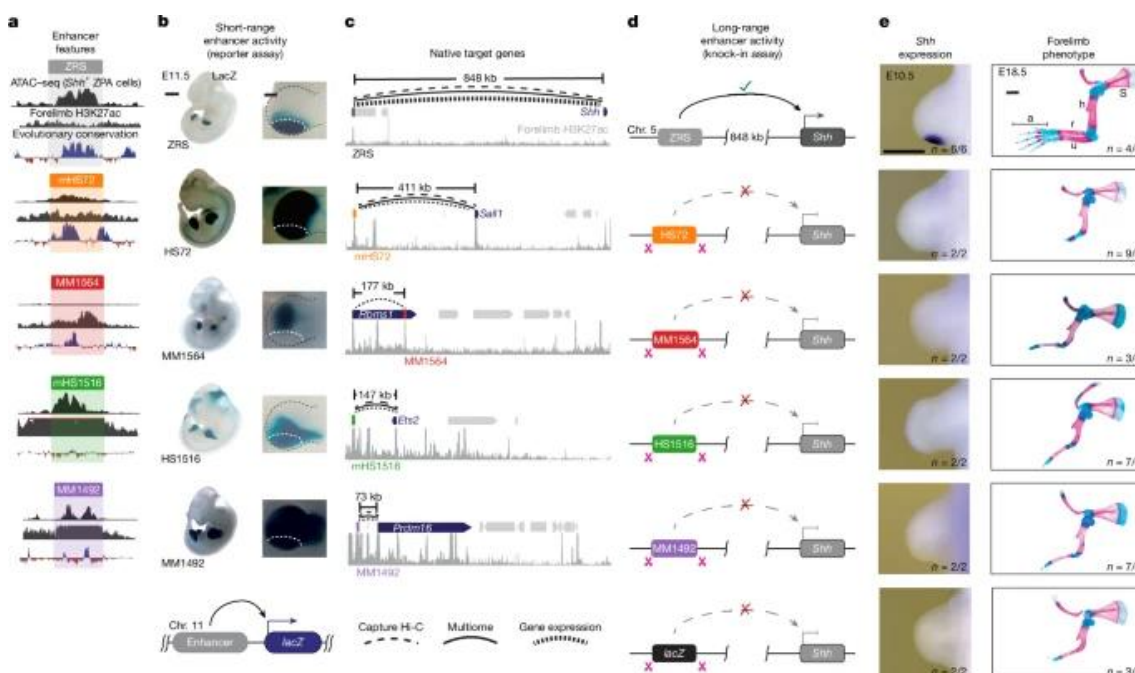
Dinámica divergente de metilación del ADN en embriones marsupiales y euterios

Con base en estudios fundamentales en especies placentarias (euterios), ha surgido un paradigma del desarrollo de los mamíferos en el que la eliminación de la metilación del ADN parental en todo el genoma es necesaria para la embriogénesis. Se desconoce si dicha reprogramación de la metilación del ADN se conserva, de hecho, en otros mamíferos. **Bryony J. Leeke, Wazeer Varsally, Sugako Ogushi, Jasmin Zohren, Sergio Menchero, Aurélien Courtois y colegas** generaron mapas de metilación del ADN con resolución de base en gametos, embriones y tejidos adultos de un marsupial, la zarigüeya *Monodelphis domestica*, revelando variaciones con respecto al modelo derivado de euterios. La diferencia en el nivel de metilación del ADN entre ovocitos y espermatozoides es menos pronunciada que en los euterios. Además, a diferencia del genoma de los euterios, el de la zarigüeya permanece hipermetilado durante las etapas de segmentación. En el blastocisto, la desmetilación del ADN es transitoria y modesta en el epiblasto. Sin embargo, se mantiene en el trofotodermo, lo que sugiere una función evolutivamente conservada para la hipometilación del ADN en la placenta de los mamíferos. Además, a diferencia de los euterios, el cromosoma X inactivo se vuelve globalmente hipometilado en el ADN durante la embriogénesis. Identificaron regiones de gametos con metilación diferencial que presentan destinos distintos en el embrión, algunas transitorias y otras retenidas, y que representan posibles *loci* de impronta. También revelaron un posible mecanismo para la inactivación del cromosoma X impronta, mediante la metilación del ADN materno del ARN no codificante similar a Xist RSX11. Concluyen que los euterios y marsupiales, evolutivamente divergentes, utilizan la desmetilación del ADN de forma diferente durante la embriogénesis.

Leeke, B.J., Varsally, W., Ogushi, S. et al. Divergent DNA methylation dynamics in marsupial and eutherian embryos. *Nature* 642, 1073–1079 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08992-2>

Potenciadores transcripcionales a larga distancia

Aunque la mayoría de los potenciadores transcripcionales de mamíferos regulan sus promotores cognados a distancias de decenas de kilobases, algunos potenciadores actúan a distancias del orden de las megabases. Las características de la secuencia que permiten tales interacciones potenciador-promotor de larga distancia siguen sin estar claras. **Grace Bower, Ethan W. Hollingsworth, Sandra H. Jacinto, Joshua A. Alcantara, Benjamin Clock, Kaitlyn Cao, Mandy Liu, Adam Dziulko y colegas** usaron experimentos de reemplazo de potenciador *in vivo* en el *locus* *Shh* del ratón para demostrar que los potenciadores de extremidades de corto y medio alcance no pueden iniciar la expresión génica a larga distancia. Identificaron un elemento de acción cis, extensor de rango (REX), que confiere actividad reguladora de larga distancia y se encuentra junto a un potenciador de extremidades de largo alcance de *Sall*. El elemento REX no tiene actividad potenciadora endógena. Sin embargo, la adición de REX a otros potenciadores de extremidades de corto y medio alcance aumenta sustancialmente su rango de interacción genómica. En el ejemplo más extremo observado, la adición de REX aumentó el rango de un potenciador en un orden de magnitud de sus 73 kb nativos a 848 kb. El elemento REX contiene motivos de homeodominio [C/T]AATTA altamente conservados que son críticos para su actividad. Estos motivos se enriquecen con potenciadores de extremidades de largo alcance a nivel genómico, incluyendo la secuencia reguladora ZRS (ZPA), un potenciador de extremidades de largo alcance de referencia de *Shh*. El potenciador ZRS con motivos [C/T]AATTA mutados mantiene la actividad de las extremidades a corto alcance, pero pierde su actividad de largo alcance, lo que resulta en una reducción grave de las extremidades en ratones knock-in. Los autores identificaron una firma de secuencia asociada con interacciones entre potenciadores y promotores de largo alcance y describen un elemento REX prototípico necesario y suficiente para conferir activación a larga distancia mediante potenciadores remotos.

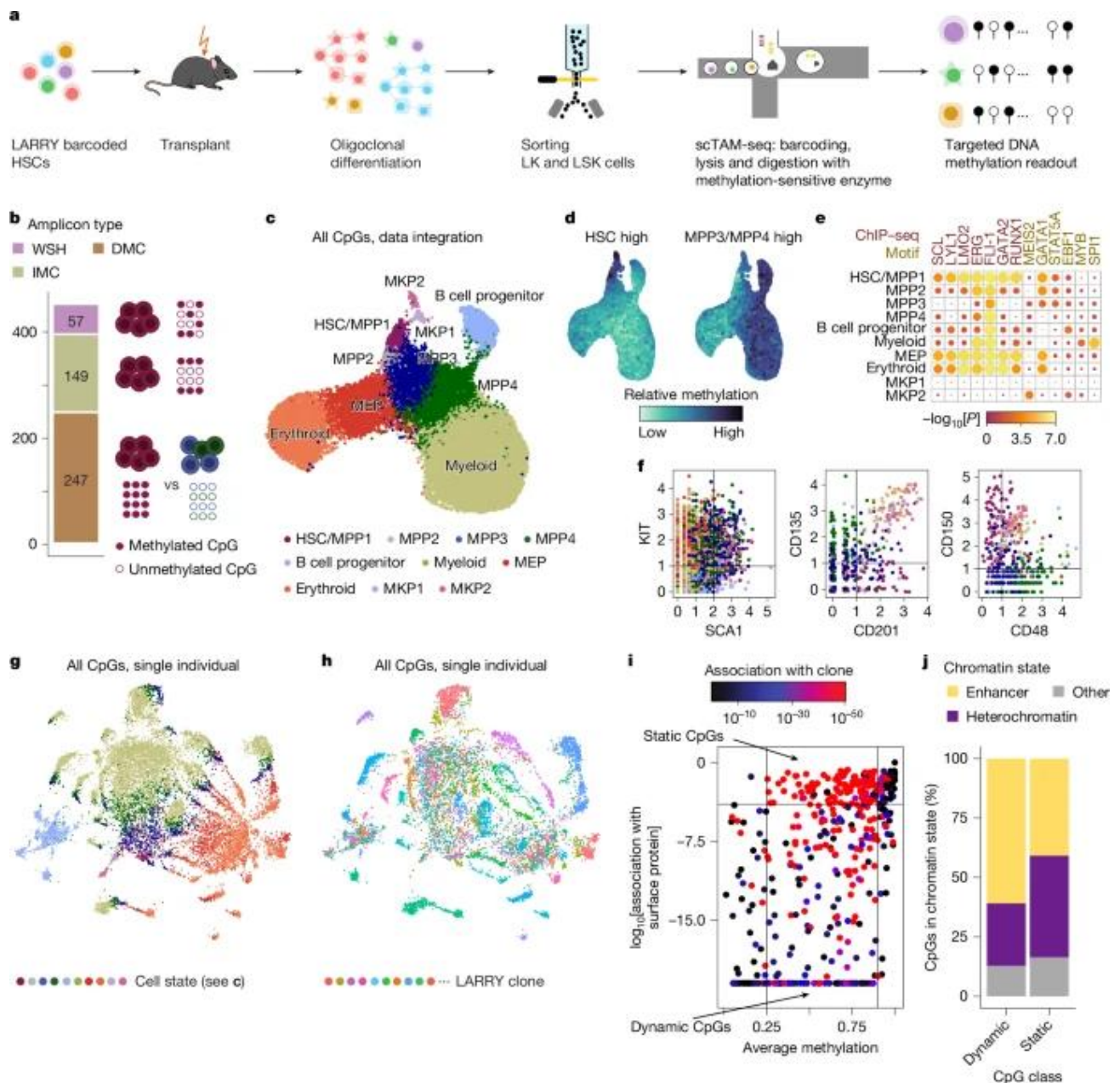


Bower, G., Hollingsworth, E.W., Jacinto, S.H. et al. Range extender mediates long-distance enhancer activity. *Nature* 643, 830–838 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09221-6>

El rastreo clonal con epimutaciones somáticas revela la dinámica del envejecimiento sanguíneo

Los enfoques actuales para rastrear clones de células madre a través de la diferenciación requieren ingeniería genética o dependen de variantes de ADN somático dispersas, lo que limita su amplia aplicación. **Michael Scherer, Indranil Singh, Martina Maria Braun, Chelsea Szu-Tu, Pedro Sanchez Sanchez, Dominik Lindenhofer, Niels Asger Jakobsen, Verena Körber, Michael Kardorff, Lena Nitsch y**

colegas descubrieron que la metilación del ADN de un subconjunto de sitios CpG refleja la diferenciación celular, mientras que otro subconjunto sufre epimutaciones estocásticas y puede servir como código de barras digital de la identidad clonal. Demostraron que el perfilado dirigido de la metilación del ADN en células individuales con una resolución de un solo CpG puede extraer con precisión ambas capas de información. Para ello, desarrollaron EPI-Clone, un método para el rastreo de linajes a gran escala sin transgenes. Aplicado a la hematopoyesis de ratones y humanos, capturaron cientos de trayectorias de diferenciación clonal en decenas de individuos y 230 358 células individuales. En el envejecimiento murino, demostraron que el sesgo mieloide y la baja producción de células madre hematopoyéticas viejas se limitan a un pequeño número de clones expandidos, mientras que muchos clones funcionalmente jóvenes persisten en la vejez. En el envejecimiento humano, los clones con y sin mutaciones conductoras conocidas de hematopoyesis clonal forman parte de un espectro de expansiones clonales relacionadas con la edad que presentan sesgos de linaje similares. EPI-Clone permite el rastreo preciso y sin transgenes de linajes unicelulares en paisajes de estados celulares hematopoyéticos a gran escala.



Scherer, M., Singh, I., Braun, M.M. et al. Clonal tracing with somatic epimutations reveals dynamics of blood ageing. *Nature* 643, 478–487 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09041-8>

El ADN extracromosómico se asocia con la amplificación de oncogenes y malos resultados en múltiples cánceres

La amplificación del ADN extracromosómico (ecDNA) promueve la heterogeneidad genética intratumoral y acelera la evolución tumoral; sin embargo, su frecuencia e impacto clínico no están claros. Mediante el análisis computacional de datos de secuenciación del genoma completo de 3212 pacientes con cáncer, **Hoon Kim, Nam-Phuong Nguyen, Kristen Turner, Sihan Wu, Amit D. Gujar, Jens Luebeck, Jihe Liu, Viraj Deshpande, Utkrisht Rajkumar, Sandeep Namburi, Samir Kumar B. Amin, Eunhee Yi y colegas** demostraron que la amplificación del ADNec ocurre con frecuencia en la mayoría de los tipos de cáncer, pero no en sangre ni tejido normal. Los oncogenes se enriquecieron altamente en el ADNec amplificado, y las amplificaciones recurrentes de oncogenes más comunes surgieron en el ADNec. Las amplificaciones del ADNec resultaron en niveles más altos de transcripción de oncogenes en comparación con el ADN lineal con número de copias coincidentes, junto con una mejor accesibilidad a la cromatina, y resultaron con mayor frecuencia en fusiones de transcripciones. Los pacientes cuyos cánceres portaban ADNec tuvieron una supervivencia significativamente más corta, incluso cuando se controló por tipo de tejido, que los pacientes cuyos cánceres no fueron impulsados por la amplificación de oncogenes basada en el ADNec. Los resultados presentados demuestran que la amplificación de oncogenes basada en el ADNec es común en el cáncer, es diferente de la amplificación cromosómica y conduce a un pronóstico desfavorable para los pacientes en muchos tipos de cáncer.

Kim, H., Nguyen, NP., Turner, K. et al. Extrachromosomal DNA is associated with oncogene amplification and poor outcome across multiple cancers. Nat Genet 52, 891–897 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0678-2>

ADN circulares extirpados de la recombinación V(D)J promueven la leucemia recidivante.

La amplificación de ADN extracromosómico se asocia con un pronóstico desfavorable para el cáncer. Un gran número de círculos señal extirpados (CME) se producen como subproductos del reordenamiento del receptor de antígeno durante la recombinación V(D)J. Sin embargo, la teoría actual afirma que los CME se pierden progresivamente durante la división celular. **Zeqian Gao, James N. F. Scott, Matthew P. Edwards, Dylan Casey, Xiaoling Wang, Andrew D. Gillen, Sarra Ryan, Lisa J. Russell, Anthony V. Moorman, Ruth de Tute, Catherine Cargo, Anthony M. Ford, David R. Westhead y Joan Boyes** demostraron que las células madre embrionarias (CME) se replican y persisten a lo largo de múltiples generaciones celulares y comparten numerosas propiedades con el ADN extracromosómico circular. El aumento del número de copias de CME al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B se correlacionó estrechamente con la recaída posterior. Aprovechando la huella de recombinación correspondiente que se forma tras la generación de cada CME, los autores midieron la persistencia y replicación de las CME y observaron un aumento de la replicación en pacientes que posteriormente recayeron. Este aumento de la replicación está controlado por factores intrínsecos a las células y se corresponde con una mayor expresión de genes asociados a la replicación y reparación del ADN. En consonancia con el papel de los altos niveles de CME en la progresión de la enfermedad, el número de mutaciones típicas causadas por el complejo V(D)J recombinasa-CME aumentó significativamente al momento del diagnóstico en pacientes que posteriormente recayeron. El número de estas mutaciones en genes asociados con la recaída aumentó entre el diagnóstico y la recaída, y se correspondió con la expansión clonal de células con un alto número de copias de CME. Estos datos demuestran que el subproducto de la recombinación V(D)J, cuando aumenta en abundancia, se asocia potencialmente con la recombinasa V(D)J para causar resultados adversos en la enfermedad.

Gao, Z., Scott, J.N.F., Edwards, M.P. et al. Excised DNA circles from V(D)J recombination promote relapsed leukaemia. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09372-6>

Un potenciador específico para humanos afina la potencia de la glía radial y la corticogénesis

Los humanos han desarrollado una corteza cerebral extraordinariamente expandida y compleja, asociada con modificaciones en el desarrollo y la regulación génica. Las regiones aceleradas humanas (HAR) son secuencias de ADN altamente conservadas con sustituciones de nucleótidos específicas de los humanos. Aunque existen miles de HAR anotadas, su contribución funcional al desarrollo cortical específico de la especie sigue siendo en gran parte desconocida. HARE5 es un potenciador transcripcional HAR del receptor de señalización WNT Frizzled que está activo durante el desarrollo cerebral. Utilizando modelos de ratón (*Mus musculus*, Mm) y primate editados genéticamente, **Jing Liu, Federica Mosti, Hanzhi T. Zhao, Davoneshia Lollis, Jesus E. Sotelo-Fonseca, Carla F. Escobar-Tomljenovich, Camila M. Musso, Yiwei Mao, Abdull J. Massri, Hannah M. Doll, Nicole D. Moss, Andre M. M. Sousa, Gregory A. Wray, Ewoud R. E. Schmidt y Debra L. Silver** demostraron que el HARE5 humano (*Homo sapiens*, Hs) afina el desarrollo y la conectividad corticales al controlar las capacidades proliferativas y neurogénicas de las células progenitoras neuronales. Los ratones knock-in Hs-HARE5 presentan neocórtex significativamente agrandados, que contienen más neuronas excitatorias. Mediante la medición de la dinámica neuronal *in vivo*, demostraron que estas características anatómicas resultan en una mayor independencia funcional entre las regiones corticales. Evaluaron los mecanismos subyacentes del desarrollo mediante imágenes fijas y en vivo, análisis de linaje y secuenciación de ARN unicelular. Descubrieron que Hs-HARE5 modifica el comportamiento de las células gliales radiales, con un aumento de la autorrenovación en etapas tempranas del desarrollo, seguido de un potencial neurogénico expandido. Utilizando células progenitoras neuronales y organoides corticales humanos y de chimpancé (*Pan troglodytes*, Pt) editados genómicamente, demostraron que cuatro variantes específicas de Hs-HARE5 impulsan un aumento de la actividad potenciadora que promueve la proliferación de progenitores. Finalmente, demostraron que Hs-HARE5 aumenta la proliferación de progenitores al amplificar la señalización WNT canónica. Estos hallazgos ilustran cómo pequeños cambios en el ADN regulador pueden afectar directamente las vías de señalización críticas para modular el desarrollo cerebral. Este estudio reveló nuevas funciones de los HAR como elementos reguladores clave, cruciales para la expansión y complejidad de la corteza cerebral humana.

Liu, J., Mosti, F., Zhao, H.T. et al. A human-specific enhancer fine-tunes radial glia potency and corticogenesis. *Nature* 643, 1321–1332 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09002-1>



euroespes
health

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

La inflamación intestinal promueve la neuroinflamación mediada por células T CD4 específicas de la microbiota

La microbiota ha sido reconocida como un factor crítico, contribuyendo a diversas enfermedades, con múltiples reportes de cambios en la composición del microbioma intestinal en contextos como la enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedades neurodegenerativas. Estos cambios microbianos pueden ejercer efectos sistémicos al alterar la liberación de metabolitos específicos al torrente sanguíneo y también se ha reportado que la microbiota gastrointestinal exhibe actividad inmunomoduladora a través de la activación de la inmunidad innata y adaptativa. Sin embargo, aún no está claro cómo la microbiota contribuye a la inflamación en el sistema nervioso central (SNC), donde estos microorganismos suelen estar ausentes. **Zachary White, Ivan Cabrera, Linghan Mei, Margarette Clevenger, Andrea Ochoa-Raya, Isabel Kapustka, Joseph R. Dominguez, Jinyan Zhou, Kevin P. Koster, Shehata Anwar, Qianxun Wang y colegas** informan que las células T que reconocen bacterias filamentosas segmentadas que colonizan el intestino pueden inducir inflamación en el intestino y el SNC de ratones en ausencia de células T reguladoras funcionales. Las células T CD4 específicas de comensales intestinales (células Tcomm) que presentan una desregulación en el intestino inflamado pueden infiltrarse en el SNC independientemente de su especificidad antigénica y tienen el potencial de ser reestimuladas por antígenos derivados de proteínas del huésped en el SNC mediante mimetismo molecular, con lo cual producen altos niveles de GM-CSF, IFN γ e IL-17A, lo que desencadena daño neurológico. Estas células Tcomm infiltradas inician la inflamación del SNC mediante la activación de la microglía a través de su programa encefalitogénico dependiente de IL-23R y su producción de GM-CSF independiente de IL-23R. En conjunto, estos hallazgos revelan posibles mecanismos por los cuales la perturbación de las células Tcomm puede contribuir a la inflamación extraintestinal.

White, Z., Cabrera, I., Mei, L. et al. Gut inflammation promotes microbiota-specific CD4 T cell-mediated neuroinflammation. Nature 643, 509–518 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09120-w>

La acción de las proteínas de la apolipoproteína L sobre simbioses modula la inmunidad intestinal

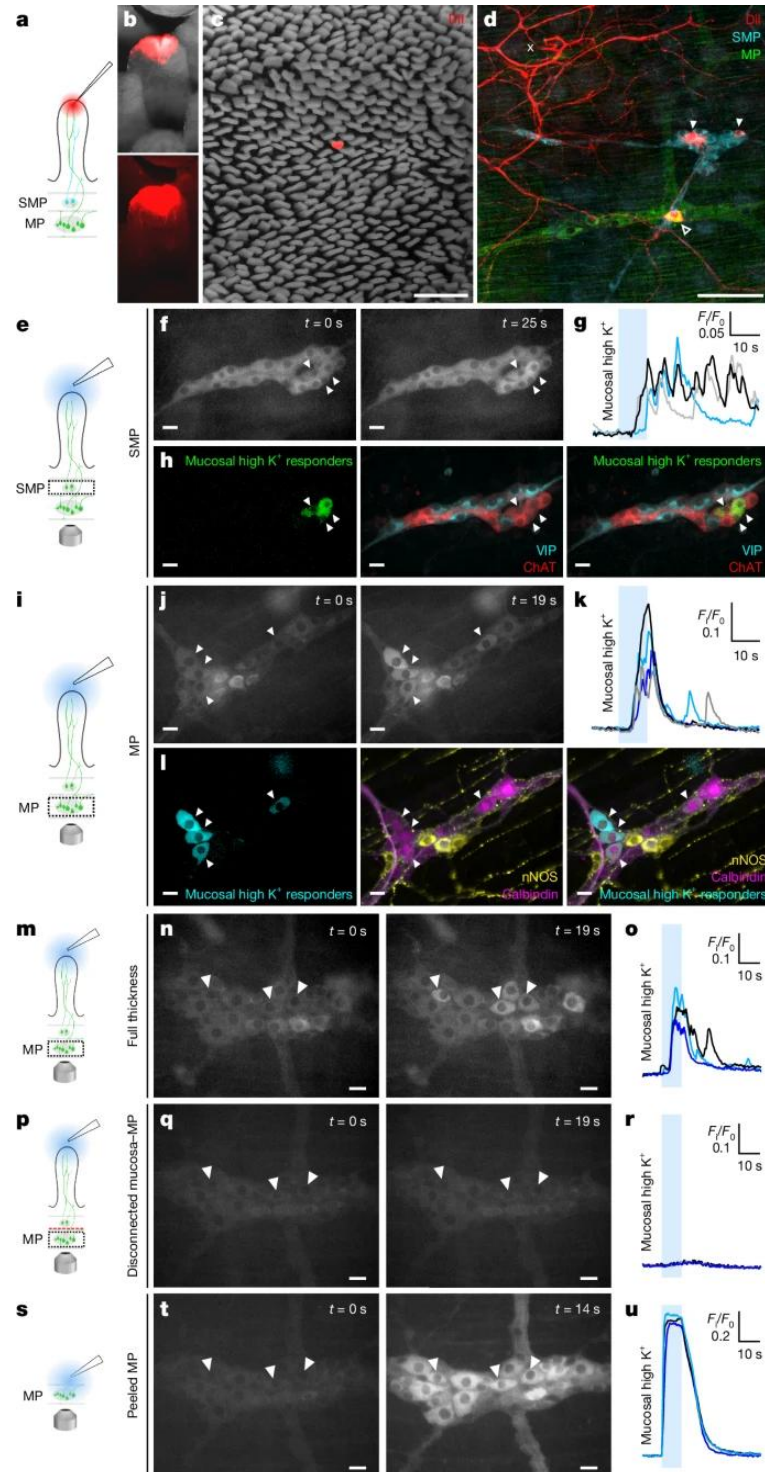
El intestino de los mamíferos alberga billones de bacterias comensales que interactúan con sus hospedadores a través de diversas moléculas bioactivas. Sin embargo, las estrategias mutualistas que los hospedadores desarrollan para beneficiarse de estas relaciones simbióticas son poco exploradas. **Tao Yang, Xiaohu Hu, Fei Cao, Fenglin Yun, Kaiwen Jia, Mingxiang Zhang, Gaohui Kong, Biyu Nie, Yuexing Liu, Haohao Zhang, Xiaoyu Li y colegas** informan que los enterocitos de ratón secretan apolipoproteína L9a y b (APOL9a/b) en presencia de microbiota. Al integrar la clasificación por citometría de flujo de taxones bacterianos que se unen a APOL9 con la secuenciación del gen ARN ribosomal 16S (APOL9-seq), identificaron que APOL9a/b, así como su equivalente humano APOL2, recubren bacterias intestinales pertenecientes al orden de Bacteroidales con un alto grado de especificidad a través de lípidos comensales de ceramida-1-fosfato (Cer1P). La abolición genética de las vías de síntesis de ceramida-1-fosfato en el simbionte dominante intestinal *Bacteroides thetaiotaomicron* disminuye significativamente la unión de APOL9a/b a la bacteria. En lugar de lisar las células bacterianas, el recubrimiento de APOL9a/b induce la producción de vesículas de membrana externa (OMV) de las bacterias diana. Posteriormente, las vesículas de la membrana externa inducidas por Bacteroides potencian la señalización del interferón- γ del huésped para promover la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II en las células epiteliales intestinales. En ratones, la pérdida de Apol9a/b compromete la función de la barrera inmunitaria intestinal inducida por el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, lo que provoca mortalidad precoz por infección por patógenos intestinales. Estos datos muestran cómo un factor inducido por el huésped beneficia la homeostasis inmunológica intestinal al actuar selectivamente sobre las moléculas de ceramida comensales.

Yang, T., Hu, X., Cao, F. et al. Targeting symbionts by apolipoprotein L proteins modulates gut immunity. Nature 643, 210–218 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08990-4>

Los nutrientes activan patrones distintivos de neuronas entéricas del intestino delgado

La capacidad de detectar y responder adecuadamente a los nutrientes ingeridos es esencial para la supervivencia del organismo y para garantizar que se satisfagan sus necesidades metabólicas. Las señales nutricionales provenientes del lumen intestinal desencadenan reflejos intestinales locales en el sistema nervioso entérico (SNE) para facilitar la digestión y la absorción. Sin embargo, las vías celulares precisas que intervienen en el proceso sensorial neuronal inicial aún no están claras. También se desconoce hasta qué punto el ENS es capaz de discernir diferentes sustancias químicas lumenales. **Candice Fung, Tom Venneman, Amy M. Holland, Tobie Martens, Milvia I. Alata, Marlene M. Hao, Ceyhun Alar, Yuuki Obata, Jan Tack, Alejandro Sifrim, Vassilis Pachnis, Werend Boesmans y Pieter Vanden Berghe** utilizaron imágenes de calcio para identificar vías entéricas específicas que se activan en respuesta a la aplicación de nutrientes lumenales al yeyuno de ratón. En particular, demostraron que diferentes nutrientes activan conjuntos neuroquímicamente definidos de neuronas mientéricas y submucosas. Además, observaron que las neuronas entéricas no son directamente sensibles a los nutrientes, sino que detectan diferentes sustancias químicas lumenales a través del epitelio, principalmente mediante una vía de señalización de serotonina. Finalmente, estos datos revelan una distribución espacial de la información luminal a lo largo del eje radial del intestino, donde algunas señales que se originan en el epitelio veloso se transmiten primero al plexo mientérico y luego de vuelta al plexo submucoso, que se encuentra más cerca del lumen.

