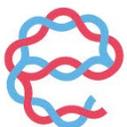


euroespes
health

Boletín Médico
Medical Journal
Vol. 49 – Abril 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 Abril

Reflexiones sobre la migraña

Brevialia

Diagnóstico polivalente por Inteligencia Artificial
Evo-2: El mayor modelo de inteligencia artificial jamás creado para diseñar genomas
Deepseek: Inteligencia Artificial China
Las mejores herramientas de Inteligencia Artificial para la investigación
La industria farmacéutica crea su propia IA para el desarrollo de fármacos
La Computación Cuántica de Microsoft
Los problemas de Microsoft con su Computadora Cuántica
Inteligencia Artificial generativa multimodal para la interpretación de imágenes médicas
El rostro humano más antiguo de Europa occidental
Los humanos en los bosques tropicales húmedos de África hace 150 mil años
Los 8000 km en balsa de las iguanas desde Norteamérica hasta Fiyi
Convivir con las Ratas
Biosíntesis de amidas de poliéster en *Escherichia coli* modificada
Consecuencias de la salida de Estados Unidos de la Organización Mundial de la Salud
El mejor árbol para repoblación forestal

Cerebro

El estrés crónico altera la toma de decisiones
La presión del sueño se acumula en una memoria de peroxidación lipídica dependiente de voltaje
El cerebro quema mielina en las carreras de maratón
Los tipos de neuronas transcriptómicas varían topográficamente en función y morfología
Las reactivaciones de conjunto durante descansos breves impulsan el aprendizaje rápido de secuencias
La rápida aparición de conocimiento latente en la corteza sensorial impulsa el aprendizaje
Mapa espaciocelular completo del hipotálamo humano
Primer mapa de las mitocondrias del cerebro humano
Activación por glutamato de los iGluR del subtipo AMPA a temperaturas fisiológicas
Un código prospectivo para el valor en el sistema serotoninérgico
Papel crucial de la amígdala cortical en la configuración de los encuentros sociales
Inventario neuronal basado en el conectoma de un sistema visual completo
Redes presinápticas cerebrales de neuronas corticales funcionalmente distintas
Un circuito hipotalámico subyacente al control dinámico de la homeostasis social
Caracterización comparativa de las regiones aceleradas humanas en neuronas
Los roedores se comportan como los humanos ante conductas de resucitación de colegas

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Genes que protegen contra el Alzheimer
¿Por qué las mujeres tienen más Alzheimer?
Mecanismos de las diferencias sexuales en la enfermedad de Alzheimer
La lisofosfatidilcolina derivada de la microbiota alivia la patología de la enfermedad de Alzheimer mediante la supresión de la ferroptosis

Enfermedad de Parkinson

Desafíos en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson
Parkinsonismo
Componente neuropsiquiátrico de la enfermedad de Parkinson
Diferencias sexuales en la enfermedad de Parkinson
Dolor en la enfermedad de Parkinson
Regulación dual de la fusión mitocondrial por Parkin-PINK1 y OMA1

Enfermedad de Huntington

Enigmas de la enfermedad de Huntington
Nuevas vías para el tratamiento de la enfermedad de Huntington
Posibles terapias modificadoras de la enfermedad de Huntington

Esclerosis Múltiple

Epidemiología y fisiopatología de la esclerosis múltiple
Complejidad patogénica de la esclerosis múltiple
Recomendaciones de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Contexto fenotípico de la esclerosis lateral amiotrófica
Necesidad de entender mejor la esclerosis lateral amiotrófica
Mecánica de la ELA

Depresión

La genómica proporciona información biológica y fenotípica sobre el trastorno bipolar
El monohidrato de creatina ayuda en la depresión
Manejo de la Depresión en Adultos
Estrategias nutricionales en el trastorno depresivo mayor
Terapias Transformativas para la Depresión: Depresión Postparto, Trastorno Depresivo Mayor y Depresión Resistente al Tratamiento

Esquizofrenia

La génesis de la esquizofrenia
Neurobiología de la esquizofrenia
Déficit de interneuronas de parvalbúmina en la esquizofrenia

Ansiedad

Ansiedad social y uso problemático de las redes sociales
Ansiedad en la Guerra
Efecto de caminar sobre los síntomas de depresión y ansiedad
Tratamiento de la comorbilidad de la ansiedad

Trastorno del Sueño

Trastornos del sueño en personas con enfermedad de Parkinson
Trastornos del sueño en la enfermedad renal crónica
Calidad del sueño en los trastornos de la conducta alimentaria

Trastornos Cerebrovasculares

El Accidente Cerebrovascular en el contexto clínico
Síndrome ictus-corazón
Trombectomía endovascular para pacientes con ictus isquémico de gran tamaño

Cáncer

Alcohol y Riesgo de Cáncer
Aumento del Cáncer de Mama
Comprensión del microambiente inmunitario tumoral (TIME) para una terapia eficaz
Factores reproductivos y riesgo de cáncer de ovario epitelial
Funciones emergentes de los exosomas en el cáncer de ovario
19 años sin cáncer por tratamiento inmunológico con células CAR-T
Las mutaciones que se acumulan a lo largo de la vida preparan el terreno para el cáncer de estómago
Programas, orígenes y funciones inmunomoduladoras de las células mieloides en el glioma

Enfermedades Cardiovasculares

Un hombre sobrevive 100 días con un corazón de titanio
Aloinjertos de músculo cardíaco diseñados para la reparación cardíaca en primates y humanos

Enfermedades Metabólicas

Los competidores de Ozempic ya montan su guerra
Ayuno Intermitente
El exceso de comida basura y chucherías altera la actividad cerebral
La carga del embarazo en el organismo femenino
Los macrófagos aprovechan el glutamato de los hepatocitos para impulsar la regeneración hepática
Los cambios en la señalización de la neurotensina impulsan la devaluación hedónica en la obesidad

Enfermedades Infecciosas

¿Qué desencadenó la pandemia de COVID?
COVID-19: Críticas a muchos errores sin culpables ni arrepentimiento

Recortes drásticos en presupuestos para la investigación de vacunas mRNA
Lariocidina: Un nuevo antibiótico para bacterias resistentes
Mandimicina: Un nuevo antifúngico bacteriano que mata hongos resistentes
Rebote de sarampión
Las vacunas que salvan vidas

Genómica

Secuencia completa del genoma de un macaco
Compendio de funciones génicas humanas derivado del modelado evolutivo
El Gen que nos permitió Aprender a Hablar
Siglos de aislamiento genético en Groenlandia
El ADN antiguo muestra que los europeos de la Edad de Piedra viajaron por mar a África
Mapas completos de recombinación humana
Xenotrasplante de hígado de cerdo a humano modificado genéticamente
La adaptación transcripcional regula positivamente la utrofina en la distrofia muscular de Duchenne
La contribución de las mutaciones codificantes *de novo* al meningomielocele (espina bífida)
Descubrimiento de la asociación de genes con enfermedades raras en el Proyecto 100 000 Genomas

Terapia Génica

Primer tratamiento intrauterino de atrofia muscular espinal

Farmacogenómica

Modelos genéticos correlacionados con humanos identifican terapia de precisión para el cáncer de hígado
Pérdida de neoantígenos impulsores clonales bajo presiones de selección inmunitaria y TKI del EGFR

Epigenética

El trauma por violencia podría heredarse genéticamente
Modificaciones de histonas unicelulares con cobertura genómica para el rastreo de linaje embrionario

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

El estrés crónico puede inflamarse el intestino
La producción autónoma de anticuerpos en la piel regula las interacciones entre el huésped y la microbiota

Miscelánea Médica

Células madre reprogramadas para tratamiento de la parálisis por lesión medular
Las células inmunitarias "cauterizan" las heridas con una sustancia pegajosa que atrapa bacterias
Husos de sueño como predictores de la disociación cognitivo-motora y la recuperación de la consciencia tras una lesión cerebral aguda

Aging

El envejecimiento del cerebro en 64 genes
La desregulación del glicocáliz altera la barrera hematoencefálica durante el envejecimiento y la enfermedad
Empoderar a las familias para que lideren el diseño de la atención médica de sus seres queridos mayores
La piel de los residentes en asilos de ancianos es una fuente de microbios dañinos y resistentes a los fármacos

Seminario

Seminarios de Epigenética – 8 Epigenética y Farmacoepigenética de Esclerosis Múltiple, Esclerosis Lateral Amiotrófica y enfermedad de Huntington. *Ramón Cacabelos*

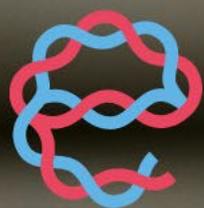
Voces

El milagro del Ozono Ótico: Cómo un Gas Despertó a Rodrigo. *Dr. Juan Carlos Pérez Olmedo y Dra. Betiana González*
El lobo ha vuelto. *Miguel Nieto*
Agradecidos. *Miguel Nieto*

Publicaciones Científicas

Sección Promocional

Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil



euroespes
health



Editorial

Reflexiones sobre la migraña

La migraña es un trastorno neurológico común que afecta a una proporción significativa de la población mundial. La migraña afecta aproximadamente al 14% de la población, lo que equivale a más de mil millones de personas. Es más común en mujeres (18%) que en hombres (6%). Suele comenzar en la adolescencia o en la edad adulta temprana, y su prevalencia alcanza su punto máximo entre los 30 y 40 años. Sin embargo, también puede afectar a niños y ancianos.

La prevalencia de la migraña varía según la región geográfica, pero es un problema global. Es más común en países de ingresos altos, aunque esto puede estar relacionado con un mejor acceso al diagnóstico. En América Latina, la prevalencia oscila entre el 10% y el 15%, mientras que en Europa y América del Norte se sitúa en torno al 12-15%. En Asia y África, las cifras pueden ser ligeramente inferiores, aunque los datos son menos consistentes. La prevalencia de la migraña ha aumentado en las últimas décadas, posiblemente debido a factores como el estrés moderno, los cambios en el estilo de vida y una mayor conciencia y diagnóstico de la enfermedad.

La migraña es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. Según el *Global Burden of Disease Study*, la migraña es la segunda causa de años vividos con discapacidad (AVD) en personas menores de 50 años. El impacto económico es significativo, tanto por los costos directos (consultas médicas, medicamentos) como por los indirectos (pérdida de productividad, absentismo laboral).

Los factores de riesgo son mixtos. Existe una predisposición genética, ya que la migraña tiende a ser hereditaria. Factores como el estrés, la dieta, los cambios hormonales (especialmente en mujeres) y los patrones de sueño pueden desencadenar migrañas. La migraña está asociada con otras condiciones como la depresión, la ansiedad y la epilepsia.

La Sociedad Internacional de Cefalea clasifica las migrañas en subtipos como migraña sin aura, migraña con aura, migraña crónica, migraña episódica y migraña hemipléjica. La clasificación de los tipos de migraña se fundamenta en criterios clínicos establecidos por la *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3), que distingue entre diferentes presentaciones según la presencia o ausencia de aura, la frecuencia y la intensidad de los episodios, y otros síntomas asociados.

La migraña sin aura es la forma más común de migraña. Los pacientes experimentan ataques de dolor pulsátil en uno o ambos hemisferios, generalmente acompañados de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz y al sonido, pero sin la presencia de síntomas neurológicos transitorios previos (aura).

Suele tener una duración de 4 a 72 horas, con síntomas asociados (fotofobia, fonofobia, malestar gastrointestinal).

La migraña con aura se caracteriza por la aparición de síntomas neurológicos transitorios (aura) que generalmente preceden o acompañan al dolor de cabeza. El aura visual es la más frecuente, con destellos de luz, puntos ciegos o visión en zigzag. El aura sensorial puede incluir entumecimiento u hormigueo en extremidades o cara. El aura del lenguaje presenta dificultades en la comunicación, como la pérdida transitoria del habla. Los síntomas del aura suelen desarrollarse gradualmente en 5-20 minutos y duran menos de una hora.

La migraña hemipléjica es un subtipo poco común de migraña con aura, en la que el paciente experimenta síntomas neurológicos motores que se manifiestan como debilidad o parálisis transitoria en un lado del cuerpo. Puede presentarse en forma familiar (migraña hemipléjica familiar) o esporádica. Los síntomas motores se acompañan de las características habituales de la migraña (dolor, náuseas, aura visual o sensorial).

La migraña basilar se caracteriza por síntomas que se originan en la región del tronco encefálico y pueden incluir vértigo, disartria, tinnitus, ataxia y pérdida temporal de la conciencia. Los síntomas de aura se presentan en la región de la base del cráneo y pueden afectar ambos hemisferios. Es más frecuente en mujeres y, aunque rara, puede ser potencialmente grave.

La migraña retinal se manifiesta con episodios de pérdida transitoria de la visión en un solo ojo, acompañados o no de dolor de cabeza. Los síntomas visuales afectan exclusivamente a un ojo. Los episodios suelen ser breves, pero requieren evaluación para descartar causas vasculares.

La migraña crónica se define como la presencia de migraña en 15 o más días al mes, durante al menos 3 meses, con al menos 8 días que cumplen criterios de migraña. Es una forma de migraña que puede evolucionar a partir de la migraña episódica. Está asociada a un mayor deterioro en la calidad de vida y un uso intensivo de tratamientos.

La migraña vestibular se asocia principalmente con síntomas vestibulares, como vértigo y desequilibrio, que pueden ocurrir con o sin dolor de cabeza. Los episodios pueden estar acompañados de síntomas de migraña (náuseas, fotofobia) y afectan el equilibrio y la percepción espacial. Es importante diferenciarla de otros trastornos vestibulares.

La migraña es un trastorno neurológico multifactorial en el que intervienen tanto factores ambientales como genéticos. La investigación ha identificado varios genes y variantes genéticas que se asocian con la predisposición a desarrollar migraña.

La Migraña Hemipléjica Familiar (MHF) es un subtipo raro de migraña con aura que tiene un fuerte componente monogénico. Se han identificado mutaciones en: (i) *CACNA1A*: Este gen codifica para el canal de calcio tipo P/Q, y las mutaciones en este gen afectan la liberación de neurotransmisores en el cerebro. (ii) *ATP1A2*: Codifica una subunidad de la bomba de sodio-potasio, fundamental para mantener el equilibrio iónico en las neuronas. (iii) *SCN1A*: Codifica para el canal de sodio, y sus mutaciones pueden alterar la excitabilidad neuronal. Estas mutaciones explican casos familiares y hereditarios de migraña hemipléjica, en los cuales la presentación clínica suele ser más grave y con aura prolongada.

La Migraña Común y Migraña con Aura son formas frecuentes de migraña con predisposición genética de carácter poligénico, lo que significa que múltiples variantes genéticas de efecto modesto contribuyen al riesgo. Entre los genes y *loci* identificados en estudios de asociación del genoma (GWAS) destacan: (i) *TRPM8*: Este gen codifica un receptor sensible al frío y a ciertos compuestos químicos, y se ha asociado con la regulación de la percepción sensorial, lo que podría influir en la migraña. (ii) *LRP1*: Involucrado en la señalización celular y el metabolismo de lípidos, se ha sugerido que variantes en este gen pueden afectar procesos neuroinflamatorios y vasculares asociados a la migraña. (iii) *PRDM16*, *MEF2D*, y otros: Estudios a gran escala, y meta-análisis, con cientos de miles de pacientes, han identificado múltiples *loci* que influyen en la susceptibilidad a la migraña.

Polimorfismos en genes del sistema serotoninérgico: Aunque los estudios han mostrado resultados mixtos, se ha sugerido que variantes en genes relacionados con la serotonina (como el transportador de serotonina, *5-HTTLPR*) podrían influir en la respuesta a tratamientos y en la predisposición a la migraña.

Interacción gen-ambiente: La expresión de la migraña no depende únicamente de la genética. Factores como el estrés, la alimentación, la calidad del sueño y otros desencadenantes ambientales interactúan con la predisposición genética para determinar la aparición y la frecuencia de los ataques.