Fung, C., Venneman, T., Holland, A.M. et al. Nutrients activate distinct patterns of small-intestinal enteric neurons. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09228-z>



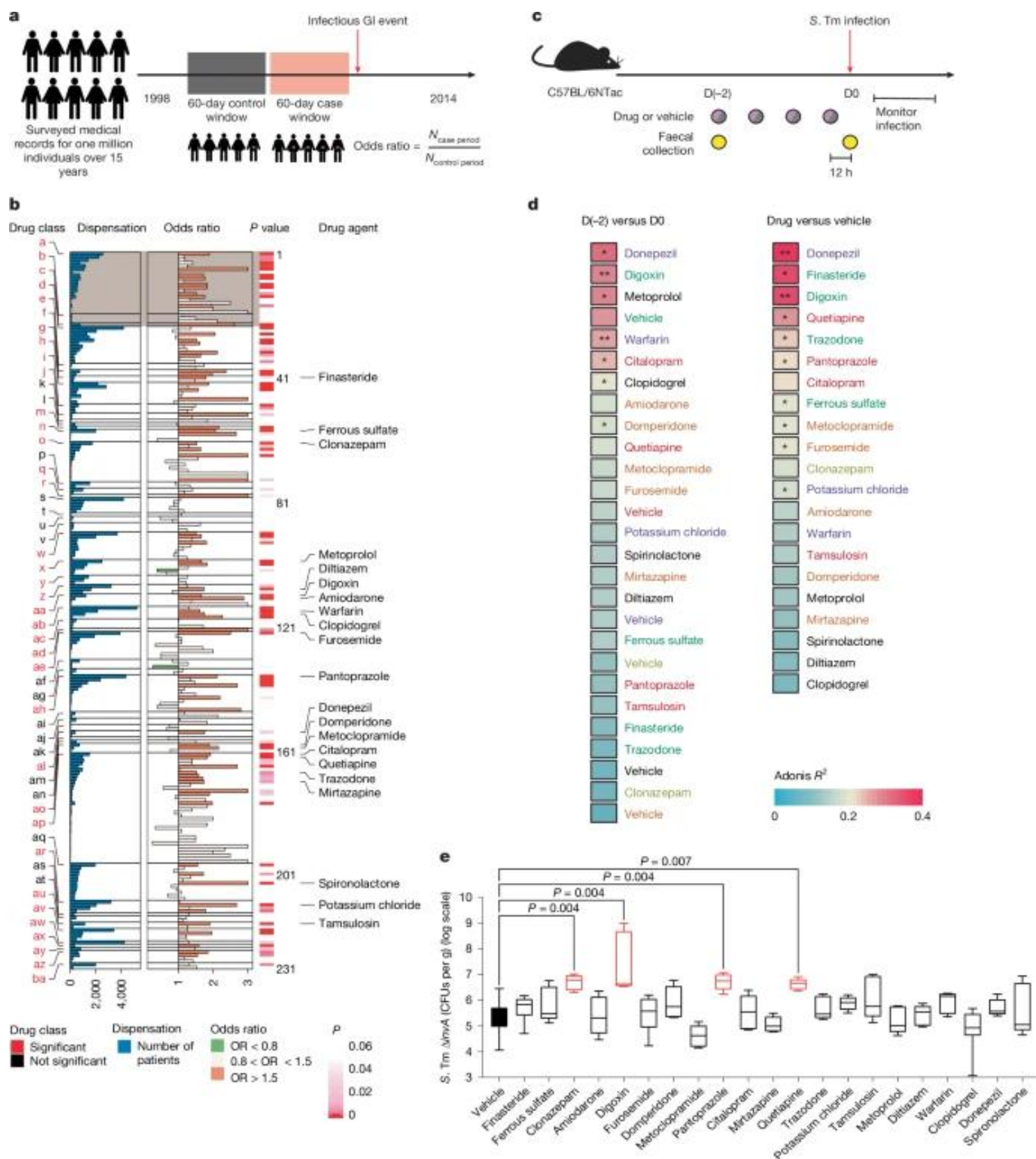
Los fármacos no antibióticos alteran la resistencia a la colonización contra enteropatógenos

Los fármacos no antibióticos pueden alterar la composición del microbioma intestinal, pero sus implicaciones para la salud humana son en gran medida desconocidas. **Anne Griebhammer, Jacobo de la Cuesta-Zuluaga, Patrick Müller, Cordula Gekeler, Jan Homolak, Hsuan Chang, Katharina Schmitt, Chiara Planker y colegas** examinaron cómo los no antibióticos afectan la capacidad de los comensales intestinales para resistir la colonización por enteropatógenos. También desarrollaron un ensayo *in vitro* para evaluar el crecimiento de enteropatógenos en comunidades microbianas perturbadas por fármacos. Las Gammaproteobacteria patógenas fueron más resistentes a los no antibióticos que los comensales y su expansión postratamiento se potenció. Para el 28% de los 53 fármacos probados, el crecimiento de *Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimurium* (S. Tm) en comunidades derivadas de heces sintéticas y humanas aumentó, y se observaron efectos similares para otros enteropatógenos. Los no antibióticos promovieron la proliferación de patógenos al inhibir el crecimiento de comensales, alterar las interacciones microbianas y mejorar la capacidad de S. Tm para explotar nichos metabólicos. Los fármacos que promovieron la expansión de patógenos *in vitro* aumentaron la carga intestinal de S. Tm en ratones. En el caso del antihistamínico terfenadina, la alteración de la resistencia a la colonización inducida por el fármaco aceleró la aparición de la enfermedad y aumentó la inflamación causada por S. Tm. Estos hallazgos identifican a los agentes no antibióticos como factores de riesgo previamente ignorados que pueden contribuir al desarrollo de infecciones entéricas.

Griebhammer, A., de la Cuesta-Zuluaga, J., Müller, P. et al. Non-antibiotics disrupt colonization resistance against enteropathogens. *Nature* 644, 497–505 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09217-2>

Identificación de interacciones entre medicamentos y microbioma que afectan la infección intestinal

La mayoría de las personas en EE. UU. controlan su salud tomando al menos un medicamento recetado, y los medicamentos clasificados como no antibióticos pueden afectar negativamente al microbioma intestinal y alterar la homeostasis intestinal. **Aman Kumar, Ruizheng Sun, Bettina Habib, Tong Deng, Natasha A. Bencivenga-Barry, Noah W. Palm, Ivaylo I. Ivanov, Robyn Tamblyn y Andrew L. Goodman** identificaron medicamentos asociados con un mayor riesgo de infecciones gastrointestinales en una cohorte poblacional de más de un millón de personas monitoreadas durante 15 años. Cabe destacar que el glucósido cardíaco digoxina y otros fármacos identificados en este estudio epidemiológico son suficientes para alterar la composición del microbioma y el riesgo de infección por *Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimurium* (S. Tm) en ratones. El efecto del tratamiento con digoxina sobre la infección por S. Tm es transmisible a través del microbioma, y la caracterización de esta interacción destaca una β -defensina sensible a la digoxina que altera la composición del microbioma y la consiguiente vigilancia inmunitaria del patógeno invasor. Por lo tanto, la combinación de enfoques epidemiológicos y experimentales brinda la oportunidad de descubrir interacciones fármaco-huésped-microbioma-patógeno que aumentan el riesgo de infecciones en humanos.



Kumar, A., Sun, R., Habib, B. et al. Identification of medication–microbiome interactions that affect gut infection. *Nature* 644, 506–515 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09273-8>



Miscelánea Médica

Declive de la Fertilidad Humana

A mediados de la década de 1960, la tasa de crecimiento de la población mundial disminuyó repentinamente en consonancia con el inicio generalizado de una transición demográfica. Este cambio reciente parece ser casi universal e instigado por el aumento global de la prosperidad que siguió a la expansión del comercio mundial de la posguerra, así como por los cambios en la educación, la atención médica y las razones de ser que acompañan al desarrollo socioeconómico. Como consecuencia de estas tendencias, muchas de las naciones más prósperas de la Tierra ahora exhiben tasas de fecundidad total (TGF, es decir, el número estimado de hijos que nacen de una mujer durante su vida reproductiva) que están muy por debajo del umbral de reemplazo de 2.1 hijos por mujer. Esta tendencia ha sido particularmente prominente en las economías tigre de Asia (Corea del Sur, Taiwán, Singapur y Hong Kong) que ahora exhiben algunas de las tasas de fecundidad más bajas del mundo; sin embargo, otras naciones están en la misma trayectoria demográfica. De hecho, Vollset et al predicen que, para 2050, esta convergencia demográfica resultará en que 151 de 195 países tendrán una TGF inferior al nivel de reemplazo, mientras que se prevé que 183 superen este umbral para 2100. Dada la complejidad inherente de la dinámica poblacional en diferentes países, estas predicciones son extremadamente difíciles de validar y han estado plagadas de controversia. Solo se lograrán mejoras significativas en nuestra capacidad para predecir las tendencias poblacionales futuras una vez que comprendamos mejor los factores responsables del descenso de la fecundidad que acompaña a la transición demográfica. Como resultado, esta última ha sido objeto de una extensa investigación.

Robert John Aitken, del *Priority Research Centre for Reproductive Science*, de la *University of Newcastle*, Callaghan, y del *Hunter Medical Research Institute*, en Australia, aborda este tema desde la perspectiva de un biólogo reproductivo interesado en los mecanismos fundamentales que sustentan el cambio poblacional. Al buscar los factores responsables de las bajas tasas de fecundidad en todo el mundo y predecir cómo podrían evolucionar estas tendencias en el futuro, hace una breve referencia a las diferencias culturales, sociales y económicas que han matizado y dominado la literatura en el pasado. Por supuesto, cada país recorre su propio camino, pero el destino final parece ser compartido. Para comprender los drásticos cambios demográficos que hemos presenciado durante el último medio siglo, necesitamos ampliar nuestros marcos teóricos para abarcar no solo una amplia gama de estados socioeconómicos y una diversidad de trasfondos culturales, sino también los innumerables determinantes biológicos y clínicos de la salud reproductiva. En el microcosmos de este debate sobre los mecanismos demográficos, los elementos que nos unen son mucho más interesantes e importantes que las diferencias que nos dividen.

Los objetivos de Aitken son: (i) describir los cambios demográficos que se están produciendo en las poblaciones humanas de todo el mundo; (ii) revisar los mecanismos fundamentales que precipitan el descenso observado en las tasas de fertilidad, desde los poderosos factores socioeconómicos que limitan el tamaño de la familia a corto plazo hasta los cambios genéticos/epigenéticos a largo plazo que pueden dejar una huella más permanente en nuestra capacidad fundamental de procrear; y (iii) plantear hipótesis sobre adónde podrían conducirnos estos cambios si no se toman medidas concertadas.

Una caída drástica de las tasas de fertilidad parece ser un fenómeno universal que afecta a todas las sociedades a medida que se embarcan en la transición demográfica. Si bien se ha escrito mucho sobre los aspectos socioeconómicos de esta transición en términos de causalidad proximal y consecuencias futuras, se ha prestado poca atención a este proceso desde una perspectiva biológica. Durante gran parte de la historia de la humanidad, nuestra especie se ha caracterizado por entornos de fecundidad que han permitido a las mujeres tener de 5 a 7 hijos a lo largo de su vida, lo que prácticamente ha compensado las altas tasas de mortalidad infantil que perjudicaron las primeras etapas de la evolución humana y han mantenido bajo control el crecimiento demográfico. Tras la ola global de prosperidad y concienciación iniciada por la Revolución Industrial y la Ilustración en la Europa del siglo XVIII, las sociedades han experimentado una transición demográfica y la significativa caída de las tasas de fertilidad que acompaña a este proceso. Este descenso ha sido relativamente rápido, dando como resultado una caída de tasas de fecundidad inferiores a las de reemplazo en un plazo de una a dos generaciones, y se logró en gran medida sobre la base de factores socioeconómicos y culturales, incluido el ingreso de la mujer educada al lugar de trabajo moderno y el retraso asociado en la maternidad, la urbanización, la mayor disponibilidad de anticonceptivos y una reducción de nuestra motivación fundamental para procrear.

Al final de esta fase de la transición demográfica, las sociedades entran en la fase de postransición en un estado de discordancia reproductiva: las tasas de fecundidad total son extremadamente bajas, mientras que los fundamentos genéticos de la fecundidad se mantendrán en los niveles previos a la transición, dada la *velocidad* a la que esta se produce. La retención de genotipos de alta fecundidad significa que, a corto plazo, las sociedades aún tendrán la flexibilidad de recuperar altos niveles de fertilidad si así lo desean. Sin embargo, con el paso del tiempo, esta flexibilidad podría erosionarse debido a la relajación de la presión selectiva sobre los genotipos de alta fecundidad, favorecida por el daño genético introducido por la contaminación ambiental y una industria de la reproducción asistida que, al operar a gran escala, garantizará la retención de genotipos de subfertilidad en la población. El resultado será una caída gradual de la fecundidad que, a su vez, agravará las bajas tasas de fecundidad observadas en las sociedades postransición, en un ciclo de autopromoción. Estos cambios llevarán tiempo. El impulso poblacional garantizará que, aunque las tasas de fertilidad estén disminuyendo, la población mundial seguirá expandiéndose hasta alcanzar el cenit de la curva de población, en torno a los 10 400 millones de personas en 2080. Sin embargo, una vez que este impulso se agote, veremos un período de rápido declive poblacional que afectará a algunas sociedades antes que a otras. Las poblaciones de países como Japón, Corea del Sur, China y Bulgaria ya están en retroceso y generarán consecuencias económicas, sociales y geopolíticas en las próximas dos o tres décadas. No obstante, las fuerzas que impulsan la disminución de la fertilidad humana son tan generalizadas y omnipresentes que todos los países, incluso los del África subsahariana, acabarán sufriendo el mismo destino. Esto no es necesariamente malo. La disminución de la población debería tener impactos globales positivos en el cambio climático, la propagación de pandemias, los niveles de contaminación ambiental y la preservación de la biodiversidad. No obstante, a nivel nacional, la rápida despoblación también presentará desafíos en términos de prosperidad económica, la provisión de infraestructura y la gestión del poder político. Si queremos lograr un aterrizaje suave, obtener cierto control sobre la dinámica poblacional será crucial y alcanzable, siempre que seamos conscientes de los mecanismos en juego y podamos evitar que se cierre la trampa de la infertilidad que determinará el destino a largo plazo de nuestra especie.

A corto plazo, las políticas y estrategias que los gobiernos deberían implementar para revertir esta tendencia a la baja fertilidad deberían estar diseñadas para alentar a las parejas jóvenes a tener hijos a una edad más temprana. Estas medidas podrían incluir una reforma fiscal para aliviar sustancialmente esta carga de quienes aspiran a formar una familia. El fomento de la maternidad también podría venir en forma de viviendas más asequibles, mayor disponibilidad de guarderías, generosos programas de licencia parental, bonos por nacimiento y planes de jubilación revisados que no penalicen a las parejas por el tiempo dedicado a formar y criar una familia. También podríamos adoptar políticas para incentivar la reincorporación laboral de los jubilados, buscar maneras de mejorar la eficiencia del sistema de atención a la tercera edad y ajustar cuidadosamente el reóstatu de inmigración para compensar a corto plazo nuestras deficiencias reproductivas. A largo plazo, la monitorización eficaz de nuestro entorno para detectar tóxicos reproductivos y la disminución de la dependencia de las técnicas de reproducción asistida (TRA) como tratamiento por defecto para la infertilidad humana también podrían ser útiles. La investigación sobre el uso productivo de la IA y el desarrollo de altos niveles de automatización para compensar la escasez de mano de obra cualificada también deberían ayudar a mantener la productividad ante la disminución de la población. También sería útil que la sociedad comprendiera que una de las cualidades que no podemos cambiar del mundo en el que vivimos es nuestra biología fundamental. Si los empleadores quieren aprovechar las ventajas de tener mujeres en su plantilla, también deben adaptarse a las realidades de la vida reproductiva y apoyar a sus empleados en su búsqueda de un equilibrio entre la vida familiar, el desarrollo profesional y una jubilación con garantías. Sin embargo, deberíamos poder estar de acuerdo en que el cambio es inevitable y que nuestro objetivo debe ser ofrecer una combinación de tecnologías y políticas que permitan a las parejas jóvenes lograr el tamaño de familia deseado, cualquiera que sea.

Aitken RJ. *The Global Decline in Human Fertility: The Post-Transition Trap Hypothesis*. *Life*. 2024; 14(3):369. <https://doi.org/10.3390/life14030369>

Investigación con embriones humanos

El límite, vigente desde hace décadas, sobre el tiempo que se puede cultivar un embrión humano está en debate. Una nueva hoja de ruta describe cómo extender la duración del cultivo de forma responsable.

En diciembre, la Autoridad Nacional de Fertilización y Embriología Humana (HFEA), organismo regulador de la fertilidad del Reino Unido, recomendó al gobierno ampliar el plazo de cultivo de embriones humanos de 14 a 28 días. Aunque el gobierno del Reino Unido no ha anunciado ningún plan para revisar sus leyes a raíz de esta recomendación, el anuncio de la HFEA podría tener repercusiones globales (véase [go.Nature.com/42j3pzp](https://go.nature.com/42j3pzp)). Como primer organismo estatutario en regular la fertilización *in vitro* (FIV) y la investigación con embriones humanos, el organismo regulador del Reino Unido ha influido durante mucho tiempo en la gobernanza de otros países en este campo.

Desde que se estableció la "regla de los 14 días" en 1990, se fijó un límite ampliamente aceptado por científicos, especialistas en ética y legisladores de muchos países. Ha contribuido a mantener la confianza pública en la investigación con embriones, permitiendo a los científicos investigar los primeros días del desarrollo humano, una labor crucial para comprender el origen de algunas enfermedades congénitas y para diseñar y mejorar las técnicas de FIV.

Una estructura llamada línea primitiva, un indicador visible de la formación de los ejes corporales del embrión, aparece alrededor de los 14 días después de la fecundación. Antes de que se forme la línea primitiva, un embrión aún puede dividirse para formar gemelos, lo que lo hace menos claramente individual. Por esta razón, se eligió como punto de corte pragmático el período de 14 días o la formación de la línea primitiva.

Sin embargo, los avances científicos implican que es casi seguro que es posible cultivar embriones más allá de los 14 días. Al cultivarlos hasta por 28 días, los investigadores podrían aprender más sobre las etapas cruciales del desarrollo posterior y los procesos que ocurren antes del surgimiento de neuronas y sensaciones, como el inicio del desarrollo de los órganos y la formación de la placenta. Un indicador visible —el cierre de una estructura a lo largo de la espalda del embrión llamada tubo neural, que posteriormente forma el sistema nervioso central— marca un punto de corte claro alrededor de los 28 días, similar a la línea primitiva del día 14.

Aunque algunos investigadores y otros han expresado su preocupación de que extender el plazo podría conducir a una pendiente resbaladiza de nuevos cambios que traspasen los límites éticamente defendibles, esto no tiene por qué ocurrir. Muchos científicos y otras autoridades están reconsiderando el límite de 14 días. El anuncio de la HFEA implica la urgente necesidad de considerar cómo podrían revisarse de forma responsable los marcos de investigación con embriones que ya existen desde hace tiempo.

Como grupo internacional de científicos que trabaja en la investigación con embriones humanos, la biología de células madre y la investigación traslacional, **Alejandro De Los Ángeles, Nissim Benvenisty, Hongkui Deng, Jacob H. Hanna, Julian Koplin, Tianqing Li, Pentao Liu, Yui-Han Loh, Duanqing Pei, Ryohichi Sugimura, Timothy Theodore Ka Ki Tam, Tan Tao, Alan Trounson, Shao Xu, Leqian Yu, Elias Zambidis, Magdalena Zernicka-Goetz y Robin Lovell-Badge** han observado de primera mano el potencial científico y los dilemas éticos de la investigación con embriones. También mantienen un diálogo continuo con los organismos reguladores. Con base en estas experiencias, proponen que el límite de investigación se extienda a 28 días o al cierre completo del tubo neural, lo que ocurra primero, de forma similar a las políticas actuales de 14 días. Solicitan un esfuerzo colectivo de científicos, legisladores, especialistas en ética y el público en general para gestionar esta transición.

¿Por qué 28 días? La tercera y cuarta semanas del desarrollo humano han permanecido poco estudiadas debido a que no se permite a los investigadores cultivar embriones humanos después del día 14, y las muestras de embriones y materiales abortados antes del día 28 son escasas. Sin embargo, sabemos, gracias a estudios en otros animales y a muestras raras, que los embriones experimentan cambios cruciales en este segundo período de dos semanas. Poco después de los 14 días, emergen las primeras capas de tejido, sentando las bases para el plan corporal del embrión. Al momento del cierre del tubo

neural, el embrión humano en crecimiento tiene la cabeza y la cola despejadas, pero aún no ha desarrollado neuronas, sin las cuales no puede haber consciencia, dolor ni otras percepciones sensoriales. Para el día 28, el corazón ha comenzado a latir. Se han formado los brotes que se convertirán en extremidades, pero las manos y los pies no se desarrollarán hasta varias semanas después. También han comenzado a formarse otras estructuras: el inicio del intestino; bloques de tejido que posteriormente formarán el esqueleto y los músculos; y el inicio de otros órganos internos.

Estudiar cómo y por qué estos primeros pasos de la formación de órganos a veces fallan podría ayudar a los investigadores a comprender afecciones como la escoliosis congénita (columna vertebral curvada), la anencefalia (en la que faltan partes del cerebro y el cráneo) y las cardiopatías congénitas.

Las células que se convertirán en espermatozoides u óvulos también surgen alrededor del día 14 y migran a las gónadas nacientes durante las semanas siguientes. Mientras tanto, los tejidos que sostienen al embrión en crecimiento, incluida la placenta, comienzan a madurar. El análisis del desarrollo de los espermatozoides, los óvulos y los tejidos de soporte podría ayudar a los investigadores a identificar las causas de la infertilidad, las complicaciones del embarazo y las enfermedades hereditarias, allanando el camino para intervenciones más tempranas y mejores resultados reproductivos.

Además, la ampliación de la regla de los 14 días podría ayudar a maximizar el potencial de los modelos embrionarios derivados de células madre. Estas estructuras, diseñadas para imitar todas o algunas etapas del desarrollo embrionario, están sujetas a la regla de los 14 días en algunos países. Se espera que estos modelos puedan utilizarse en estudios que requieren muchas muestras, como para evaluar cómo los fármacos y otras sustancias químicas afectan el desarrollo, realizar pruebas genéticas, analizar anomalías del desarrollo y mejorar los métodos de ingeniería para el cultivo de células y órganos destinados a la medicina regenerativa. Sin embargo, es crucial saber con qué precisión estos modelos imitan a los embriones reales; una ampliación de la regla de los 14 días permitiría una mejor comparación.

En opinión de los autores, un límite de 28 días o el cierre del tubo neural mantendría límites claros para la experimentación. Existen buenas razones para establecer el límite en los 28 días. El cierre del tubo neural proporciona un punto de parada claro que facilita la gobernanza y la supervisión. La disponibilidad de material abortado que se dona a la investigación es mucho mayor después de los 28 días. Y, después de cuatro semanas, el plan corporal está prácticamente definido. Muchos tejidos y órganos individuales se desarrollan de forma relativamente independiente después de los 28 días, por lo que pueden estudiarse utilizando tejido abortado sin necesidad de embriones completos.

No existe un consenso global sobre cuándo comienza la personalidad. Algunos sostienen que el valor moral de la vida comienza en la concepción. La regla de los 14 días nunca resolvió este debate; fue un compromiso pragmático y político. Otros señalan la aparición de rasgos similares a los humanos. Los hitos que pueden transmitir carga emocional, como el desarrollo del latido del corazón, probablemente generen preocupación. La erosión de un límite previamente inviolable podría generar inquietudes sobre la posibilidad de una pendiente resbaladiza en la investigación que eventualmente conduzca a prácticas eugenésicas o embriones "de diseño". También podría haber inquietudes sobre la consciencia o la sensibilidad, la capacidad de sentir dolor o reaccionar a estímulos ambientales, como la luz, el sonido, la temperatura o el tacto. Sin embargo, la evidencia actual indica que las neuronas necesarias para estas capacidades no se desarrollan hasta que el embrión tiene al menos entre ocho y diez semanas de edad, y podrían no formar circuitos neuronales funcionales hasta mucho más tarde. Por lo tanto, cualquier reforma debe ser transparente, estar firmemente regulada y basarse en límites éticos y morales claros. Esto puede ayudar a tranquilizar al público de que los investigadores desean comprender mejor el desarrollo del embrión humano, mejorar los tratamientos de FIV, reducir el número de abortos espontáneos y prevenir afecciones y enfermedades congénitas, y que no utilizarán embriones para estudios más controvertidos.

En conjunto, se cree que ampliar el límite de cultivo de embriones a 28 días, o el cierre del tubo neural, ofrecería la promesa de obtener conocimientos científicos y clínicos únicos. Sin embargo, cualquier aumento no debe ser meramente legislativo: debe implicar una supervisión ética matizada y un diálogo cuidadoso con comprensión de ambas partes.

Los científicos han debatido si la ampliación del límite debería realizarse de forma gradual, permitiendo la revisión científica y ética en varios puntos entre 14 y 28 días, o de una sola vez. Se recomienda una única medida. En opinión de los autores, este enfoque es preferible porque agilizaría la gobernanza y la participación pública, y proporcionaría un límite claro en torno al cual se podrían estructurar toda la supervisión, la comunicación y el diálogo público.

Se prevé que el enfoque se implementaría primero en una o dos regiones (como en el Reino Unido, bajo la dirección de la HFEA) y luego se adoptaría iterativamente en otros países. Se insta a los responsables políticos y a las instituciones de investigación a que adopten medidas.

Participación pública y rendición de cuentas. Una consulta exhaustiva con el público, realizada y concluida mucho antes de que comience el trabajo experimental, es esencial para intentar disipar las preocupaciones y ayudar a definir las directrices.

Algunos ejemplos anteriores ilustran cómo fomentar un debate eficaz. Por ejemplo, el diálogo de la HFEA sobre una forma especializada de FIV llamada terapia de reemplazo mitocondrial demostró la importancia de múltiples tipos de participación en diversas ubicaciones, con un sector diverso de la población (véase go.Nature.com/43tyg9i).

De igual manera, la participación pública relacionada con la ampliación del límite de cultivo embrionario debería incluir eventos de diálogo (debates formales entre múltiples partes interesadas), foros, paneles ciudadanos y encuestas. Si bien estos pueden ser realizados por académicos u organizaciones relevantes, resulta útil incorporar organizaciones especializadas en diálogo con experiencia, pero sin interés directo en los resultados. Se pueden encontrar ejemplos y consejos del Reino Unido a través de un programa de participación pública llamado *Sciencewise*. Investigadores, legisladores, especialistas en ética, líderes comunitarios y profesionales de la salud deberían participar en un diálogo abierto con las comunidades religiosas, las organizaciones de defensa de los pacientes y el público en general. La participación pública previa en Japón y el Reino Unido —en torno a los límites de la investigación con embriones y al uso de modelos embrionarios derivados de células madre— demuestra que este enfoque puede fomentar debates matizados y minimizar el riesgo de avivar los temores.

Los científicos no deben hacer suposiciones sobre áreas de preocupación pública. La retroalimentación del público debe utilizarse para ayudar a definir las regulaciones para cualquier cultivo embrionario prolongado. Debería impulsar ajustes en los protocolos y ayudar a orientar la implementación de las directrices. Si surgen importantes preocupaciones éticas o sociales, los investigadores y los organismos reguladores deben estar preparados para modificar los proyectos en consecuencia.

Proyectos piloto. Antes de adoptar nuevas directrices en un país, se podría autorizar a algunos centros acreditados para ampliar el límite de cultivo embrionario. Los organismos reguladores nacionales seleccionarían a estos grupos o centros —en coordinación con sociedades profesionales y comités de ética— basándose en su experiencia demostrada en investigación con embriones, sólidos comités de supervisión ética y un historial transparente de cumplimiento.

Una vez que un grupo logra cultivar un embrión hasta el cierre del tubo neural o el día 28, se lleva a cabo una revisión científica y ética exhaustiva. La concesión de licencias puede eventualmente extenderse a todos los centros debidamente regulados de un país, si la revisión concluye que los datos proporcionan información clara —permitiendo a los investigadores mapear la migración de los precursores de espermatozoides y óvulos, por ejemplo, o estudiar el inicio del desarrollo placentario— y que la confianza pública se mantiene intacta.

Si bien se considera que las pruebas piloto en cada jurisdicción son una forma práctica de generar evidencia y generar confianza pública, también se reconoce que, una vez establecida la viabilidad técnica, las organizaciones que otorgan licencias podrían aprobar rápidamente límites de cultivo extendidos. Un organismo regulador en un país podría estar dispuesto a tomar decisiones basándose en la investigación que se está realizando en otro lugar y a adelantarse a sus aprobaciones. Este tipo de adelantamiento ocurrió con la donación de mitocondrias (o reemplazo mitocondrial), que se aprobó en 2015 en el Reino Unido. Basándose en la investigación del Reino Unido, Australia aprobó una política más amplia y flexible para los mismos fines en 2022 (véase go.Nature.com/4k9xkpc).

Se considera que este adelantamiento es justificable, siempre que los investigadores demuestren su adhesión a los criterios científicos, éticos y de transparencia del piloto, y los organismos reguladores nacionales puedan confirmar la seguridad y el cumplimiento.

Factores éticos dinámicos. Las anomalías inesperadas en cualquier punto del proceso de cultivo deberían activar "puntos de pausa" inmediatos. Por ejemplo, anomalías en la forma o estructura de los tejidos, un crecimiento inusualmente rápido o la aparición de estructuras similares a las extremidades o la cara —cuya formación no se esperaría antes de los 28 días— podrían cuestionar la validez del modelo y plantear dudas sobre la integridad del desarrollo.

En tales casos, un comité de ética o un organismo regulador nacional intervendría para confirmar la seguridad, reevaluar el límite moral establecido por el público y, cuando fuera necesario, perfeccionar los protocolos para mantener el trabajo dentro de los límites científicamente sólidos y éticamente aceptados.

Mayor supervisión y datos abiertos. Los profundos riesgos éticos asociados con el cultivo de embriones después de los 14 días exigen una mayor supervisión de la que algunos países consideran necesaria actualmente. Los organismos reguladores nacionales deben garantizar que los protocolos, los resultados y los procesos de toma de decisiones sean transparentes tanto para el público como para las partes interesadas pertinentes, por ejemplo, mediante la publicación en línea de datos resumidos anónimos y actas de las reuniones regulatorias. Los comités de supervisión, los paneles de ética de la investigación y las juntas de revisión institucional para la investigación actual con embriones ya incluyen un equilibrio entre científicos, médicos clínicos, representantes de pacientes, miembros legos y especialistas en ética. Para cultivos de hasta 28 días, se deben incluir defensores de los pacientes y académicos legales, lo que refleja la complejidad del embrión en crecimiento.

El establecimiento de registros de datos seguros y anónimos que documenten el proceso de cada embrión, garantizando al mismo tiempo la privacidad y confidencialidad de los donantes, permitiría una supervisión en tiempo real, como ya se hace en el Reino Unido. Los organismos reguladores y los comités de ética podrían supervisar los registros para verificar el cumplimiento normativo, los eventos adversos y las prácticas poco éticas. Podrían investigar cualquier anomalía o problema ético, detener proyectos específicos si fuera necesario y recomendar medidas adicionales de protección o cambios en los protocolos para garantizar una investigación responsable.

Los datos de investigación ayudarían a fomentar la colaboración entre científicos e instituciones acreditados, que podrían compartir protocolos, hallazgos y revisiones éticas de forma segura. Todos los hallazgos, ya sean los que confirmen las expectativas científicas o los que indiquen posibles daños, deben notificarse para evitar repeticiones innecesarias y la acumulación de datos, donde las organizaciones ocultan resultados negativos o inesperados, lo que dificulta el aprendizaje colectivo y podría permitir que pasen desapercibidos problemas éticos o de seguridad.

Es improbable que se llegue a un acuerdo internacional sobre si se extenderá a 28 días y cómo hacerlo, pero la armonización entre los países que actualmente consideran una extensión reduciría los desafíos científicos y éticos para los investigadores.

Las leyes sobre la investigación con embriones difieren considerablemente en todo el mundo: desde un límite de 14 días codificado en la ley en Australia, Canadá y Japón, entre otros países, hasta fuertes restricciones en Alemania e Italia, una disparidad de leyes en Estados Unidos, y normas ambiguas y una supervisión limitada en algunas regiones.

La colaboración internacional entre laboratorios puede requerir el manejo de múltiples regulaciones. Los grupos podrían verse obligados a limitar sus experimentos para cumplir con los límites de un país más estricto o arriesgarse a buscar la jurisdicción más favorable, es decir, asociarse con una región menos restrictiva o trasladar ciertos experimentos a ella, eludiendo así las normativas locales o legales.

Las organizaciones e instituciones profesionales nacionales e internacionales, como la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología, la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional para la Investigación con Células Madre, están en una posición privilegiada para establecer directrices y principios compartidos, recomendar las mejores prácticas y fomentar una supervisión ética armonizada que respete las diferencias nacionales. Esto podría incluir el reconocimiento de la libertad de los científicos para trabajar a nivel transnacional. Actualmente, los científicos se enfrentan a restricciones de financiación y leyes contradictorias que pueden impedir el intercambio transfronterizo de materiales y datos. Las jurisdicciones con leyes restrictivas no deberían imponerlas a sus ciudadanos que optan por trabajar en lugares más permisivos, como solía ocurrir con los ciudadanos alemanes que realizaban investigaciones con embriones en otros lugares.

Cualquier hoja de ruta que se recomiende no tiene por qué ser rígidamente uniforme. Más bien, debe esbozar principios fundamentales: procesos de revisión sólidos, intercambio transparente de datos y respeto por la diversidad moral entre las naciones. Esto debería ayudar a los países que estén dispuestos a superar la regla de los 14 días a avanzar de forma responsable, reconociendo al mismo tiempo que muchos países mantendrán la regla de los 14 días o seguirán prohibiendo la investigación con embriones.

Finalmente, una conferencia anual —inicialmente como parte de una conferencia ya existente— podría reunir a científicos, especialistas en ética, responsables políticos y representantes de la comunidad para compartir datos, debatir los desafíos emergentes, revisar los marcos éticos y desarrollar directrices. Con el tiempo, si se logran suficientes recursos, dicha conferencia podría convertirse en una reunión independiente con compendios publicados.

Al formalizar proyectos piloto progresivos, desencadenantes éticos adaptativos, participación pública y registros de datos sólidos, la comunidad científica puede avanzar hacia la adopción de un límite de 28 días sin socavar la confianza pública.





Un embrión humano incrustado en la pared uterina 11 días después de la fecundación (izquierda). A los 24 días, el corazón acaba de empezar a latir (derecha). Crédito: Lennart Nilsson, TT/Science Photo Library

Alejandro De Los Ángeles, Nissim Benvenisty, Hongkui Deng, Jacob H. Hanna, Julian Koplin, Tianqing Li, Pentao Liu, Yuin-Han Loh, Duanqing Pei, Ryohichi Sugimura, Timothy Theodore Ka Ki Tam, Tan Tao, Alan Trounson, Shao Xu, Leqian Yu, Elias Zambidis, Magdalena Zernicka-Goetz y Robin Lovell-Badge. *Nature* 643, 31-34 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02016-9>

La deficiencia materna de hierro causa inversión sexual de macho a hembra en embriones

El hierro es esencial en todas las células eucariotas para diversas reacciones de la oxidorreductasa, incluyendo la desmetilación del ADN y las proteínas. La desmetilación de histonas es necesaria para la regulación epigenética normal del gen *Sry*, determinante sexual del cromosoma Y, en las gónadas en desarrollo durante la determinación sexual masculina. **Naoki Okashita, Ryo Maeda, Shunsuke Kuroki, Kyona Sasaki, Yoko Uno, Peter Koopman y Makoto Tachibana** investigaron la posible conexión entre el metabolismo del hierro, la desmetilación de histonas y la determinación sexual en mamíferos. Descubrieron que las vías productoras de Fe^{2+} se activan sustancialmente en las gónadas embrionarias de ratón durante el período de determinación sexual. La quelación del hierro en gónadas XY cultivadas redujo el nivel de desmetilación de *Sry* por H3K9 mediada por KDM3A, prácticamente eliminó la expresión de *Sry* y provocó que las gónadas expresaran marcadores ováricos. *In vivo*, la delección condicional del gen *Tfrc* (requerido para la incorporación de hierro) en células somáticas gonadales XY fetales, o la supresión farmacológica aguda del hierro disponible en ratones preñados, resultó en una inversión del sexo gonadal de macho a hembra en una proporción de crías, lo que destaca el papel fundamental del metabolismo del hierro en la determinación sexual masculina. Finalmente, la alimentación a largo plazo de ratones preñados con una dieta baja en hierro, cuando se combinó con una variante heterocigótica de *Kdm3a* que por sí sola no tiene ningún efecto observable, suprimió la expresión de *Sry* y provocó una inversión del sexo de macho a hembra en parte de la progenie, lo que reveló una conexión entre el hierro dietético materno y los resultados del desarrollo fetal.

Okashita, N., Maeda, R., Kuroki, S. et al. Maternal iron deficiency causes male-to-female sex reversal in mouse embryos. *Nature* 643, 262–270 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09063-2>

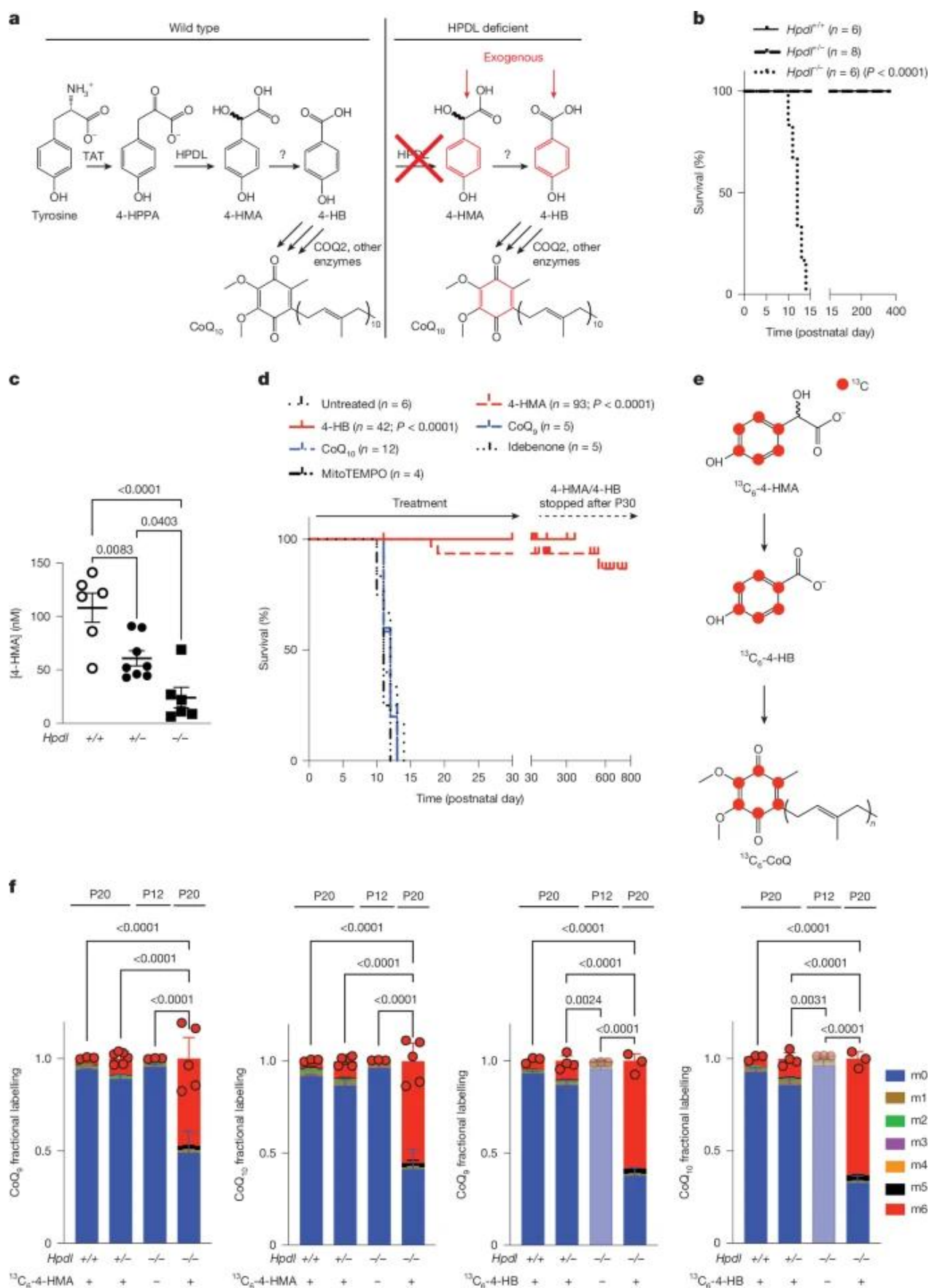
Terapia con CD19/BCMA CAR-NK derivada de iPSC en un paciente con esclerosis sistémica

Xiaobing Wang y colegas informan sobre la primera aplicación en humanos de células CAR-NK (QN-139b) de doble diana CD19/BCMA derivadas de iPSC en un paciente con esclerosis sistémica cutánea difusa grave. El producto alogénico se editó genéticamente para reducir la alorreactividad y mejorar su rendimiento *in vivo*, sin detectarse anomalías cromosómicas estructurales. El tratamiento provocó una depleción significativa de linfocitos B con una toxicidad mínima, similar a la terapia con linfocitos T CAR. El paciente mostró notables mejoras clínicas durante el seguimiento de 6 meses, incluyendo una reducción de autoanticuerpos y una reversión de la fibrosis, factores resistentes a los tratamientos convencionales. El análisis de células individuales en sangre periférica reveló que el tratamiento desplazó las células B hacia fenotipos más ingenuos y eliminó las células B patógenas. Los estudios proteómicos demostraron una supresión de la inflamación y la fibrosis, una mayor regeneración tisular y una mejor angiogénesis. La evaluación patológica confirmó la eliminación de los linfocitos infiltrados de la piel afectada, junto con la restauración de la estructura cutánea y microvascular. Estos hallazgos sugieren que QN-139b es un prometedor tratamiento inmunomodulador para enfermedades autoinmunes graves.

Xiaobing Wang et al. An iPSC-derived CD19/BCMA CAR-NK therapy in a patient with systemic sclerosis. Cell 188 (16):4225-4238.e12, 2025

Los intermediarios del grupo principal de la coenzima Q pueden mejorar la encefalopatía mitocondrial

La disminución de los niveles cerebrales de coenzima Q10 (CoQ10), un antioxidante lipófilo sintetizado endógenamente, sustenta la encefalopatía en la deficiencia primaria de CoQ10 y se asocia con enfermedades neurodegenerativas comunes y el proceso de envejecimiento. La suplementación con CoQ10 no aumenta las reservas de CoQ10 en el cerebro ni en otros tejidos. El reciente descubrimiento de la vía de síntesis del grupo de cabeza de CoQ10 en mamíferos, en la que la proteína similar a la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPDL) produce 4-hidroximandelato (4-HMA) para sintetizar el precursor del grupo de cabeza de CoQ10, 4-hidroxibenzoato (4-HB), ofrece una oportunidad para restaurar farmacológicamente la síntesis de CoQ10 y tratar mecanísticamente las deficiencias de CoQ10. Para probar si la suplementación con 4-HMA o 4-HB promueve la síntesis del grupo de cabeza de CoQ10 *in vivo*, **Guangbin Shi, Claire Miller, Sota Kuno, Alejandro G. Rey Hipólito, Salsabiel El Nagar, Giulietta M. Riboldi, Megan Korn, Wyatt C. Tran, Zixuan Wang, Lia Ficaro, Tao Lin y Quentin Spillier** administraron 4-HMA y 4-HB a ratones *Hpdl*^{-/-}, que modelan una encefalopatía mitocondrial letal ultra rara en humanos. Tanto el 4-HMA como el 4-HB se incorporaron a la CoQ9 y la CoQ10 en el cerebro de ratones *Hpdl*^{-/-}. El tratamiento oral de crías *Hpdl*^{-/-} con 4-HMA o 4-HB permitió que entre el 90% y el 100% de los ratones *Hpdl*^{-/-} alcanzaran la edad adulta. Además, el tratamiento con 4-HB estabilizó y mejoró los síntomas neurológicos de un paciente con espasticidad progresiva debida a variantes bialélicas de HPDL. Este trabajo demuestra que el 4-HMA y el 4-HB pueden modificar la evolución de la encefalopatía mitocondrial inducida por variantes de HPDL y demuestra que los intermediarios del grupo de cabeza de CoQ10 pueden restaurar la síntesis de CoQ10 *in vivo*.



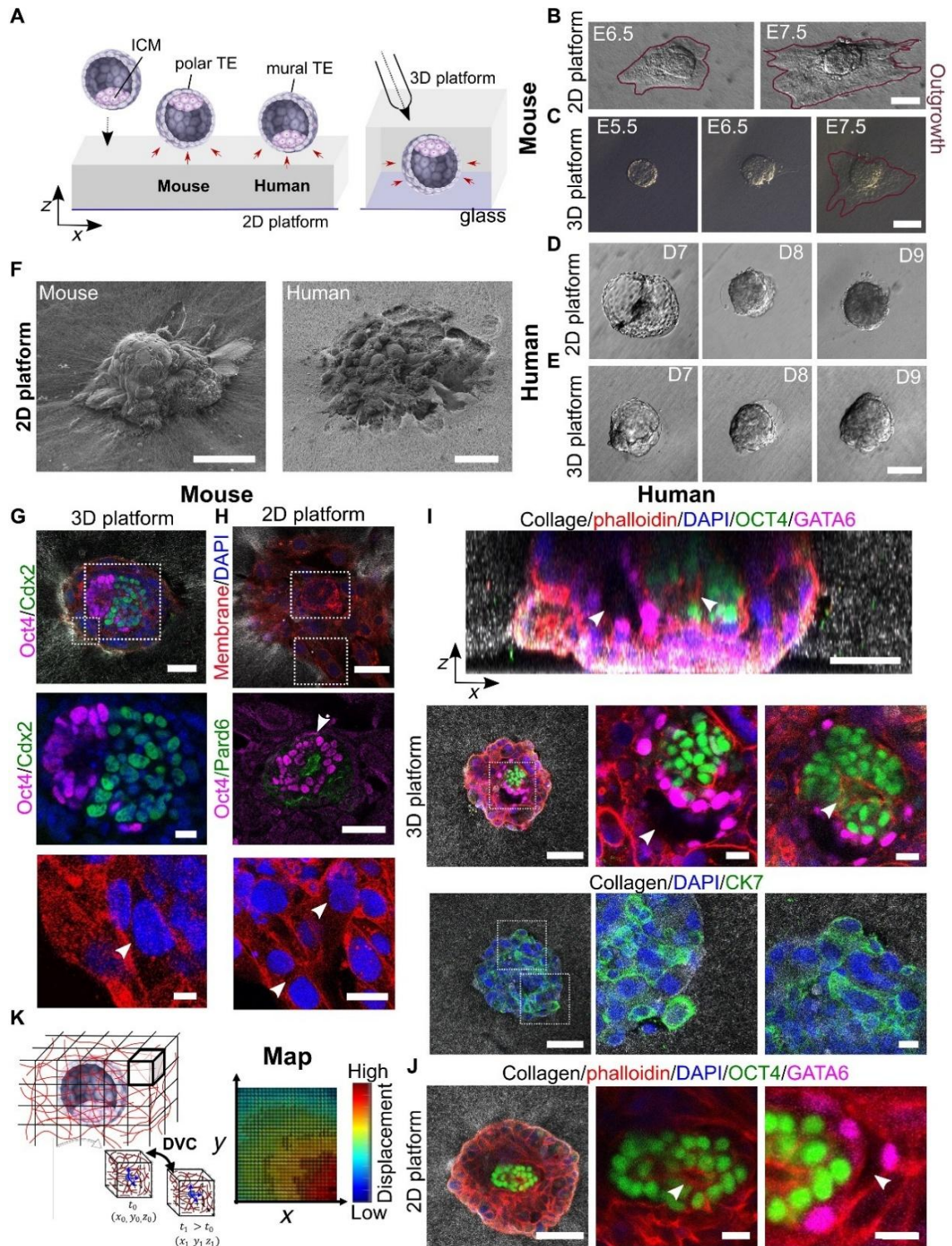
Shi, G., Miller, C., Kuno, S. et al. Coenzyme Q headgroup intermediates can ameliorate a mitochondrial encephalopathy. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09246-x>

La fuerza de tracción y la mecanosensibilidad median los patrones de implantación específicos de cada especie en embriones humanos y de ratón

La invasión de embriones humanos en la barrera tisular materna por parte del útero es un paso crucial en la implantación embrionaria y su posterior desarrollo. Si bien la invasión tisular es fundamentalmente un proceso mecánico, la mayoría de los estudios se han centrado en los aspectos bioquímicos y genéticos de la implantación. **Amélie Luise Godeau y colegas** subsanaron esta deficiencia utilizando una plataforma deformable *ex vivo* para visualizar la tracción durante la implantación de embriones humanos. Demostraron que los embriones aplican fuerzas que remodelan la matriz con amplitudes de desplazamiento específicas de cada especie y patrones radiales distintivos: direcciones de desplazamiento principales para los embriones de ratón, expandiéndose en la superficie, mientras que los embriones humanos se insertan en la matriz, generando múltiples focos de tracción. Los embriones humanos con problemas de implantación mostraron un desplazamiento reducido, al igual que los embriones de ratón con inhibición de la transmisión de fuerza mediada por integrinas. Las señales mecánicas externas indujeron una respuesta mecanosensible: los embriones humanos reclutaron miosina y dirigieron las protrusiones celulares, mientras que los embriones de ratón orientaron su implantación o eje corporal hacia la señal externa. Estos hallazgos subrayan el papel de las fuerzas mecánicas en el impulso de los patrones de invasión específicos de cada especie durante la implantación embrionaria.

Los embriones de mamíferos inician su desarrollo de forma autónoma en el lumen uterino materno antes de unirse al endometrio, el tejido que recubre el útero, y establecer progresivamente la interfaz con la madre. Estos eventos, denominados implantación, son resultado de una novedad evolutiva en los mamíferos y son el origen de su prolongada gestación intrauterina. El fallo de implantación es una de las principales causas de infertilidad, representando el 60% de los abortos espontáneos. Durante la implantación, el epiblasto del blastocisto se diferencia para finalmente dar lugar a todos los tejidos embrionarios al pasar de una estructura esférica con un eje de simetría (polar y apolar) a una simetría bilateral postimplantación con ejes corporales anteroposterior (A-P) y proximal-distal (P-D) definidos. La invasión del blastocisto está mediada por su capa externa, el trofoectodermo (TE), que penetra el endometrio tras la unión, conectando al embrión con el suministro de sangre materna y dando lugar progresivamente a la placenta. La profundidad de la invasión del trofoblasto difiere en todos los mamíferos placentarios. Los embriones humanos crecen intersticialmente, encapsulándose completamente en los tejidos uterinos, mientras que los embriones de ratón invaden más superficialmente pero quedan envueltos en una cripta uterina. En ambas especies, el embrión secreta metaloproteinasas para degradar la matriz extracelular (MEC) rica en colágeno y facilitar la invasión. Sin embargo, la degradación de la matriz por sí sola no puede explicar la implantación, ya que el embrión todavía necesita ejercer fuerzas para penetrar el tejido estromal fibroso que forma las capas subyacentes del útero. Sin embargo, hasta ahora, la relativa inaccesibilidad del proceso, especialmente en humanos, ha impedido registrar la implantación de embriones *in vivo* y, por lo tanto, la evidencia disponible sobre los mecanismos subyacentes a la implantación y la invasión es solo indirecta y se basa en imágenes de muestras fijadas.

El papel de la mecánica durante la morfogénesis embrionaria está bien establecido. Varios estudios indican que la contractilidad y las fuerzas mecánicas influyen en las etapas preimplantacionales y postimplantacionales del desarrollo embrionario de ratón, como la compactación, la segregación de linaje, la formación del blastocelo y del oviducto, y el establecimiento del eje A-P. Además, los embriones experimentan fuerzas externas, por ejemplo, contracciones uterinas, y aplican fuerzas para facilitar la eclosión. Un estudio reciente informó que el 68% de las líneas genéticas knockout de ratón letales y subviables presentan defectos placentarios, lo que destaca que la contribución del trofoblasto al desarrollo del concepto es un punto ciego en el desarrollo embrionario. En embriones humanos, se ha sugerido que el TE polar ejerce una fuerza de estiramiento para moldear el embrión en forma de disco. Sin embargo, dado que la mayoría de estos estudios se han centrado en el epiblasto, aún quedan muchas incógnitas sobre cómo las fuerzas mecánicas afectan al trofoblasto y facilitan la implantación.



Amélie Luise Godeau et al. Traction force and mechanosensitivity mediate species-specific implantation patterns in human and mouse embryos. *Science*, 15 Aug 2025, Vol 11, Issue 33, DOI: [10.1126/sciadv.adr5199](https://doi.org/10.1126/sciadv.adr5199).

Los estrógenos protegen contra el daño renal causado por la muerte celular dependiente del hierro

Las diferencias en la protección contra la ferroptosis explican por qué los hombres y las mujeres posmenopáusicas son más susceptibles que las premenopáusicas a la lesión renal aguda.

La lesión renal aguda constituye un desafío clínico considerable, con altas tasas de enfermedad y pocas terapias dirigidas. Estudios epidemiológicos han demostrado consistentemente que las mujeres, en particular las premenopáusicas, tienen menos probabilidades de sufrir lesión renal aguda que los hombres y presentan mejores pronósticos. Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes a estas diferencias específicas según el sexo han permanecido desconocidos. En un artículo publicado en *Nature*, **Tonnus et al.** revelan una explicación convincente basada en la ferroptosis, una forma de muerte celular regulada impulsada por la peroxidación lipídica dependiente del hierro.

Los investigadores demuestran que los túbulos renales (las estructuras que filtran la sangre) en las mujeres presentan una sólida resistencia a la ferroptosis, mediada por las acciones genómicas y no genómicas de la hormona sexual estrógeno. Fundamentalmente, demuestran que esta resistencia disminuye después de la menopausia.

Un modelo ampliamente utilizado de lesión renal aguda es la lesión por isquemia-reperfusión, que ocurre cuando el riego sanguíneo regresa a un tejido tras un período de bloqueo. Ampliando estudios previos, Tonnus et al. demostraron que los riñones de ratones machos eran más susceptibles a la lesión por isquemia-reperfusión que los de hembras. Esta diferencia sexual se conservó en los túbulos renales aislados de los ratones, lo que indica diferencias intrínsecas a nivel celular. La principal forma de muerte celular observada en estos modelos fue la ferroptosis, en lugar de la apoptosis o la necroptosis, como lo demuestran los efectos protectores de los inhibidores de la ferroptosis, como la ferrostatina-1 (Fer-1). Mientras que Fer-1 redujo notablemente las lesiones en los túbulos masculinos, los túbulos femeninos estaban protegidos de forma natural y no se beneficiaron más del inhibidor, lo que indica la existencia de un mecanismo antiferroptótico innato.

Investigando más a fondo, los autores descubrieron que los mediadores clave de esta protección son las hormonas estrogénicas, más específicamente, las versiones metabolizadas del estradiol que contienen grupos hidroxilo, como el 2-hidroxiestradiol (2OH-E2). La muerte celular ferroptótica implica un proceso oxidativo llamado peroxidación lipídica, una reacción en cadena en la que compuestos llamados radicales libres oxidan los lípidos de la membrana para crear radicales peroxilo lipídicos, que dañan las células. Los autores descubrieron que los estradiolos hidroxilados actuaban como compuestos antioxidantes que atrapaban radicales, donando átomos de hidrógeno a los radicales peroxilo lipídicos para neutralizarlos y detener la propagación de la ferroptosis. Los experimentos *in vitro* e *in vivo* confirmaron que el 2OH-E2 proporcionó una protección sólida contra la ferroptosis en los túbulos renales masculinos y en los ratones sometidos a lesión por isquemia-reperfusión, mientras que los túbulos femeninos que ya estaban saturados con hidroxiestradiolos nativos no mostraron ningún beneficio adicional.

Los autores demostraron que esta acción antiferroptótica de los hidroxiestradiolos no se produce mediante el secuestro de hierro. Descubrieron que esta acción es potenciada por la enzima FSP1 (proteína supresora de ferroptosis 1), que regenera los estrógenos activos a partir de sus formas oxidadas. La pérdida de FSP1 sensibilizó los tejidos a la ferroptosis y redujo la concentración de hidroxiestradiolos necesaria para la protección. Sin embargo, incluso en ausencia de FSP1, los túbulos renales de las hembras mantuvieron una resistencia considerable a la ferroptosis. Este hallazgo sugiere la existencia de vías de defensa complementarias y redundantes. De hecho, la función genómica de la señalización estrogénica, a través del factor de transcripción receptor de estrógeno α (ER α , codificado por el gen ESR1), emergió como el segundo pilar de la protección antiferroptótica. Las hembras de ratones deficientes en ESR1 y los túbulos renales aislados mostraron una mayor susceptibilidad a la ferroptosis, una menor acumulación de hidroxiestradiol y una mayor expresión de enzimas promotoras de ferroptosis, como la alquilgllicerona fosfato sintasa (AGPS) y la acil-CoA reductasa 1 (FAR1), en comparación con las hembras y los túbulos que expresaban ESR1 con normalidad.

La AGPS y la FAR1 participan en la síntesis de lípidos etéreos, que son sustratos para la peroxidación lipídica. Los autores observaron que la abundancia de lípidos etéreos era mayor en los riñones de hombres y mujeres posmenopáusicas que en los de mujeres premenopáusicas, lo que respalda la idea de que el ER α suprime un perfil lipídico proferroptótico. Además del metabolismo lipídico, la señalización del ER α también condujo a un aumento en la abundancia de compuestos de sulfuro que defienden contra la ferroptosis.

Sorprendentemente, esta protección multifacética en hembras se perdió al extirpar los ovarios (el sitio de producción de estrógeno) de ratones. Este efecto se reflejó en muestras de riñón humano de mujeres posmenopáusicas, en quienes los niveles de estrógeno disminuyeron. En estas muestras, la expresión de AGPS y FAR1 coincidió con la de sus contrapartes masculinas. Estos hallazgos podrían tener amplias implicaciones para comprender las disparidades relacionadas con el sexo en los resultados de la lesión renal aguda y subrayan el potencial de dirigirse a la ferroptosis, o a sus reguladores previos, para implementar estrategias personalizadas que limiten el daño renal, especialmente en mujeres posmenopáusicas.

Este estudio renal concuerda con la creciente evidencia de que la regulación de la ferroptosis específica para el sexo desempeña un papel crucial en otros sistemas orgánicos. Se ha demostrado que los hidroxiestradiolos mitigan el daño ferroptótico en modelos de daño hepático inducido por fármacos. De manera similar, las mujeres premenopáusicas presentan una menor susceptibilidad a la ferroptosis cardíaca inducida por isquemia, posiblemente debido a la modulación, impulsada por los estrógenos, de los mecanismos que regulan los niveles de lípidos y el equilibrio entre las reacciones de oxidación y reducción. Estas observaciones específicas de cada órgano sugieren que la supresión de la ferroptosis mediada por los estrógenos constituye una defensa sistémica conservada, que disminuye después de la menopausia, en paralelo con la disminución de la protección observada en el riñón.

Este concepto se extiende más allá de los modelos de lesión a contextos de enfermedades crónicas. En contextos neuroinflamatorios, como la esclerosis múltiple, las hembras de ratón muestran una mayor capacidad de respuesta a las estrategias dirigidas a la ferroptosis en comparación con los machos, lo que sugiere un papel más amplio de las hormonas sexuales en la configuración de la vulnerabilidad a la neurodegeneración. Curiosamente, estas diferencias también surgen en la biología del cáncer. El cáncer de mama triple negativo, en el que existe una falta de expresión de ESR1, HER2 y BRCA, comparte un perfil lipídico permisivo a la ferroptosis que recuerda al observado en los riñones de hombres o mujeres posmenopáusicas. La ausencia de señalización estrogénica en el cáncer de mama triple negativo podría reducir el umbral de ferroptosis, lo que podría abrir una ventana terapéutica para la inducción de ferroptosis en este subtipo de cáncer agresivo.

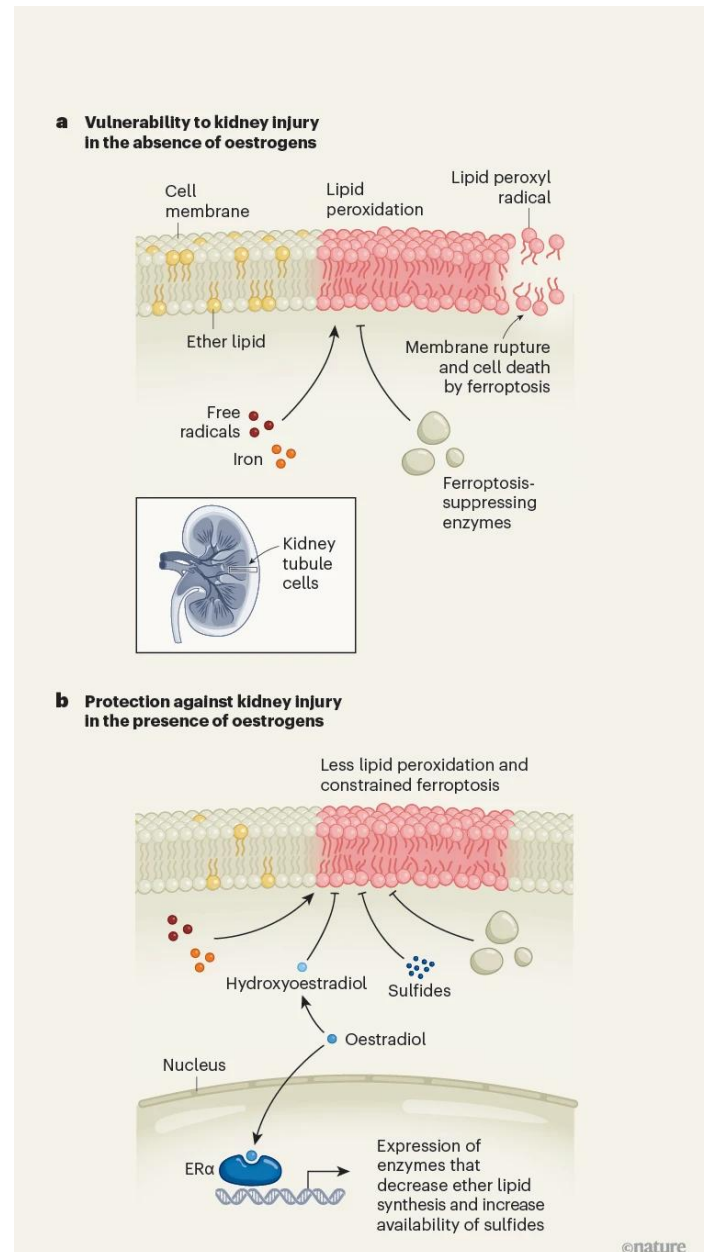
Desde un punto de vista evolutivo, el sesgo masculino en la susceptibilidad a la ferroptosis podría reflejar una compensación biológica. Una hipótesis es que el aumento del potencial ferroptótico podría influir en un proceso denominado regresión del conducto de Müller durante la embriogénesis, en el cual se degradan los órganos reproductores femeninos inmaduros, un paso clave en la diferenciación sexual masculina que implica la destrucción selectiva del tejido epitelial.

El sesgo sexual en la regulación de la ferroptosis también podría estar relacionado con el envejecimiento. Las mujeres viven más que los hombres en promedio, y lo mismo ocurre en muchas otras especies. Un control más robusto de la lesión ferroptótica podría ayudar a preservar la función orgánica durante décadas, contribuyendo a las ventajas de longevidad basadas en el sexo. Aunque la esperanza de vida depende de muchos factores, una mayor supresión de la peroxidación lipídica y la muerte celular en estados ricos en estrógenos podría explicar esto en parte.

Finalmente, el beneficio evolutivo para las mujeres de aumentar el umbral de ferroptosis durante la edad reproductiva es convincente. El ciclo menstrual conlleva una pérdida recurrente de hierro y estrés oxidativo sistémico. El aumento de la resiliencia celular mediante el estradiol y sus derivados hidroxilados podría haber evolucionado para proteger órganos vitales durante esta fase metabólicamente exigente, preservando la función renal y sistémica durante la fertilidad.