El tratamiento de la migraña se aborda desde dos perspectivas principales: el tratamiento agudo (para aliviar los síntomas durante un ataque) y el tratamiento preventivo (para reducir la frecuencia y la intensidad de los episodios). Además, se complementa con estrategias no farmacológicas.

Tratamientos Agudos: Estos medicamentos se administran en el momento del ataque para aliviar el dolor y otros síntomas asociados (náuseas, fotofobia, fonofobia). Analgésicos simples y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco) se recomiendan en ataques leves o cuando se utiliza en combinación con otros fármacos.

Triptanes: Son agonistas selectivos de receptores de serotonina (5-HT_{1B/1D}) y constituyen la primera línea de tratamiento en ataques moderados a severos. Sumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán, almotriptán y otros triptanes, en general, actúan constriñendo vasos sanguíneos y bloqueando la transmisión de señales del dolor.

Los Antieméticos (metoclopramida, domperidona, proclorperazina) se usan para controlar las náuseas y vómitos asociados al ataque de migraña. En ataques muy severos, la administración de medicamentos por vía subcutánea (por ejemplo, sumatriptán) o por vía intravenosa (en entornos hospitalarios) puede ser necesaria.

Tratamientos Preventivos: Se emplean en pacientes con migraña frecuente o debilitante para reducir la frecuencia, duración e intensidad de los ataques. Se recomienda considerar la profilaxis cuando el paciente presenta: 4 o más episodios de migraña al mes, ataques muy intensos que interfieren con la calidad de vida, o ineficacia o contraindicación de los tratamientos agudos. Fármacos preventivos comunes son los betabloqueantes (propranolol, metoprolol, timolol); los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), eficaces para la prevención de migrañas, especialmente en pacientes con comorbilidades como depresión o insomnio; los anticonvulsivantes (topiramato, valproato), para reducir la excitabilidad neuronal implicada en la migraña; los antagonistas de CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), que incluyen anticuerpos monoclonales (como erenumab, galcanezumab, fremanezumab) y antagonistas de receptores del CGRP.

Especialmente importante, en cualquier modalidad de migraña, es establecer un plan de prevención personalizado que contemple la caracterización genómica del riesgo cerebrovascular y un programa específico de profilaxis farmacológica basado en el perfil farmacogenético de cada paciente.

Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M.Sci.
Catedrático de Medicina Genómica

DOUR IN
SS TO
WEEN
Editor's Office
Telephone No. 556
Manager's Office
No. 646
VOL. LXVII, 0. 98

पश्चिमोत्तर
कुचलने का दृढ़ संकल्प
शरणार्थियों की रक्षाके लिए प्रबन्ध
न व लड़कियों को होटाया जायगा
पूर्वी व पश्चिमी पंजाब की
संयुक्त निर्णय

बाबर-संकेत सम्बन्ध
भारत और पाकिस्तान की
सम्मिलित होंगे
द्वितीय पंजाब वदरद के नतीजे
की पूर्व इटवा
उपद्रवों की महामारी फैलने की सूत्र में अ
सब हत्याकाण्ड फीके पड़े जाय
शरणार्थियों अपने कटु अग्रमवों को अपने तक ही सी
विशेषात् के प्रयत्नों के सब कथन प्रायः बीना दार के दिनों को लक्ष्यके रूप में
बनाने की कोशिश

Offer By Mr. J
CONGRESS READ
JUST SETTLEMENT
The Hindustan Times
LARGEST CIRCULATION IN NORTHERN, NORTH-WESTERN & CENTRAL
VOL. XXIII NO. 98
NEW DELHI, WEDNESDAY, APRIL 11, 1945

The Hindustan Times

Assets And Liabilities

Kashmir Issue Not Discussed

PATL'S STATEMENT IN PARLIAMENT

PROTEST AGAINST W. BENGAL GOVT.

Pakistan Govt. To Take Loan From U.S.

ARABS SET GOVT. RIOTING CONTINUES

RESTORE REAL IN DELHI

GANDHIJI ASKS PEOPLE HIM TO VISIT W

RAPID RETURN OF PEACE IN DELHI

MAPS OF INDO-PAKISTAN BORDER

NEED FOR AMO NEHRU DE FOR ID

'FULLEST PROTECT WHO WISH

PATEL'S ASSURANCE COMM AND CON

NO RECOGNITION OF

NEW DELHI, Tuesday

The Hindustan Times

GANDHIJI'S TALKS WITH THE VICEROY

DISCUSSION ON AMNESTY FOR POLITICAL PRISONERS

MAHATMA PRESSES FOR ABOLITION OF SALT DUTY

INTERSESSION WITH C.-I.N.C. ON BEHALF OF I.N.A. MEN

Big Four Ministers To Fix Dates For Peace Conference

RESTORE REAL IN DELHI

GANDHIJI ASKS PEOPLE HIM TO VISIT W

RAPID RETURN OF PEACE IN DELHI

NEED FOR AMO NEHRU DE FOR ID

'FULLEST PROTECT WHO WISH

PATEL'S ASSURANCE COMM AND CON

NO RECOGNITION OF

NEW DELHI, Tuesday

MINISTERS IN A STATEMENT

RECORDING TO THE PRESS

SAVING THE SITUATION

THE GOVT.

europaes health

Partition of Assets And Liabilities

Kashmir Issue Not Discussed

PATL'S STATEMENT IN PARLIAMENT

PROTEST AGAINST W. BENGAL GOVT.

Pakistan Govt. To Take Loan From U.S.

ARABS SET GOVT. RIOTING CONTINUES

RESTORE REAL IN DELHI

GANDHIJI ASKS PEOPLE HIM TO VISIT W

DEATH OF
CLEAN DYE
DROCK, SUBSIDIARY & FADING

FOUR KILLED IN BENGAL STORM

COMMUNICATIONS SYSTEM BROKEN DOWN

SHAH MANJUL INCIDENT

SPECIAL TRIBUNAL TO TRY

LEAGUE DREAM OF EMPIRE

INCITEMENT TO GOON LEGISLATORS' CON

NEW DELHI, Tuesday

MINISTERS IN A STATEMENT

RECORDING TO THE PRESS

SAVING THE SITUATION

THE GOVT.

NEW DELHI, Tuesday

MINISTERS IN A STATEMENT

RECORDING TO THE PRESS

SAVING THE SITUATION

THE GOVT.

NEW DELHI, Tuesday

Brevialia

Diagnóstico polivalente por Inteligencia Artificial

El repertorio de receptores inmunitarios expresados por las células B y T proporciona una descripción general de la historia de infecciones y vacunas, así como otras enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico. **Maxim E. Zaslavsky, Erin Craig, Jackson K. Michuda, Nidhi Sehgal, Nikhil Ram-Mohan, Ji-Yeun Lee, Khoa D. Nguyen, Ramona A. Hoh, Tho D. Pham, Scott D. Boyd y colegas** desarrollaron un marco, Mal-ID (aprendizaje automático para diagnóstico inmunológico), para interpretar las secuencias variables de los receptores de células B y T (BCR y TCR) de muestras de sangre humana. Durante el entrenamiento, se compararon seis representaciones de características de secuencia de BCR y TCR entre individuos sanos y enfermos para aprender puntos en común, y estas características se combinaron en un solo modelo para predecir el estado de la enfermedad. Este enfoque pudo distinguir controles, individuos con distintas enfermedades autoinmunes o infecciones virales y aquellos que habían recibido una vacuna contra la influenza.

El diagnóstico clínico convencional se basa en el examen físico, la historia clínica del paciente, las pruebas de laboratorio y las imágenes, pero hace poco uso de los receptores en las células B y T que reflejan exposiciones y respuestas actuales y pasadas. La detección de patógenos microbianos sustenta el diagnóstico de enfermedades infecciosas. Otras enfermedades son más complicadas: las enfermedades autoinmunes pueden requerir una combinación de estudios de diagnóstico por imágenes y pruebas de autoanticuerpos y otras anomalías de laboratorio en la sangre que pueden no dar una clasificación definitiva de la enfermedad. Este proceso puede ser largo y puede complicarse por diagnósticos erróneos iniciales y síntomas ambiguos o superpuestos entre las enfermedades.

Los receptores de células B (BCR) y los receptores de células T (TCR) permiten que estas células inmunitarias reconozcan y respondan a antígenos específicos en patógenos y, a veces, en los propios tejidos del cuerpo. Los genes que codifican los BCR y los TCR se generan por recombinación aleatoria de segmentos en el genoma de células individuales durante su desarrollo y tienen potencial como un conjunto diverso de biomarcadores de secuencia asociados con la actividad del sistema inmunitario. Las poblaciones de BCR y TCR cambian después de la exposición a patógenos, después de la vacunación y en respuesta a autoantígenos en enfermedades autoinmunes, lo que refleja la expansión clonal y la selección de células B y T durante las respuestas inmunitarias. La secuenciación e interpretación de los genes *BCR* y *TCR* podría proporcionar una única prueba diagnóstica para la evaluación simultánea de muchas enfermedades.

Los autores diseñaron protocolos experimentales y un marco de análisis de datos para identificar las características de la cadena pesada del BCR y la cadena beta del TCR humanas de trastornos infecciosos e inmunológicos o provocadas por intervenciones terapéuticas o profilácticas como la vacunación. Este método, llamado Aprendizaje automático para el diagnóstico inmunológico (Mal-ID), combina los análisis inmunológicos tradicionales, como la detección de secuencias compartidas entre individuos con la misma afección, con características más complejas derivadas de modelos de inteligencia artificial (IA) de secuencias de proteínas, llamados modelos de lenguaje proteico. Aunque los sistemas de IA pueden ser difíciles de interpretar, se desarrollaron formas de entender cómo el modelo hace sus predicciones diagnósticas.

Los autores generaron grandes conjuntos de datos de secuencias de cadena pesada de BCR y cadena beta de TCR de los mismos individuos, que abarcan seis estados de enfermedad o respuesta inmunitaria, para entrenar y evaluar el modelo Mal-ID. Mal-ID identificó con precisión el estado inmunitario a partir de muestras de sangre de 542 individuos con COVID-19, VIH, lupus, diabetes tipo 1, vacunación reciente contra la gripe y controles sanos, logrando un área bajo la curva característica operativa del receptor (AUROC) multiclase de 0.986 en datos no utilizados para el entrenamiento. La combinación de características de los datos del receptor de células B y de células T condujo al mayor rendimiento de clasificación, pero incluso con solo secuencias de BCR, lograron un alto rendimiento de clasificación (AUROC de 0.959 en una cohorte ampliada que agregó 51 individuos para los que solo había datos de BCR disponibles).

A pesar de que el modelo se entrenó para clasificar múltiples clases heterogéneas, se puede especializar para detectar una condición particular. Cuando se aplicó para distinguir específicamente a los pacientes con lupus de otros pacientes y controles sanos, el clasificador logró una sensibilidad del 93% y una especificidad del 90%. Este desempeño en relación con las pruebas actuales indica el potencial del análisis de secuencias de BCR y TCR para detectar señales clínicamente relevantes.

Se usó el modelo para proporcionar información sobre las características biológicamente relevantes que permiten una clasificación precisa de la enfermedad. Al examinar qué categorías de secuencia contribuyeron más a las predicciones, los autores confirmaron que los patrones descubiertos a partir de los datos coincidían con el conocimiento inmunológico establecido. Además, evaluaron si el modelo identificaba receptores inmunitarios individuales que se sabe que están asociados con la enfermedad. El modelo asignó puntuaciones de asociación de COVID-19 más altas a las secuencias de una base de datos externa de BCR que se unen al SARS-CoV-2, en comparación con las secuencias de donantes sanos. También verificaron que los efectos del lote y los factores demográficos como la edad, el sexo y la ascendencia no fueron responsables del desempeño de la clasificación de la enfermedad, y el modelo funcionó bien cuando se probó en conjuntos de datos externos de otros laboratorios.

Este estudio piloto demuestra que los datos de secuenciación de receptores inmunitarios pueden distinguir una variedad de estados de enfermedad y extraer información biológica sin conocimiento previo de patrones de receptores específicos de antígenos. Con una mayor validación y extensión, Mal-ID podría conducir a herramientas clínicas que aprovechen la vasta información contenida en las poblaciones de receptores inmunitarios para el diagnóstico médico.

Maxim E. Zaslavsky et al. Disease diagnostics using machine learning of B cell and T cell receptor sequences. Science, 21 Feb 2025, Vol 387, Issue 6736.

Evo-2: El mayor modelo de inteligencia artificial jamás creado para diseñar genomas

A finales de febrero se publicó un trabajo sobre lo que dicen es el mayor modelo de inteligencia artificial (IA) jamás creado para biología. El modelo, que fue entrenado con 128 000 genomas que abarcan el árbol de la vida, desde humanos hasta bacterias unicelulares y arqueas, puede escribir cromosomas completos y genomas pequeños desde cero. También puede interpretar el ADN existente, incluidas las variantes genéticas "no codificantes" difíciles de interpretar que están vinculadas a enfermedades.

Evo-2, desarrollado conjuntamente por investigadores del *Arc Institute* y la Universidad de Stanford, ambos en Palo Alto, California, y el fabricante de chips NVIDIA, está disponible para los científicos a través de interfaces web o pueden descargar su código de software, datos y otros parámetros disponibles de forma gratuita necesarios para replicar el modelo.

Los desarrolladores ven a Evo-2 como una plataforma que otros pueden adaptar a sus propios usos. "Estamos ansiosos por ver cómo los científicos e ingenieros construyen esta 'tienda de aplicaciones' para la biología", dijo Patrick Hsu, un bioingeniero del *Arc Institute* y la Universidad de California, Berkeley, en una conferencia de prensa para anunciar el lanzamiento de Evo-2.

Otros científicos están impresionados con lo que han leído sobre el modelo, que se describe en un artículo publicado en el sitio web del *Arc Institute* y enviado al servidor de preimpresión bioRxiv. Pero dicen que necesitarán probarlo antes de llegar a conclusiones firmes. "Tendremos que ver cómo se mantiene en los puntos de referencia independientes después de que se publique la preimpresión", dice Anshul Kundaje, un genómico computacional de la Universidad de Stanford en Palo Alto. Hasta ahora, está impresionado por la ingeniería que sustenta el modelo.

En los últimos años, los investigadores han desarrollado "modelos de lenguaje proteico" cada vez más potentes, como el modelo ESM-3 desarrollado por antiguos empleados de Meta que, tras entrenarse con millones de secuencias de proteínas, se han utilizado para ayudar a predecir las estructuras proteicas y diseñar proteínas totalmente nuevas, incluidos editores genéticos y moléculas fluorescentes.

A diferencia de estos modelos, Evo-2 se entrenó con datos genómicos que contienen tanto "secuencias codificantes" (que llevan instrucciones para fabricar proteínas) como ADN no codificante que incluye secuencias que pueden controlar cuándo, dónde y cómo se activan los genes. La primera versión de Evo, lanzada el año pasado, se entrenó con los genomas de 80 000 bacterias y arqueas (organismos simples llamados procariotas), así como con sus virus y otras secuencias. El último modelo se basa en 128 000 genomas, incluidos los de humanos y otros animales, plantas y otros organismos eucariotas. Estos genomas abarcan un total de 9.3 billones de letras de ADN. Basado en la potencia computacional necesaria para devorar estos datos y otras características, el Evo-2 es el modelo de IA biológica más grande lanzado hasta ahora, dice Hsu.

En comparación con los procariotas, los genomas eucariotas tienden a ser más largos y complejos: los genes están hechos de segmentos intercalados de regiones codificantes y no codificantes, y el "ADN regulador" no codificante puede estar muy lejos de los genes que controlan. Para manejar esta complejidad, Evo-2 fue construido de modo que pueda aprender patrones en secuencias de ADN tan distantes como 1 millón de pares de bases.