Este trabajo representa un hito en la comprensión científica de las diferencias sexuales en la lesión renal aguda y amplía la relevancia fisiológica de la ferroptosis más allá del cáncer y la neurodegeneración. Al analizar los mecanismos genómicos y no genómicos de protección mediada por estrógenos, los autores esclarecen un sistema de defensa de doble eje que protege los túbulos renales femeninos de la ferroptosis. Cabe destacar que estos hallazgos podrían ayudar a explicar la mayor vulnerabilidad de las mujeres posmenopáusicas a la lesión renal aguda y proporcionar una base racional para explorar los derivados estrogénicos o los inhibidores de la ferroptosis como agentes terapéuticos. A medida que la ferroptosis cobra mayor relevancia como mecanismo unificador de la lesión tisular, este estudio subraya la importancia del sexo como variable biológica en su regulación.

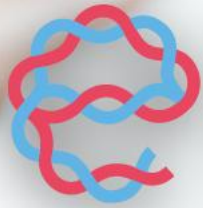
¿Qué más revela el estudio de Tonnus y sus colegas sobre la ferroptosis en general? Si bien las enzimas supresoras de la ferroptosis, FSP1 y GPX4 (glutatión peroxidasa 4), parecen ser defensas clave que previenen el inicio de la ferroptosis en condiciones de estado estacionario, podrían no contener su propagación en estados patológicos como la lesión por isquemia-reperfusión, en la que se requieren capas adicionales de protección. Los estradiolos hidroxilados se unen ahora a la creciente lista de antioxidantes nativos que atrapan radicales —incluyendo la vitamina E, el ubiquinol, la vitamina K₂, la vitamina A, el escualeno, la tetrahidrobiopterina y el 7-dehidrocolesterol— que actúan como guardianes bioquímicos de la muerte celular ferroptótica.



Tom Vanden Berghe. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02422-z>

Golestaneh, L. et al. *Am. J. Kidney Dis.* 85, 329–338 (2025).

Tonnus, W. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09389-x> (2025).



euroespes
health



Aging

El envejecimiento se acelera alrededor de los 50 años

Un análisis sobre el envejecimiento de diversos tejidos es el último en sugerir que el envejecimiento no sigue un ritmo constante. Esta es una advertencia que las personas de mediana edad han ofrecido desde hace tiempo a los jóvenes: el envejecimiento no es un proceso uniforme. Ahora, un análisis exhaustivo de cómo las proteínas cambian con el tiempo en diferentes órganos respalda esta idea, al descubrir que las personas experimentan un punto de inflexión alrededor de los 50 años, después del cual el envejecimiento parece acelerarse.

El estudio, publicado el 25 de julio en *Cell*, también sugiere que algunos tejidos, especialmente los vasos sanguíneos, envejecen más rápido que otros, e identifica moléculas que pueden acelerar el paso del tiempo.

Los hallazgos se suman a la creciente evidencia de que el envejecimiento no es lineal, sino que está marcado por períodos de cambio rápido. Aun así, se necesitan estudios más amplios antes de que los científicos puedan etiquetar los 50 años como un punto crítico, afirma Maja Olecka, quien estudia el envejecimiento en el Instituto Leibniz sobre el Envejecimiento — Instituto Fritz Lipmann en Jena, Alemania. “Existen estas oleadas de cambios relacionados con la edad”, afirma. “Pero aún es difícil llegar a una conclusión general sobre el momento en que se producen los puntos de inflexión”.

Estudios previos han demostrado que diferentes órganos pueden envejecer a ritmos diferentes. Para profundizar en este tema, Guanghui Liu, que estudia medicina regenerativa en la Academia China de Ciencias en Pekín, y sus colegas recolectaron muestras de tejido de 76 personas de ascendencia china de entre 14 y 68 años que habían fallecido por una lesión cerebral accidental. Las muestras provenían de órganos que representan ocho sistemas del cuerpo, incluyendo los sistemas cardiovascular, inmunitario y digestivo. Los investigadores crearon un compendio de las proteínas presentes en cada una de las muestras. Encontraron aumentos relacionados con la edad en la expresión de 48 proteínas asociadas a enfermedades y observaron cambios tempranos alrededor de los 30 años en la glándula suprarrenal, responsable de la producción de diversas hormonas. Esto concuerda con datos previos, afirma Michael Snyder, genetista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford en California. “Concuerda con la idea de que el control hormonal y metabólico es fundamental”, afirma. “Es ahí donde se producen algunos de los cambios más profundos a medida que las personas envejecen”.

Entre los 45 y los 55 años se produjo un punto de inflexión marcado por grandes cambios en los niveles de proteínas. El cambio más drástico se detectó en la aorta, la arteria principal del cuerpo, que transporta sangre oxigenada desde el corazón. El equipo localizó una proteína producida en la aorta que, al administrarse a ratones, desencadena signos de envejecimiento acelerado. Liu especula que los vasos sanguíneos actúan como un conducto, transportando moléculas que promueven el envejecimiento a destinos remotos por todo el cuerpo.

El estudio supone una importante incorporación a otros que han analizado moléculas circulantes en la sangre, en lugar de muestras de tejido tomadas de órganos individuales, como forma de monitorizar los cambios relacionados con la edad, afirma Snyder. “Somos como un coche”, afirma. “Algunas piezas se desgastan más rápido”. Saber qué piezas son propensas al desgaste puede ayudar a los investigadores a desarrollar maneras de intervenir para promover un envejecimiento saludable, añade. El año pasado, Snyder y sus colegas encontraron puntos de inflexión del envejecimiento alrededor de los 44 y los 60 años. Otros estudios han encontrado un envejecimiento acelerado en diferentes momentos, incluso alrededor de los 80 años, lo cual estaba fuera del alcance del presente estudio, afirma Olecka.

Pueden surgir discrepancias con otros estudios debido al uso de diferentes tipos de muestras, poblaciones y enfoques analíticos, añade Liu. A medida que se acumulen datos con el tiempo, las vías moleculares clave implicadas en el envejecimiento probablemente converjan en los distintos estudios, añade.

Estos datos se acumularán rápidamente, afirma Olecka, porque los investigadores incorporan cada vez más series temporales detalladas en sus estudios, en lugar de simplemente comparar lo “joven” con lo “viejo”. Estos resultados podrían ayudar a los investigadores a interpretar estos períodos de cambio rápido. “Actualmente, no entendemos qué desencadena este punto de transición”, afirma. “Es un campo emergente realmente intrigante”.

Heidi Ledford. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02333-z>

Ding, Y. et al. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.06.047> (2025).

El cerebro de las personas envejeció más rápido durante la pandemia de COVID-19

Un estudio con casi 1000 personas sugiere que el cerebro de las personas sanas envejeció más rápido durante la pandemia de COVID-19 que el de las personas analizadas antes del inicio de la pandemia. El envejecimiento acelerado se produjo incluso en personas que no se infectaron.

El envejecimiento acelerado, registrado como cambios estructurales observados en escáneres cerebrales, fue más notorio en personas mayores, participantes masculinos y personas de entornos desfavorecidos. Sin embargo, las pruebas cognitivas revelaron que la agilidad mental solo disminuyó en los participantes que contrajeron un caso de COVID-19, lo que sugiere que un envejecimiento cerebral más rápido no se traduce necesariamente en un deterioro del pensamiento y la memoria.

El estudio "subraya la importancia del entorno pandémico para la salud mental y neurológica", afirma Mahdi Moqri, biólogo computacional que estudia el envejecimiento en la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts. No está claro si el envejecimiento cerebral asociado a la pandemia es reversible, ya que el estudio analizó escáneres tomados en solo dos momentos, añade Moqri.

Investigaciones previas han ofrecido indicios de que las infecciones por SARS-CoV-2 pueden agravar la neurodegeneración y el deterioro cognitivo en las personas mayores. Sin embargo, pocos estudios han explorado si el período pandémico —una época convulsa marcada por el aislamiento social, las alteraciones del estilo de vida y el estrés para muchos— también afectó al envejecimiento cerebral, afirma el coautor del estudio, Ali-Reza Mohammadi-Nejad, investigador de neuroimagen en la Universidad de Nottingham, Reino Unido.

Para averiguarlo, **Mohammadi-Nejad y sus colegas** analizaron escáneres cerebrales obtenidos de 15 334 adultos sanos con una edad promedio de 63 años en el estudio UK Biobank (UKBB), un programa de monitorización biomédica a largo plazo. Entrenaron modelos de aprendizaje automático con cientos de características estructurales del cerebro de los participantes, lo que les enseñó cómo se ve el cerebro a diferentes edades. El equipo pudo entonces usar estos modelos para predecir la edad cerebral de una persona. La diferencia entre ese valor y la edad cronológica del participante se conoce como la "brecha de edad cerebral".

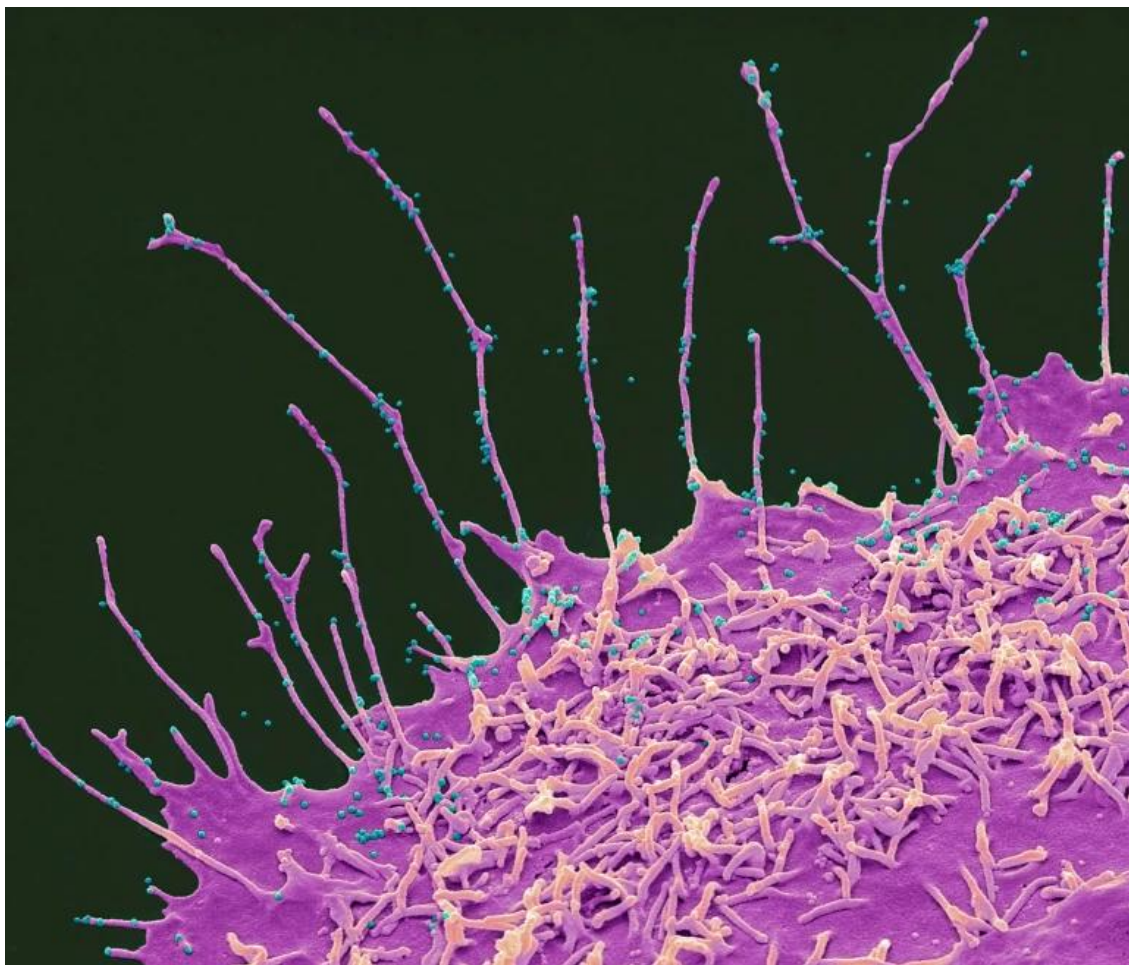
El equipo aplicó los modelos de edad cerebral a un grupo separado de 996 participantes sanos del UKBB, quienes se habían sometido a dos exploraciones cerebrales con al menos un par de años de diferencia. Algunos participantes se habían sometido a una exploración antes de la pandemia y a otra después del inicio de la misma. Quienes se habían sometido a ambas exploraciones antes de la pandemia se designaron como grupo de control. Los modelos estimaron la edad cerebral de cada participante en el momento de ambas exploraciones.

Los modelos predijeron que los cerebros de las personas que habían sobrevivido a la pandemia habían envejecido 5.5 meses más rápido, en promedio, que los del grupo de control, independientemente de si quienes se habían sometido a la exploración durante la pandemia habían contraído COVID-19. "La salud cerebral se ve afectada no solo por la enfermedad, sino también por nuestro entorno cotidiano", afirma Mohammadi-Nejad.

El envejecimiento cerebral relacionado con la pandemia fue más pronunciado entre los participantes de mayor edad y los hombres, quienes son conocidos por ser más susceptibles a los cambios neurológicos cuando están estresados que las mujeres. Los cerebros de quienes experimentaban dificultades, como el desempleo, los bajos ingresos y la mala salud, también envejecieron más rápido que los de otros participantes, lo que sugiere que estos factores estresantes del estilo de vida tienen un impacto negativo en la salud cerebral.

A continuación, Mohammadi-Nejad y sus colegas evaluaron a los participantes que habían completado pruebas cognitivas en las dos ocasiones en que se les realizó el escáner. Descubrieron que solo aquellos que tuvieron una infección por SARS-CoV-2 en el intervalo entre los escáneres mostraron signos de deterioro cognitivo, como una reducción de la flexibilidad mental y la velocidad de procesamiento. Esto sugiere que el envejecimiento cerebral físico podría no haber sido lo suficientemente grave como para afectar la agudeza mental durante la pandemia. "Algunos cambios no desencadenan síntomas, y otros tardan muchos años en manifestarse", afirma Mohammadi-Nejad.

Si bien los hallazgos constituyen evidencia contundente de que el envejecimiento cerebral se aceleró durante la pandemia, es necesario investigar más para determinar una relación causal, afirma Agustín Ibáñez, neurocientífico de la Universidad Adolfo Ibáñez de Santiago. Ibáñez añade que los estudios futuros deberían incluir datos sobre factores como la salud mental, el aislamiento y el estilo de vida para esclarecer los mecanismos subyacentes al efecto del envejecimiento cerebral y cómo se manifiesta en personas de diferentes orígenes.



Gemma Conroy. *Nature* 643, 1167-1168 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02313-3>

Mohammadi-Nejad, A.-R. et al. *Nature Commun.* <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61033-4> (2025).

La betaína es un mimético del ejercicio para la geroprotección

El ejercicio tiene beneficios bien establecidos para la salud, pero sus fundamentos moleculares aún no se comprenden completamente. **Lingling Geng y colegas** realizaron un análisis multiómico integrado para comparar los efectos del ejercicio agudo frente al ejercicio a largo plazo en hombres sanos. El ejercicio agudo indujo respuestas transitorias, mientras que el ejercicio repetido desencadenó cambios adaptativos, reduciendo notablemente la senescencia celular y la inflamación, y mejorando el metabolismo de la betaína. El enriquecimiento de betaína inducido por el ejercicio, mediado en parte por la biosíntesis renal, ejerce efectos geroprotectores y previene el deterioro de la salud relacionado con la edad en ratones. La betaína se une a la quinasa de unión a TANK 1 (TBK1) y la inhibe, retardando así la cinética del envejecimiento. Estos hallazgos dilucidan sistemáticamente los beneficios moleculares del ejercicio y posicionan a la betaína como un mimético del ejercicio para un envejecimiento saludable.

Lingling Geng et al. Systematic profiling reveals betaine as an exercise mimetic for geroprotection. Cell, 20 June, 2025. doi: 10.1016/j.cell.2025.06.001. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.06.001>

DunedinPACNI estima el ritmo longitudinal del envejecimiento

Para comprender cómo el envejecimiento afecta el deterioro funcional y aumenta el riesgo de enfermedad, es necesario desarrollar medidas que evalúen la velocidad del envejecimiento. Utilizando datos del estudio Dunedin, **Ethan T. Whitman, Maxwell L. Elliott, Annchen R. Knodt, Wickliffe C. Abraham, Tim J. Anderson y colegas** introdujeron una medida precisa y fiable para la tasa de envejecimiento longitudinal derivada de imágenes de resonancia magnética cerebral transversal, es decir, el Ritmo de Envejecimiento Dunedin Calculado a partir de Neuroimagen (DunedinPACNI). Exportar esta medida a los conjuntos de datos de la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer, el Biobanco del Reino Unido y BrainLat reveló que un DunedinPACNI más rápido predijo el deterioro cognitivo, la atrofia cerebral acelerada y la conversión a demencia diagnosticada. Un DunedinPACNI más rápido también predijo la fragilidad física, la mala salud, las enfermedades crónicas futuras y la mortalidad en adultos mayores. En comparación con la brecha de edad cerebral, DunedinPACNI se relacionó de forma similar o más fuerte con los resultados clínicos. DunedinPACNI es un biomarcador de resonancia magnética cerebral de última generación que puede ayudar a los investigadores a explorar los efectos del envejecimiento en los resultados de salud y a evaluar la eficacia de las estrategias antienvjecimiento.

Whitman, E.T., Elliott, M.L., Knodt, A.R. et al. DunedinPACNI estimates the longitudinal Pace of Aging from a single brain image to track health and disease. Nat Aging 5, 1619–1636 (2025). <https://doi.org/10.1038/s43587-025-00897-z>

El envejecimiento inflamatorio no es universal en poblaciones humanas

El inflammaging, un aumento de la inflamación crónica asociado con la edad, se considera un sello distintivo del envejecimiento. Sin embargo, no existe un enfoque consensuado para medir el inflammaging basado en las citocinas circulantes. **Maximilien Franck, Kamaryn T. Tanner, Robert L. Tennyson, Camille Daunizeau, Luigi Ferrucci, Stefania Bandinelli, Benjamin C. Trumble y colegas** estudiaron si un eje de inflammaging detectado en el conjunto de datos italiano InCHIANTI, compuesto por 19 citocinas, podía generalizarse a una población industrializada diferente (Estudio Longitudinal de Envejecimiento de Singapur) o a dos poblaciones indígenas no industrializadas: los tsimane de la Amazonía boliviana y los orang asli de Malasia peninsular. Evaluaron la similitud en la estructura del eje de citocinas y si el eje de inflammaging que replicaba el resultado de InCHIANTI aumentaba con la edad o se asociaba con los resultados de salud. El Estudio Longitudinal de Envejecimiento de Singapur fue similar al InCHIANTI, excepto por IL-6 e IL-1RA. Los tsimane y los orang asli mostraron estructuras de eje marcadamente diferentes, con poca o ninguna asociación con la edad y ninguna asociación con enfermedades relacionadas con la edad. El envejecimiento inflamatorio, medido de esta manera en estas cohortes, parece ser en gran medida un subproducto de los estilos de vida industrializados, con una gran variación entre entornos y poblaciones.

Franck, M., Tanner, K.T., Tennyson, R.L. et al. Nonuniversality of inflammaging across human populations. Nat Aging 5, 1471–1480 (2025). <https://doi.org/10.1038/s43587-025-00888-0>

El ácido litocólico refleja los efectos antienviejecimiento de la restricción calórica

La restricción calórica (RC) es una intervención dietética utilizada para promover la salud y Longevidad. La CR provoca diversos cambios metabólicos tanto en la producción como en la circulación de metabolitos; sin embargo, aún no está claro qué metabolitos alterados son responsables de los beneficios fisiológicos de la CR. **Qi Qu, Yan Chen, Yu Wang, Shating Long, Weiche Wang, Heng-Ye Yang, Mengqi Li, Xiao Tian, Xiaoyan Wei, Yan-Hui Liu, Shengrong Xu, Cixiong Zhang, Mingxia Zhu, Sin Man Lam y colegas** utilizaron la metabolómica para analizar los metabolitos que presentan cambios en su abundancia durante la CR y realizaron una validación funcional posterior. Demostraron que el ácido litocólico (LCA) es uno de los metabolitos que, por sí solos, pueden recapitular los efectos de la CR en ratones. Estos efectos incluyen la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), la mejora de la regeneración muscular y el rejuvenecimiento de la fuerza de agarre y la capacidad de carrera. El LCA también activa la AMPK e induce efectos que prolongan la vida y la salud en *Caenorhabditis elegans* y *Drosophila melanogaster*. Dado que *C. elegans* y *D. melanogaster* no pueden sintetizar LCA, estos resultados indican que estos animales pueden transmitir los efectos de señalización del LCA una vez administrado. La inactivación de AMPK anula los fenotipos inducidos por LCA en los tres modelos animales. La administración del metabolito LCA, mediado por CR y regulado positivamente, por sí sola puede conferir beneficios antienviejecimiento a los metazoos de forma dependiente de AMPK.

Qu, Q., Chen, Y., Wang, Y. et al. *Lithocholic acid phenocopies anti-ageing effects of calorie restriction*. *Nature* 643, 192–200 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08329-5>

El ácido litocólico se une a TULP3 para activar las sirtuinas y a AMPK para ralentizar el envejecimiento

El ácido litocólico (LCA) se acumula en los mamíferos durante la restricción calórica y puede activar la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) para ralentizar el envejecimiento. Sin embargo, los detalles moleculares de cómo el LCA activa la AMPK e induce estos efectos biológicos no están claros. **Qi Qu, Yan Chen, Yu Wang, Weiche Wang, Shating Long, Heng-Ye Yang, Jianfeng Wu, Mengqi Li, Xiao Tian, Xiaoyan Wei, Yan-Hui Liu, Shengrong Xu, Jinye Xiong, Chunyan Yang, Zhenhua Wu y colegas** mostraron que el LCA mejora la actividad de las sirtuinas para desacetilar y posteriormente inhibir la H⁺-ATPasa vacuolar (v-ATPasa), lo que conduce a la activación de la AMPK a través de la vía de detección de glucosa lisosomal. Los análisis proteómicos de proteínas que co-inmunoprecipitaron con la sirtuina 1 (SIRT1) identificaron la proteína similar a TUB 3 (TULP3), una proteína que interactúa con las sirtuinas, como un receptor de LCA. En detalle, la TULP3 unida a LCA activa alostéricamente las sirtuinas, que luego desacetilan la subunidad V1E1 de la v-ATPasa en los residuos K52, K99 y K191. La expresión específica del músculo de un mutante V1E1 (3KR), que imita el estado desacetilado, activa fuertemente la AMPK y rejuvenece los músculos en ratones viejos. En nematodos y moscas, el LCA depende de los homólogos de TULP3, tub-1 y ktub, respectivamente, para activar la AMPK y prolongar la longevidad y la salud. Este estudio demuestra que la activación de la vía TULP3–sirtuina–v-ATPasa–AMPK por el LCA reproduce los beneficios de la restricción calórica.

Qu, Q., Chen, Y., Wang, Y. et al. *Lithocholic acid binds TULP3 to activate sirtuins and AMPK to slow down ageing*. *Nature* 643, 201–209 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08348-2>



Nutrición

Consumir alimentos ultraprocesados podría dificultar la pérdida de peso

Un estudio ha descubierto que consumir alimentos ultraprocesados (AUP) podría dificultar los intentos de perder peso, incluso cuando la dieta se ajusta a las recomendaciones nacionales de alimentación saludable. El estudio, publicado en *Nature Medicine* el 4 de agosto, destaca la falta de atención al impacto de los AUP en las recomendaciones dietéticas nacionales en el Reino Unido (donde se realizó el estudio) y en otros lugares, según los autores.

Los AUP son productos desarrollados mediante la combinación de extractos de alimentos con aditivos e ingredientes industriales. El resultado son alimentos económicos, rentables y ampliamente accesibles. Está bien establecido que el alto contenido de sal y azúcar de muchos AUP los hace poco saludables, pero algunas investigaciones sugieren que la forma en que se procesan también podría influir.

Samuel Dicken, investigador de obesidad y comportamiento en el *University College* de Londres y autor principal del artículo, afirma que la motivación detrás de este estudio fue abordar una brecha en las recomendaciones dietéticas nacionales y hacerlo en el entorno cotidiano de los participantes. "Será el ensayo más largo de una dieta UPF hasta la fecha. Es el primero en hacerlo en el mundo real para intentar aplicar todas esas influencias conductuales" asociadas con la vida cotidiana, afirma.

En el Reino Unido, más de la mitad de la energía en la dieta de una persona promedio proviene de UPF, con cifras similares en otras partes de Europa y Estados Unidos. La mayor disponibilidad de UPF asequibles en comparación con alternativas menos procesadas podría tener un efecto desproporcionado en las personas de zonas de bajos ingresos. "Los problemas relacionados con la dieta y la obesidad relacionados con estos [APU] están estrechamente relacionados con las desigualdades socioeconómicas", afirma Dicken, y añade que las personas podrían tener dietas poco saludables no porque no intenten comer sano, sino "porque nuestro entorno alimentario nos predispone al fracaso".

El estudio examinó el impacto de los APU en 55 adultos con una dieta basada en las directrices dietéticas nacionales del Reino Unido. Los participantes siguieron una dieta de ocho semanas basada en alimentos mínimamente procesados (APM) y una dieta de ocho semanas basada en APU, con un intervalo de cuatro semanas entre ambas, durante el cual los participantes volvieron a su dieta habitual. Ambas dietas siguieron la Guía Eatwell del Reino Unido, que se centra en grupos de alimentos y macronutrientes, incluyendo el contenido de grasas, proteínas y carbohidratos. Durante ambas fases, los participantes recibieron todas las comidas, refrigerios y bebidas a domicilio, pero podían elegir cuánto comer en cada momento y cuándo consumirlo.

Los investigadores descubrieron que el peso y el índice de masa corporal de los participantes disminuyeron durante ambas fases. Sin embargo, los participantes perdieron más del doble de peso (1.84 kilogramos en promedio, en comparación con 0.88 kilogramos) al seguir la dieta MPF. Se observaron cambios en la composición corporal, como disminuciones en la masa grasa, el porcentaje de grasa corporal y el índice de grasa visceral, con la dieta MPF, pero no con la UPF. Los antojos también disminuyeron con la dieta MPF.

El mecanismo que contrasta los cambios de peso al consumir UPF y MPF sigue sin estar claro. Los investigadores sugieren que los cambios de textura y estructura de los alimentos durante el procesamiento pueden hacer que las personas los consuman más rápidamente, retrasando la saciedad y aumentando la ingesta de energía. Los aditivos utilizados y el tratamiento térmico excesivo de los UPF también podrían afectar el microbioma intestinal y promover la inflamación. Se cree que el marketing y la publicidad también influyen, ya que los envases de UPF a menudo contienen afirmaciones nutricionales que podrían inducir a error a los consumidores. "Este ensayo respalda la importancia de considerar el procesamiento de alimentos como una dimensión distintiva y relevante para las políticas de calidad de la dieta", afirma Tera Fazzino, psicóloga de la Universidad de Kansas en Lawrence. "Las políticas que se centran únicamente en la reformulación de los alimentos ultraprocesados (AUP) para cumplir con los estándares nutricionales pueden pasar por alto los efectos conductuales y fisiológicos de la ingeniería de esos alimentos".

Este estudio “fortalece la base de evidencia necesaria para fundamentar las políticas y los mensajes de salud pública. Al demostrar que el procesamiento es importante incluso cuando se controla la calidad nutricional, cuestiona el enfoque actual en los nutrientes únicamente y podría ayudar a impulsar un debate y una reforma más amplios”, añade Fazzino.

“Creo que este estudio marcará un hito en la literatura”, afirma Carlos Monteiro, epidemiólogo de la Universidad de São Paulo, Brasil. Monteiro, quien acuñó el término “alimento ultraprocesado”, afirma que “los AUP están diseñados para ser consumidos en exceso”. Estos alimentos son más adictivos, densos en energía y sabrosos, lo que puede llevar a una mayor ingesta en comparación con los alimentos ultraprocesados.

Katie Kavanagh. *Nature* 644, 315-316 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02451-8>.

Dicken, SJ y col. *Medicina natural*. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03842-0> (2025).

Las Larvas podrían ser el alimento misterioso en la dieta neandertal

Un estudio de cadáveres humanos en descomposición sugiere que un misterioso marcador químico en los restos neandertales podría provenir de la ingestión de larvas. Una misteriosa firma química observada en los restos de neandertales podría explicarse si a menudo comían un aderezo culinario especial: larvas. Así lo afirma una investigación publicada hoy en *Science Advances*. El hallazgo refuerza la visión que los investigadores están construyendo sobre cómo se alimentaban nuestros antiguos parientes humanos.

Los científicos han estado perplejos durante mucho tiempo por el hecho de que los huesos de neandertales (*Homo neanderthalensis*) del Pleistoceno tardío (hace 11 700-129 000 años) contienen un isótopo de nitrógeno en niveles extremos, normalmente observados en grandes carnívoros como las hienas y los lobos. Cuanta más carne come un animal, más nitrógeno-15 almacena, y quienes se encuentran en la cima de la cadena alimentaria poseen las mayores cantidades.

Pero «nuestros intestinos no son los de un carnívoro», afirma Bruce Hardy, antropólogo del *Kenyon College* en Gambier, Ohio. «Nuestro hígado tiene un límite para procesar las proteínas». Por ello, los niveles neandertales parecían imposiblemente altos. **Melanie Beasley**, antropóloga de la Universidad de Purdue en West Lafayette, Indiana, y sus colegas se preguntaron si, en lugar de atiborrarse de carne, los neandertales elevaban sus niveles de nitrógeno-15 preparando sus alimentos de alguna forma singular. Beasley, autora principal del estudio, se inspiró en ejemplos históricos de grupos indígenas que consumían alimentos en descomposición, así como en los gusanos —o larvas de mosca— que se alimentaban de ellos. Piensen en la fermentación, dice. La putrefacción es similar: “Un occidental podría decir que se pudre, pero en realidad es un método de almacenamiento de alimentos para descomponer la carne”, añade.

Para determinar si los neandertales podrían haber seguido la misma receta, Beasley y sus colegas adquirieron muestras de tejido muscular de 34 cadáveres humanos donados que habían pasado dos años putrefactos en el Centro de Antropología Forense de la Universidad de Tennessee, Knoxville. Descubrieron que los niveles de nitrógeno-15 en la carne aumentaban a medida que se descomponía, y al tomar muestras de cientos de larvas en el tejido, midieron hasta 43 partes por mil del isótopo en los gusanos, en comparación con hasta 8 partes por mil en el tejido.

Ambos resultados sugieren que, si los neandertales hubieran disfrutado de la carne y los gusanos putrefactos, podría ser una explicación más viable para sus niveles de nitrógeno-15 sorprendentemente altos que comer cantidades imposibles de carne. Y probablemente sea una comida más completa que comer solo proteínas, dice Beasley. “Al consumir la carne magra y el gusano graso, se obtiene un nutriente más completo”.

Amanda Henry, bioarqueóloga de la Universidad de Leiden (Países Bajos), afirma que el estudio amplía nuestra visión de la cadena alimentaria más allá de la perspectiva occidental. Sin embargo, añade, los resultados tendrían mayor peso si los investigadores también estudiaran larvas y carne de animales que los neandertales habrían consumido, como el ciervo.

Incluso así, será difícil afirmar con certeza si nuestros antiguos parientes se alimentaban de larvas de mosca, afirma Hardy. Sin un isótopo u otro marcador específico del consumo de larvas, "será muy difícil demostrar que esto es lo que está sucediendo", añade.

Hervé Bocherens, biogeólogo de la Universidad de Tubinga (Alemania), afirma que las condiciones del estudio probablemente no se asemejan en gran medida al entorno de los antiguos neandertales. Los neandertales probablemente almacenaban la carne en varios depósitos remotos que la habrían conservado en cierta medida, explica, lo que significa que se habría descompuesto de forma diferente a la de los cadáveres en un laboratorio forense. También cree que podría haber otras explicaciones, sin larvas, para los niveles de nitrógeno-15 de los neandertales: tal vez complementaron sus dietas ricas en proteínas con alimentos vegetales ricos en almidón, por ejemplo.

Para simular mejor una situación equivalente, Beasley espera colaborar con grupos indígenas que aún practican métodos de putrefacción de la carne y analizar los alimentos que preparan. «Reconocemos el carácter provisional de estas conclusiones y alentamos a que se realicen más investigaciones», escriben ella y sus colegas en su artículo.

Jenna Ahart. Nature 644, 19-20 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02334-y>

Beasley, M. M., Lesnik, J. J. y Speth, J. D. Sci. Adv. 11, eadt7466 (2025).



euroespes
health



Seminario

Seminarios de Epigenética – 13

Epigenética y Farmacoepigenética de la Aterosclerosis

Ramón Cacabelos

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
15165-Bergondo, A Coruña

Introducción

Más de 4000 fenotipos se han caracterizado a nivel molecular en estrecha asociación con defectos en la estructura primaria del ADN; sin embargo, la disrupción epigenética está emergiendo como un mecanismo alternativo importante en la etiología de una amplia gama de condiciones congénitas y de desarrollo, incluyendo defectos epigenéticos causados por alteraciones genéticas localizadas (en cis) o eventos genéticos más distantes (en trans) en los que también participan efectos ambientales. Las aberraciones epigenéticas (anomalías en la metilación del ADN, remodelación anormal de la cromatina y modificaciones postraduccionales de las histonas, desregulación del ncRNA) contribuyen a la patogénesis de trastornos prevalentes, incluyendo enfermedades cardiovasculares y trastornos asociados como hipertensión y diabetes, así como la mayoría de las formas de cáncer (colon, mama, pulmón, próstata, melanoma). Diferentes modalidades de trastornos cerebrales (trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer y el Parkinson), trastornos autistas, psicosis, depresión; múltiples trastornos metabólicos y endocrinos; enfermedades infecciosas; trastornos inmunológicos; y probablemente la gran mayoría de los fenotipos patogénicos asociados con enfermedades humanas. Además, las mutaciones en las proteínas y enzimas que configuran la maquinaria epigenética pueden conducir a trastornos mendelianos epigenéticos.

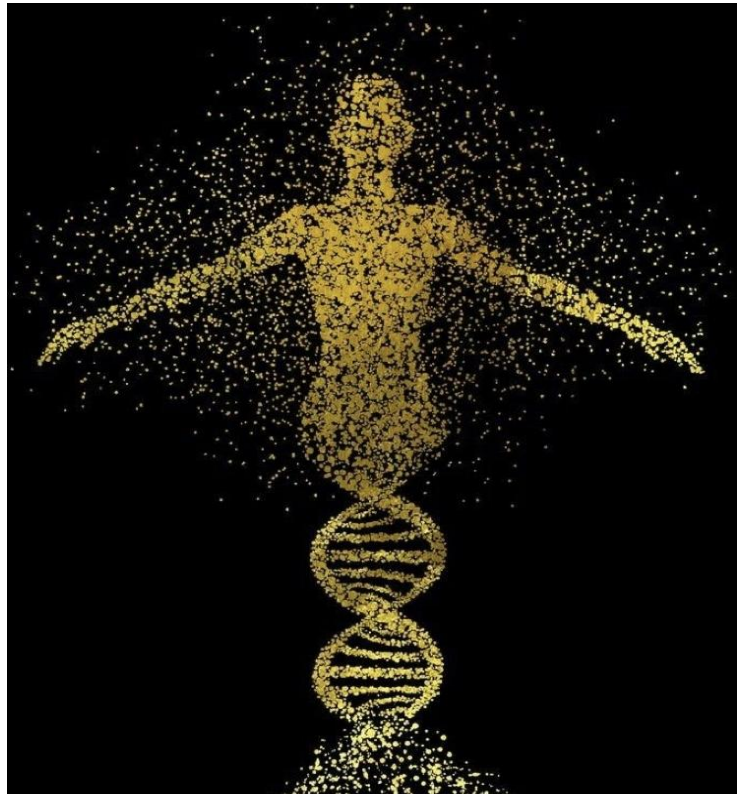
Los factores de estrés ambiental durante las etapas del desarrollo pueden aumentar el riesgo de desarrollar diversas patologías posteriormente en la vida. Esta teoría, actualmente conocida como los Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (DOHaD), postula que la acumulación de estrés ambiental se internaliza como información adquirida designada como memoria epigenética, que se refleja en la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas en la cromatina. La desmetilación de las islas CpG activa la acetilación de histonas y la transformación de heterocromatina a eucromatina, lo que mejora la activación transcripcional. La mayoría de estos cambios se inducen por la unión de factores de transcripción a elementos cis en las regiones promotora y potenciadora, y la unión asociada de la histona acetiltransferasa y el complejo de iniciación de la transcripción.

Comprender los efectos fisiológicos y patológicos que ejercen las marcas epigenéticas en la salud y la enfermedad, respectivamente, es esencial para futuras intervenciones epigenéticas en términos de prevención, tratamiento sintomático, terapia antipatógena y farmacoepigenética.

Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial que involucra inflamación crónica, metabolismo y acumulación de lípidos, estrés oxidativo, predisposición genética, trastornos inmunitarios, epigenética y múltiples factores de riesgo no genéticos (contaminación ambiental, tabaquismo, salud mental, dieta y estilo de vida). La aterosclerosis resulta de la acumulación gradual de lesiones en la pared arterial. Tras la lesión endotelial inicial, se produce disfunción endotelial, lo que resulta en la adhesión, trans migración y diferenciación de monocitos, la captación de lípidos y la formación de células espumosas (estría grasa). Las células musculares lisas vasculares (CMLV) que residen en la capa media migran posteriormente al espacio subendotelial, lo que conduce a la formación de fibroateromas y aterosclerosis. En condiciones de un núcleo necrótico extenso cubierto por finas capas fibrosas, las placas son propensas a romperse, lo que provoca diversas afecciones potencialmente mortales, como el accidente cerebrovascular isquémico y el infarto de miocardio.

La epigenética influye en la formación de placas de ateroma y las consecuencias de la enfermedad aterosclerótica. Las modificaciones epigenéticas (metilación de ADN/ARN, cambios en las histonas, remodelación de la cromatina) tienen "lectores", "escritores" y "borradores" epigenéticos específicos. Los "lectores" epigenéticos tienen dominios especializados, como el dedo homeodominio de la planta (que detecta las histonas metiladas) y el dominio bromo y extraterminal (BET) (que se une a la acetilisina), que se unen a diversas modificaciones covalentes de las histonas. Los "escritores" epigenéticos incluyen las ADN metiltransferasas (DNMT, que median la metilación del ADN), las histona acetiltransferasas (HAT, que median la acetilación de histonas), las histona metiltransferasas (HMT, y metilación de histonas) y la proteína arginina metiltransferasas (PRMT, que median la metilación de arginina). Los "borradores" epigenéticos incluyen la translocación diez-once de la metilcitosina dioxigenasa (TET), las histona desacetilasas (HDAC) y las sirtuinas. La coexistencia y las acciones coordinadas de los lectores, escritores y borradores epigenéticos afinan la expresión genética al reclutar marcas epigenéticas activas (H3K4me3, H3K36me3 y H3K79me3) o marcas epigenéticas represivas (como H3K9me3, H3K27me3 y H4K20me3) para dirigirse a los promotores genéticos.



Metilación del ADN

Varios mecanismos epigenéticos están potencialmente involucrados en la aterogénesis. Los perfiles de metilación del ADN específicos de la aterosclerosis se conocen solo parcialmente. Varios estudios reportan un aumento en la expresión de TET1, una reducción en la expresión de DNMT1 y una disminución de la metilación global del ADN en placas ateroscleróticas en comparación con arterias de control sanas, con resultados contradictorios. Existen tres DNMT diferentes (DNMT1, DNMT3a y DNMT3b) en mamíferos. DNMT1 es la DNMT de mantenimiento durante la mitosis, que metila preferentemente el ADN ya hemimetilado, manteniendo así el estado de metilación en la replicación celular. DNMT3a y DNMT3b son enzimas metilantes *de novo* que actúan añadiendo directamente grupos metilo al ADN no metilado. La metilación del ADN ocurre principalmente en sitios específicos de dinucleótidos (islas CpG). La metilación del ADN es una modificación represiva que media el silenciamiento génico al inhibir la unión de complejos de transcripción a promotores de genes diana. La metilación del ADN en las regiones CpG también puede promover la unión de proteínas de unión al ADN metiladas, como la proteína de unión a CpG 2 (MECP2), reprimiendo así la transcripción génica al reducir la accesibilidad de las secuencias promotoras a diversos factores de transcripción del ADN.

Se ha descrito un aumento de la metilación de las regiones promotoras de SMAD7 (homólogo 7 decapentapléjico contra madres) y una disminución de la expresión de SMAD7 en placas ateroscleróticas. El nivel de metilación del promotor del gen SMAD7 se asoció positivamente con el nivel de homocisteína y el riesgo de desarrollar placas carotídeas. El receptor 1 de LDL oxidada similar a lectina (LOX-1) es el principal receptor depurador responsable de la captación de LDL oxidada (oxLDL) en las células endoteliales, y su regulación positiva se asocia con disfunción endotelial. La hipometilación del ADN de LOX-1 estuvo implicada en la lesión de células endoteliales inducida por hiperhomocisteinemia (HHcy). El mecanismo está relacionado con la vía del receptor tipo Toll 4 (TLR4)/factor nuclear kappa B (NF-κB)/DNMT1. El HHcy también causa hipermetilación de la región promotora del receptor de estrógeno alfa (ERα), lo que permite la proliferación excesiva de las células musculares lisas vasculares (CMLV), contribuyendo así al desarrollo de lesiones ateroscleróticas. La

óxido nítrico (NO) sintasa endotelial (eNOS, NOS3) está regulada por la metilación del ADN. La expresión de eNOS puede regularse a nivel transcripcional, postranscripcional, traduccional y postraduccional. El factor similar a Kruppel 2 (KLF2), el factor transcripcional de eNOS, es un factor transcripcional antiinflamatorio y ateroprotector crucial en el endotelio vascular. Múltiples factores proinflamatorios, como los lipopolisacáridos (LPS), pueden inducir la respuesta inflamatoria y la regulación negativa de KLF2. Los mecanismos epigenéticos intervienen en la regulación negativa de KLF2 inducida por LPS. Tras la estimulación con LPS, la metilación dependiente de DNMT1 en 12 sitios CpG de KLF2 aumenta en HUVEC. La regulación negativa de KLF2 inducida por LPS, así como de los genes dependientes de KLF2 (E-selectina, molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM1), eNOS y trombomodulina), puede revertirse mediante la inhibición de DNMT1.

La alteración del flujo sanguíneo indujo aterosclerosis en varios modelos murinos mediante alteraciones de la metilación del ADN dependientes de DNMT1 y DNMT3a de factores de transcripción mecanosensibles (proteína homeobox A5, KLF3 y KLF4). La alteración del flujo aumenta la metilación del ADN de los promotores de tres genes marcadores de células endoteliales: CD31 (grupo de diferenciación 31), vWF (factor de von Willebrand) y CDH5 (también conocido como VE-cadherina), y reduce la metilación del ADN de distintas regiones promotoras de genes mesenquimales (CDH2, FSP1 y vimentina).

El transgén DNMT1 aumenta el área de la placa de aterosclerosis en ratones ApoE^{-/-} alimentados con una dieta aterogénica, y la inhibición farmacológica de las DNMT mediante 5-Aza y sus análogos inhibe la aterosclerosis experimental inducida por dietas aterogénicas o cirugía de ligadura parcial.

La desmetilación del ADN por TET1 y TET3 es un mecanismo que contrarresta la reactivación de genes silenciados inducidos por las DNMT. La desmetilación del ADN puede ser catalizada por miembros de la familia de las metilcitosina dioxigenasas TET, como TET1, TET2 y TET3, que convierten la 5-metilcitosina (5-mC) en 5-hidroximetilcitosina (5-hmC). Las proteínas TET también oxidan 5-hmC a 5-formilcitosina (5-fC) y 5-carboxilcitosina (5-caC). Se observó un aumento de la expresión de TET1 en consonancia con la hipometilación global del ADN en lesiones ateroscleróticas carótideas avanzadas. TET2 podría desempeñar un papel antiaterosclerótico y vasoprotector en la aterosclerosis. TET2 funciona como un regulador clave de la plasticidad de las células musculares lisas vasculares (CMLV). La sobreexpresión de TET2 impulsa un programa contráctil (miocardina, factor de respuesta sérica, actina alfa de músculo liso) en las CMLV, mientras que la depleción de TET2 activa un programa de desdiferenciación e induce el factor tipo Kruppel 4. TET2 regula negativamente la hiperplasia de la íntima en respuesta a la lesión arterial *in vivo*. TET2 regula positivamente la expresión de eNOS, mientras que regula negativamente la producción de endotelina-1 (ET-1) en las células endoteliales, lo que sugiere un posible papel de TET2 en el mantenimiento de la homeostasis endotelial. La sobreexpresión de TET2 disminuye, mientras que el ARN de horquilla corta de TET2 aumenta la aterosclerosis inducida por la dieta en ratones ApoE^{-/-}. El mecanismo está relacionado con la desmetilación del promotor del gen Beclin-1 mediada por TET2, que contribuyó a la regulación negativa del deterioro de la autofagia de las células endoteliales y la inflamación vascular inducidos por oxLDL (molécula de adhesión intracelular 1 [ICAM1], VCAM1, interleucina 1 beta [IL-1β] y proteína quimioatrayente de monocitos-1 [MCP1]). Otro mecanismo de protección mediado por TET2 contra la disfunción endotelial inducida por oxLDL se ejerce a través de la activación de la vía de señalización de la cistationina gamma-liasa (CSE)/sulfuro de hidrógeno (H₂S) (que es ateroprotectora al promover la desmetilación del promotor del gen CSE).

TET2 inhibe la activación de macrófagos inducida por LPS al atenuar la expresión de la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina 12 (IL-12), y al promover el cambio fenotípico de los macrófagos del subtipo M1 al M2. TET2 también frena la inflamación en macrófagos murinos y ratones. TET2 regula selectivamente la expresión génica inflamatoria de los macrófagos a través de mecanismos independientes de la metilación del ADN. TET2 recluta a la histona desacetilasa 2 (HDAC2) para reprimir la transcripción del gen proinflamatorio IL6 mediante la desacetilación de histonas. La deficiencia de TET2 impulsa la aterosclerosis y la insuficiencia cardíaca en ratones al aumentar la activación del inflammasoma dependiente de la proteína 3 que contiene los dominios NACHT, LRR y PYD (NLRP3)/IL-1β, así como las vías proinflamatorias.

Cheng et al. (2022) se propusieron identificar los genes de expresión diferencial metilados aberrantemente (AMDEG) relacionados con la epigenética en la arteriosclerosis. Los genes hipermetilados y regulados negativamente participaron principalmente en la contracción del músculo liso vascular. Los genes hipometilados y regulados positivamente se asociaron marcadamente con procesos inmunitario-inflamatorios. Se identificó LMOD1 como el gen diana, que se encontraba hipermetilado y regulado negativamente en la arteriosclerosis. Se detectó que los niveles de metilación de los sitios CpG en el promotor de LMOD1 estaban elevados en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con aterosclerosis.

Kim et al. (2023) perfilaron y validaron los cambios en la metilación de promotores específicos de genes asociados con la aterosclerosis mediante radiofenotipos de estenosis de vasos craneales y células inflamatorias sanguíneas, en lugar de muestreo directo de placas ateroscleróticas. Mediante la secuenciación del análisis digital de la metilación con enzimas de restricción (DREAM) en células mononucleares de sangre periférica, se detectaron 11 marcadores en las regiones promotoras de los genes ACVR1C, ADCK5, EFNA2, ENOSF1, GLS2, KNDC1, MTNR1B, PACSIN3, PAX8-AS1, TLDC1 y ZNF7. EFNA2, ENOSF1, GLS2, KNDC1, MTNR1B, PAX8-AS1 y TLDC1 mostraron una metilación del promotor >5% en la íntima no plaquetaria, los tejidos vasculares ateroscleróticos y las capas leucocíticas. La hipometilación de MTNR1B se encontró como una variable independiente de la estenosis.

Cheng et al. (2022) estudiaron los genes de expresión diferencial aberrante metilados (AMDEG) relacionados con la epigenética en la arteriosclerosis. Los genes hipermetilados y de expresión negativa estuvieron principalmente involucrados en la contracción del músculo liso vascular. Los genes hipometilados y de expresión positiva se asociaron significativamente con procesos inmunitario-inflamatorios. Se identificó LMOD1 como el gen diana, el cual se mostró hipermetilado y de expresión negativa en la arteriosclerosis. Se detectó que los niveles de metilación de los sitios CpG en el promotor de LMOD1 estaban elevados en las PBMC de pacientes con aterosclerosis.

Xu et al. (2022) estudiaron biomarcadores relacionados con la metilación del ADN y exploraron las características de la EA en el sistema inmunitario basándose en datos de metilación. Se cribaron un total de 110, 695 DMP y 918 DMR en todo el genoma. Se identificaron seis genes con diferencias significativas de metilación en las islas CpG de las regiones promotoras, incluyendo 49 DMP. En total, tres genes (GRIK2, HOXA2 y HOXA3) presentaron valores delta beta superiores a 0.2. El nivel de infiltración de monocitos aumentó significativamente en los tejidos con EA. Los niveles de expresión del marcador monocítico CD14 y del marcador de macrófagos de tipo M1 CD86 aumentaron significativamente en los tejidos con EA, mientras que la proteína marcadora de macrófagos de tipo M2 CD206 disminuyó significativamente.



Modificaciones de histonas

Las histona acetiltransferasas (HAT) y las HDAC regulan el estado de acetilación de la cromatina, mientras que las histona HMT y desmetilasas (HDM) regulan el estado de metilación de la cromatina. La intrincada interacción entre los escritores epigenéticos (HAT), los borradores epigenéticos (HDAC) y los lectores epigenéticos con bromodominios proporciona una vía de regulación génica finamente ajustada y reversible. La acetilación de histonas por las HAT (como p300/CBP) generalmente promueve la expresión génica, mientras que las HDAC ejercen efectos opuestos. Las sirtuinas son HDAC dependientes de NAD⁺ de clase III que impactan múltiples funciones celulares al orquestar diversos procesos biológicos clave mediante la desacetilación de varias histonas (es decir, H3K9, H3K18 y H3K56) y sustratos proteicos no histónicos que participan críticamente en la regulación de la senescencia celular, la inflamación y el metabolismo, como p53, el receptor X del hígado (LXR), el coactivador 1-alfa del receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (PGC-1 α), NF- κ B y la proteína O de caja forkhead (FOXO). A diferencia de la acetilación de histonas, el papel de la metilación de histonas en la transcripción o represión génica es más complejo y es sitio-específico. Por ejemplo, H3K4me3 es una marca epigenética que induce la expresión génica, mientras que H3K9me3 y H3K27me3 inducen la represión génica. Las enzimas que escriben y borran histonas también interactúan con las DNMT/TET para impulsar la transcripción o represión génica dependiente del contexto.

Se han descrito más de 50 metiltransferasas de lisina histona humanas (HMT, también denominadas lisina [K] histona metiltransferasas, KMT). Estas transferasas presentan una alta selectividad por residuos de lisina específicos (H3K4, H3K9, H3K27, H3K36, H3K79 y H4K20). La acetilación de histonas es catalizada por las HAT, que acetilan residuos de lisina conservados en las proteínas histonas. Se han identificado tres categorías de HAT: N-acetiltransferasas relacionadas con Gcn5 (GNAT), MYST y proteína de unión a CREB (CBP)/p300. La acetilación de histonas desestabiliza la estructura de la cromatina y, por lo tanto, aumenta la expresión génica. Las HDAC eliminan los grupos acetilo de los sustratos de las histonas, lo que desestabiliza la estructura de la cromatina y reprime la expresión génica. Las HDAC se clasifican en cuatro clases: Tipo I (HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8), Tipo II (IIa: HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC9; IIb: HDAC6, HDAC10), Tipo III (Sirtuina 1-Sirtuina 7, dependiente de NAD⁺) y Tipo IV (HDAC11). Las dianas de las HDAC incluyen proteínas histónicas centrales y algunas proteínas no histónicas. Se observó una disminución de la expresión de H3K9me3 y H3K27me3 en células musculares lisas vasculares (CMLV) derivadas de placa y células inflamatorias, así como en placas ateroscleróticas completas. La expresión de H3K4me3 y su correspondiente metiltransferasa MLL2/4 se asoció significativamente con la gravedad de la aterosclerosis.

El Potenciador de zeste 2 (EZH2) es la subunidad catalítica de PRC2 (complejo represor polycomb 2). PRC2 es un complejo conservado evolutivamente con actividades supresoras de genes. Otros componentes de PRC2 incluyen Suz12, desarrollo del ectodermo embrionario (EED) y RbAp48. PRC2 tiene actividad de histona metiltransferasa y trimetila principalmente la histona H3 lisina 27 (H3K27me3) en promotores de genes diana, lo que conduce al silenciamiento transcripcional. PRC2 es crucial para el desarrollo embrionario, la diferenciación celular y múltiples enfermedades humanas. Un nivel elevado de LDL es un factor de riesgo importante para la aterosclerosis. Un mecanismo proaterogénico de LDL es promover la disfunción endotelial. LDL y su forma oxidada (oxLDL) disminuyen la expresión y la actividad de KLF2 endotelial mediante mecanismos epigenéticos. La LDL induce la expresión/actividad de DNMT1 y promueve la unión de MeCP2 y EZH2, mientras que disminuye la unión de MEF-2 (factor potenciador de miocitos-2) a los promotores génicos de KLF2 en las células endoteliales. La inhibición farmacológica de DNMT1 o su inhibición o supresión de DNMT1 o EZH2 previene la regulación negativa de KLF2 por la LDL. La LDL reduce la expresión de KLF2 al potenciar la metilación del ADN y las histonas. La sobreexpresión de EZH2 exagera el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en ratones ApoE^{-/-} alimentados con una dieta occidental, lo que sugiere que la regulación positiva de EZH2 impulsa el desarrollo de la aterosclerosis *in vivo*. EZH2 promueve la formación de células espumosas inducida por oxLDL en macrófagos de ratones y humanos al reducir la expresión del ARNm y la proteína ABCA1 mediante la metilación del ADN mediada por DNMT1. La inhibición farmacológica de DNMT1 o la aplicación de ARNi de DNMT1 revirtieron la regulación negativa de ABCA1 inducida por EZH2 y la formación de células espumosas. Esto sugiere que EZH2 y DNMT1 actúan conjuntamente para reprimir el flujo de colesterol dependiente de ABCA1 y promover la formación de células espumosas.

La hiperhomocisteinemia (HHcy) es un factor de riesgo de aterosclerosis. Tras una dieta alta en metionina, los niveles de EZH2 y la correspondiente H3K27me3 aumentaron en ratones ApoE^{-/-}. La sobreexpresión de EZH2 aumenta, mientras que su ARNi disminuye, el nivel global de H3K27me3 y la acumulación de lípidos (colesterol total y triglicéridos) en las células espumosas. Esto sugiere que EZH2 está asociado con la aterosclerosis mediada por HHcy. La ablación genética (deficiencia de EZH2) o la inhibición farmacológica (por GSK126, un inhibidor potente y específico de la actividad de la metiltransferasa de EZH2) de EZH2 reducen la expresión de múltiples genes proinflamatorios (IL-6, TNF α y MCP1) en macrófagos derivados de la médula ósea. En consonancia con esta evidencia, la depleción de EZH2 también disminuye la expresión de TNF α al reducir la expresión nuclear de la subunidad p65 de NF- κ B. SET7/9 (SETD7) es un HMT que monometila específicamente H3K4 (H3K4me1) y regula positivamente la expresión de genes inflamatorios en células endoteliales y células THP1, actuando como un nuevo coactivador de NF- κ B. La depleción de SET7/9 por ARNi bloquea la expresión de genes inflamatorios inducida por TNF α al inhibir el reclutamiento de H3K4me3 y p65 de NF- κ B a los promotores de MCP1 y TNF α . En monocitos tratados con TNF α , la depleción de SET7/9 reduce el 25% de los genes diana dependientes de NF- κ B, incluyendo la proteína 3 que contiene el dominio JmjC de la desmetilasa H3K27me3 (JMJD3). El resultado final es una menor adhesión de monocitos a las células endoteliales, así como a las células musculares lisas vasculares (CMLV). La inhibición de SET7/9 también reduce la sobreexpresión génica inflamatoria en monocitos estimulados con S100B, un ligando establecido del receptor de productos finales de glucosilación avanzada (AGE). La depleción genética o la inhibición farmacológica de SETD7/9 reduce la expresión y la producción de IL-6 e IL-8 inducidas por estrés oxidativo al reclutar la unión de H3K4me1 a NF- κ B p65.

G9a (Ehmt2) es un HMT responsable de la monometilación y dimetilación de H3K9 (H3K9me1 y H3K9me2). La depleción o inhibición farmacológica de G9a (por BIX-01294) inhibe la proliferación y causa la detención del ciclo celular en células endoteliales microvasculares humanas. La inhibición de G9a podría suprimir la angiogénesis y la neovascularización tumoral. SUV39H1 es responsable de la trimetilación de H3K9 (H3K9me3), una marca epigenética represiva que conduce al silenciamiento transcripcional. SUV39H1 muestra actividad vasoprotectora. La depleción de SUV39H1 por shRNA aumentó la expresión de genes inflamatorios en células musculares lisas vasculares humanas normales, y la sobreexpresión de SUV39H1 inhibió la regulación positiva inducida por TNF α de IL6 y MCP1 en células musculares lisas vasculares.

La desregulación de las histonas desmetilasas puede afectar la aterosclerosis. UTX (Kdm6a) es una desmetilasa H3K27me3 que regula la inflamación en macrófagos. La expresión del gen UTX disminuyó en macrófagos tras el tratamiento con LPS (un ligando de TLR4), ácido poliinosínico:policitídílico (Poli (I:C), un ligando de TLR3) o CpG (un ligando de TLR9). La depleción de UTX inhibe la producción de IL6 inducida por LPS al aumentar el enriquecimiento de la marca epigenética H3K27me3 en el promotor de IL6.

JMJD3 (Kdm6b) es una desmetilasa H3K27me3 específica que aumenta tras la estimulación con LPS a través de una vía dependiente de NF- κ B. Aproximadamente el 70% de los genes sensibles a LPS están regulados por JMJD3. La deficiencia genética o la inhibición farmacológica de la actividad de JMJD3 por GSK-J1 inhibe la expresión de TNF α inducida por LPS. JMJD3 también es altamente inducible por amiloide sérico A (SAA) en macrófagos y regula la expresión génica inflamatoria inducida por SAA. La depleción de JMJD3 reduce la formación de células espumosas inducida por oxLDL en macrófagos tratados con SAA. La metilación de H3K4me3 dependiente de SET7/9 y la desmetilación de H3K27me3 dependiente de JMJD3 podrían actuar conjuntamente para impulsar la expresión génica proinflamatoria. JMJD3 podría desempeñar un papel en la regulación del transcriptoma profibrótico en las células espumosas.

La enzima de acetilación de histonas p300 representa un importante coactivador transcripcional y modificador de la cromatina que regula la transcripción génica. La p300 es proaterogénica al interactuar con la expresión de múltiples genes proinflamatorios dependientes de NF- κ B en células vasculares y regularla. Se observan mayores niveles de H3K9 y H3K27 acetilados en células musculares lisas vasculares (CMLV), macrófagos y células endoteliales de placas ateroscleróticas avanzadas humanas. El nivel de H3K9 acetilado en CMLV y macrófagos se correlaciona con la gravedad de la placa. El ácido

12(S)-hidroxieicosatetraenoico (12(S)-HETE) es un metabolito lipídico oxidado derivado de la 12/15-lipoxigenasa que promueve múltiples eventos disfuncionales en las CMLV. El 12(S)-HETE promueve el reclutamiento de H3K9/14Ac a los promotores de los genes IL6 y MCP1, lo cual se ve atenuado por la deficiencia de PP2 (un inhibidor de Src) y de 12/15-lipoxigenasa. La activación de la proteína quinasa activada por AMP 5' (AMPK) por AICAR o un mutante constitutivamente activo de AMPK (AMPK-CA) inhibe la actividad de la acetiltransferasa p300 al promover la fosforilación de Ser89, lo que disminuye la acetilación de NF- κ B mediada por p300 inducida por TNF α . El resultado es una reducción de la unión de NF- κ B a los promotores de la molécula proadhesiva VCAM1 y una atenuación de la adhesión de monocitos a las células endoteliales. La delección de KLF15 aumentó las respuestas inflamatorias y la aterosclerosis inducida por la dieta al alterar el nivel de NF- κ B acetilado mediante la interacción con p300. Los cristales de colesterol y 15(S)-HETE inducen la fosforilación de tirosina p300 a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). El p300 fosforilado promueve la acetilación de STAT1 y su interacción con PPAR γ , induciendo así la captación de oxLDL dependiente de CD36 y la formación de células espumosas (Kotla y). HDAC3, miembro de la clase I de HDAC, está implicado en la diferenciación de las células progenitoras endoteliales. La expresión de HDAC3 aumenta en regiones arteriales con flujo sanguíneo alterado, lo que induce la fosforilación de HDAC3 en residuos de serina/treonina. HDAC3 interactúa y activa la fosforilación y actividad de Akt, regulando así la supervivencia de las células endoteliales. En isoinjertos aórticos de ratones ApoE^{-/-} deplecionados con HDAC3 (mediante shRNA), se observó un aumento en el área de la placa aterosclerótica y la tasa de mortalidad en los injertos infectados con shHDAC3. HDAC3 es una molécula de supervivencia de las células endoteliales en el desarrollo de la aterosclerosis en respuesta a fuerzas hemodinámicas alteradas. La aspirina induce la acetilación de eNOS, lo que lleva a la producción de NO y a la vasorrelajación. La inhibición de HDAC3 en macrófagos produce un fenotipo ateroprotector al aumentar la acetilación de histonas y la expresión génica concomitante de los transportadores de eflujo ABCA1 y ABCG1, además de aumentar las capacidades antiinflamatorias y antiapoptóticas. La inhibición de HDAC5, un miembro de las HDAC de clase IIa, puede conferir efectos protectores contra la hiperplasia neointimal y la aterosclerosis. Variantes genéticas de HDAC9 se asocian con el grosor de la íntima-media carotídea, la enfermedad arterial periférica, la enfermedad coronaria (CAD) y el accidente cerebrovascular isquémico de grandes vasos. HDAC9 se expresa principalmente en células musculares lisas vasculares (VSMC) y células endoteliales de arterias cerebrales y sistémicas. Se observó un aumento en la expresión del gen HDAC9 en las placas carotídeas de pacientes con aterosclerosis. El papel proaterogénico de HDAC9 se confirmó en ratones ApoE^{-/-}. La expresión de HDAC9 aumenta en células endoteliales expuestas a una dosis de oxLDL que induce apoptosis. La depleción de HDAC9 revierte la apoptosis de las células endoteliales inducida por oxLDL y las respuestas inflamatorias (al reducir la expresión de TNF α y MCP1).