Para demostrar su capacidad de dar sentido a genomas complejos, Hsu y sus colegas usaron Evo-2 para predecir los efectos de mutaciones estudiadas previamente en un gen implicado en el cáncer de mama llamado *BRCA1*. Lo hizo casi tan bien como los mejores modelos de bio-IA para determinar si los cambios en las regiones codificantes causarían enfermedades, dijo Hsu. "Es lo último en tecnología para mutaciones no codificantes". En el futuro, el modelo podría ayudar a identificar estos cambios difíciles de interpretar en los genomas de los pacientes.

Los investigadores también probaron la capacidad del modelo para descifrar otras características de genomas complejos, incluido el del mamut lanudo. "Evo-2 representa un paso significativo en el aprendizaje de la gramática reguladora del ADN", dice Christina Theodoris, bióloga computacional del Instituto Gladstone en San Francisco, California.

Kundaje dice que Evo-2 parece bueno para encontrar secuencias codificantes y ADN no codificante cercano. Pero aún no está claro si el modelo ha aprendido sobre secuencias no codificantes distantes que regulan la actividad genética.

Uno de los atractivos de los modelos genómicos como Evo-2 es que pueden generar nuevas secuencias de ADN que corresponden no solo a proteínas, sino también a secuencias no codificantes que funcionan con ellas. Hsu y sus colegas usaron Evo-1 para crear nuevos editores de genes CRISPR, que incluyen una enzima que corta el ADN y moléculas de ARN que dirigen esa proteína a un sitio objetivo. Se demostró que estos funcionan en experimentos de laboratorio. También intentaron diseñar genomas bacterianos y virales, pero estos carecían de muchas características de los genomas genuinos. "Lo comparamos con una imagen borrosa de los genomas", dijo Brian Hie, biólogo computacional de Stanford y Arc Institute, en la sesión informativa.

Con Evo-2, estas imágenes se volvieron menos borrosas. Los investigadores utilizaron el modelo para crear genomas inspirados en los de *Mycoplasma genitalium* (una bacteria que fue el primer organismo celular en tener su genoma completamente sintetizado), mitocondrias humanas y un cromosoma de levadura de 330 000 letras de ADN. Estos parecían más realistas que los genomas generados por Evo-1 (que carecían de proteínas plausibles en algunos casos), pero "aún hay margen de mejora", dijo Hie. Sin más mejoras, duda que los genomas funcionen si se colocan en células.

Como está entrenado con ADN de todo el árbol de la vida, Evo-2 podría ser experto en aplicar lo que ha aprendido de los genomas bacterianos y arqueológicos para crear nuevas proteínas humanas, dice Yunha Wang, biólogo computacional y director ejecutivo de Tatta Bio, una empresa sin fines de lucro en la ciudad de Nueva York que está desarrollando modelos genómicos.

Los investigadores esperan validar Evo-2 con experimentos de laboratorio. Por ejemplo, diseñaron secuencias que alteran la accesibilidad del ADN plegado llamado cromatina, una característica que influye en la identidad de las células en organismos multicelulares, y están colaborando con otro laboratorio para probar estos diseños en células madre embrionarias de ratón.

Los modelos de lenguaje de proteínas y otras herramientas de IA para el diseño de proteínas han marcado el comienzo de una revolución en el biodiseño. Hie y sus colegas, que eventualmente quieren modelar células enteras con IA, esperan que los modelos genómicos como Evo-2 puedan hacer avanzar la aguja aún más. "Queremos llevar el campo más allá del diseño de proteínas al diseño de genomas".

Deepseek: Inteligencia Artificial China

China apuesta por la IA para desarrollar herramientas comerciales prácticas y rentables para los mercados globales, especialmente los países de bajos ingresos.

Cuando el libro *Zero to One* del empresario tecnológico estadounidense Peter Thiel se publicó en chino en 2015, atacó una inseguridad que sentían muchos en China. Thiel sugirió que, si bien el país se destacaba en la ampliación y comercialización de tecnologías emergentes, estaba rezagado respecto de Estados Unidos en innovación verdadera: crear algo completamente original desde cero. Tomemos el iPhone: los ingenieros de Cupertino, California, lo diseñan; los trabajadores de Shenzhen, China, lo construyen.

Durante más de una década, los responsables políticos chinos han tratado de deshacerse de esta imagen, incorporando la búsqueda de la innovación en las políticas industriales nacionales, como Made in China 2025. Y hay algunos resultados preliminares que mostrar. Por ejemplo, en 2023, la empresa de tecnología Huawei, con sede en Shenzhen, lanzó el teléfono inteligente Mate 60, que funciona con un chip de producción nacional. Esto se celebró como un avance simbólico, que demuestra que China puede fabricar semiconductores avanzados a pesar de las estrictas sanciones estadounidenses sobre herramientas cruciales y software de diseño de alta gama. Y el lanzamiento en enero de Deepseek-R1, un gran modelo de lenguaje chino desarrollado a una fracción del costo de sus contrapartes occidentales, causó conmoción en el establishment tecnológico estadounidense.

El destacado capitalista de riesgo Marc Andreessen lo describió como "el momento Sputnik de la IA", una referencia a la carrera espacial entre Estados Unidos y la Unión Soviética de mediados del siglo XX que comenzó con el lanzamiento del primer satélite, Sputnik, por parte de la Unión Soviética. Acceder a Deepseek a través de una interfaz de programación de aplicaciones (API), un protocolo para conectar aplicaciones de software, es aproximadamente 13 veces más barato que los modelos similares desarrollados por OpenAI, con sede en San Francisco, California.

El repentino ascenso de Deepseek ha puesto el foco en el ecosistema de inteligencia artificial (IA) más amplio de China, que opera de manera diferente a Silicon Valley. Aunque las aplicaciones orientadas al consumidor atraen mucha atención, las empresas chinas de IA, a diferencia de sus contrapartes estadounidenses, de hecho están más interesadas en resolver problemas industriales y de fabricación a gran escala. La divergencia en las prioridades refleja las fuerzas que impulsan la innovación en cada economía: el capital de riesgo en los Estados Unidos y las empresas manufactureras y órganos estatales a gran escala en China.

En la raíz de la diferencia está la ventaja comparativa de China en la economía mundial (la industria manufacturera), junto con el hecho de que el gobierno es el mayor cliente de nuevas tecnologías. El gobierno chino apunta a desarrollar aplicaciones de IA escalables y de bajo costo que puedan modernizar el país en rápido desarrollo.

En una conferencia de prensa en septiembre pasado, por ejemplo, el portavoz del Ministerio de Relaciones Exteriores, Lin Jian, expuso la opinión del Partido Comunista Chino (PCCh) de que la innovación tecnológica es un componente central del "desarrollo nacional". Para seguir siendo bien vistos por Beijing, los laboratorios de investigación de IA han respondido creando aplicaciones prácticas: para hacer que los trenes funcionen a tiempo, monitorear las poblaciones de peces y brindar servicios automatizados de telesalud.

La empresa Zhipu AI, con sede en Pekín, se ha asociado con varios gobiernos locales y empresas estatales para implementar su modelo de agente, que automatiza tareas como el llenado de formularios y el análisis de informes financieros. El mes pasado, el gigante tecnológico Alibaba, con sede en Hangzhou, China, llegó a un acuerdo con la startup 01.AI, con sede en Pekín, para establecer un "laboratorio industrial de modelos a gran escala" centrado en la implementación de IA para optimizar los procesos comerciales e industriales.

La IA también tiene un papel interesante en la transición energética de China, desde ensayos a gran escala de hogares inteligentes integrados hasta la implementación de una importante inversión (equivalente a 800 000 millones de dólares) para una red eléctrica inteligente nacional.

Por lo tanto, el objetivo de Beijing no es necesariamente alcanzar el liderazgo mundial en chatbots de IA, sino utilizar la tecnología subyacente para desarrollar soluciones comerciales asequibles y comercialmente viables. Sus aplicaciones luego se pueden exportar, especialmente a países de bajos

ingresos. En otras palabras, el objetivo de China no es necesariamente una "IA de frontera", sino una "IA de mercado masivo". Su nuevo manual de estrategias de IA refleja su enfoque para otras tecnologías, como los vehículos eléctricos y la energía limpia: no es el primero en innovar, pero sí el primero en hacerlas asequibles para un uso generalizado.

La "pila" tecnológica, un conjunto interconectado de recursos necesarios para desarrollar modelos avanzados de IA, incluye hardware, como semiconductores; algoritmos de aprendizaje de vanguardia optimizados para ese hardware; y un backend que comprende centros de datos de alto consumo energético y flujos de capital predecibles.

Para mantener su liderazgo mundial en tecnología de inteligencia artificial, Estados Unidos ha impuesto periódicamente sanciones a la exportación de componentes clave. El 7 de octubre de 2022, la administración del expresidente estadounidense Joe Biden publicó un conjunto de controles a la exportación de artículos de computación avanzada y fabricación de semiconductores, con el objetivo de impedir que China compre chips de alto rendimiento a empresas como Nvidia, con sede en Santa Clara, California. El entonces asesor de seguridad nacional Jake Sullivan lo llamó la estrategia de "patio pequeño, cerca alta": Estados Unidos erigirá una "cerca" alrededor de tecnologías cruciales de inteligencia artificial, alentando incluso a empresas de países aliados, como los Países Bajos y Corea del Sur, a restringir los envíos a China. Mientras tanto, el PCCh considera que ascender en la cadena de suministro de fabricación, en particular en categorías como aviones y semiconductores, es crucial para un crecimiento económico sostenido. En ese sentido, la rivalidad añade urgencia e intensidad a los esfuerzos de China. Si Estados Unidos posee la tecnología del futuro y está dispuesto a utilizar controles a la exportación, entonces China corre el riesgo de estancamiento económico y la turbulencia política que podría acompañarlo. La batalla por la supremacía sobre la IA es parte de esta matriz geopolítica más amplia. Y China se ha estado preparando para este escenario durante un tiempo. En 2019, Estados Unidos agregó a Huawei a su lista de entidades, una lista de restricciones comerciales publicada por el Departamento de Comercio. Esto impulsó a China a repensar cómo volverse menos vulnerable a los controles de exportación estadounidenses. El Ministerio de Educación chino (MOE) creó un conjunto de plataformas de investigación integradas (IRP), una importante revisión institucional para ayudar al país a ponerse al día en áreas clave, incluida la robótica, los autos sin conductor y la IA, que son vulnerables a las sanciones estadounidenses o los controles de exportación. Ahora hay 30 IRP.

Tomemos como ejemplo la IRP para la tecnología de circuitos integrados de nueva generación en la Universidad Fudan en Shanghái, China, el tipo de empresa de investigación impulsada por el estado que podría generar avances. Las restricciones a la exportación de 2022 apuntaron a chips con "nodos" (el componente más pequeño de un semiconductor) de 14 nanómetros o menos. Los chips con nodos más pequeños pueden incluir más transistores en la misma área, lo que potencialmente mejora el rendimiento y la eficiencia. En 2021, el IRP de Fudan se adelantó a la competencia y ya estaba reclutando personal para puestos de apoyo a la investigación en nodos aún más pequeños, de 3 a 4 nanómetros. Estos chips de alto rendimiento alimentan ahora la pila tecnológica de IA. Para abordar los cuellos de botella en la fabricación, el año pasado se anunció la tercera ronda del "Gran Fondo" de China, una iniciativa de inversión respaldada por el Estado para reunir recursos de empresas públicas y gobiernos locales, con una inversión prevista de 47 000 millones de dólares en su ecosistema de semiconductores. Esto demuestra que China se toma en serio la autóctona capacidad de IA invirtiendo importantes recursos institucionales, académicos y científicos. Al restringir el acceso a los chips, la política estadounidense ha obligado a China a explorar soluciones alternativas y métodos no convencionales. Muchos de estos esfuerzos podrían fracasar, pero no hacen falta muchos éxitos para tener un impacto global.

Las IRP han surgido como plataformas ideales para formar a un grupo de ingenieros, llenando un vacío de talento que existía incluso hace una década. La historia de éxito de Deepseek es, en parte, un reflejo de esta inversión de años.

¿Qué dirección podría tomar el ecosistema de inteligencia artificial de China? Aunque Estados Unidos podría seguir teniendo un dominio absoluto sobre los chips básicos durante algún tiempo, se podría decir que China está mejor preparada en otros frentes: por ejemplo, la creciente necesidad de centros de datos que consumen mucha energía. La Red Nacional Integrada de Potencia Informática, parte de un megaproyecto de infraestructura lanzado en 2021, planea construir centros de datos expansivos en el oeste de China, donde la tierra y la electricidad son más baratas.

El ecosistema económico y político único de China guiará el desarrollo de la IA por ciertas vías. El país aún está lidiando con preocupaciones de desarrollo, por lo que universalizar el acceso a la atención médica, predecir con precisión los patrones climáticos y gestionar la logística industrial son desafíos de mayor prioridad que desarrollar chatbots de IA y compañeros digitales, especialmente considerando la miríada de requisitos de cumplimiento en torno a temas sensibles.

El enorme mercado de consumo de China, junto con su base manufacturera, podría impulsar el crecimiento de la "IA encarnada", como robots impulsados por IA, automóviles autónomos y equipos industriales. Por ejemplo, cuando los robots cuadrúpedos similares a perros fabricados por la empresa *Unitree Robotics* con sede en Hangzhou se despliegan para reparar infraestructura (navegando hasta puntos de control específicos con cámaras de alta resolución y realizando reparaciones utilizando brazos robóticos), reciben una cobertura elogiosa de Xinhua, la agencia de noticias estatal oficial.

"El software nunca genera dinero realmente [en China]; la población lo trata como código abierto. "El software combinado con el hardware es donde se obtendrán los beneficios", dice un investigador de aprendizaje automático de la Universidad de Pekín en Pekín. "En ese sentido, los robots habilitados con IA podrían ser la ola del futuro de China", añade.

En la esfera del modelo de lenguaje, el próximo impulso de China podría ser identificar una gama de productos que pueda exportar a otras economías emergentes. Benjamin Bratton, que investiga la filosofía de la tecnología en la Universidad de California en San Diego, dice: "China puede proporcionar esencialmente la pila de IA en una caja. Aquí está su planta de energía; aquí está su modelo fundacional; aquí está su arquitectura de pila para sistemas de aplicación: aquí tiene India, aquí tiene Brasil".

Para prepararse para esa posibilidad, el gobierno de China ya está llevando a cabo importantes reformas políticas, revisando su teoría económica para incluir los datos como un recurso equivalente al capital, la mano de obra y la tierra. Actualmente, China alberga el 36% de todos los grandes modelos de lenguaje existentes, solo superado por Estados Unidos, según un libro blanco publicado el año pasado por la Academia China de Tecnología de la Información y las Comunicaciones, un instituto de investigación respaldado por el estado.

Pero, a medida que Estados Unidos y China avanzan a la cabeza del resto del mundo en el desarrollo de la IA, la cuestión de quién está por delante o por detrás podría volverse menos relevante, ya que sus prioridades divergen.

Jacob Dreyer. Nature 638, 609-611 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00460-1>

Las mejores herramientas de Inteligencia Artificial para la investigación

Casi todas las semanas se lanza una nueva herramienta de inteligencia artificial (IA) aparentemente más impresionante, y los investigadores acuden en masa a probarlas. Ya sea que busquen editar manuscritos, escribir código o generar hipótesis, los investigadores tienen más herramientas de IA generativa para elegir que nunca. Cada modelo de lenguaje grande (LLM) es adecuado para diferentes tareas. Algunos están disponibles a través de chatbots gratuitos, mientras que otros utilizan una interfaz de programación de aplicaciones (API) que pueden integrarse con otro software. Algunos también se pueden descargar, lo que permite a los investigadores construir sus propios modelos personalizados.

Aunque los LLM producen respuestas similares a las humanas, todos siguen siendo demasiado propensos a errores para usarse por sí solos, dice Carrie Wright, científica de datos del Centro de Cáncer Fred Hutchinson, con sede en Seattle, Washington. Entonces, ¿qué LLM es mejor para qué tarea? **Elizabeth Gibney** presenta en *Nature* los favoritos de muchos investigadores para ayudar a orientar a quienes lo necesitan.

o3-mini (el razonador). OpenAI, con sede en San Francisco, California, presentó al mundo los LLM en 2022 con su bot gratuito ChatGPT. Los científicos han utilizado el bot principalmente para buscar información o como asistente de redacción, por ejemplo para redactar resúmenes, pero los modelos más nuevos están ampliando los usos potenciales de la tecnología. El pasado mes de septiembre, en el avance más significativo de la empresa desde entonces, OpenAI sorprendió a los científicos con su "modelo de razonamiento" o1, al que siguió con el más avanzado o3 en diciembre. Ambos modelos de

razonamiento funcionan más lentamente que un LLM solo, porque han sido entrenados para responder a las consultas paso a paso. Este proceso de "cadena de pensamiento", destinado a simular el razonamiento humano, les ha ayudado a superar los exigentes puntos de referencia en ciencia y matemáticas. También les ha permitido ser buenos en tareas técnicas, como resolver problemas de codificación y reformatear datos.

Después de que la poco conocida start-up china DeepSeek de Hangzhou lanzara un razonador rival el 20 de enero, OpenAI respondió con una serie de nuevas herramientas, entre ellas un veloz o3-mini (un razonador gratuito para los usuarios registrados de chatbots) y una "investigación profunda", que permite a algunos suscriptores de pago crear informes que sintetizan información, con citas, de cientos de sitios web, de forma similar a la realización de una revisión bibliográfica. Los modelos sobresalen cuando se utilizan en combinación, dice Andrew White, químico y experto en IA de *FutureHouse*, una start-up de San Francisco.

Cuando se trata de tareas como analizar conceptos desconocidos en una nueva prueba matemática, o3-mini hace un "trabajo realmente bueno", dice Simon Frieder, matemático e investigador de IA de la Universidad de Oxford, Reino Unido. Pero incluso los mejores modelos "todavía no están ni cerca de rivalizar con un matemático", dice.

DeepSeek (el todoterreno). DeepSeek-R1, lanzado en enero, tiene capacidades a la par de las de o1, pero está disponible a través de una API a una fracción del costo. También se distingue de los modelos de OpenAI porque es de peso abierto, lo que significa que, aunque sus datos de entrenamiento no se han publicado, cualquiera puede descargar el modelo subyacente y adaptarlo a su proyecto de investigación específico. R1 "acaba de desbloquear un nuevo paradigma" en el que las comunidades, en particular aquellas con relativamente pocos recursos, pueden construir modelos de razonamiento especializados, dice White.

Ejecutar el modelo completo requiere acceso a chips informáticos potentes, de los que carecen muchos académicos. Pero investigadores como Benyou Wang, un científico informático de la Universidad China de Hong Kong, Shenzhen, están creando versiones que pueden ejecutarse o entrenarse en una sola máquina. Al igual que o1, el punto fuerte de DeepSeek-R1 son los problemas de matemáticas y la escritura de código. Pero también es bueno en tareas como la generación de hipótesis, dice White. Esto se debe a que DeepSeek ha optado por publicar los "procesos de pensamiento" del modelo en su totalidad, lo que permite a los investigadores refinar mejor sus preguntas de seguimiento y, en última instancia, mejorar sus resultados. Dicha transparencia también podría ser enormemente poderosa para los diagnósticos médicos. Wang está adaptando R1 en experimentos que utilizan los poderes de razonamiento del modelo para construir "una ruta clara y lógica desde la evaluación del paciente hasta el diagnóstico y la recomendación del tratamiento", dice.

DeepSeek-R1 tiene algunas desventajas. El modelo parece tener un proceso de "pensamiento" particularmente largo, lo que lo ralentiza y lo hace menos útil para buscar información o hacer una lluvia de ideas. Las preocupaciones sobre la seguridad de la entrada de datos en su API y en el chatbot han llevado a varios gobiernos a prohibir a los trabajadores de agencias nacionales utilizar el chatbot. DeepSeek también parece haber tomado menos medidas para mitigar que sus modelos generen resultados dañinos que sus competidores comerciales. Agregar filtros para evitar tales resultados (instrucciones para fabricar armas, por ejemplo) requiere tiempo y esfuerzo. Aunque es poco probable que esto se haya hecho a propósito, "la falta de barandillas es preocupante", dice Simon.

OpenAI también ha sugerido que DeepSeek puede haber "destilado inapropiadamente" sus modelos, refiriéndose a un método para entrenar un modelo con los resultados de otro algoritmo, que las condiciones de uso de OpenAI prohíben.

Algunos investigadores consideran que esta destilación es algo habitual y están contentos de utilizar R1, pero otros se muestran cautelosos a la hora de utilizar una herramienta que podría ser objeto de litigios en el futuro. Existe la posibilidad de que los científicos que utilicen R1 se vean obligados a retractarse de sus artículos si el uso del modelo se considera una violación de los estándares éticos de la revista, afirma Ana Catarina De Alencar, abogada de *EIT Manufacturing* en París que se especializa en derecho de la IA. Una situación similar podría darse con el uso de modelos por parte de OpenAI y otras empresas acusadas de violaciones de la propiedad intelectual, dice De Alencar. Las organizaciones de noticias afirman que las empresas utilizaron contenido periodístico para entrenar sus modelos sin permiso.

Llama (el caballo de batalla). Llama ha sido durante mucho tiempo un LLM de referencia para la comunidad de investigación. Una familia de modelos de peso abierto lanzada por primera vez por Meta AI en Menlo Park, California, en 2023, las versiones de Llama se han descargado más de 600 millones de veces solo a través de la plataforma de ciencia abierta *Hugging Face*. El hecho de que se pueda descargar y desarrollar es “probablemente la razón por la que Llama ha sido adoptada por la comunidad de investigación”, dice Elizabeth Humphries, científica de datos del Centro Oncológico Fred Hutchinson. Poder ejecutar un LLM en servidores personales o institucionales es esencial cuando se trabaja con datos patentados o protegidos, para evitar que se envíe información confidencial a otros usuarios o a los desarrolladores, dice Wright.

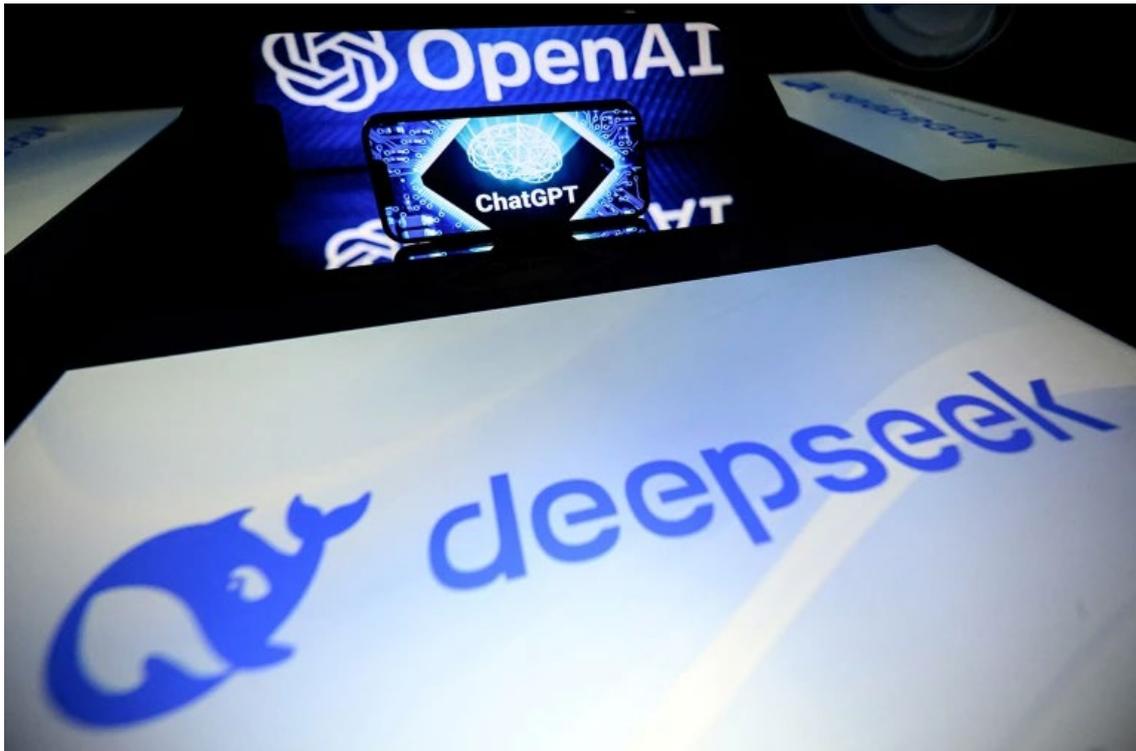
Los investigadores se han basado en los modelos de Llama para crear LLM que predicen la estructura cristalina de los materiales, así como para simular los resultados de una computadora cuántica. Tianlong Chen, un científico de aprendizaje automático de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, dice que Llama era una buena opción para simular una computadora cuántica porque era relativamente fácil adaptarla para comprender un lenguaje cuántico especializado. Pero Llama requiere que los usuarios soliciten permiso para acceder a él, lo que es un punto de fricción menor para algunos, dice White. Como resultado, otros modelos abiertos como **OLMo**, desarrollado por el Instituto Allen de Inteligencia Artificial en Seattle, o **Qwen**, construido por la firma china Alibaba Cloud, con sede en Hangzhou, son ahora a menudo la primera opción en la investigación, agrega. El eficiente modelo subyacente V3 de DeepSeek también es una base rival para construir modelos científicos.

Claude (el codificador). En Silicon Valley, mucha gente confía en Claude 3.5 Sonnet para escribir código, dice Simon. Creado por la firma de inteligencia artificial Anthropic con sede en San Francisco, Claude 3.5 Sonnet también puede interpretar información visual, como cuadros y gráficos, junto con texto. Además, tiene un modo que le permite operar de forma remota la computadora de un usuario, lo que potencialmente le permite controlar otro software. Los modelos Claude también reciben elogios por su estilo de escritura. Cuando algunos LLM, como ChatGPT, eliminan el lenguaje técnico, también pueden eliminar un significado importante, dice Wright. Los modelos Claude son mejores para suavizar la escritura al tiempo que conservan su sentido original. Esto puede ser una ventaja a la hora de utilizar el modelo para comenzar a trabajar en una propuesta de subvención o para realizar anotaciones explicativas al código, afirma.

Claude 3.5 Sonnet tuvo un buen desempeño en los desafíos de codificación en una prueba comparativa basada en tareas científicas basadas en datos, que se tomaron de artículos reales en campos como la bioinformática y la química computacional, dice Huan Sun, un investigador de IA en la Universidad Estatal de Ohio en Columbus. Aunque Claude 3.5 Sonnet es gratuito para usar como un chatbot en línea, al igual que los modelos de OpenAI, los investigadores solo pueden obtener una integración completa accediendo a él a través de una API. "Con modelos de código abierto más baratos cada vez más fuertes, creo que la gente los preferiría a las API de código cerrado", dice Sun.

OLMo (el realmente abierto). Los investigadores que quieran comprender lo que está sucediendo bajo el capó de un LLM necesitarán algo aún más transparente que los modelos ofrecidos por Llama y DeepSeek. Los modelos de código abierto, en lugar de solo los de peso abierto, vienen con los datos de entrenamiento del algoritmo, así como el código utilizado para entrenar y evaluar los modelos, dice Lewis Tunstall, un investigador de *Hugging Face*. En la actualidad, el modelo de este tipo con mejor rendimiento es OLMo 2.

El estudio de estos modelos permite a los investigadores rastrear las fuentes de sesgo en un LLM hasta sus datos de entrenamiento, así como mejorar la eficiencia al comprender mejor cómo el algoritmo llega a sus resultados. Actualmente, la principal desventaja de cualquier modelo abierto es que los investigadores suelen necesitar cierta experiencia para ejecutarlos, pero con un número cada vez mayor de cursos prácticos gratuitos que se ofrecen a la comunidad, "la barrera de entrada es cada día menor", dice Tunstall. Señala que si los tribunales consideran ilegal entrenar a las IA con contenido protegido por derechos de autor, los modelos que se entrenaron con conjuntos de datos "permisivos" que permiten la reutilización y modificación, como un esfuerzo liderado por Hugging Face para recrear DeepSeek-R1, podrían ser los únicos que sean seguros de usar.



Elizabeth Gibney. *Nature*, 18 Feb 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00437-0>

La industria farmacéutica crea su propia IA para el desarrollo de fármacos

AlphaFold se está quedando sin datos, por lo que las farmacéuticas están creando su propia versión. Miles de estructuras proteicas 3D, almacenadas en las bóvedas de las grandes farmacéuticas, se utilizarán para crear una nueva herramienta de IA que no estará disponible para el ámbito académico.

AlphaFold, la revolucionaria herramienta ganadora del Premio Nobel para la predicción de estructuras proteicas, tiene un problema: se está quedando sin datos. La última versión del modelo de inteligencia artificial (IA), AlphaFold 3, se ha promocionado como un punto de inflexión para el descubrimiento de fármacos, ya que puede modelar la interacción de las proteínas con otras moléculas, incluidos los fármacos. Sin embargo, la falta de ejemplos de estas interacciones en los datos que sustentan AlphaFold (cientos de miles de estructuras proteicas disponibles públicamente) está frenando el uso de la herramienta para las aplicaciones que más interesan a las farmacéuticas, según los científicos.

Un consorcio de importantes farmacéuticas anunció sus planes para crear su propio modelo de IA inspirado en AlphaFold 3, utilizando miles de estructuras proteicas que actualmente se encuentran almacenadas en las empresas. Esto se suma a las más de 200 000 estructuras de proteínas disponibles gratuitamente en el Banco de Datos de Proteínas (PDB).

“Los datos que faltan en el PDB son exactamente los que están presentes en nuestros datos internos”, afirma John Karanicolas, director de descubrimiento computacional de fármacos en la farmacéutica AbbVie en Chicago, Illinois, y parte del proyecto, denominado Consorcio de Biología Estructural con IA. El modelo del consorcio se basará en OpenFold 3, una reproducción totalmente de código abierto de AlphaFold 3, desarrollada por investigadores académicos (utilizando únicamente datos públicos) y cuyo lanzamiento está previsto para abril. Sin embargo, no hay planes para que el modelo del consorcio esté disponible más allá de las empresas miembro, entre las que se incluyen AbbVie, Johnson & Johnson, Sanofi y Boehringer Ingelheim.

Google DeepMind, la empresa londinense que desarrolló AlphaFold, no participa en el proyecto. Su empresa derivada, Isomorphic Labs, utiliza AlphaFold 3 en colaboración con compañías farmacéuticas, como Novartis y Eli Lilly.

La capacidad de AlphaFold para predecir las formas tridimensionales de las proteínas a partir de sus secuencias depende del acceso a la enorme colección de estructuras proteicas de la Base de Datos de Medicamentos (PDB), mapeadas mediante métodos experimentales, como la cristalografía de rayos X. Muchas de estas estructuras incluyen moléculas que interactúan, pero tienden a involucrar socios biológicos como el ATP, fuente de energía celular, en lugar de compuestos farmacológicos, afirma Karanicolas. Como resultado, AlphaFold 3 predice adecuadamente cómo interactúan las proteínas con los posibles fármacos, pero "sigue siendo un problema muy abierto", afirma Mohammed AlQuraishi, biólogo computacional de la Universidad de Columbia en Nueva York, quien lidera el desarrollo de OpenFold.