La expresión de HDAC1 (HDAC tipo I) aumenta y la acetilación de H3K9 (H3K9ac) disminuye en la aorta de ratones ApoE^{-/-} desafiados con una dieta alta en metionina para inducir hiperhomocisteinemia. La sobreexpresión de HDAC1 disminuyó el nivel global de H3K9ac y promovió la acumulación de lípidos en las células espumosas. La sobreexpresión de HDAC2 (HDAC tipo I) (pero no HDAC 1, 3 u 8) en células endoteliales aórticas humanas suprime la expresión de arginasa 2 (Arg2) y el agotamiento de HDAC2 por ARNi aumenta la expresión de Arg2. HDAC2 regula Arg2 mediante la unión directa al promotor del gen Arg2. La sobreexpresión de HDAC2 bloqueó funcionalmente la oxLDL, que indujo un deterioro de la vasorrelajación dependiente del endotelio. En células endoteliales aórticas humanas, la oxLDL aumenta el nivel global de NEDDilación de proteínas y reduce la expresión de HDAC2. HDAC2 es un sustrato para la conjugación de NEDD8. El tratamiento con MLN4924 (un inhibidor de la NEDDilación de proteínas) previno la regulación negativa de HDAC2 inducida por oxLDL y la regulación positiva de Arg2. La expresión/actividad de HDAC6 (HDAC de clase IIb) aumentó selectivamente en células endoteliales aórticas humanas tratadas con oxLDL, y la inhibición selectiva de HDAC6 por tubacina y el ARNi de HDAC6 aumentó la producción de H₂S dependiente de CSE y previno la lesión oxidativa inducida por oxLDL en células endoteliales.

Las sirtuinas (SIRT) son histonas desacetilasas de clase III dependientes de NAD⁺ que catalizan reacciones de desacetilación/desacilación en sustratos de histonas y proteínas. Este tipo de desacetilación genera el sustrato desacetilado, O-acetil-ADP-ribosa, y nicotinamida. Los SIRT se

activan durante la restricción calórica y están implicados en numerosos procesos fisiopatológicos, como el envejecimiento y el metabolismo celular. Se han identificado siete miembros de SIRT: de SIRT1 a SIRT7. SIRT1, SIRT2, SIRT3 y SIRT6 proporcionan efectos protectores contra la aterosclerosis.

SIRT1 posee amplias acciones protectoras cardiovasculares y efectos reguladores del metabolismo. Los sustratos bien establecidos de SIRT1 incluyen histonas (como H3K9 acetilada, H3K18 y H3K56) y proteínas no histonas (como NF- κ B, factores de transcripción forkhead (FOXOs), p53, coactivador-1 α del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 α), LXR α , proteína que contiene el dominio de homología 2 de Src de 66 kDa (p66shc), eNOS y varias proteínas de reparación de daños en el ADN (Ku70 y DNA-PK)). En la vasculatura, SIRT1 regula negativamente la inflamación vascular, la disfunción endotelial, la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares (CMLV), la generación de ROS, la formación de células espumosas, la alteración de la autofagia, la respuesta al daño del ADN y la senescencia, previniendo así el envejecimiento vascular, la hiperplasia de la íntima y la aterosclerosis.

La expresión de la proteína SIRT1 disminuye en modelos murinos de aterosclerosis y en pacientes humanos. La deficiencia de SIRT1 en ratones con un trasfondo de ApoE^{-/-} aumenta el desarrollo de aterosclerosis. La inactivación de SIRT1 en macrófagos aumentó la incidencia y la gravedad de la formación de aneurismas aórticos abdominales (inducida por Ang-II) al aumentar la inflamación de los macrófagos y modular la polarización de los macrófagos M1/M2. La inhibición farmacológica de SIRT1 por EX-527 promueve la aterosclerosis en ratones ApoE^{-/-} mediante la alteración de la autofagia, y la activación farmacológica de SIRT1 por resveratrol, SRT1720 y SRT3025 inhibe la aterosclerosis experimental.

Las variantes genéticas de SIRT2 se asocian con el infarto agudo de miocardio. SIRT2 atenúa y estabiliza las placas ateroscleróticas. La sobreexpresión de SIRT2 disminuyó los marcadores de infiltración de macrófagos y apoptosis. La infección por lentivirus SIRT2 reduce la expresión del marcador de macrófagos M1-iNOS y aumenta el marcador de macrófagos M2 Arg1, lo que indica un papel ateroprotector de SIRT2. SIRT3 se localiza en las mitocondrias y regula múltiples aspectos de las funciones mitocondriales, como la biogénesis mitocondrial, la autofagia y la homeostasis tisular, especialmente en condiciones de estrés. Los ratones con deficiencia de SIRT3 son normales al nacer, pero presentan hiperacetilación de múltiples proteínas mitocondriales, como la superóxido dismutasa dependiente de manganeso (Mn-SOD, SOD2). Los ratones SIRT3^{-/-} presentan trastornos del metabolismo lipídico y una acumulación hepática aberrante de triglicéridos y acilcarnitinas en ayunas. SIRT3 protege contra el estrés oxidativo excesivo al desacetilar y activar directamente la Mn-SOD. La deficiencia de SIRT3 acelera la formación de trombos al aumentar la actividad del factor tisular y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos en un modelo combinado de trombosis carotídea mediante estimulación con láser y LPS. Se observó una reducción de la expresión de SIRT3 en leucocitos CD14⁺ de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST. El aumento de la expresión/actividad de SIRT3 podría brindar protección contra complicaciones trombóticas en pacientes con infarto de miocardio.

SIRT6 comparte localización celular y funciones biológicas con SIRT1, en cuanto a la regulación de la senescencia de las células endoteliales, la adhesión leucocitaria, la formación de células espumosas derivadas de macrófagos, la polarización de macrófagos, el metabolismo lipídico y la respuesta inflamatoria. Se observa una expresión reducida de SIRT6 en ratones hipercolesterolémicos ApoE^{-/-}, así como en placas ateroscleróticas carotídeas de pacientes con aterosclerosis. SIRT6 altera la expresión génica mediante la desacetilación de las marcas epigenéticas de H3K9, H3K18 y H3K56 en histonas y varios sustratos proteicos no histónicos. La deficiencia hepática de SIRT6 aumenta el colesterol LDL en ratones mediante la regulación de genes importantes implicados en el metabolismo lipídico, como PCSK9 y la proteína de unión al elemento regulador de esteroides 2 (SREBP2), mediante la desacetilación de H3K9 y H3K56 en los promotores de PCSK9.

El papel ateroprotector directo de SIRT6 en el desarrollo de la placa aterosclerótica se ha documentado en varios modelos animales de aterosclerosis.

Regulación del ARNnc

Los ARN no codificantes se clasifican en: (i) ARN no codificantes pequeños (<200 pb), incluyendo microARN (miARN) y ARN que interactúan con PIWI (piARN); (ii) ARN largos no codificantes (lncRNA, >200 pb), incluyendo ARN largos no codificantes intergénicos (lincRNA), ARN circulares (circRNA), transcritos antisentido naturales (NAT) y ARN potenciadores (eRNA). Los ncRNA representan otro mecanismo epigenético importante en el desarrollo de la aterosclerosis y los trastornos vasculares.

Los miRNA son pequeños ncRNA altamente conservados de 20 a 40 nucleótidos que surgieron como reguladores postranscripcionales clave de la expresión génica. Actúan uniéndose a la región 3' no traducida del ARNm diana, degradando así los transcritos de ARNm, bloqueando la traducción de proteínas o induciendo la degradación génica. La contribución de los miRNA a la aterosclerosis ha sido ampliamente investigada en la última década y puede resumirse de la siguiente manera: (i) Los efectos sobre la función y disfunción endotelial (incluyendo mecanodetección, tono vascular, inflamación, senescencia, apoptosis, piroptosis, daño del ADN, lesión y adaptación celular, etc.) están influenciados por los siguientes miRNA: miR-10a, miR-21, miR-22, miR-27a/b, miR-30-5p, miR-34a, miR-92a, miR-101, miR-103, miR-126, miR-135a, miR-142-3p, miR-143/miR-145, miR-146a, miR-155, miR-181b, miR-217, miR-211/222, miR-223, miR-365, miR-383-3p, miR-483, miR-633, miR-712. (ii) miRNA que influyen en el cambio fenotípico, la proliferación y la migración, la apoptosis y la inflamación de las VSMC: miR-21, miR-26a, miR-29b, miR-125b, miR-181a; miR-221/222, miR-143/145. (iii) miARN con efectos potenciales sobre la diferenciación de monocitos, inflamación de macrófagos, formación de células espumosas y polarización de macrófagos M1/M2: miR-19a, miR-21, miR-26, miR-27a, miR-33, miR-98a, miR-106, miR-124, miR-125a, miR-128-1, miR-130b, miR-135a, miR-144, miR-146a, miR-147b, miR-148a, miR-155, miR-183, miR-212, miR-214 y miR-223, miR-301b, miR-302a, miR-let7a, miR-758. (iv) Los posibles biomarcadores de miARN de ECV incluyen los siguientes: miR-10b, miR-17, miR-19a, miR-29a, miR-30e-5p, miR-92a, miR-96, miR-122, miR-125a, miR-126, miR-145, miR-150, miR-155, miR-181b, miR-185, miR-211, miR-222, miR-342, miR-378, miR-484. (v) miARN con influencia en la homeostasis del colesterol y el metabolismo de los lípidos: miR-26, miR-27, miR-33, miR-92a, miR-106, miR-122, miR-128-1, miR-144, miR-145, miR-148a, miR-185, miR-223, miR-758. (vi) miRNA con efectos sobre la estabilidad/vulnerabilidad de la placa aterosclerótica: miR-19b, miR-21, miR-24, miR-29, miR-33, miR-133b, miR-143, miR-145, miR-155-5p, miR-210, miR-221/miR-222, miR-322, miR-451a, miR-483-5p, miR-494, miR-638, miR-4530.

El aumento de los niveles séricos de homocisteína (Hcy) se asocia con la aterosclerosis y representa un riesgo de ECV. Los miRNA están implicados en la enfermedad aterosclerótica relacionada con la hiperHcy (HHcy). Se ha demostrado que la regulación negativa de miR-92 o miR195-3p aumenta la acumulación de colesterol en las células espumosas, la inflamación de los macrófagos y la formación de placa aterosclerótica. Existe una interacción funcional entre miR-148a/152 y DNMT1 en la aterosclerosis acelerada por Hcy. Se han propuesto miR-143 y miR-217 como posibles biomarcadores en pacientes con HHcy.

Los ARN largos no codificantes (ARNlnc) representan una familia de transcritos no codificantes de proteínas de más de 200 nucleótidos que ocupan una gran parte del genoma humano. Los ARNlnc se han considerado durante mucho tiempo como la "materia oscura" del genoma humano, con funciones biológicas desconocidas. Los ARNlnc desempeñan un papel fundamental en la regulación de múltiples procesos fisiopatológicos en las enfermedades cardiovasculares.

Los ARNlnc pueden regular la expresión génica (ya sea activando o suprimiendo) mediante mecanismos transcripcionales, postranscripcionales y epigenéticos. En comparación con los miARN, los ARNlnc desempeñan funciones más diversas, actuando como reguladores de la cromatina, esponjas, señuelos, guías, andamiajes moleculares y potenciadores. Los lncRNA también median la transducción de señales, como la fosforilación y el tráfico de proteínas. Son importantes reguladores de la homeostasis vascular y funcionan en la salud y la enfermedad cardiovascular. Muchos lncRNA se asocian con complejos de remodelación de la cromatina para guiarlos a ubicaciones específicas dentro del genoma. Algunos lncRNA (STEEL, MALAT1, MEG3, MANTIS) regulan la función y la disfunción endotelial (como la proliferación, la migración, la apoptosis, la angiogénesis y EndoMT). Los lncRNA (H19, ANRIL, SMILR, SENC, MYOSLID) también modulan los fenotipos de las células musculares lisas vasculares (VSMC). Los lncRNA también participan en la regulación de las funciones de los monocitos/macrófagos, como la inflamación (lincRNA-Cox2, linc00305, THRIL), la formación

de células espumosas (LeXis, MeXis, NEAT1), la polarización M1/M2 (GAS5) y el metabolismo lipídico (H19). Varios lncRNA pueden servir como biomarcadores de trastornos cardiovasculares (lncRNA-GAS5, ENST00000444488.1, Upperhand, H19, LIPCAR, lncPPAR δ , CoroMarker).

Los ARN circulares (circRNA) constituyen una amplia categoría de ncRNA que se expresan de forma ubicua en células eucariotas. Los circRNA intervienen en el desarrollo de la aterosclerosis y se ha descrito una red circRNA-miRNA-ARNm en un modelo de aterosclerosis en conejos. Los niveles de expresión de cinco lncRNA (ANRIL (ARN no codificante antisentido en el *locus* INK4), MIAT (transcrito asociado al infarto de miocardio), MALAT1 (transcrito 1 de adenocarcinoma de pulmón asociado a metástasis), KCNQ1OT1 (transcrito 1 superpuesto a KCNQ1) y aHIF) revelaron que la expresión de ANRIL y MIAT era mayor, mientras que la de MALAT1 era menor en las placas de arteria coronaria aterosclerótica, lo que indica que algunos lncRNA están fuertemente asociados con la aterosclerosis humana.

ANRIL en el cromosoma 9p21 modula la maduración del ARN ribosomal y la aterosclerosis en humanos. ANRIL se une al homólogo 1 de pescadillo (un factor de ensamblaje esencial en el prerribosoma 60S) y afecta el procesamiento del ARN prerribosómico mediado por exonucleasas y la biogénesis de los ribosomas en las células musculares lisas vasculares (VSMC), así como en los macrófagos. ANRIL induce la activación de p53, lo que provoca apoptosis e inhibición del crecimiento. La concentración de circ0003575 aumenta en respuesta a la estimulación con oxLDL en las células endoteliales. La depleción de circ0003575 aumenta la proliferación y la capacidad de las HUVEC para formar tubos capilares.



Otros mecanismos patogénicos de la aterosclerosis

La metilación de la N6-metiladenosina (m6A) es la modificación epigenética más común en los ARNm, regulada por complejos de metiltransferasas (escritores), desmetiltransferasas (borradores) y proteínas de unión (lectores). La m6A desempeña un papel fundamental en los procesos cardíacos fisiológicos y patológicos. Participa en la regulación de la homeostasis del calcio, la función endotelial, diferentes formas de muerte celular, la autofagia, el estrés del retículo endoplasmático, la respuesta de los macrófagos y la inflamación en la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica.

Rong et al. (2023) investigaron la expresión y la función de la metiltransferasa m6A KIAA1429 en la EA y exploraron su mecanismo molecular dependiente de m6A. KIAA1429 mostró una notable sobreexpresión en células endoteliales de vena umbilical humanas (HUVEC) tratadas con lipoproteína de baja densidad oxidativa (ox-LDL). La sobreexpresión de KIAA1429 inhibió la proliferación/migración en HUVEC tratadas con ox-LDL, mientras que la inhibición de KIAA1429 explicó la proliferación y la migración. Mediante la unión a los sitios de modificación m6A, el ARNm de ROCK2 fue sobre-expresado postranscripcionalmente por KIAA1429 en respuesta a la actinomicina D. KIAA1429 reguló las HUVEC inducidas por ox-LDL a través de la vía m6A/ROCK2.

Yang et al. (2023) informaron sobre el efecto del ARN largo no codificante NEAT1 (transcripción 1 del ensamblaje paraspeckle nuclear), regulado por el ejercicio, en el desarrollo de aterosclerosis tras modificaciones de N6-metiladenosina (m6A). La expresión de NEAT1 disminuyó con el ejercicio, y esta disminución fue un factor importante en la mejora de la aterosclerosis con el ejercicio. La pérdida de función de NEAT1 mediada por el ejercicio puede retrasar la aterosclerosis. El ejercicio indujo una disminución significativa de la modificación de m6A y de METTL14, que se une a los sitios m6A de NEAT1 y promueve la expresión de NEAT1 mediante el reconocimiento posterior de YTHDC1 (YTH

domain-containing 1) para promover la piroptosis endotelial. NEAT1 induce la piroptosis endotelial mediante la unión a KLF4 (Krüppel-like factor 4) para promover la activación transcripcional de la proteína piroptótica clave NLRP3 (NOD-like receptor thermal protein domain-associated protein 3), mientras que el ejercicio puede atenuar la piroptosis endotelial mediada por NEAT1 para mejorar la aterosclerosis. El ejercicio regula la función del ARN largo no codificante mediante modificaciones epigenéticas. Se ha identificado un motivo de ADN de 29 pb (motivo de metilación diferencial) (DMM) proximal a las islas CpG (CGI) que sufren desmetilación en ateromas humanos avanzados. El DMM se superpone con la caja B de unión a la ARN polimerasa III de los elementos nucleares cortos intercalados de Alu y contiene un elemento de respuesta al receptor nuclear DR2. LXRβ (receptor X hepático β) se une al DMM de forma dependiente de DR2, y los agonistas de LXR (receptor X hepático) inducen una hipermetilación significativa de la mayor parte de Alu en las células THP-1. Tres lncRNA intergénicos que albergan un DMM están bajo control transcripcional por agonistas de LXR y se expresan diferencialmente en aortas normales y ateroscleróticas. Las CGI adyacentes a los lncRNA tienden a estar hipometiladas en ateromas sintomáticos. Los LXR son ateroprotectores, y se ha propuesto que la hipermetilación de Alu inducida por agonistas de LXR es una respuesta compensatoria más que proaterogénica.

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina contribuyen a la aterosclerosis, y la expresión del receptor de estrógeno está estrechamente relacionada con la incidencia de la aterosclerosis. La insulina promueve la expresión de las ADN metiltransferasas e inhibe la expresión de ER-α. La metilación de la región del segundo exón de ER-α aumenta en las células musculares lisas vasculares tratadas con insulina, y ER-α puede inhibir la proliferación de células musculares lisas vasculares (CMLV).

La isquemia periférica causada por la enfermedad arterial periférica se asocia con inflamación sistémica, que puede agravar comorbilidades subyacentes como la aterosclerosis y la insuficiencia cardíaca. Se observa un aumento de leucocitos en la sangre de pacientes con enfermedad arterial periférica y en ratones Apoe^{-/-} con isquemia de las extremidades traseras (IH). También se observa migración de células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) al nicho vascular desde el nicho osteoblástico, con una proliferación y diferenciación exageradas, y alteraciones en los genes responsables de la inflamación, la movilización de células mieloides y la diferenciación de HSPC tras la HI. En ratones Apoe^{-/-}, la inflamación agrava la aterosclerosis. Las HSPC de la médula ósea expresan mayores cantidades de receptores para IL (interleucina)-1 e IL-3, y los promotores de Il1r1 e Il3rb muestran marcas H3K4me3 y H3K27ac tras la HI. La inhibición genética y farmacológica de estos receptores resulta en una supresión de la proliferación de HSPC, una reducción de la producción de leucocitos y una mejora de la aterosclerosis.

La senescencia vascular, estrechamente relacionada con la regulación epigenética, es una afección patológica temprana en la aterosclerosis. La inhibición de la S-adenosilhomocisteína hidrolasa (SAHH) y el consiguiente aumento de la S-adenosilhomocisteína (SAH), un potente inhibidor de la ADN metiltransferasa, se ha asociado con un riesgo elevado de ECV. You et al (2023) investigaron si la inhibición de la SAHH acelera la senescencia vascular y el desarrollo de la aterosclerosis. Se observó una velocidad de onda de pulso elevada, una respuesta de relajación dependiente del endotelio alterada y un aumento de la tinción de β-galactosidasa asociada a la senescencia en la arteria de ratones SAHH^{+/-} a las 32 semanas de edad. Se observó una expresión elevada de p16, p21 y p53, una morfología de fisión de las mitocondrias y una expresión sobrerregulada de Drp1 en células endoteliales vasculares con inhibición de la SAHH *in vitro* e *in vivo*. La regulación negativa de Drp1 mediante ARNi o su inhibidor específico, mdivi-1, restauró la morfología mitocondrial anormal y rescató los fenotipos de senescencia vascular. La inhibición de SAHH en ratones APOE^{-/-} promovió la senescencia vascular y la progresión de la aterosclerosis, que se atenuó con el tratamiento con mdivi-1. La hipometilación de la región promotora de DRP1 y la regulación negativa de DNMT1 se demostraron con la inhibición de SAHH en HUVEC. La inhibición de SAHH aumenta epigenéticamente la expresión de Drp1 mediante la represión de la metilación del ADN en las células endoteliales, lo que conduce a la senescencia vascular y la aterosclerosis.



Aceleración de la edad epigenética relacionada con la aterosclerosis

Schmitz et al. (2023) utilizaron datos del Estudio Multiétnico de la Aterosclerosis (MESA) sobre las experiencias de amenaza y privación en la infancia (<18 años) de los participantes para examinar si la exposición a dimensiones específicas de la adversidad en la infancia se asocia con perfiles epigenéticos en edades avanzadas que indican un envejecimiento biológico acelerado. Las experiencias de privación, pero no las de amenaza, se asocian con las características epigenéticas del envejecimiento GrimAge en etapas posteriores de la vida, desarrolladas para predecir el riesgo de mortalidad. El tabaquismo media parcialmente esta asociación, lo que sugiere que los hábitos de vida podrían actuar como mecanismos intermedios entre la privación parental en la infancia y la aceleración del envejecimiento epigenético en etapas posteriores de la vida.

En individuos sanos, la presencia, extensión y progresión de la aterosclerosis subclínica se asocia con una aceleración significativa de la edad epigenética Grim, un predictor de la salud y la esperanza de vida, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Las personas con una edad epigenética de Grim acelerada se caracterizan por un aumento de la inflamación sistémica y se asocian con una puntuación de inflamación crónica leve. Las vías proinflamatorias (IL6, inflammasoma e IL10) y los genes (IL1B, OSM, TLR5 y CD14) median la asociación entre la aterosclerosis subclínica y la aceleración de la edad epigenética.

Farmacoepigénética de la aterosclerosis

Se han utilizado diferentes estrategias epigenéticas para el tratamiento de la aterosclerosis *in vitro* e *in vivo*. Algunos ejemplos son los siguientes: (i) Resveratrol, un activador natural de SIRT1 que reduce las lesiones ateroscleróticas, la trombosis, las quimiocinas inflamatorias, la inflamación vascular y la dilatación de la raíz aórtica. (ii) SRT1720, un activador de SIRT1 que disminuye las lesiones ateroscleróticas, la presión arterial, la inflamación, la activación de NF- κ B y STAT3, y la rigidez arterial. (iii) SRT2104, un activador de SIRT1 que mejora el perfil lipídico y presenta efectos hipotensores sobre la presión arterial. (iv) SRT3025, un activador de SIRT1 con efectos sobre la lesión aterosclerótica, la secreción de PCSK9 y la expresión de LDLr. (v) Icarina, un activador natural de SIRT6 que disminuye las lesiones ateroscleróticas, la formación de ROS, la infiltración de macrófagos y la adhesión y agregación plaquetaria, y aumenta la vía eNOS/NO. (vi) Fucoidan, un activador natural de SIRT6 con capacidad para reducir el tamaño de las lesiones ateroscleróticas, la esteatosis hepática y la acumulación de células espumosas. (vii) Cianidina, un activador natural de SIRT6 con efectos antiateroscleróticos y que mejora la reparación endotelial. (viii) Ácido suberanolhidroxámico (SAHA), un inhibidor de HDAC que disminuye las lesiones ateroscleróticas y la adhesión de monocitos a EC y aumenta la expresión de KLF2. (ix) 5-aza-2'-desoxicitidina, un inhibidor de DNMT que disminuye las lesiones ateroscleróticas, la neointima, la metilación de TET2, la inflamación y quimiotaxis de macrófagos, el estrés de ER de macrófagos y la adhesión de macrófagos a EC, y disminuye LXR α y PPAR γ . (x) Quercetina, un inhibidor natural de DNMT que reduce la captación y agregación de LDL, la oxidación de LDL y la disfunción endotelial, y aumenta eNOS y HO1. (xi) Galato de epigallocatequina (EGCG), un inhibidor natural de DNMT que reduce las lesiones ateroscleróticas y SREBP1 y mejora LXR α y LXR β . (xii) Curcumina, un inhibidor natural de CBP/p300, que disminuye las lesiones ateroscleróticas, TLR4, NF- κ B, IL-1 β , TNF α , VCAM1 e ICAM1. (xiii) Estatinas, inhibidores de HMGCoA reductasa, con efectos hipolipemiantes, reducción de lesiones ateroscleróticas, contenido de macrófagos, TF y MCP1, y CD36 y calpaína-1. (xiv) Vitamina C, un activador de TET2, que reduce lesiones ateroscleróticas, VEGF aórtico y VEGFR2. (xv) Ácido valproico, un inhibidor de HDAC que disminuye las lesiones ateroscleróticas, la actividad hepática de GSK β y el estrés del ER. (xvi) Fenilbutirato, un inhibidor de HDAC que reduce las lesiones ateroscleróticas y el tamaño del núcleo necrótico. (xvii) RVX-208 (Apabetalona), un inhibidor de BET con efectos en la reducción de lesiones ateroscleróticas, eventos cardiovasculares adversos, moléculas de adhesión, hsCRP y HDL-C. (xviii) (+)-JQ1, un inhibidor de BET con efectos antiateroscleróticos, que reduce el tamaño de la placa, la infiltración de macrófagos y linfocitos T, la adhesión leucocitaria y la presión arterial.

La histona desacetilasa Sirtuina-1 (SIRT1) influye en la longevidad y posee un efecto antiaterogénico al regular la acetilación de algunas proteínas funcionales. El sulfuro de hidrógeno (H_2S) desempeña un papel protector en la patogénesis de la aterosclerosis. En ratones con aterosclerosis deficiente en ApoE, el tratamiento con un donante de H_2S (NaHS o GYY4137) reduce el área de la placa aterosclerótica, la infiltración de macrófagos, la inflamación aórtica y el nivel plasmático de lípidos. El tratamiento con H_2S aumenta la expresión del ARNm de SIRT1 en la aorta y el hígado. La sobreexpresión de la cistationina gamma liasa (CSE) modifica la expresión intracelular de SIRT1. El tratamiento con CSE/ H_2S aumenta la desacetilación de SIRT1 en el endotelio, los hepatocitos y los macrófagos, lo que induce la desacetilación de sus proteínas diana (P53, P65 y la proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides), reduce la inflamación endotelial y macrófaga e inhibe la captación de colesterol por parte de los macrófagos y la síntesis *de novo* de colesterol. Además, CSE/ H_2S induce la sulfhidratación de SIRT1 en sus dos dominios de dedos de zinc y reduce su ubiquitinación y degradación. Estos efectos, descritos por Du et al., indican que CSE/ H_2S sulfhidrata SIRT1, potencia su unión al ion zinc, promueve su actividad de desacetilación y aumenta su estabilidad, contribuyendo en conjunto a la reducción de la formación de placa aterosclerótica.

Los macrófagos son células inmunitarias cruciales en las enfermedades inflamatorias, y su diferenciación y función están estrechamente reguladas por modificaciones de las histonas. La metilación de H3K79 es una modificación de la histona asociada con la expresión génica activa, y DOT1L es la única histona metiltransferasa para H3K79. Willemsen et al. (2022) determinaron el papel de DOT1L en macrófagos mediante la aplicación de un inhibidor selectivo de DOT1L en macrófagos

de ratón y humanos, y utilizando ratones con deficiencia de Dot1L específico para mieloides. DOT1L regula directamente la función de los macrófagos al controlar los programas génicos de la biosíntesis de lípidos, incluyendo reguladores lipídicos centrales como las proteínas de unión al elemento regulador de esteroides SREBP1 y SREBP2. La inhibición de DOT1L también conduce a la hiperactivación de los macrófagos, que se asocia con la interrupción de las vías SREBP. *In vivo*, la deficiencia de Dot1L mieloide reduce la estabilidad de la placa aterosclerótica y aumenta la activación de los macrófagos de la placa inflamatoria. La DOT1L es un regulador crucial de la respuesta inflamatoria de los macrófagos y de las vías reguladoras de lípidos.

Las células endoteliales (CE), que recubren el interior de los vasos sanguíneos, desempeñan un papel importante en la iniciación aterogénica. La activación endotelial y la inflamación son indispensables para la etapa temprana de la aterosclerosis. La proteasa 14 específica de ubiquitina (USP14), una enzima desubiquitinante que regula la estabilidad y la actividad de las proteínas diana, se ha identificado como una posible diana terapéutica para muchas enfermedades inflamatorias. La USP14 presenta una expresión negativa tanto en muestras de pacientes con aterosclerosis como en CE estimuladas con lipoproteínas de baja densidad oxidadas (ox-LDL), en comparación con el grupo control. La sobreexpresión de USP14 en las CE inhibe la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB) estimulado por ox-LDL y la consiguiente producción de moléculas de adhesión. La USP14 inhibe la activación proinflamatoria endotelial al suprimir la degradación del regulador negativo de la señalización de NF-κB, el dominio de reclutamiento de caspasas de la familia de receptores tipo nod que contiene 5 (NLRC5). La inyección de adenovirus USP14 en ratones deficientes en apolipoproteína E (ApoE^{-/-}) alimentados con una dieta occidental redujo el tamaño de la lesión aterosclerótica, inhibió la acumulación de macrófagos en la íntima y restringió la progresión de la aterosclerosis. La USP14 podría representar una nueva diana terapéutica para la aterosclerosis.

La curcumina tiene un efecto protector sobre la aterosclerosis. La curcumina suprimió la inflamación en el modelo murino de aterosclerosis y en el modelo celular inducido por ox-LDL. La sobreexpresión del transcrito asociado al infarto de miocardio (MIAT) y la inhibición de miR-124 mitigaron el efecto antiinflamatorio de la curcumina en las células inducidas por ox-LDL. MIAT reguló el miR-124 al interactuar con EZH2. La curcumina alivió la inflamación celular inducida por ox-LDL mediante la regulación de la vía MIAT/miR-124. El eje MIAT/miR-124 medió el efecto de la curcumina sobre la aterosclerosis y la alteración de la apoptosis y la proliferación celular.

Cacabelos R. Pharmacoeugenetics, 2nd Edition; Academic Press/Elsevier, 2025.