Es posible que las estructuras proteicas de las compañías farmacéuticas, que rara vez se depositan en la PDB, puedan ser útiles. Como parte de las campañas de desarrollo de fármacos, las empresas determinan rutinariamente múltiples estructuras para la misma proteína unida a muchos fármacos candidatos diferentes. Se desconoce el alcance total de estos datos patentados sobre la estructura de las proteínas. Pero los datos podrían igualar o incluso superar los del PDB, afirma Stephen K. Burley, director de una de las organizaciones que alberga el repositorio y biólogo estructural de la Universidad de Rutgers en Piscataway, Nueva Jersey. Solo AbbVie aporta más de 9000 estructuras al modelo de IA del consorcio.

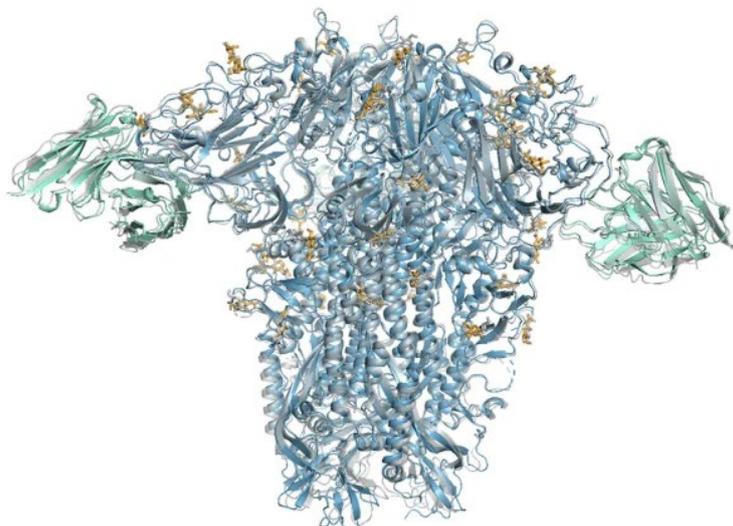
Las compañías farmacéuticas no compartirán las estructuras proteicas reales entre sí, ni con AlQuraishi, para desarrollar el nuevo modelo. En su lugar, se utilizará una plataforma desarrollada por Apheris, una start-up con sede en Berlín, que permitirá reentrenar OpenFold 3 utilizando datos patentados y sin que las estructuras salgan nunca de las paredes digitales de la empresa. Karanicolas afirma que no será posible aplicar ingeniería inversa al modelo para identificar las estructuras secretas con las que se entrenó.

No está claro si los datos adicionales aumentarán la capacidad de AlphaFold para modelar la interacción entre proteínas y fármacos. Algunos científicos y agencias de financiación buscan crear bases de datos estructurales como las de las compañías farmacéuticas para alimentar los modelos de IA, añade AlQuraishi, y será útil saber si contar con más datos es realmente útil.

Brian Shoichet, químico farmacéutico de la Universidad de California en San Francisco, no está seguro de que las compañías farmacéuticas dispongan de suficientes datos para que AlphaFold obtenga avances sustanciales.

Al principio, el acceso al modelo estará restringido a los miembros del consorcio, y Karanicolas espera que se unan más compañías farmacéuticas. Afirma que el consorcio primero quiere comprobar el rendimiento de su modelo antes de considerar ampliar el acceso a científicos académicos. A Wankowicz también le gustaría que las empresas hicieran públicos más datos estructurales desde el principio. Solo el 6% de las 233 000 estructuras del PDB fueron presentadas por compañías farmacéuticas, afirma Burley. Shoichet coincide en que existen sólidas razones para que las compañías farmacéuticas compartan más estructuras, pero no se hace ilusiones.

*Ewen Callaway*doi. *Nature*, 27 March, 2025. <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00868-9>



La Computación Cuántica de Microsoft

Microsoft pretende fabricar ordenadores cuánticos “topológicos” que alcancen escalas útiles más rápido que las tecnologías de la competencia. Microsoft ha anunciado que ha creado los primeros “qubits topológicos”, una forma de almacenar información cuántica que la empresa espera que sirva de base para una nueva generación de ordenadores cuánticos. Se espera que las máquinas basadas en la topología sean más fáciles de construir a escala que las tecnologías de la competencia, porque deberían proteger mejor la información del ruido. Pero algunos investigadores se muestran escépticos ante las afirmaciones de la empresa. El anuncio se produjo en un comunicado de prensa del 19 de febrero que contenía pocos detalles técnicos, pero Microsoft dice que ha revelado algunos de sus datos a especialistas seleccionados en una reunión en su centro de investigación en Santa Bárbara, California. “¿Apostaría mi vida a que están viendo lo que creen que están viendo? No, pero parece bastante bueno”, dice Steven Simon, físico teórico de la Universidad de Oxford, Reino Unido, que fue informado sobre los resultados. Al mismo tiempo, la empresa publicó resultados intermedios —pero no la prueba de la existencia de qubits topológicos— el 19 de febrero en *Nature*.

Los estados topológicos son estados colectivos de los electrones en un material que son resistentes al ruido, de forma muy similar a cómo dos eslabones de una cadena pueden desplazarse o rotarse uno alrededor del otro sin dejar de estar conectados.

El artículo de *Nature* describe experimentos en un dispositivo de «nanocable» superconductor hecho de arseniuro de indio. El objetivo final es albergar dos estados topológicos llamados cuasipartículas de Majorana, uno en cada extremo del dispositivo. Debido a que los electrones en un superconductor están emparejados, se introducirá un electrón adicional, no apareado, que formará un estado excitado. Este electrón existe en un estado «deslocalizado», que se comparte entre las dos cuasipartículas de Majorana.

El artículo informa de mediciones que sugieren que el nanocable alberga efectivamente un electrón adicional. Estas pruebas “no garantizan, por sí mismas” que el nanocable albergue dos cuasipartículas de Majorana, advierten los autores. Según el comunicado de prensa, el equipo ha llevado a cabo experimentos de seguimiento en los que emparejaron dos nanocables y los pusieron en una superposición de dos estados: uno con el electrón adicional en el primer nanocable y el otro con el electrón en el segundo nanocable. “Hemos construido un cúbit y hemos demostrado que no solo se puede medir la paridad en dos cables paralelos, sino una medición que une los dos cables”, dice el investigador de Microsoft Chetan Nayak.

“No es fácil saber inmediatamente a partir del experimento” que los cúbits están hechos de estados topológicos, dice Simon. En 2021, un equipo financiado por Microsoft con sede en Delft (Países Bajos) se retractó de la afirmación de haber creado estados Majorana. La prueba definitiva llegará si los dispositivos funcionan como se espera una vez que se amplíen.

Algunos investigadores critican la decisión de la empresa de anunciar públicamente la creación de un cúbit sin publicar pruebas detalladas. “Si tienes algunos resultados nuevos que no están relacionados con este artículo, ¿por qué no esperas hasta tener suficiente material para una publicación independiente?”, dice Daniel Loss, físico de la Universidad de Basilea (Suiza). “Sin ver los datos adicionales de la operación del cúbit, no hay mucho que se pueda comentar”, dice Georgios Katsaros, físico del Instituto de Ciencia y Tecnología de Austria en Klosterneuburg. “Estamos comprometidos con la publicación abierta de los resultados de nuestra investigación de manera oportuna y, al mismo tiempo, protegemos la propiedad intelectual de la empresa”, dice Nayak.

Microsoft también ha compartido una hoja de ruta para ampliar sus máquinas topológicas y demostrar que pueden realizar cálculos cuánticos. Vincent Mourik, físico del Centro de Investigación Helmholtz en Jülich, Alemania, cuyas preocupaciones ayudaron a llevar a la retractación anterior, es escéptico sobre todo el concepto. “En un nivel fundamental, el enfoque de construir un ordenador cuántico basado en cúbits Majorana topológicos como lo promueve Microsoft no va a funcionar”. “A medida que realicemos más tipos de mediciones, será más difícil explicar nuestros resultados con modelos no topológicos”, dice Nayak. “Puede que no haya un solo momento en el que todos estén convencidos. Pero las explicaciones no topológicas requerirán cada vez más ajustes”.

Davide Castelvecchi. Nature, 19 Feb 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00527-z>.

Aghaee, M. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08445-2> (2025).

Los problemas de Microsoft con su Computadora Cuántica

El avance de Microsoft en computación cuántica se enfrenta a un nuevo desafío. Un análisis desmiente el protocolo que sustenta la afirmación de Microsoft de haber creado los primeros cúbits topológicos. Un físico ha puesto en duda una prueba que sustenta la notoria afirmación de Microsoft de haber creado los primeros "cúbits topológicos", un objetivo largamente buscado en el campo de la computación cuántica de la compañía. La crítica surge en medio de una creciente especulación sobre la validez de la afirmación de Microsoft.

Microsoft anunció el avance, que podría conducir a una computadora cuántica más resistente a la pérdida de información que con otros enfoques, el 19 de febrero. Algunos investigadores se mostraron escépticos. Un artículo adjunto en *Nature* describió un método para medir la lectura de futuros cúbits topológicos, pero no ofreció pruebas de su existencia.

"Si bien el artículo de *Nature* describió nuestro enfoque, no refleja nuestro progreso", declaró un portavoz de Microsoft en un comunicado. El artículo se presentó casi un año antes de su publicación y, desde entonces, afirmaron que se ha producido un progreso enorme.

En la última crítica, publicada como preimpresión, Henry Legg, físico teórico de la Universidad de St. Andrews (Reino Unido), plantea su preocupación por una prueba que Microsoft utiliza para buscar Majoranas, cuasipartículas aún no descubiertas que surgen del comportamiento colectivo de los electrones y que son necesarias para el funcionamiento de los cúbits topológicos. Conocida como el protocolo de brecha topológica (TGP), la prueba no se menciona en el anuncio de Microsoft del 19 de febrero. Sin embargo, la compañía indicó posteriormente al equipo de noticias de *Nature*, y en un comentario en línea, que creó los cúbits topológicos utilizando el TGP. «Dado que el TGP es defectuoso, los cimientos del cúbit no están ahí», afirma Legg. Chetan Nayak, físico teórico que lidera el proyecto de computación cuántica de Microsoft en Redmond, Washington, defiende la afirmación del cúbit. "La crítica se puede resumir en que Legg construyó un falso argumento falso sobre nuestro artículo y luego lo atacó", afirma.

Las Majoranas han resultado ser esquivas en el pasado. Varios supuestos avistamientos resultaron ser imitaciones de Majorana, lo que en algunos casos provocó retractaciones.

En 2022, investigadores de Microsoft publicaron una preimpresión que informaba que el TGP podía identificar indirectamente a Majoranas con "alta probabilidad"; la preimpresión se publicó posteriormente en *Physical Review B* (PRB). La prueba se basa en mediciones electrónicas de sándwiches microscópicos de metal ultrafrío. Si la medición muestra una característica específica de Majoranas, el dispositivo "supera" la prueba y se dice que alberga las esquivas partículas.

Legg y sus colegas de la Universidad de Basilea, en Suiza, informaron posteriormente que la prueba podría ser manipulada por falsos positivos, doppelgängers con las características electrónicas de Majoranas que carecen de sus propiedades útiles. En su última crítica, Legg señala otros fallos en el protocolo. Al examinar los datos del artículo del PRB, observó grandes variaciones en las condiciones externas, como el rango de intensidades del campo magnético, al realizar mediciones electrónicas. La prueba se diseñó para medir las propiedades intrínsecas del dispositivo y, por lo tanto, si contenía Majoranas. En cambio, Legg descubrió que las condiciones variables convertían la prueba en una veleta inconsistente. Nayak no acepta esta crítica. Otro problema, señala Legg, es que un parámetro clave en el código que implementa el protocolo, que Microsoft compartió públicamente, difiere de la descripción del artículo del PRB. La crítica de Legg es «sin duda válida», afirma Carlo Beenakker, físico teórico de la Universidad de Leiden (Países Bajos), aunque sigue «entusiasmado» con el objetivo de Microsoft de crear cúbits topológicos.

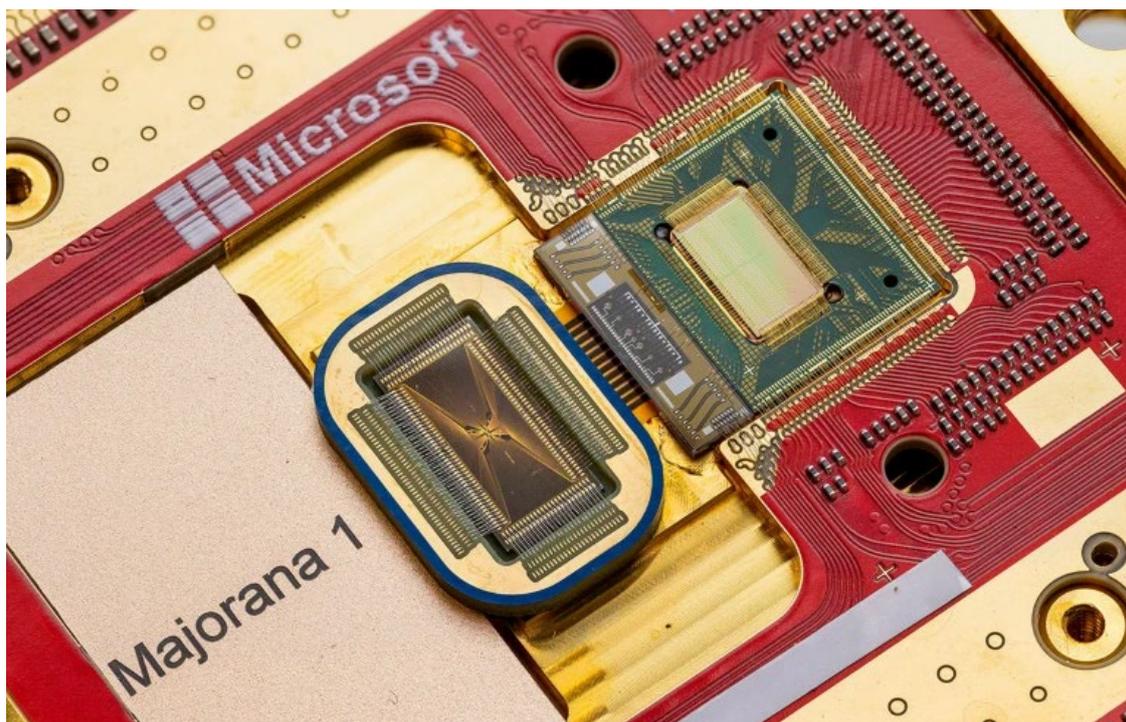
Anton Akhmerov, físico teórico de la Universidad Tecnológica de Delft (Países Bajos), afirma que «la crítica de Legg requiere una respuesta pública de los investigadores de Microsoft». Un portavoz de Microsoft dijo que responderían oficialmente a la crítica de Legg cuando los editores de PRB se pusieran en contacto con ellos.

Una mejor comprensión podría estar escondida en los datos. Los investigadores de Microsoft que redactaron el artículo de PRB ocultaron algunos detalles, alegando problemas de propiedad intelectual, incluyendo el código subyacente a las simulaciones utilizadas para verificar el protocolo.

Un editorial adjunto reconoció que esto "no se ajustaba a las normas habituales de las revistas *Physical Review*" y que los autores publicarían más detalles a finales de 2024. Microsoft envió al equipo de noticias de *Nature* algunos de los parámetros del dispositivo. Akhmerov afirma que esta información no es suficiente. "La validez del resultado de Microsoft no puede establecerse sin revisar el código fuente de sus simulaciones", afirma.

El reciente artículo de *Nature* no aclara las cosas. Un portavoz de *Nature* afirma que la revista es "consciente de las preocupaciones" sobre el protocolo y que "la validez del artículo de *Nature* no se vio afectada por ellas".