Avances recientes en la enfermedad de Alzheimer

Ramón Cacabelos

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
15165-Bergondo, A Coruña

Durante los últimos 30 años, el aumento gradual de casos de demencia senil ha convertido a esta entidad clínica en uno de los problemas de salud prioritarios en los países desarrollados. En 2021, aproximadamente 57 millones de personas en todo el mundo vivían con demencia, y la enfermedad de Alzheimer (EA) representaba entre el 60% y el 70% de los casos. La prevalencia mundial de la demencia (aproximadamente el 0.7% de la población) ascendía a unos 51.6 millones en 2019, y los nuevos casos de demencia a nivel mundial ascienden a unos 10 millones al año. La incidencia de Alzheimer y demencias relacionadas ha aumentado considerablemente, pasando de 2.92 millones de casos nuevos en 1990 a 7.24 millones en 2019 (+148%). La enfermedad de Alzheimer comprende entre 5 y 8 casos nuevos por cada 1000 personas-año en adultos mayores, con tasas de duplicación cada 5-6 años después de los 65 años. En 2025, se estima que 7.2 millones de estadounidenses (1 de cada 9) mayores de 65 años viven con EA. Los casos de inicio más temprano (<65) afectan aproximadamente a 200 000 estadounidenses. Cerca de 200 000 personas mueren anualmente con EA en los EE. UU. La enfermedad es la quinta causa principal de muerte en los mayores de 65 años y contribuye significativamente al exceso de mortalidad. En la UE, la prevalencia de la demencia varía entre el 5 y el 8.7% en los ancianos. Solo China representa aproximadamente 16 millones de casos de demencia, casi el 30% del total. La incidencia nacional de demencia está aumentando un 2.9% anual; y en 2035, China espera 400 millones de personas mayores de 60 años. Japón tiene una de las tasas de prevalencia más altas: ~3079 casos por cada 100 000 habitantes (alrededor del 3%). Esta cifra supera con creces los promedios mundiales (667 por cada 100 000 habitantes), y se proyecta que las muertes relacionadas con la demencia en Japón serán las más altas del mundo para 2040. Asia es actualmente la región líder en nuevos casos de demencia (casi el 50% de los nuevos casos anuales)[1-4].

En los últimos cinco años, se ha observado una ralentización en el desarrollo de proyectos de investigación sobre el Alzheimer, en particular debido al impacto de la pandemia de COVID-19. Sin embargo, tras la pandemia, el número de estudios se ha recuperado, con 14.209 publicaciones en 2020, 15 837 en 2021, 16 305 en 2022, 17 080 en 2023 y 18 394 en 2024. Para 2025, se espera que las publicaciones científicas sobre el Alzheimer superen las 20 000. Los avances más significativos en la investigación del Alzheimer en los últimos cinco años se han centrado en comprender la patogénesis y los mecanismos moleculares responsables de la enfermedad, el diagnóstico precoz, el desarrollo de biomarcadores ante mortem y nuevas opciones de tratamiento.

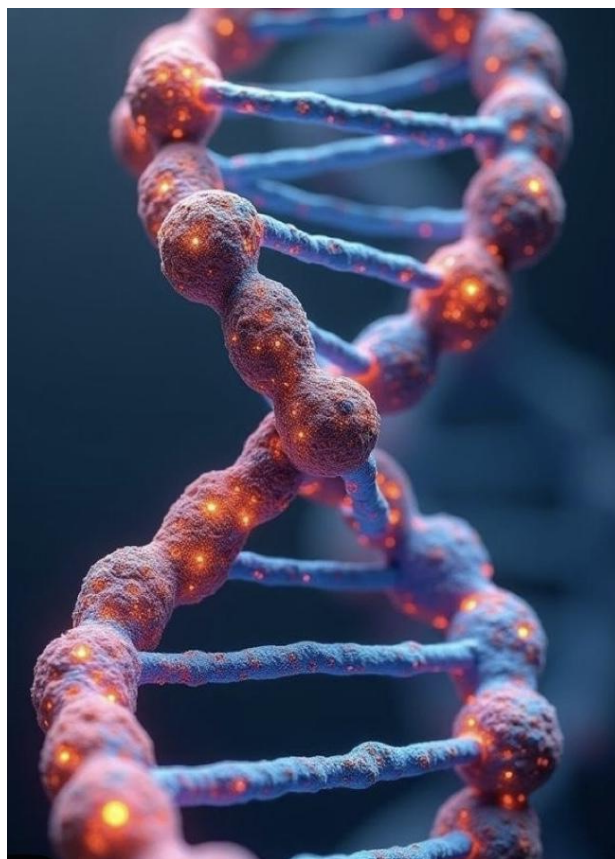
Las hipótesis centrales sobre la proteinopatía asociadas con los depósitos extracelulares de amiloide- β ($A\beta$) en placas seniles y la formación intracelular de ovillos neurofibrilares (NFT) hiperfosforilados relacionados con Tau siguen siendo factores fundamentales en la patogénesis de la EA. La hipótesis de la cascada amiloide sigue siendo la teoría patogénica prevalente: el procesamiento inadecuado de la proteína precursora amiloide produce monómeros de $A\beta$ que se oligomerizan, alteran la homeostasis del calcio mediante la formación de canales iónicos en las membranas neuronales e impulsan la patología tau, el estrés oxidativo y la neuroinflamación. Recientes descubrimientos estructurales y bioquímicos sobre los oligómeros solubles de $A\beta$ han mejorado nuestra comprensión de su papel en el desarrollo de la disfunción sináptica y la fosforilación de tau [5]. La evidencia continúa respaldando la hipótesis de la proteína tau, que vincula la hiperfosforilación y agregación anormal de tau en NFT con la desestabilización de los microtúbulos neuronales y la muerte celular. Los avances en imagenología permiten la visualización *in vivo* de tau y $A\beta$ mediante PET, lo que facilita el diagnóstico precoz y la monitorización de la respuesta a fármacos anti- $A\beta$ y anti-tau [6].

La neuroinflamación y la disregulación inmunitaria están presentes en cerebros con EA. La activación del inflammasoma NLRP3 por $A\beta$ y tau hiperfosforilada provoca inflamación crónica impulsada por la microglía, daño lisosomal y una depuración deficiente de $A\beta$. El fallo de la fagocitosis mediada por el

inflammasoma contribuye a un círculo vicioso de neurotoxicidad. Estos hallazgos han catalizado el desarrollo de inhibidores de NLRP3 y otros inmunomoduladores dirigidos a la microglía, que se encuentran en revisión preclínica [7-10].

La disregulación del metabolismo lipídico, las alteraciones en la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) y los cambios en el flujo iónico también contribuyen a la patogénesis de la EA. Una nueva hipótesis sostiene que la disfunción de la BHE permite la infiltración de lípidos (LDL, ácidos grasos libres), lo que desencadena daño neuronal y patologías A β /tau. Esto amplía las hipótesis tradicionales sobre el colesterol [11-13]. Se ha demostrado que los ácidos biliares derivados del microbioma, en particular el ácido desoxicólico, se unen a los componentes de la gamma-secretasa (nicastrina), aumentando la producción de A β . Esto sugiere una modulación del eje intestino-cerebro en la amiloidosis [14-15].

Según la hipótesis de los canales iónicos, se ha descubierto que los oligómeros solubles de A β forman poros catiónicos en las membranas neuronales, lo que provoca la entrada de calcio, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y apoptosis [16].



Se ha documentado un elevado estrés oxidativo y la acumulación de roturas de doble cadena (DSB) en el ADN en cerebros con EA en fase temprana, especialmente cerca de las placas de A β , lo que coincide con una reducción de los niveles de DNA-PK y de la capacidad de reparación. La acumulación de DSB evaluadas por γ H2AX y COMET en el hipocampo/corteza adyacente a las placas de A β y la disminución de la expresión de DNA-PKcs vinculan el estrés oxidativo con los déficits de reparación [17]. La acumulación de ROS y DSB inducida por A β a través del estrés oxidativo destaca cómo la reducción de la reparación de DNA-PK empeora la salud neuronal y contribuye a la degeneración [18]. La exposición a A β eleva las ROS, suprime la actividad de DNA-PK y altera la reparación de NHEJ, desencadenando apoptosis neuronal [19]. Datos hipocámpales post mortem muestran que la regulación negativa de DNA-PKcs se correlaciona con focos de γ H2AX y deterioro cognitivo en casos de DCL/EA. El estrés oxidativo impulsado por A β desencadena un aumento de ROS, que produce DSB de DNA (γ H2AX positivo) en neuronas y glía. DNA-PKcs, una enzima clave en la unión de extremos no homólogos (NHEJ), se regula negativamente de forma significativa en la EA temprana, comprometiendo la reparación del ADN. La inestabilidad genómica resultante contribuye a la disfunción neuronal, la pérdida sináptica y la muerte celular, lo que amplifica la progresión de la EA [20].

Los avances en la genómica de la EA (>1500 genes asociados con la neurodegeneración relacionada con la EA) implican varias cuestiones, como (i) puntuaciones de riesgo poligénico y GWAS de ascendencia cruzada: una puntuación de riesgo poligénico derivada de Europa (PGS_AD) se probó en 17 países y múltiples ascendencias, prediciendo de forma independiente el riesgo de EA y la edad de inicio, incluso después de ajustar para APOE, aunque el rendimiento disminuyó en las poblaciones africanas y del este asiático, lo que destaca tanto la transferibilidad como las limitaciones entre ascendencias [21]. Un modelo de aprendizaje profundo que utiliza datos de secuenciación del genoma completo (WGS) logró un rendimiento predictivo mejorado, lo que demuestra la integración de las anotaciones genómicas locales y globales para la clasificación del riesgo de EA [22]. (ii) Estudios de secuenciación de genoma completo y de múltiples ascendencias: recopilando >400 000 variantes estructurales (VS), un estudio vinculó numerosas VS con el riesgo de EA, lo que subraya la importancia de las VS en la heredabilidad inexplicable [23]. La WGS de ascendencia múltiple (n $\approx$ 49 000) identificó 16 nuevos *loci* asociados con la EA vinculados con la conectividad neuronal, el metabolismo lipídico y la señalización inmunitaria (43% de participantes no europeos), lo que enfatiza

la diversidad genética en la evaluación de riesgos [24]. (iii) Ascendencia diversa y genética específica de la población: en una cohorte coreana, se descubrieron un nuevo *locus* (APCDD1), variantes cis-reguladoras raras en neuronas excitatorias, expansiones de STR y CNV, lo que destaca las contribuciones específicas de la población al riesgo de EA [25]. (iv) Riesgo poligénico e integración de la genómica funcional: las puntuaciones de riesgo genético específicas de la vía y compuestas ofrecen un poder predictivo mejorado y nuevos conocimientos sobre la patogénesis de la EA, incluidas las vías inmunitarias y lipídicas [26]. Un estudio conecta el riesgo poligénico de la EA con la expresión génica de las células T, lo que descubre redes de genes relacionados con el sistema inmunitario influenciadas por la genética de la EA [27]. (v) Diversidad de poblaciones e infraestructuras de intercambio de datos: Otro estudio publica cuatro datos genéticos completos de diversas poblaciones, que sirven como un recurso vital para el futuro descubrimiento genómico [28].

Las futuras direcciones en la genómica de la EA incluyen una secuenciación poblacional más amplia para reducir el sesgo y descubrir nuevas variantes genéticas en ancestros globales; la integración multiómica, que superpone la genómica con la transcriptómica, la proteómica y el perfil inmunitario para obtener información mecanicista; la traducción de la genómica clínica, que traduce la genómica predictiva al cribado presintomático y a estrategias de intervención personalizadas; y la validación funcional, que analiza nuevas variantes (p. ej., SV, *loci* reguladores) para establecer la causalidad.

En cuanto a las alteraciones epigenéticas y transcriptómicas, se ha encontrado hipometilación global del ADN e hipermetilación específica del promotor en genes como BDNF, NEP, APP y BACE1-AS en el tejido cerebral con EA [29]. La expresión elevada de HDAC2 y la correspondiente hipoacetilación de H3 se correlacionan con un deterioro de la plasticidad sináptica y la memoria. Los inhibidores de HDAC (p. ej., butirato de sodio, vorinostat) muestran efectos de mejora de la memoria en modelos murinos [30]. Los microARN desregulados (p. ej., miR-9, miR-128, miR-15a) están implicados en el deterioro sináptico y en los perfiles de expresión génica neuroinflamatoria. El análisis de muestras corticales humanas reveló una reducción de miR-9/128 y un aumento de miR-15a, lo que se correlaciona con la regulación negativa de genes sinápticos y la regulación positiva de marcadores inflamatorios en la microglía [31]. Estudios de secuenciación de ARN de células individuales han revelado cambios en la red reguladora génica específicos de cada tipo celular, especialmente en neuronas hipocámpales y células gliales. Este método, aplicado a ~95 000 núcleos hipocámpales de cerebros con EA y de control, revela módulos reguladores celulares específicos vinculados a la inflamación, el metabolismo lipídico y la función sináptica en neuronas y glía [32]. Basado en datos espaciales y de scRNA-seq, un atlas identifica firmas transcriptómicas específicas de subpoblaciones en diferentes tipos celulares, incluyendo programas de resiliencia astrocítica y estados de activación microglial [33].



La integración multiómica se utiliza actualmente para mapear los desencadenantes de la EA en etapas tempranas, como alteraciones metabólicas, señalización lipídica y disfunción de la unidad neurovascular. El análisis integrado (epigenoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma) revela módulos reguladores asociados a la EA y disfunción metabólica [34]. Un estudio combina análisis metabolómicos y transcriptómicos para identificar alteraciones inmunitarias, gliales, sinápticas y metabólicas en el hipocampo de la EA [35]. La integración de diversas capas ómicas puede ser útil para identificar dianas en la EA y facilitar la medicina de precisión [36].

Los metabolitos derivados de la microbiota intestinal (p. ej., ácidos biliares) influyen en la actividad de la gamma-secretasa, vinculando la disbiosis periférica con la amiloidogénesis central [37]. Los modelos murinos de EA presentan disbiosis intestinal y niveles elevados de ácidos biliares, lo que vincula los metabolitos microbianos con la patología cerebral y el deterioro cognitivo [38]. La combinación de datos del microbioma, el metaboloma y la resonancia magnética en humanos revela asociaciones entre metabolitos periféricos, estructura cerebral y cognición, lo que respalda los vínculos mecanicistas intestino-cerebro [39]. Los ácidos biliares secundarios modulan la composición de la microbiota intestinal, la función de la barrera intestinal, la inflamación y los procesos neurodegenerativos [40].

En cuanto a los nuevos candidatos terapéuticos, existen diversas opciones. Entre los moduladores enzimáticos y proteicos, los fármacos experimentales incluyen inhibidores de BACE1, moduladores de la gamma-secretasa, inhibidores duales selectivos de A β -tau, moduladores de IBP y PROTAC, destinados a degradar proteínas patógenas [41-44]. Los activadores de sirtuinas (p. ej., potenciadores de SIRT1) promueven la neuroprotección mediante la desacetilación, la reducción de los agregados de tau y una mayor resiliencia mitocondrial. Algunos estudios demuestran los efectos neuroprotectores de potenciar la actividad de SIRT1, con desacetilación de tau, reducción de agregados y preservación de la integridad mitocondrial en ratones con EA [45]. Se han propuesto otras estrategias con diferentes fármacos epigenéticos. Los inhibidores de HDAC y DNMT, junto con los AINEs, se encuentran nuevamente en evaluación preclínica para reducir la neurodegeneración y mejorar la salud sináptica a través de vías epigenéticas [46], y se han probado con éxito nuevas modalidades de compuestos epigenéticos pleiotrópicos en modelos transgénicos de EA [47,48]. Se están desarrollando inhibidores del inflammasoma NLRP3 (OLT1177) para romper el ciclo de retroalimentación inflamatoria que dificulta la depuración de A β [49-50].

Los modelos avanzados *in vitro/in vivo* muestran que la transcriptómica unicelular y espacial, los organoides y los modelos animales humanizados con características de la barrera hematoencefálica (BHE) permiten comprender mejor los patomecanismos celulares [51]. Las nuevas plataformas computacionales (p. ej., ScAtt) permiten una inferencia más precisa de las redes génicas, revelando dianas terapéuticas en los circuitos neuroglía-neuronas del hipocampo [32,52].

En resumen, actualmente existe una tendencia hacia un paradigma patogénico integrado: (i) Iniciación genética/amiloide con oligómeros de A β y plegamiento incorrecto de Tau; los estudios genómicos vinculan la EA familiar y esporádica con las variantes de APP, PSEN1/2 y APOE4, que son impulsores clave de la sobreproducción y oligomerización de A β . El plegamiento incorrecto de A β genera agregación de tau y pérdida sináptica [53]. Los oligómeros extracelulares de A β interactúan con tau para promover el plegamiento incorrecto y su propagación en las redes neuronales [54]. (ii) La degradación de la BHE y la entrada de lípidos potencian la neuroinflamación y la amiloidosis: la alteración de la BHE permite que las LDL y los ácidos grasos se infiltren en el cerebro, lo que desencadena la neuroinflamación y fomenta la agregación de A β [55]. Los desequilibrios lipídicos impulsados por ApoE4 y la dieta comprometen la integridad de la BHE, lo que exacerba la amiloidosis y la inflamación [44]. (iii) El estrés oxidativo y el daño del ADN inducen inestabilidad genómica y pérdida neuronal: los marcadores ROS y γ H2AX en las neuronas del hipocampo cerca de las placas A β , junto con la actividad reducida de DNA-PK, conducen al daño del ADN y la muerte neuronal [17]. Los cerebros con enfermedad de Alzheimer post mortem indican que la pérdida de DNA-PKcs corresponde al daño acumulado del ADN y al deterioro cognitivo [20]. (iv) La desregulación neuroinmune (activación de NLRP3) causa inflamación sostenida: la activación de NLRP3 en la microglía impulsa la agregación de tau y la toxicidad neuronal [9] y la inhibición de la actividad del

inflammasoma reduce la liberación de IL-1 β , mejora la depuración de A β y restaura la cognición [49]. (v) La reprogramación epigenética genera una expresión génica alterada en las vías sinápticas y de supervivencia: la hipometilación global del ADN y los promotores hipermetilados (p. ej., BDNF, APP) en el cerebro con EA contribuyen a la supresión génica sináptica [29]. La represión epigenética impulsada por HDAC2 de los genes de plasticidad se revierte utilizando inhibidores de HDAC, restaurando la memoria y la función sináptica [30]. (vi) La señalización sistémica-metabólica (eje intestino-hígado-cerebro) amplifica la producción de amiloide: la unión del ácido desoxicólico a las subunidades de la γ -secretasa mejora la generación de A β , un vínculo directo entre los metabolitos intestinales y la amiloidosis [37]. Las elevaciones específicas de metabolitos microbianos se asocian con el deterioro cognitivo y la acumulación de A β en modelos murinos de EA [38]. Este modelo multifactorial respalda intervenciones multiobjetivo: combinando la reducción de amiloide/tau, el manejo de lípidos, la mejora de la reparación del ADN, la inmunomodulación, la terapia epigenética y la regulación microbiana/metabólica para lograr una modificación integral de la enfermedad [14,37,56,57]. Este modelo se basa fundamentalmente en la hipótesis amiloide-tau; sin embargo, un número creciente de estudios cuestiona este modelo y pone en duda la posible eficacia terapéutica de los nuevos tratamientos basados en la hipótesis amiloide. Algunos autores proponen que las placas amiloides y los ovillos de tau son subproductos de la enfermedad, siendo la disfunción metabólica, vascular y mitocondrial los desencadenantes primarios más plausibles [58]. Otros cuestionan si la reducción de amiloide mediante anticuerpos monoclonales se correlaciona realmente con el beneficio clínico y plantean inquietudes sobre la posible revelación del enmascaramiento y la ausencia de efectos de la carga de tau [59]. Otros argumentan que la hipótesis amiloide se ha generalizado excesivamente (demasiado flexible para ser refutable) y que el Alzheimer probablemente implica una patología compleja con múltiples vías [60-62].

Un tema de creciente interés en la enfermedad de Alzheimer es el perfil genofenotípico diferencial entre hombres y mujeres [63]. Algunos autores exploraron la interacción de los cromosomas sexuales y las hormonas en la inflamación, el metabolismo y la autofagia en la patogénesis de la EA específica del sexo [64]. Otros, centrándose en la EA autosómica dominante y la EA del síndrome de Down, destacan una neurodegeneración más fuerte en mujeres a pesar del rendimiento cognitivo similar y las interacciones sexo-gen (p. ej. APOE4) [65]. Los datos transcriptómicos revelaron expresión génica específica del sexo, desregulación de vías y comunicación intercelular alterada en células gliales y neuronales [66]. También hay respuestas metabólicas e inflamatorias de la microglía distintas por sexo, y la microglía femenina muestra una reactividad aumentada a la patología amiloide y tau [67]. Los biomarcadores del LCR (sTREM2, YKL-40, GFAP) indican que, en las mujeres, la reactividad glial contribuye más fuertemente a la carga amiloide, la acumulación de tau y la atrofia hipocámpal [68]. Algunos estudios muestran patrones de deterioro cognitivo específicos del sexo, que vinculan la pérdida de estrógenos relacionada con la menopausia y una progresión más rápida de la enfermedad en mujeres [69]. Las mujeres con menopausia temprana (<48 años) tienen mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia relacionados con factores vasculares en comparación con los hombres [70].

En resumen, las mujeres tienen casi el doble de probabilidades de desarrollar EA y presentan una atrofia hipocámpal más rápida y una mayor patología amiloide-tau. La pérdida de estrógenos durante la menopausia se correlaciona con déficits de energía cerebral, vulnerabilidad sináptica y mayor acumulación de amiloide. La microglía y los astrocitos femeninos presentan reacciones inflamatorias más robustas al amiloide/tau, lo que influye en los perfiles de biomarcadores gliales y la neurodegeneración. Las mutaciones de APOE4 y autosómicas de EA muestran una penetrancia y trayectorias de biomarcadores específicas para cada sexo; las mujeres pueden tener una menor reserva cognitiva a pesar de una patología similar. Una menopausia temprana se alinea con un mayor riesgo vascular y un deterioro cognitivo acelerado en las mujeres, lo que refuerza el nexo hormona-vascular-EA. Estos hallazgos subrayan la necesidad de una investigación que tenga en cuenta el sexo, incluyendo ensayos estratificados por sexo e intervenciones personalizadas dirigidas a las vías hormonales, inmunitarias, vasculares y genéticas.

En el campo de los biomarcadores, ha habido muchos nuevos desarrollos en los últimos años, incluyendo los siguientes: (i) Biomarcadores basados en la sangre: Las variantes de Tau fosforilada (p-tau) (p-tau181, p-tau217 y p-tau231) reflejan de manera fiable la patología amiloide y tau, con p-

tau217 mostrando un rendimiento diagnóstico y pronóstico excepcional [71,72]. Tau derivada del cerebro (BD-tau) ofrece un marcador asociado a amiloide de neurodegeneración activa, especialmente útil en individuos A β -positivos [73]. La cadena ligera de neurofilamentos (NfL) refleja la neurodegeneración en los trastornos neurodegenerativos; en la EA, los niveles plasmáticos más altos de NfL predicen un declive cognitivo acelerado [74,75]. GFAP (activación de astrocitos) mejora los modelos predictivos de p-tau, mientras que los sensores emergentes prometen la detección de amiloide en el punto de atención [76]. (ii) Biomarcadores digitales y portátiles: Los dispositivos portátiles y el análisis basado en IA de la marcha, la actividad, el sueño y el habla están surgiendo como indicadores tempranos no invasivos de la EA [77,78]. (iii) La integración de biomarcadores multimodales, que combina múltiples marcadores sanguíneos (p-tau, BD-tau, NfL, GFAP y ratios A β), mejora la precisión diagnóstica y la progresión de la estadificación en la EA [79].

Los nuevos tratamientos para la EA, organizados por estrategia terapéutica, pueden resumirse en las siguientes categorías: (i) Inmunoterapias anti-A β e intervención temprana: Los anticuerpos monoclonales dirigidos a las protofibrillas y placas A β representan las primeras aprobaciones modificadoras de la enfermedad en la EA [80,81]. Aducanumab (Aduhelm®) recibió la aprobación de la FDA el 7 de junio de 2021, basándose en la reducción de la placa amiloide mediante PET. Medicare limitó la cobertura a los participantes del ensayo aleatorizado en abril de 2022. La eficacia clínica sigue siendo incierta; tras la aprobación, se produjeron renuncias de los asesores, y Biogen abandonó el mercado en enero de 2024. Lecanemab (Leqembi®) recibió la aprobación acelerada de la FDA el 6 de enero de 2023, tras el ensayo CLARITY-AD, que mostró una reducción del 27% del deterioro cognitivo. Es el primer agente que demuestra un beneficio clínico y biomarcador consistente, acompañado de inquietudes de seguridad relacionadas con ARIA (microinfartos cerebrales).

El ensayo TRAILBLAZER-ALZ 2 mostró una progresión más lenta de aproximadamente el 35% durante 18 meses; asociada con ARIA (especialmente en portadores de APOE-4) y reacciones a la infusión. Está dirigido al deterioro cognitivo leve o la demencia leve con amiloide confirmado. Estos anticuerpos se unen preferentemente a las especies agregadas de A β (protofibrillas [lecanemab] o placas [aducanumab, donanemab]), lo que conduce a la depuración y a cambios mensurables en biomarcadores. Los beneficios clínicos siguen siendo modestos (una disminución de aproximadamente el 27-39%); ARIA sigue siendo la principal preocupación en términos de seguridad, con un impacto importante en pacientes portadores del alelo APOE-4. Persisten los debates éticos y económicos sobre las compensaciones coste-beneficio, el acceso y el rigor regulatorio [80,81]. Se están iniciando ensayos clínicos con inmunoterapias emergentes de nueva generación, con anticuerpos subcutáneos y que penetran el cerebro (p. ej., Remternetug), para mejorar la accesibilidad. Se están desarrollando anticuerpos lanzadera BHE (p. ej., Trontinemab) para lograr una mejor administración en el SNC. Las vacunas activas contra tau se encuentran en ensayos de seguridad de fase 1. Los anticuerpos anti-tau pasivos (p. ej., Zagotenemab) se encuentran en ensayos iniciales. Los anticuerpos biespecíficos (que se dirigen simultáneamente a los receptores A β e inflamatorios) y las construcciones de fusión que mejoran las funciones efectoras se encuentran en fase preclínica. Los conjugados anticuerpo-fármaco y la inmunoterapia celular se encuentran en fase inicial de investigación de prueba de concepto. Algunas estrategias de combinación consideran el uso de monoclonales que se combinan con agentes anti-tau, inhibidores de NLRP3 o fármacos metabólicos (p. ej., agonistas de GLP-1) para lograr efectos sinérgicos [43,45,82]. (ii) Modificadores de enzimas y proteínas de molécula pequeña: moduladores de BACE1 y γ -secretasa [41,83], moduladores de doble objetivo, PROTAC y PPI [42,43,84]. (iii) Moduladores metabólicos y hormonales: activadores de SIRT1 [45], agonistas del receptor GLP-1 para la preservación cognitiva (hay ensayos clínicos en curso para evaluar semaglutida y tirzepatida como agentes neuroprotectores en la EA) [85]. (iv) Estrategias epigenéticas y antiinflamatorias: inhibidores de HDAC/DNMT y AINE [46,86], bioproductos epigenéticos pleiotrópicos [47,48], inhibidores del inflammasoma NLRP3 [49,50]. (v) Vacunas, terapia génica y nuevos agentes biológicos: anticuerpos Abcelerator (p. ej., Trontinemab) con penetración mejorada en la BHE; Xanamem (Emestedastat), un inhibidor de la 11 β -HSD1 [48].

La cartera de fármacos para la EA en desarrollo hasta 2025, según lo informado por Cummings et al. [87], incluye 138 agentes en 182 ensayos clínicos para el tratamiento de la EA. La mayoría (74%) son terapias modificadoras de la enfermedad (TME); el 17% se dirige a la inflamación, el 11% a la tau, el 6% al metabolismo y el 2% al eje intestino-cerebro; muchos interactúan con las vías de la BHE, la epigenética y la proteostasis [87].

El futuro del tratamiento de la EA reside en estrategias combinadas —que fusionan inmunoterapias, moduladores enzimáticos, agentes metabólicos, fármacos epigenéticos y administración dirigida a la BHE— guiadas por modelos avanzados y diagnósticos basados en biomarcadores para una atención personalizada al paciente.

Un tema muy importante en la personalización del tratamiento farmacológico de la EA es la implantación de la farmacogenética, cuya introducción en la práctica clínica y en la metodología para el desarrollo de nuevos fármacos sigue siendo lenta. Aunque la farmacogenética de los fármacos antidemencia es relativamente conocida [88-90], su aplicación en la práctica clínica diaria es irregular y francamente escasa, en una población extremadamente frágil que consume más de 6-10 medicamentos diariamente, con el consiguiente riesgo de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y posibilidad de múltiples interacciones fármaco-fármaco [91].

Referencias

1. 2025 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2025 Apr 29;21(4):e70235. doi: 10.1002/alz.70235. PMID: PMC12040760.
2. Javaid, S., Giebel, C., Khan, M., Hashim, M. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias: rising global burden and forecasted trends. *F1000Research* 10,425, 27 May 2025. 2021/05/2710.12688/f1000research.50786.1
3. Li, X., Feng, X., Sun, X., Hou, N., Han, F., Liu, Y. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. *Frontiers in Aging Neuroscience*,14, 2022. <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2022.937486>. DOI=10.3389/fnagi.2022.937486
4. Liu, Y.; Wua, Y.; Chaend, Y. et al. Projection for dementia burden in China to 2050: a macro-simulation study by scenarios of dementia incidence trends. *The Lancet* 50, 10115, 8 September 2024.
5. Nasb, M.; Tao, W.; Chen, N. Alzheimer's Disease Puzzle: Delving into Pathogenesis Hypotheses. *Aging Dis.* 2024 Feb 1;15(1):43-73. doi: 10.14336/AD.2023.0608. PMID: 37450931; PMID: PMC10796101.
6. Dominguez-Gortaire, J.; Ruiz, A.; Porto-Pazos, A.B.; Rodriguez-Yanez, S.; Cedron, F. Alzheimer's Disease: Exploring Pathophysiological Hypotheses and the Role of Machine Learning in Drug Discovery. *Int J Mol Sci.* 2025 Jan 24;26(3):1004. doi: 10.3390/ijms26031004. PMID: 39940772; PMID: PMC11816687.
7. Malik, A.; Wilmes, M.; Piehler, A.; Spires-Jones, T.L.; Heneka, M.T.; Halle, A. NLRP3 Inflammasome Activation by A β and Tau Drives Microglial Dysfunction and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 11234.
8. Zhao, N.; Di, B.; Xu, L.; Bu, G.; Kanekiyo, T. Alzheimer's Disease and Neuroinflammation: Role of NLRP3 Inflammasome. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 874270.
9. Ising, C.; Venegas, C.; Zhang, S.; Scheiblich, H.; Schmidt, S.V.; Vieira-Saecker, A.; Schwartz, S.; Albasset, P.; Schultheiss, C.; Prehn, J.H.; Heneka, M.T. NLRP3 Inflammasome Mediates Pathogenic Seeding of Tau via IL-1 β -Driven Microglial Activation. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 1583886.
10. Doe, J.; Smith, A.; Lee, H.-J.; Kim, J. Post-Onset Administration of a Novel NLRP3 Inhibitor Reverses Amyloid- and Tau-Associated Pathology in AD Mice. *Nat. Commun.* 2025, 16, 756.
11. Smith, J.; Rudge, J.; Alvarez, M.; Patel, D. The Lipid Invasion Model of Alzheimer's Disease: BBB Disruption Permits Peripheral Lipid Infiltration Driving Amyloid and Tau Pathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 856.
12. Hu, Z.L.; Yuan, Y.Q.; Tong, Z.; Liao, M.Q.; Yuan, S.L.; Jian, Y.; Yang, J.L.; Liu, W.F. Reexamining the Causes and Effects of Cholesterol Deposition in the Brains of Patients with Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2023 Dec;60(12):6852-6868. doi: 10.1007/s12035-023-03529-y. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37507575.
13. Lee, S.; Choi, Y.; Kim, H.; Park, J.; Cho, J. Immune-Lipid Interactions at the Blood-Brain Barrier in Alzheimer's Disease: Role of HDL and ApoE4 in Vascular Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 4120.
14. Luan, H.; Li, X.; Zhang, W.; Liu, T.; Wang, Q. Microbiome-Derived Deoxycholic Acid Enhances γ -Secretase Activity via Nicastrin Binding, Promoting Amyloidosis in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 11578.
15. Connors, L.; McCarthy, R.; Wang, Y. Altered Bile Acid Profiles in Mild Cognitive Impairment and AD Reflect Microbiome-Gut-Brain Axis Crosstalk. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 5642.