Se espera que se revele más información, cuando Nayak dé una charla sobre los datos topológicos de cúbits de Microsoft en la reunión de la *American Physical Society* en Anaheim, California. Mientras tanto, «no hay evidencia convincente, ni siquiera medianamente convincente, de Majoranas», afirma Beenakker.



Dan Garisto. *Nature* 639, 555-556 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00683-2>

Microsoft Azure Quantum. *Nature* 638, 651-655 (2025).

Legg, H. F. Preimpresión en arXiv <https://doi.org/10.48550/arXiv.2502.19560> (2025).

Inteligencia Artificial generativa multimodal para la interpretación de imágenes médicas

Interpretar imágenes médicas con precisión y generar informes narrativos detallados es indispensable para la atención al paciente, pero supone una gran carga para los expertos clínicos. Los avances en inteligencia artificial (IA), especialmente en un área que denominamos interpretación generativa multimodal de imágenes médicas (GenMI), crean oportunidades para automatizar partes de este complejo proceso. **Vishwanatha M. Rao, Michael Hla, Michael Moor, Subathra Adithan, Stephen Kwak, Eric J. Topol y Pranav Rajpurkar** sintetizan los avances y los desafíos en el desarrollo de sistemas de IA para la generación de informes médicos a partir de imágenes. Se centran ampliamente en la radiología como un campo con enormes necesidades de generación de informes y grandes esfuerzos de investigación. Además de analizar las fortalezas y aplicaciones de los nuevos modelos para la generación de informes médicos, abogan por un paradigma novedoso para implementar GenMI que empodere a los profesionales clínicos y a sus pacientes. Las investigaciones iniciales sugieren que GenMI podría algún día igualar el rendimiento de los expertos humanos en la generación de informes

en diversas disciplinas, como radiología, patología y dermatología. Sin embargo, persisten importantes obstáculos para validar la precisión del modelo, garantizar la transparencia y obtener impresiones matizadas. Si se implementa con cuidado, GenMI podría ayudar significativamente a los profesionales clínicos a mejorar la calidad de la atención, optimizar la formación médica, reducir la carga de trabajo, ampliar el acceso a las especialidades y brindar experiencia en tiempo real. Destacamos las oportunidades y los desafíos clave para el desarrollo de una IA generativa multimodal que complemente a los expertos humanos para la redacción fiable de informes médicos.

Rao, V.M., Hla, M., Moor, M. et al. *Multimodal generative AI for medical image interpretation. Nature* 639, 888–896 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08675-y>

El rostro humano más antiguo de Europa occidental

Quiénes fueron los primeros habitantes de Europa occidental, cuáles eran sus características físicas y cuándo y dónde vivieron son algunas de las preguntas pendientes en el estudio del asentamiento de Eurasia durante el Pleistoceno Inferior. La información paleoantropológica disponible de Europa Occidental es limitada y se limita a la Península Ibérica. **Rosa Huguet, Xosé Pedro Rodríguez-Álvarez, María Martín-Torres, Josep Vallverdú, Juan Manuel López-García, Marina Lozano, Marcos Terradillos-Bernal, Isabel Expósito, Andreu Ollé y colegas** presentaron la mayor parte del rostro medio de un homínido hallado en el nivel TE7 del yacimiento de la Sima del Elefante (Sierra de Atapuerca, España), datado entre 1.4 y 1.1 millones de años atrás. Este fósil (ATE7-1) representa el rostro humano más antiguo de Europa Occidental identificado hasta la fecha. La mayoría de los rasgos morfológicos del rostro medio de este homínido son primitivos para el clado *Homo* y no muestran el aspecto moderno que exhibe el *Homo antecessor* hallado en el vecino yacimiento de Gran Dolina, también en la Sierra de Atapuerca, y datado entre 900 000 y 800 000 años atrás. Además, ATE7-1 presenta una mayor derivación en la región nasoolveolar que Dmanisi y otros homínidos aproximadamente contemporáneos. Con base en la evidencia disponible, es razonable atribuir los nuevos restos humanos del nivel TE7 a *Homo aff. erectus*. A partir de la información arqueológica, paleontológica y paleoantropológica obtenida en los niveles inferiores de los yacimientos de la Sima del Elefante y Gran Dolina, los autores sugieren una renovación de la población humana en Europa a finales del Pleistoceno Inferior.

Huguet, R., Rodríguez-Álvarez, X.P., Martín-Torres, M. et al. *The earliest human face of Western Europe. Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08681-0>

Los humanos en los bosques tropicales húmedos de África hace 150 mil años

Los humanos surgieron en África hace poco menos de 300 mil años. Si bien este proceso evolutivo panafricano implica diversos entornos en la historia de la humanidad, el papel de los bosques tropicales aún se comprende poco. **Eslem Ben Arous, James A. Blinkhorn, Sarah Elliott, Christopher A. Kiahtipes, Charles D. N'zi, Mark D. Bateman, Mathieu Duval, Patrick Roberts, Robert Patalano, Alexander F. Blackwood y colegas** reportan una clara asociación entre la cultura material del Pleistoceno Medio tardío y un bosque tropical húmedo en el sur de Costa de Marfil, una región que actualmente alberga una selva tropical. Los métodos de datación por luminiscencia ópticamente estimulada y resonancia de espín electrónico restringen el inicio de las ocupaciones humanas en Bété I a alrededor de 150 ka, vinculándolas con el *Homo sapiens*. Los análisis de biomarcadores de cera vegetal, isótopos estables, fitolitos y polen de sedimentos asociados apuntan a un entorno de bosque húmedo. Los resultados representan la asociación clara más antigua conocida hasta la fecha entre los humanos y este tipo de hábitat. La atribución segura de los conjuntos de herramientas de piedra con el entorno de bosque húmedo demuestra que los bosques de África no fueron una barrera ecológica importante para el *H. sapiens* ya alrededor de 150 ka.

Ben Arous, E., Blinkhorn, J.A., Elliott, S. et al. *Humans in Africa's wet tropical forests 150 thousand years ago. Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08613-y>

Los 8000 km en balsa de las iguanas desde Norteamérica hasta Fiyi

La dispersión transoceánica hacia islas lejanas es un mecanismo importante para la generación de nuevos linajes de especies y biotas, y ha cautivado a los científicos desde, al menos, la época de Darwin. Determinar si estos eventos ocurren y cómo ocurren es un desafío, en particular para dispersiones hipotéticas que abarcan miles de kilómetros. Se abordó la enigmática presencia de las iguanas de Fiyi mediante análisis filogenómicos y biogeográficos, lo que proporcionó evidencia sólida de que las iguanas se desplazaron a más de 8000 km desde Norteamérica ya en el Paleógeno. Esto representa la dispersión transoceánica más larga documentada en vertebrados terrestres. Estos hallazgos profundizan en la importancia de la dispersión a larga distancia en la diversificación de los iguánidos. Los lagartos iguánidos muestran una propensión a la dispersión sobre el agua, lo que podría estimular la investigación sobre la predictibilidad de estos increíbles eventos biogeográficos.

La especiación por evento fundador puede ocurrir cuando uno o más organismos colonizan un área distante y desocupada mediante dispersión a larga distancia, lo que conduce a la evolución de un nuevo linaje de especies. Las radiaciones de especies establecidas por dispersión a larga distancia, especialmente transoceánica, pueden causar cambios sustanciales en la biodiversidad regional. En este estudio, **Simon G. Scarpetta, Robert N. Fisher, Benjamin R. Karin y Jimmy A. McGuire** investigaron la ocurrencia y el momento del mayor evento de dispersión oceánica a larga distancia conocido en la historia de los vertebrados terrestres: la migración de iguanas desde Norteamérica hasta Fiyi. Las iguanas son herbívoros de gran tamaño, conocidos por su capacidad para dispersarse sobre el agua, incluyendo especies que colonizaron el Caribe y las islas Galápagos. Sin embargo, el origen de las iguanas de Fiyi no se había estudiado exhaustivamente. Los autores estimaron las relaciones filogenéticas y la escala temporal evolutiva de la radiación de los lagartos iguánidos utilizando exones de todo el genoma y elementos ultraconservados (UCE). Estos datos indican que el pariente vivo más cercano de las iguanas fiyianas actuales es la iguana del desierto norteamericano y que ambos taxones probablemente divergieron a finales del Paleógeno, cerca o después del inicio del vulcanismo que dio origen al archipiélago fiyiano. Los modelos biogeográficos estiman que Norteamérica es el área de distribución ancestral más probable de las iguanas fiyianas. Estos análisis respaldan la hipótesis de que las iguanas llegaron a Fiyi mediante un extraordinario evento de dispersión oceánica desde el oeste de Norteamérica, que abarcó una quinta parte de la circunferencia terrestre (más de 8000 km). La navegación de iguanas desde Norteamérica hasta Fiyi refuerza la importancia de la especiación en el evento fundador para la diversificación de los iguánidos y dilucida el alcance de la dispersión a larga distancia entre vertebrados terrestres.

Simon G. Scarpetta et al. Iguanas rafted more than 8,000 km from North America to Fiji. PNAS, March 17, 2025; 122 (12) e2318622122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2318622122>

Convivir con las Ratas

Una interesante historia de Benji Jones sostiene que si estamos en una guerra contra las ratas, claramente estamos perdiendo. Llevamos años perdiendo. Aunque las ciudades han aumentado el uso de venenos y trampas, la cantidad de ratas en lugares como la ciudad de Nueva York, San Francisco y Toronto ha aumentado en los últimos años, según un nuevo estudio publicado en la revista *Science Advances*. Los investigadores analizaron las quejas sobre ratas y los informes de inspección de 16 ciudades que tenían datos consistentes y a largo plazo disponibles. Más de dos tercios de esas ciudades vieron un aumento significativo en los avistamientos de ratas. Washington, D.C., tuvo el mayor aumento en avistamientos durante aproximadamente la última década, según el estudio, que es la evaluación más completa de las ratas urbanas hasta la fecha.

“Estamos pisando los talones y retrocediendo”, dice **Jonathan Richardson**, autor principal del estudio y ecologista de la Universidad de Richmond, sobre la lucha contra las plagas de ratas.

Hay más malas noticias: el estudio encontró una fuerte relación entre el aumento de ratas y el aumento de las temperaturas, una consecuencia del cambio climático. Las ciudades que se habían calentado

más rápidamente tuvieron mayores aumentos en los avistamientos de ratas, según la investigación. Esto se debe en parte a que, con inviernos más cálidos, las ratas pueden pasar más tiempo comiendo y reproduciéndose y menos tiempo agazapadas bajo tierra.

Los científicos proyectan que las áreas urbanas se calentarán entre 1.9 y 4.4 grados Celsius (3.4 y 7.9 grados Fahrenheit) para fines de siglo, dependiendo de la cantidad de petróleo y gas que quememos. Las ciudades tienden a ser más cálidas que las áreas rurales (porque el hormigón y otras infraestructuras humanas absorben y reemiten más calor que la vegetación) y se calientan más rápido. Eso significa que no solo están fallando los métodos actuales de control de ratas, sino que es probable que el problema empeore mucho. Por tanto, es bueno que exista una solución obvia. Y mejor aún, sencilla.

Si bien las ratas son fácilmente el mamífero urbano más común, las ciudades no saben en realidad cuántas hay. No realizan un censo de ratas como, por ejemplo, el de las ardillas. Por eso, para averiguar cómo están cambiando las poblaciones de ratas, los investigadores se basan en indicadores indirectos, como las quejas al 311, cuando inquilinos descontentos, visitantes de parques o restaurantes informan de una infestación a los funcionarios de la ciudad. Se ha demostrado que esas quejas se correlacionan con la abundancia de ratas, aunque son aproximaciones imperfectas. Hay muchos factores, más allá de la cantidad de ratas, que influyen en que alguien se queje o no, incluida su relación con el propietario y la confianza en el gobierno de su ciudad.

El nuevo estudio se basa en esas denuncias públicas, aunque también utiliza informes de inspección, que son elaborados por funcionarios municipales que inspeccionan una propiedad en busca de ratas, ya sea después de una denuncia o como parte de una inspección proactiva. Los autores identificaron 16 ciudades, la mayoría de las cuales se encuentran en los EE. UU., que informaron estos datos de manera constante durante al menos siete años. La conclusión es que Washington, D.C., San Francisco, Toronto y la ciudad de Nueva York han experimentado un aumento en los avistamientos en los últimos años, mientras que los avistamientos de ratas en Nueva Orleans, Luisiana y Tokio han disminuido.

Los investigadores también exploraron lo que podría estar impulsando esas tendencias y, en última instancia, vincularon los avistamientos de ratas con la temperatura, el grado de urbanización (es decir, la falta de espacios verdes) y la densidad de población humana.

Nada de esto es particularmente sorprendente. Cuando hace frío, las ratas y otros pequeños mamíferos excavan bajo tierra para mantenerse calientes. "Esto se llama migración vertical", dice Michael Parsons, un ecologista urbano y experto en ratas. "Simplemente siguen yendo más y más profundo a medida que hace más frío. Mientras eso ocurre, no se están apareando". Tampoco comen tanto, dice Parsons, fundador de la consultora *Centre for Urban Ecological Solutions* en Texas. La comida no huele tanto cuando bajan las temperaturas, lo que hace que a las ratas, que dependen de su nariz para buscar comida, les resulte más difícil encontrar su próxima comida. (Como detalle gracioso pero también desagradable, las ratas aparentemente huelen el aliento de las demás para determinar qué alimentos les gustan).

En conjunto, esto significa que a medida que las ciudades se calientan, las ratas tienen más tiempo para comer y aparearse, y pueden localizar comida más fácilmente. Esto podría ayudar a explicar por qué Nueva Orleans no vio un aumento en la cantidad de ratas, dice Parsons. La ciudad ya tiene un clima cálido y subtropical, por lo que un calentamiento adicional puede brindar menos beneficios para sus ratas. Demasiado calor podría eventualmente convertirse en un problema, dice Richardson, pero los roedores parecen estar menos limitados por el calor que por el frío.

"Durante milenios (decenios, siglos en la ciudad de Nueva York) hemos dependido de las olas de frío invernal para controlar la población", afirma Kathleen Corradi, directora de mitigación de roedores de la ciudad, también conocida como la zar de las ratas. "Tenemos inviernos cada vez más cálidos. Sabemos el impacto que eso tiene en estas poblaciones". Mientras tanto, las ciudades con menos espacios verdes (es decir, más edificios y más urbanización) y mayores densidades de población experimentaron mayores aumentos de ratas, según el estudio. Es probable que esto se deba a que la infraestructura humana, como las viviendas y los restaurantes, son una fuente de alimento más

constante, en comparación con los grandes parques. Esto es preocupante porque se espera que el suelo urbano y las poblaciones humanas en las ciudades crezcan en los próximos años.

Básicamente, el futuro se perfila como mucho más plagado de ratas. ¿Por qué los humanos son tan malos controlando las ratas? Obviamente, más ratas no es bueno. Estos animales pueden ser portadores de docenas de patógenos y parásitos, como los que causan el síndrome pulmonar por hantavirus, una enfermedad pulmonar grave y la peste bubónica.

También hay un creciente número de investigaciones que vinculan las infestaciones de ratas con enfermedades mentales, como la depresión y el trauma psicológico. Un estudio reciente en Chicago descubrió que las personas que veían ratas en sus casas a diario o casi a diario tenían cinco veces más probabilidades de presentar síntomas graves de depresión. Y los barrios pobres tienden a sufrir la peor parte de estos problemas porque suelen albergar más ratas. Es decir: hay algunas razones muy importantes para reducir las poblaciones de ratas. Sin embargo, a pesar de décadas de esfuerzos contra las ratas que han costado cientos de millones de dólares, las infestaciones en muchas grandes ciudades solo están empeorando. En algunos casos, mucho peor. ¿Por qué nosotros, humanos con cerebros de tamaño humano y tecnología humana, no hemos hecho un mejor trabajo para controlar a estos animales? Según los expertos, parte del problema es que durante gran parte del siglo pasado las ciudades recurrieron a rodenticidas y trampas con cebo para erradicar las ratas. Este enfoque simplemente no funciona. “Está bastante claro que la aplicación generalizada de rodenticidas no reduce las poblaciones de ratas”, dice Jason Munshi-South, ecologista y experto en ratas de la Universidad Drexel en Pensilvania. “Lo que hace es matar ratas a nivel local, por lo que parece que estás haciendo algo. Pero te enfrentas a las brutales matemáticas de la reproducción de roedores”. Una madre rata bien alimentada puede tener 10 o más crías en una camada, y tener varias camadas al año. Además, el veneno no llega a todas las ratas, y algunas han aprendido a evitarlo. Lo que sí hace el veneno es causar muertes horribles a las ratas, que a menudo provocan hemorragias internas prolongadas, y también mata a otros animales salvajes. Cuando los científicos recogen aves rapaces muertas, encuentran rodenticidas en la mayoría de ellas. “Morir por rodenticidas como si fueran anticoagulantes es una forma terrible de morir”, dice Munshi-South.

Los exterminadores siguen dependiendo en gran medida de venenos y cebos en parte porque es fácil, dice Richardson. “Simplemente están haciendo lo que pueden hacer en un plazo práctico y breve”, afirma. El statu quo también beneficia a la industria de exterminio. “A los exterminadores no se les paga por eliminar a los roedores por completo”, afirma Parsons. “Se les paga por controlar a los roedores para que siempre sean necesarios. No soy nada cínico. Así es como funciona”.

Solo hay una forma de deshacerse de las ratas: sacar la basura de la calle. Eso es literalmente todo. “No es ciencia espacial”, afirma Richardson. “Sabemos lo que tenemos que hacer”. Controlar las ratas requiere colocar la basura en contenedores resistentes con tapas que las ratas no puedan masticar fácilmente, no en bolsas en la acera. Requiere que la gente no tire basura. Requiere limpieza. Sin embargo, intentar modificar sistemas y normas de conducta enormes que se aplican en toda la ciudad es un desafío. Las ciudades o los propietarios de edificios pueden tener que comprar nuevos contenedores y mantenerlos. Los recolectores de basura pueden tener que ajustar sus operaciones y utilizar camiones nuevos. Puede ser necesario educar a los residentes sobre la eliminación adecuada de los desechos. Puede ser necesario eliminar lugares de estacionamiento para hacer espacio para contenedores de basura grandes. Puede ser necesario que participen múltiples agencias de la ciudad, incluidos los departamentos de salud, saneamiento y vivienda. “No es tan fácil como parece”, dice Munshi-South. Pero este enfoque claramente funciona. Nueva York, posiblemente la ciudad más famosa por sus ratas (con sus propias celebridades ratas), exigió recientemente que la mayoría de la basura de la ciudad se coloque en contenedores con tapas seguras, no en bolsas de plástico en la calle. Y los datos preliminares sugieren que estos cambios pueden haber hecho mella en las quejas por ratas, dice Richardson.

Bajo la administración del alcalde Eric Adams, la llamada contenedorización es “el sello distintivo” de la batalla de Nueva York contra las ratas, dice Corradi. “Estamos muy optimistas y emocionados de ver esa implementación y su impacto en las ratas, porque la fuente de alimento es lo que ha permitido que las ratas prosperen durante tanto tiempo en la ciudad de Nueva York y otros centros urbanos”, dice.

La disminución de los avistamientos de ratas en Tokio probablemente también tenga que ver con la contención del desperdicio de alimentos. La cultura de la ciudad otorga mucho valor al saneamiento, dice Richardson. Los restaurantes y otros negocios se sienten avergonzados si la gente ve ratas cerca, dice, y el

crecimiento de las redes sociales ha hecho que la vergüenza sea más fácil. Japón también ha implementado otros enfoques contra las ratas, incluida la infusión de bolsas de basura con el olor de hierbas.

Hay una historia similar en Nueva Orleans, que vio una disminución aún más pronunciada en los avistamientos: la ciudad ha puesto mucho esfuerzo en educar a los residentes y las agencias gubernamentales sobre los comportamientos que favorecen a las ratas, como dejar basura y escombros afuera, dice Richardson. En definitiva, dice Corradi, lo que hace que sea tan difícil solucionar las infestaciones de ratas es que “los problemas de ratas son problemas humanos”. Es el comportamiento humano el que permite que las ratas prosperen en primer lugar. “Las ratas todavía estarían en el norte de Mongolia rondando en sus madrigueras si no fuera por estas migajas de comida que se dejaron caer por todos los continentes”, dice. “Es mucho más fácil para nosotros matar a otra especie y golpearla hasta la muerte, en algunos casos, torturarla, que simplemente recoger lo que ensucia”. Las ratas son cariñosas, dice Parsons. Se ríen. Son empáticas, en algunos casos renuncian al chocolate para salvar a un compañero que se está ahogando.

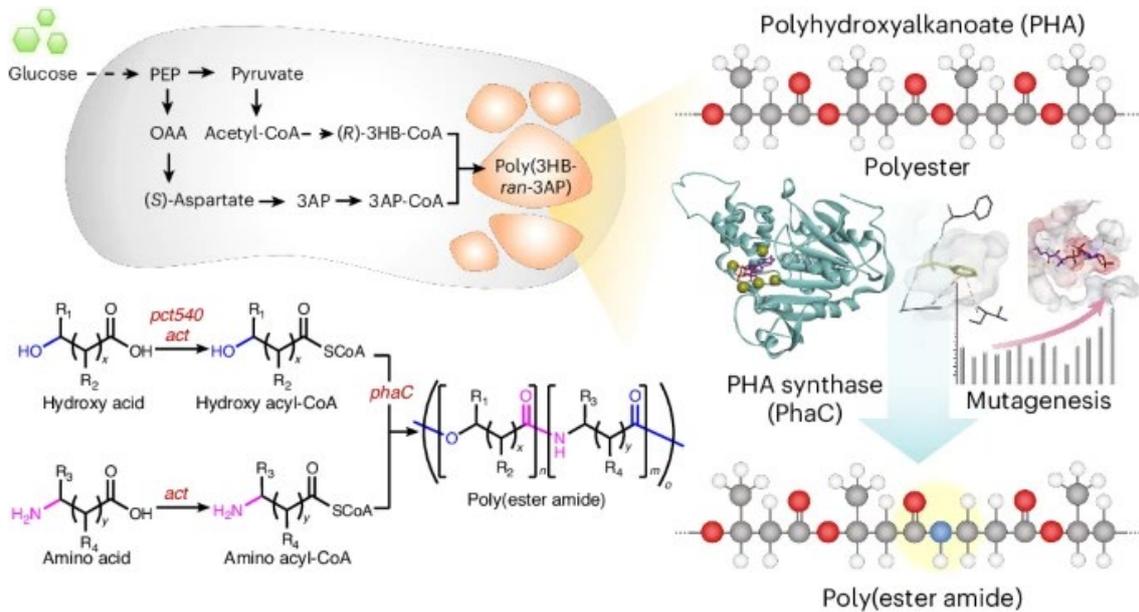


Benji Jones. *The Future Looks Ratty*. *Nature*, 20 Feb 2025.

Biosíntesis de amidas de poliéster en *Escherichia coli* modificada

El desarrollo de polímeros de origen biológico que sustituyan a sus homólogos derivados del petróleo es crucial para impulsar una industria del plástico sostenible. En este trabajo, **Tong Un Chae, So Young Choi, Da-Hee Ahn, Woo Dae Jang, Haemin Jeong, Jihoon Shin y Sang Yup Lee** informan sobre la biosíntesis y caracterización de un grupo de biopolímeros, las poli(éster amidas) (PEA), en *Escherichia coli*. Las PEA se biosintetizan mediante la construcción de una vía de polimerización de aminoácidos nueva en la naturaleza, que comprende la activación de aminoácidos por la β -alanina CoA transferasa y la posterior polimerización del aminoacil-CoA por la polihidroxialcanoato sintasa. Las cepas de *E. coli* modificadas que albergan esta vía son capaces de biosintetizar diversas PEA, cada una con diferentes monómeros de aminoácidos en fracciones variables. El análisis de las propiedades físicas, térmicas y mecánicas revela una dependencia del peso molecular con el tipo de polihidroxialcanoato sintasa, una disminución de la temperatura de fusión y la cristalinidad a medida que aumenta la fracción de monómero de 3-aminopropionato y una mayor elongación a la rotura en comparación con

su análogo de poliéster. El sistema bacteriano modificado resultará beneficioso para la producción de base biológica de diversas PEA utilizando recursos renovables.



Chae, T.U., Choi, S.Y., Ahn, D.H. et al. Biosynthesis of poly(ester amide)s in engineered *Escherichia coli*. *Nat Chem Biol* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41589-025-01842-2>

Consecuencias de la salida de Estados Unidos de la Organización Mundial de la Salud

Pocos expertos en políticas de salud se sorprendieron cuando el presidente estadounidense Donald Trump anunció el mes pasado que retiraría a Estados Unidos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Tampoco muchos se sorprendieron cuando, unos días después, Trump dijo que podría reconsiderar la retirada si se cumplían ciertas condiciones no especificadas. Lo que podría suceder a continuación es más difícil de predecir.

“Su estrategia general es detonar cosas y luego hacer lo que sea ventajoso para él”, dice Jesse Bump, investigador de políticas de salud global en la Universidad de Harvard en Cambridge, Massachusetts. “Pero en el caso de la OMS, es realmente difícil imaginar algo que sea personalmente ventajoso para él en el corto plazo”.

La retirada de Estados Unidos no ocurrirá oficialmente hasta enero de 2026, por lo que habrá meses de incertidumbre sobre los presupuestos y la dirección estratégica en la agencia de casi 80 años de antigüedad. Creada por las Naciones Unidas, la organización tiene entre sus objetivos ampliar la cobertura sanitaria universal y coordinar la respuesta mundial a las emergencias sanitarias.

Algunos siguen siendo optimistas sobre el futuro de la OMS. “Es una organización bastante sólida y creo que la OMS superará esto”, dice Robert Yates, economista político-sanitario de la *London School of Economics and Political Science*. “Y si otras potencias occidentales dan un paso adelante para defenderla y le ponen más dinero, entonces podría salir un poco más fuerte”. Pero dado que Estados Unidos contribuye con alrededor del 18% del presupuesto anual de la OMS, de aproximadamente 3400 millones de dólares, la incertidumbre ya está teniendo un impacto. Al inaugurar la reunión del consejo ejecutivo de la OMS este mes, el director general Tedros Adhanom Ghebreyesus dijo que, incluso antes de la orden ejecutiva de Trump, la OMS estaba planeando reducir el gasto debido a un déficit causado por las dificultades económicas en muchos países donantes. “El anuncio de Estados Unidos ha agravado la situación y hemos anunciado una serie de medidas con efecto inmediato”, afirmó. El resultado es que “el personal de la OMS está en tierra”, afirma Ilona Kickbusch, politóloga especializada en salud en el Instituto Universitario de Estudios Internacionales y de Desarrollo de

Ginebra (Suiza). “Se cancelan casi todas las reuniones y los viajes a los países”. Eso está afectando el trabajo de la agencia, añade. “Si estás tratando de negociar un nuevo conjunto de normas o algo así, ayuda estar en una misma sala”.

Los proyectos en los que la OMS está trabajando actualmente incluyen un impulso a nivel europeo para mejorar los servicios de salud mental y el trabajo sobre el terreno después de un aumento de la violencia en el este de la República Democrática del Congo, proporcionando asistencia médica y suministros, apoyando a los trabajadores de la salud y coordinando la respuesta de emergencia.

Es difícil juzgar cómo se desarrollarán los acontecimientos, añade, porque las operaciones de la OMS son más complejas de lo que sus críticos a menudo se dan cuenta. “Para Trump, la OMS es una burocracia internacional en Ginebra”, dice Kickbusch. “Pero en realidad es increíblemente complicada”.

Las quejas de Trump sobre la OMS incluyen su manejo de la pandemia de COVID-19, el lento ritmo de la reforma y lo que su orden ejecutiva cita como una “incapacidad para demostrar independencia de la influencia política inapropiada de los estados miembros de la OMS”.

Gran parte del trabajo de la OMS se canaliza a través de seis oficinas regionales. Una de ellas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), recibe un flujo de financiación independiente del gobierno estadounidense, que podría seguir recibiendo incluso después de que Estados Unidos se retire de la OMS propiamente dicha.

“Hay otros grupos regionales que Estados Unidos puede optar por financiar de forma bilateral y, por lo tanto, no financiar a través de la OMS”, dice David Heymann, investigador de enfermedades infecciosas de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres. También hay docenas de centros colaboradores designados de la OMS que realizan investigaciones en instituciones académicas estadounidenses para apoyar los programas de la agencia. Estos podrían seguir trabajando con la OMS para brindar apoyo técnico, agrega.

Más allá de las repercusiones financieras, cualquier retirada de Estados Unidos “establece un muy mal ejemplo para otros países”, dice. Argentina también dijo este mes que abandonará la organización. El presidente argentino Javier Milei acusó a la OMS de promover “confinamientos interminables sin respaldo científico”, entre otras afirmaciones. Pero Milei dijo que Argentina seguiría siendo parte de la OPS. De todos modos, abandonar la OMS significaría que Argentina perdería el apoyo internacional para futuras pandemias y otros problemas de salud global, dice Adolfo Rubinstein, ex ministro de salud de Argentina. “Es una noticia terrible”.

Otros líderes populistas podrían seguir su ejemplo, dice Lawrence Gostin, quien dirige el Centro Colaborador de la OMS para el Derecho Sanitario Nacional y Global en la Universidad de Georgetown en Washington DC. “Pero espero que la gran mayoría de los países sigan siendo miembros y tal vez se unan en torno a la OMS”. ¿Qué tipo de organización sería la OMS sin Estados Unidos y otros? “Puede ser menos efectiva en el corto plazo”, dice. “Esto socavaría los programas y actividades de la OMS, incluidas las emergencias sanitarias, la erradicación de la polio y el fortalecimiento de los sistemas de salud”. La pérdida de fondos “puede obligar a la OMS a racionalizar sus actividades en Ginebra”, pero las oficinas regionales seguirían haciendo un trabajo importante, agrega Heymann.

El negocio principal de la OMS sigue siendo la prevención de pandemias, dice Peter Singer, investigador de salud de la Universidad de Toronto, Canadá, y ex asesor especial de Tedros. La amenaza que plantean las enfermedades infecciosas como la gripe aviar, que se está extendiendo en los Estados Unidos, exige que la OMS gestione la red de vigilancia de enfermedades más amplia posible a nivel mundial. “Si algún país se va, se crea un punto ciego en la detección de brotes. Y cuantos más puntos ciegos se tengan, mayor será el riesgo”, dice.

Una función de la OMS que podría reformarse de una manera que beneficiaría a los Estados Unidos y a la OMS es la financiación, dice Singer. Cree que Trump tiene razón al quejarse de que Estados Unidos paga más de lo que le corresponde, pero Singer sostiene que eso no es culpa de la propia OMS. Los

estados miembros habían acordado previamente limitar las cuotas de membresía obligatorias que pagan las naciones, lo que significa que las contribuciones voluntarias ahora dominan los ingresos de la OMS. Estas fluctúan y a menudo se destinan a proyectos específicos. “Que Estados Unidos pague menos y que otros países paguen más, que es lo que quiere el presidente Trump, es en realidad lo que favorece a una OMS sostenible”, afirma Singer. Cuando se le preguntó sobre el futuro de la OMS, la agencia señaló a *Nature* una declaración que dice: “En los últimos siete años, la OMS ha implementado el mayor conjunto de reformas de su historia para transformar nuestra rendición de cuentas, nuestra relación coste-eficacia y nuestro impacto en los países. Este trabajo continúa”.