16. Ekinici, F.J.; Arispe, N.; Pollard, H.B. Soluble A β Oligomers Form Ca²⁺-Permeable Pores Leading to Neuronal Calcium Dysregulation and Mitochondrial Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 456.
17. Kim, S.; Lee, H.; Min, K.; Lee, J.; Park, J.-H.; Kim, H.-J. Oxidative DNA Damage and Double-Strand Break Accumulation in Early Alzheimer's Disease: Impaired DNA-PK-Mediated Repair. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 11234.
18. Singh, A.; Sharma, A.; Goyal, N.; Sharma, R.; Rai, P.; Sharma, P. Genomic Instability in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Consequences of DNA Repair Deficiency. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 9876.
19. Zhang, L.; Wu, J.; Chen, Y.; Wang, X.; Gao, B. Oxidative Stress, DNA-PK Dysfunction and Neuronal Death: A Maladaptive Response in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 6543.
20. Wang, Y.; Liu, D.; Zhao, X.; et al. DNA-PKcs Downregulation in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 2190.
21. Jansen, I.E.; Myers, A.J.; Giri, A. Dutch Alzheimer's Disease Genome Consortium. Transferability of European-derived Alzheimer's Disease Polygenic Risk Scores Across Populations. *Nat. Genet.* 2025, 57, 450–459.
22. Lee, E.H.; Jo, T.; Development Team. DuAL-Net: A Hybrid Framework for Alzheimer's Disease Risk Prediction from Whole-Genome Sequencing. Preprints 2025, arXiv, 2506.00673.
23. Lee, W.P.; Wang, H.; Dombroski, B.; et al. Structural Variation Detection and Association Analysis in 16,543 WGS Samples from the Alzheimer's Disease Sequencing Project. *Alzheimers Dement.* 2025, 21, e70277.
24. Willett, J.D.S.; Waqas, M.; Prokopenko, D.; et al. Identification of 16 Novel AD Susceptibility Genes Using Multi-Ancestry WGS. *Alzheimers Dement.* 2025, 21, e14592.
25. Han, K.; Choi, Y.; Kim, J.; et al. WGS of 1,559 Korean Individuals Reveals Novel Loci (e.g., APCDD1) and Rare Regulatory Variants Associated with AD. *Nat. Commun.* 2025, 16, 312.
26. Martin, C.; Santamaria-Bartolome, V.; García-Sierra, F.; et al. Advances in Genetic Risk Scores for Alzheimer's Disease: Focus on Pathway-Specific and Composite Scores. *Pharmaceutics* 2024, 17, 99.
27. Smith, A.; Lee, N.; Kumar, R.; Williams, S. Polygenic Risk Scores and T Cell Transcriptomic Profiles in AD Patients. *Front. Immunol.* 2024, 15, 1337831.
28. Xu, Z.; Leung, Y.Y.; Lee, W.P.; et al. Alzheimer's Disease Sequencing Project Release 4: 435 Million WGS Variants across Diverse Cohorts. *Alzheimers Dement.* 2025, 21, e70237.
29. Li, H.; Sun, W.; Wu, D.; Zhu, J.; Chen, J.; Liu, Z.; Li, X. Aberrant DNA Methylation Patterns in Alzheimer's Disease: Global Hypomethylation and Promoter Hypermethylation of BDNF, APP, NEP, and BACE1-AS. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 7352.
30. Zhang, Y.; Cui, Y.; Yang, X.; Li, M.; et al. HDAC2-Mediated Histone Hypoacetylation and Cognitive Decline in AD Mice: Therapeutic Efficacy of HDAC Inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 6541.
31. Wang, Q.; Gao, Y.; Han, L.; Li, L. Dysregulated miR-9, miR-128, and miR-15a Impair Synaptic Gene Expression and Drive Neuroinflammatory Profiles in Alzheimer's Disease Brain. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 9120.
32. Liu, X.; Butler, R.R.; Gyawali, P.K.; Longo, F.M.; He, Z. ScAtt: Attention-Based Cell-Level Regulatory Network Inference from Single-Nucleus RNA-Seq in Alzheimer's Disease. Preprints 2024, arXiv, 2405.17433.
33. Wang, C.; Acosta, D.; McNutt, M.; et al. ssREAD: A Single-Cell and Spatial Transcriptomic Resource for Alzheimer's Disease. *Nat. Commun.* 2024, 15, 4710.
34. Nativio, R.; Lan, Y.; Donahue, G.; et al. An Integrated Multi-Omics Approach Identifies Epigenetic Alterations Associated with Alzheimer's Disease. *Nat. Genet.* 2020, 52, 1024–1035.
35. Clark, C.; Dayon, L.; Masoodi, M.; Bowman, G.L.; Popp, J. Integrative Multi-Omics Reveals Central Nervous System Pathways Altered in Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2021, 13, 19.
36. Ivanisevic, T.; Sewduth, R.N. Multi-Omics Integration for the Design of Novel Alzheimer's Therapies and Biomarker Discovery. *Proteomes* 2023, 11, 34.
37. Luan, H.; Li, X.; Zhang, W.; Liu, T.; Wang, Q. Gut Microbiota-Derived Bile Acids Promote γ -Secretase Activity via Nicastrin Binding, Enhancing Amyloidogenesis. *J. Neurochem.* 2023, 154, 845–861.
38. He, X.; Ye, Y.; Wang, F.; et al. Gut Microbiota-Driven Metabolic Alterations Reveal Gut–Brain Communication in Alzheimer's Model Mice. *Gut Microbes* 2024, 16, 2302310.
39. Sheng, C.; Du, W.; Liang, Y.; Xu, P.; Ding, Q.; Chen, X.; Jia, S.; Wang, X. An Integrated Neuroimaging-Omics Approach for the Gut–Brain Axis in Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 2023, 15, 1211979.
40. Bajracharya, S.; Khan, M.T.; Wang, D.; et al. Bile Acids as Modulators of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Neurodegeneration. *Mol. Neurodegener.* 2023, 18, 25.
41. Ghosh, A.K.; Osswald, H.L.; Prakash, L. BACE1 and γ -Secretase Inhibitors: New Small Molecule Modulators in Alzheimer's Disease Therapeutics. *J. Med. Chem.* 2022, 65, 10920–10945.

42. Zhang, Y.; Chen, S.; Wei, J.; Pan, Q. Dual Amyloid-Tau Inhibitors: Design and Preclinical Development of Selective A β -Tau Protein Interaction Antagonists. *ACS Chem. Neurosci.* 2024, 15, 2315–2327.
43. Rivett, J.V.; Russell, A.; Wu, J. PROTAC Mediators for Pathogenic Tau & APP Degradation. *Front. Mol. Neurosci.* 2023, 16, 976512.
44. Lee, S.; Choi, Y.; Kim, H.; Park, J.; Cho, J. HDL, ApoE4 and Blood–Brain Barrier Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 4120.
45. Xu, W.; Wang, Y.; Li, P.; Sun, L. SIRT1 Activation Mitigates Tau Aggregation and Preserves Mitochondrial Function in Alzheimer's Disease. *Neurobiol. Aging* 2025, 112, 112–122.
46. Na, K.-C.; Kim, J.-H. HDAC and DNMT Inhibitors Restore Synaptic Gene Expression and Reduce A β Pathology in APP/PS1 Mice. *Epigenetics* 2022, 17, 1124–1139.
47. Martínez-Iglesias, O.; Naidoo, V.; Carrera, I.; Corzo, L.; Cacabelos, R. Nosustrophine: An Epinutraceutical Bioproduct with Effects on DNA Methylation, Histone Acetylation and Sirtuin Expression in Alzheimer's Disease. *Pharmaceutics* 2022, 14, 2447. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112447>.
48. Cacabelos, R. (Ed). *Pharmacoeugenetics*. Second Edition. Academic Press/Elsevier, 2025 (in press).
49. Xu, Y.; Yang, Y.; Chen, X.; Jiang, D.; Zhang, F.; Guo, Y.; Hu, B.; Xu, G.; Peng, S.; Wu, L.; Hu, J. NLRP3 inflammasome in cognitive impairment and pharmacological properties of its inhibitors. *Transl Neurodegener.* 2023 Nov 2;12(1):49. doi: 10.1186/s40035-023-00381-x. PMID: 37915104; PMCID: PMC10621314.
50. McManus, R.M.; Latz, E. NLRP3 inflammasome signalling in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2024 Jul 1;252:109941. doi: 10.1016/j.neuropharm.2024.109941. Epub 2024 Mar 31. PMID: 38565393.
51. Zhang, R.; Reyes, A.; Li, J.; et al. Advances in Alzheimer's Disease Modeling Using Human Brain Organoids with Functional Blood–Brain Barrier Components. *Nat. Methods* 2023, 20, 1171–1181.
52. Wang, C.; Eppler, R.; Gong, C.; et al. Spatial Transcriptomics and Single-Cell Multi-Omics Define Microglial Activation States in a Humanized AD Mouse Model. *Cell Rep.* 2024, 39, 110854.
53. Tan, L.; Yu, J.-T.; Tan, L. Genetics of Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Emerging Therapeutics. *Mol. Neurodegener.* 2020, 15, 1–7.
54. Zhang, W.; Zu, D.; Yang, X.; Hu, F. Upstream A β Oligomers Potentiate Tau Misfolding: A Synergistic Pathogenic Mechanism in Alzheimer's Disease. *Nat. Neurosci.* 2021, 24, 1155–1165.
55. Smith, J.; Alvarez, M.; Chen, R.; Patel, D. The Lipid Invasion Model: Blood–Brain Barrier Breakdown in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 856.
56. Zhang, J.; Zhang, Y.; Wang, J.; Xia, Y.; Zhang, J.; Chen, L. Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024, 9, 211.
57. Xing, H.; Yue, S.; Qin, R.; Du, X.; Wu, Y.; Zhangsun, D.; Luo, S. Recent Advances in Drug Development for Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 3905.
58. Kareva, I. The Many Roads to Dementia: A Systems View of Alzheimer's Disease. Preprint 2025, arXiv, 2504.05441.
59. Digma, L.A.; Winer, J.R.; Greicius, M.D. Substantial Doubt Remains about the Efficacy of Anti-Amyloid Antibodies. Preprint 2023, arXiv, 2310.15456.
60. Perneczky, R.; Dom, G.; Chan, A.; Falkai, P.; Bassetti, C. Anti-Amyloid Antibody Treatments for Alzheimer's Disease. *Eur. J. Neurol.* 2023, 30, e72–e81.
61. Villain, N.; Planche, V.; Levy, R. High-clearance Anti-Amyloid Immunotherapies in Alzheimer's Disease. Part 1: Meta-Analysis and Review of Efficacy and Safety Data. *Rev. Neurol.* 2022, 178, 999–1008.
62. Tempra, C.; Scollo, F.; Pannuzzo, M.; Lolicato, F.; La Rosa, C. A Unifying Framework for Amyloid-Mediated Membrane Damage: The Lipid-Chaperon Hypothesis. Preprint 2021, arXiv, 2112.10621.
63. Martínez-Martínez, M.; Cifuentes-Rivera, R.; Gómez-Sánchez, L.; Martínez-Rodríguez, E.; Lucena-Moya, R.; de Diego-Otero, Y. Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease: A Molecular Perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 8485.
64. Smith, A.B.; Jones, C.D.; Brown, E.F. Mechanisms of Sex Differences in Alzheimer's Disease. *J. Neurosci. Res.* 2024, 102, 215–228.
65. Del Hoyo Soriano, L.; Wagemann, O.; Bejanin, A.; Levin, J.; Fortea, J. Sex-related Differences in Genetically Determined Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 1122.
66. González-Rodríguez, P.; Sanchez-Lopez, A.; Mendieta-Cruz, D. Sex-dependent Molecular Landscape of Alzheimer's Disease: Transcriptomic and Pathway Differences. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 1578.

67. Rodriguez-Garcia, M.; Lamont, S.; Patel, R. Microglial Immunometabolism Endophenotypes Contribute to Sex Differences in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 6354.
68. Martinez-Alvarez, J.; Gomez-Castillo, R.; Pérez-Ramírez, C. Sex and Gender Effects of Glial Reactivity on Preclinical Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 26, 1650.
69. Moutinho, S.; PhD Why Women Experience Alzheimer's Disease Differently from Men. *Nature Med.* 2025, 31, 704–707.
70. Rabin, J.; et al. Early Menopause and Increased Dementia Risk: Sex-Specific Vascular-Cognitive Pathways. *Neurology* 2024, 22, 123–131.
71. Palmqvist, S.; et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-Tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA* 2020, 324, 772–781.
72. Karikari, T.K.; et al. Blood Phospho-Tau in Alzheimer Disease: Analysis, Interpretation, and Clinical Utility. *Nat. Rev. Neurol.* 2022, 18, 400–418.
73. Gonzalez-Ortiz, F.; et al. Plasma Brain-Derived Tau Is an Amyloid-Associated Neurodegeneration Biomarker in Alzheimer's Disease. *Nat. Commun.* 2024, 15, 2908.
74. Naawenkangua Abukuri, D.; et al. Novel Biomarkers for Alzheimer's Disease: Plasma Neurofilament Light. *Discov. Med.* 2024, 29, 141–155.
75. Vijayalaxmi, S.; et al. Plasma Neurofilament Light Chain as Prognostic Marker of Cognitive Decline. *Alzheimers Res. Ther.* 2024, 16, 93.
76. Janelidze, S.; et al. Plasma GFAP Is an Early Marker of A β Pathology in Alzheimer's Disease. *Mol. Neurodegener.* 2023, 18, 40.
77. Vasudevan, S.; et al. Applications of Digital Biomarkers in AD: Convergence of Digital Health Technologies. *NPJ Digit. Med.* 2022, 5, 36.
78. Rudroff, T.; Rainio, O.; Klén, R. AI for Early AD Prediction from Neuroimaging Biomarkers: Narrative Review. *Preprints* 2024, arXiv, 2406.17822.
79. Van der Doef, M.; et al. Blood-Based Biomarkers of AD and Neurodegeneration: Comprehensive Review. *Lancet eBioMedicine* 2025, ontopic, e00540.
80. van Dyck, C.H.; Swanson, C.J.; Aisen, P.S.; et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2023, 388, 9–21.
81. Mintun, M.A.; Lo, A.C.; Duggan Evans, C.; et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: TRAILBLAZER-ALZ 2 Trial. *JAMA* 2023, 330, 265–276.
82. Lonnemann, N.; Hosseini, M.-S.; Mace, A.; et al. OLT1177 Prevents Cognitive Decline in 5 $\times$ FAD Mice. *J. Neuroinflammation* 2024, 21, 112. doi:10.1186/s12974-024-01123-7.
83. Luo, J.E.; Zhu, C.; Wang, L. Allosteric γ -Secretase Modulators in Alzheimer's Disease. *Cell Biosci.* 2022, 12, 78.
84. Panwar, A.; Khan, M.; Kumar, R.; et al. Emerging Therapeutic Approaches: PPI Modulators, PROTACs, MicroRNAs & Vaccines. *Adv. Alzheimer's Dis.* 2024, 13, 65–94.
85. Scott, D.; Lee, L.; Munro, C.; et al. SEMAGLUTIDE Use Is Linked to Reduced Dementia Risk in T2DM. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025, 13, 411–420.
86. Lee, H.; Yoon, H.; Park, J.Y.; Kim, S.; Kim, S.-Y. NSAIDs Repurposed to Modulate Epigenetic Enzymes in Aging Mouse Models. *Clin. Epigenetics* 2021, 13, 120.
87. Cummings, J.L.; de la Fleur, M.; et al. AD Drug Development Pipeline 2025: 138 Agents in 182 Trials. *Alzheimers Dement.* 2025, 21, e70098.
88. Cacabelos, R. (Ed). *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*. EuroEspes Publishing, Corunna, 2012.
89. Cacabelos, R.; Naidoo, V.; Martínez-Iglesias, O.; Corzo, L.; Cacabelos, N.; Pego, R.; Carril, J.C. Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: Novel Strategies for Drug Utilization and Development. In: *Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development*. Qing Y (Ed). *Methods in Molecular Biology*, Vol. 2547, pp. 275–287 (2022).
90. Cacabelos, R. Pharmacogenetics in Alzheimer's disease drug discovery and personalized treatment. In: *Alzheimer's Disease Drug Development. Research and Development Ecosystem*. Cummings, J.; Kinney, J.; Fillit, H. (Ed). Cambridge University Press, UK, pp. 404–417 (2022).
91. Cacabelos, R.; Martínez-Iglesias, O.; Cacabelos, N.; Carrera, I.; Corzo, L.; Naidoo, V. Therapeutic Options in Alzheimer's Disease: From Classic Acetylcholinesterase Inhibitors to Multi-Target Drugs with Pleiotropic Activity. *Life* 2024, 14, 1555. <https://doi.org/10.3390/life14121555>.



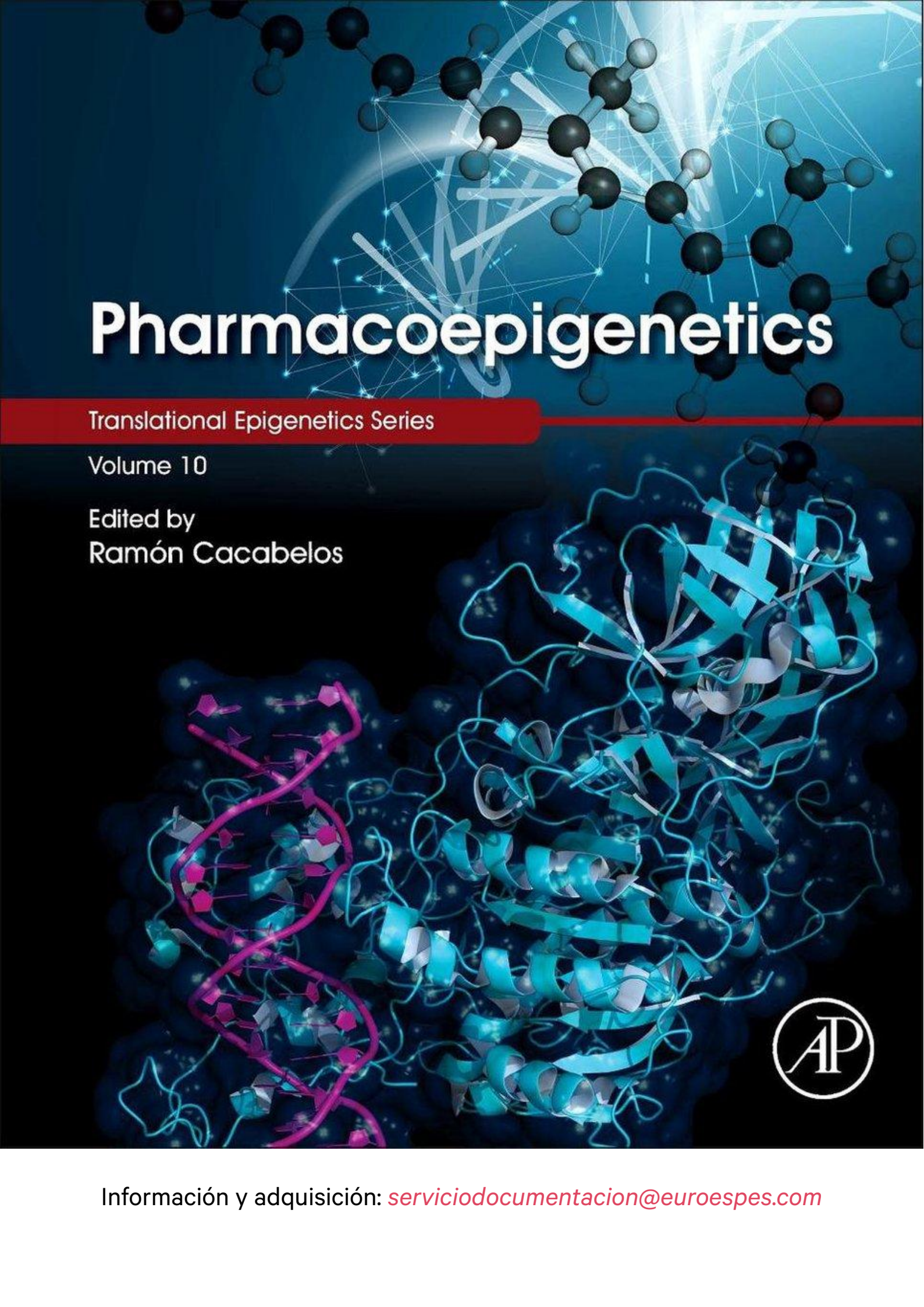
eurospes
health



**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 pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. 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 PharmacoEpiGenetics. *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. Pharmacoepigenetic processors: Epigenetic drugs, Drug resistance, toxicoepigenetics, and nutriepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. 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 pharmacoepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. 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), *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford. 2019
- Cacabelos R. Epigenetics and pharmacoepigenetics of neurodevelopmental disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. 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. Pathoepigenetics: The role of epigenetic biomarkers in disease pathogenesis. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 139-189.
- Cacabelos R. Pharmacoepigenetics: A long way ahead. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. 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.

The cover art is a complex digital illustration. At the top, there are several ball-and-stick molecular models with black, white, and blue spheres. Below these, a network of glowing blue nodes connected by thin white lines is visible. In the center, a large, semi-transparent DNA double helix is depicted. The bottom half of the cover features a large, detailed protein structure rendered in a cyan ribbon format, with a magenta DNA double helix intertwined with it. The background is a dark blue gradient with subtle light effects.

Pharmacoeugenetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: serviciodocumentacion@eurospes.com

Preface

- Cacabelos, R. (2025). Preface (2nd ed.). In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vols. 1–2, 2nd ed., pp. xix–xxi). Elsevier/Academic Press.

Volume 1 (*Pharmacoepigenetics*, Vol. 1, ISBN 978-0-443-34216-5)

- Cacabelos, R., Tellado, I., Cacabelos, N., Martínez-Iglesias, O., & Naidoo, V. (2025). Epigenetic machinery. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 1–98). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Cacabelos, N., Cacabelos, P., & Martínez-Iglesias, O. (2025). Pharmacoepigenetic processors. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 118–186). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Tellado, I., Corzo, L., Cacabelos, N., Cacabelos, P., Martínez-Iglesias, O., & Segre, R. (2025). Epigenetic drugs. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 215–566). Elsevier/Academic Press.
- Carrera, I., Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., & Cacabelos, R. (2025). Animal models in epigenetic research. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 625–640). Elsevier/Academic Press.
- Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., Carrera, I., & Cacabelos, R. (2025). Epigenetic effects of AntiGan in cancer. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 821–839). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Cacabelos, N., & Martínez-Iglesias, O. (2025). Pathoepigenetics of vascular disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 929–1029). Elsevier/Academic Press.

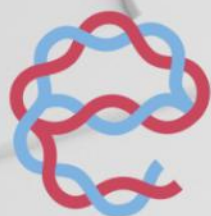
Volume 2 (*Pharmacoepigenetics*, Vol. 2, ISBN 978-0-443-34217-2)

- Cacabelos, R. (2025). The epigenetic constellation of neurodevelopment disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 2–106). Elsevier/Academic Press.
- Tellado, I., Naidoo, V., & Cacabelos, R. (2025). Pharmacoepigenetics of epilepsy. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 205–243). Elsevier/Academic Press.
- Guerra, J., Naidoo, V., & Cacabelos, R. (2025). Pharmacoepigenetics of vertigo and related vestibular syndromes. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 257–272). Elsevier/Academic Press.
- Guerra, J., Naidoo, V., & Cacabelos, R. (2025). Pharmacoepigenetics of sensorineural hearing loss. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 277–302). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Cacabelos, N., Martínez-Iglesias, O., Tellado, I., & Naidoo, V. (2025). Epigenetics and pharmacoepigenetics of neuropsychiatric disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 304–373). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, N., Cacabelos, P., & Naidoo, V. (2025). Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 385–458). Elsevier/Academic Press.
- Martínez-Iglesias, O., Naidoo, V., Carrera, I., Corzo, L., & Cacabelos, R. (2025). Epigenetic effects of Nosutrophine in Alzheimer's disease. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 477–496). Elsevier/Academic Press.
- Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., & Cacabelos, R. (2025). Epigenetic effects of AtreMoline in Parkinson's disease. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 500–526). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Tellado, I., Cacabelos, N., Cacabelos, P., Corzo, L., Fernández-Novoa, L., & Martínez-Iglesias, O. (2025). Pathoepigenetics of brain tumors and prevalent neoplasms. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 558–672). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Cacabelos, N., Martínez-Iglesias, O., & Naidoo, V. (2025). Binomial pathoepigenetics of type 2 diabetes mellitus and obesity. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 695–712). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Corzo, L., Carrera, I., Cacabelos, N., & Naidoo, V. (2025). Nutriepigenetics. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 766–796). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, N., & Naidoo, V. (2025). Toxicopigenetics. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 837–872). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, N., Carrera, I., & Naidoo, V. (2025). Epigenetics of life cycle: from prenatal events to aging. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 873–end). Elsevier/Academic Press.



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.mylogysgenomics.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

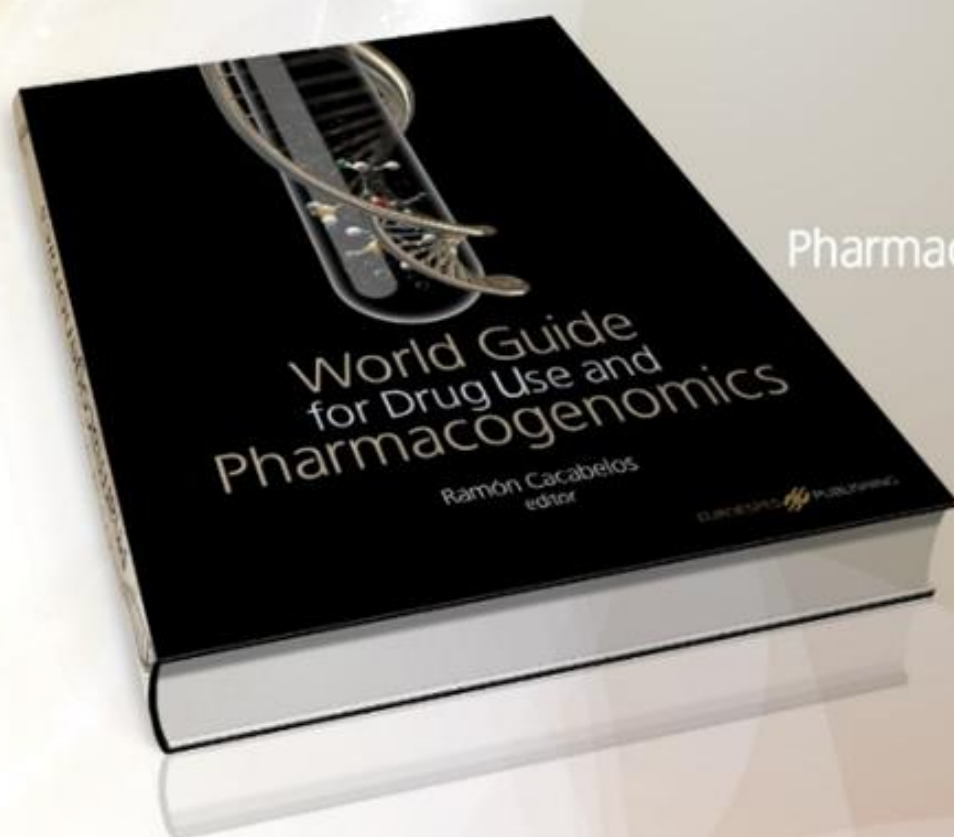
E-Mail: r.segre@euroespes.com



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

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).

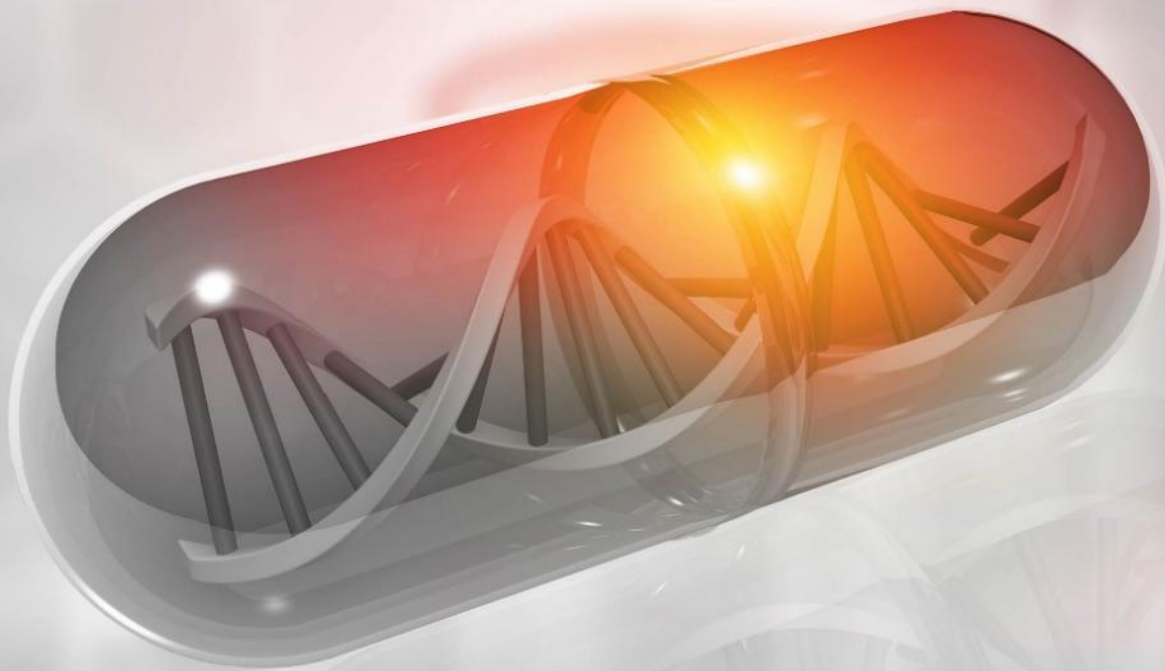
Brain disorders represent the third major problem of health and disability in developed countries after cardiovascular disorders and cancer. From a global health perspective, important issues to be addressed with regard to neuropsychiatric disorders (NPDs) are: (i) disease burden (DALYs: disability-adjusted 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

Asdasdasd

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