David Adam. *Nature*, 19 Feb 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00449-w>

El mejor árbol para repoblación forestal

¿Cuál es el mejor tipo de árbol para la restauración forestal? En experimentos forestales, las especies arbóreas capaces de alcanzar altas tasas de fotosíntesis crecen más lentamente que las especies con tasas máximas de fotosíntesis más bajas, lo cual tiene implicaciones para los proyectos de plantación de árboles.

Las Naciones Unidas declararon el período 2021-2030 como la década de la restauración de los ecosistemas, una iniciativa que busca detener la degradación de los ecosistemas y restaurar 350 millones de hectáreas de bosque. Para lograr este objetivo, se necesitan estrategias de restauración eficientes y escalables. La plantación de árboles es probablemente el enfoque más común, lo que ha provocado un aumento en la extensión de las plantaciones de árboles. En los proyectos de plantación de árboles, las especies de crecimiento rápido suelen ser la opción preferida para obtener rendimientos rápidos. Estas especies suelen seleccionarse en función de sus tasas potencialmente altas de fotosíntesis, el proceso que convierte la luz solar y el dióxido de carbono en azúcares y madera. En un artículo publicado en *Nature*, **Augusto et al** demuestran que estas especies (descritas como adquisitivas) son superadas en ensayos de campo por especies arbóreas con una tasa máxima de fotosíntesis más baja y que se considera que utilizan los recursos de forma más conservadora (especies conservadoras). Este hallazgo, contradictorio, tiene implicaciones para la planificación de la restauración forestal.

Augusto y sus colaboradores llegan a esta notable conclusión recopilando resultados de más de 160 experimentos forestales en todo el mundo. En cada experimento, se plantaron especies arbóreas en bloques, creando un mosaico de parches forestales de la misma edad y especie. Algunos experimentos se establecieron hace hasta 60 años. Se midió repetidamente la altura de los árboles para obtener las

tasas de crecimiento. Las tasas de crecimiento de cada especie se compararon con el promedio de ese experimento para todas las especies plantadas. Las especies se clasificaron como adquisitivas o conservadoras, principalmente en función de su tasa de fotosíntesis. Augusto y sus colegas clasificaron las 223 especies arbóreas de todos los experimentos estudiados. Los autores evaluaron si las especies adquisitivas exhibirían un crecimiento más rápido en términos de altura de los árboles que las especies conservadoras. Sorprendentemente, los autores descubrieron que las especies adquisitivas tendían a ser las de crecimiento relativamente lento en la mayoría de los experimentos.

Como siguiente paso, Augusto et al. evaluaron la idea ecológica clásica de que las especies adquisitivas superan a las conservadoras en la mayoría de las condiciones de crecimiento. Los autores evaluaron si las condiciones de crecimiento afectan qué grupo de especies arbóreas (conservadoras o adquisitivas) crece más rápido. Estas condiciones se estimaron utilizando la productividad forestal general: la tasa de crecimiento arbóreo promediada para todas las especies plantadas. En la mayoría de las condiciones de crecimiento, las especies conservadoras crecieron más rápido que las adquisitivas; solo en condiciones de crecimiento excepcionalmente buenas las especies adquisitivas tuvieron un mejor rendimiento. Este hallazgo debería animar a los ecólogos y profesionales de la restauración a revisar las ideas clásicas sobre qué árboles plantar.

¿Cómo se pueden explicar estos resultados contra-intuitivos? Es probable que las especies adquisitivas desperdicien más el carbono, el agua y los nutrientes que adquieren que las especies conservadoras. Las especies adquisitivas han desarrollado características para un crecimiento rápido, pero esto solo se puede lograr en condiciones óptimas de crecimiento. Las condiciones reales en los experimentos forestales, y en la mayoría de los proyectos de restauración forestal, son más estresantes que las condiciones óptimas, lo que provoca que las especies adquisitivas tengan un rendimiento inferior. Las especies conservadoras pueden tolerar mejor las condiciones subóptimas, ya que almacenan más reservas de carbono y se adaptan mejor a la limitación hídrica. Sin embargo, en los experimentos tropicales, las especies adquisitivas y conservadoras tuvieron un rendimiento similar. Los autores explican esto citando las condiciones de crecimiento favorables en los climas tropicales húmedos.

El estudio aborda la cuestión relevante de qué árboles plantar y dónde en la restauración forestal. Sin embargo, su relevancia práctica se ve limitada por dos razones. En primer lugar, a pesar del alto grado de degradación forestal en los trópicos, el número de experimentos en bosques tropicales es comparativamente pequeño. Por lo tanto, no se sabe con certeza si esta nueva perspectiva sobre la ecología arbórea también se aplica a diferentes tipos de bosques tropicales. En segundo lugar, los experimentos forestales estudiados implicaron la plantación de árboles de una sola especie. Si bien este es un enfoque común en las plantaciones comerciales de árboles, se prefiere la plantación de mezclas de especies para la restauración forestal. Se desconoce si los hallazgos también se aplicarían a plantaciones con especies mixtas. Se requieren experimentos forestales similares con mezclas de especies arbóreas para evaluar esto.

¿Cómo encontrar el árbol adecuado para el lugar adecuado en la restauración forestal? Augusto et al. argumentan que esta pregunta debe responderse evaluando el entorno de crecimiento local. En primer lugar, sugieren evaluar también las condiciones regionales. ¿Qué especies y tipos de bosque existen en una región determinada? Las especies que crecen en los alrededores probablemente estarán bien adaptadas a las condiciones locales.

En segundo lugar, es crucial considerar a las personas que viven en este paisaje. ¿Cómo utilizan los árboles y los bosques? ¿Cómo puede la plantación de árboles contribuir a su sustento? ¿Qué árboles serían los más adecuados para ellas?

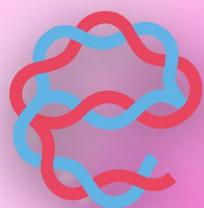
En tercer lugar, debido al cambio climático, los árboles plantados ahora deberán afrontar cambios futuros y fenómenos meteorológicos extremos. Idealmente, las especies seleccionadas deberían ser capaces de soportar estas condiciones cambiantes. En algunos casos, la conclusión que se puede extraer de esta evaluación más amplia podría ser no plantar árboles, ya que los bosques pueden regenerarse de forma natural. Esta regeneración natural es más económica que la plantación de árboles y puede ser más rápida.

Si el objetivo es la captura rápida de carbono o la producción rápida de madera de baja calidad, entonces elegir árboles de rápido crecimiento es probablemente el mejor enfoque. Sin embargo, este enfoque de optimización puede ir en detrimento de los medios de vida locales, la biodiversidad y la disponibilidad de agua. Las comunidades locales podrían preferir especies de árboles diferentes o incluso perder el acceso a zonas donde se han plantado árboles. Asimismo, la biodiversidad suele verse afectada porque las plantaciones de una sola especie rara vez se asemejan al ecosistema natural al que están adaptadas la fauna y la flora locales. Asimismo, la selección de árboles que secuestran carbono rápidamente podría reducir la disponibilidad de agua para la vegetación natural y las tierras de cultivo.

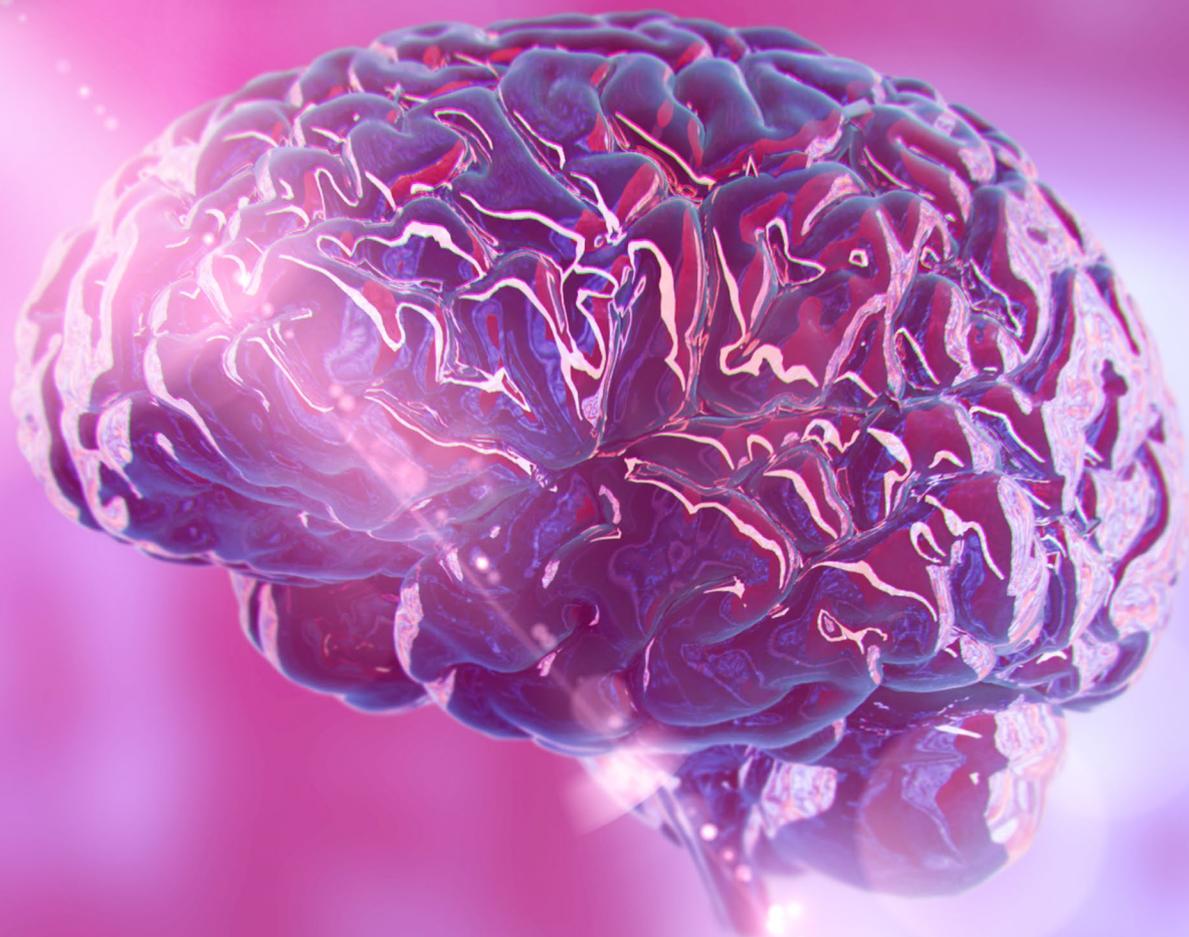
Las ambiciones globales de restauración exigen soluciones adaptadas a cada lugar. La selección de árboles debe alinearse con el contexto socioeconómico y ecológico, seguir criterios técnicos pertinentes, como los proporcionados por Augusto y sus colegas, y basarse en la participación de las partes interesadas.

Pieter A. Zuidema y Madelon Lohbeck. Nature, 19 March 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00802-z>.

Augusto, L. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08692-x> (2025).



euroespes
health



Cerebro

El estrés crónico altera la toma de decisiones

Las "autopistas" de las células nerviosas identificadas en ratones sugieren que el estrés empuja al cerebro hacia un hábito rígido y lo aleja de las elecciones meditadas. Los científicos han encontrado dos "diales" en el cerebro que ayudan a explicar cómo el estrés crónico secuestra la toma de decisiones. El descubrimiento se basa en experimentos en ratones y, por lo tanto, deberá confirmarse en humanos. Pero demuestra que el estrés prolongado frena la toma de decisiones deliberada al tiempo que impulsa un modo de "piloto automático" en el cerebro que favorece los comportamientos rígidos y habituales.

Hace tiempo que se sabe que los humanos que enfrentan estrés crónico son propensos a recurrir a un hábito, como fumar un cigarrillo o comer comida basura, en lugar de tomar una decisión bien pensada. El trabajo, publicado en *Nature*, descubre un mecanismo biológico que explica cómo el estrés influye en la rutina, según los científicos. "Es un logro realmente importante", afirma Kyle Smith, neurocientífico de la Universidad Dartmouth en Hanover, New Hampshire. El proceso descrito "probablemente no sea la única forma en que el estrés aumenta la formación de hábitos, pero realmente apunta a una de ellas". El interés de la autora del estudio, **Jacqueline Giovannello**, por el estrés surgió a partir de su experiencia como estudiante, cuando hacía malabarismos con tres trabajos y una carga completa de cursos en la universidad. "Algo que realmente me interesó fue cómo estas experiencias estresantes cambian el cerebro", afirma Giovannello, neurocientífica que ahora trabaja en la Universidad Temple en Filadelfia, Pensilvania. Para estudiar estos cambios, ella y sus colegas expusieron a ratones a una variedad de factores estresantes leves, como ropa de cama húmeda y ruido blanco. Junto con un grupo de control de ratones hambrientos pero no estresados, aquellos que tenían hambre y estaban estresados aprendieron a presionar una palanca para recibir un premio de sabrosas bolitas. Los científicos probaron entonces la capacidad de todos los animales para tomar decisiones flexibles, lo que, para los humanos, significa que uno "piensa en las consecuencias de su comportamiento y utiliza esa información para decidir qué hacer", dice la coautora del estudio **Kate Wassum**, neurocientífica del comportamiento de la Universidad de California en Los Ángeles. La alternativa es recurrir a la costumbre, "un reflejo automático, casi inconsciente, de seguir haciendo lo que hacía antes", dice Smith.

Para probar si los animales se comportaban de manera habitual, los científicos dieron a los ratones una buena ración de bolitas. Luego, se les dio a los animales la oportunidad de presionar la palanca una vez más. Los ratones no estresados que se habían llenado de bolitas no se molestaron mucho con la palanca, un ejemplo de su capacidad para tomar decisiones con un propósito, dicen los autores. Pero los ratones estresados que estaban llenos siguieron presionando la palanca muchas veces por minuto, un comportamiento que es más automático que impulsado por un objetivo, agregan los investigadores.

El equipo rastreó las raíces de las acciones de los animales a dos vías, o autopistas de células nerviosas, en el cerebro. Ambos comienzan en la amígdala, que procesa el estrés, y conducen a una zona del cerebro llamada cuerpo estriado dorsomedial. Los científicos saben que esta zona es clave para establecer el equilibrio entre la dependencia de los hábitos y la toma de decisiones basada en objetivos. Una de las vías de las células nerviosas estaba muy activa en los ratones no estresados mientras aprendían a presionar la palanca para obtener una golosina. En cambio, en los ratones estresados, esa vía estaba tranquila. El equipo utilizó entonces una técnica llamada optogenética (que activa o inhibe las neuronas genéticamente modificadas con luz) para activar esta vía en los ratones estresados mientras aprendían a presionar la palanca para obtener bolitas. A diferencia de lo que ocurría antes, estos ratones estresados no presionaron furiosamente la palanca después de haber sido alimentados, de forma similar a los ratones no estresados. Los resultados muestran que esta vía permite una toma de decisiones flexible.

La segunda vía de las células nerviosas que identificaron los investigadores mostró el patrón opuesto: estaba activa en los ratones estresados pero tranquila en los ratones de control, lo que sugiere que promueve la dependencia de los hábitos después del estrés.

Los seres humanos probablemente tengan vías similares, por lo que es "muy plausible que esto se traduzca de alguna forma en los seres humanos", dice Eike Buabang, un neurocientífico cognitivo del *Trinity College* de Dublín. Añade que los hallazgos del estudio podrían conducir a mejores

tratamientos para trastornos que se han vinculado al pensamiento habitual. Por ejemplo, es posible que una afección psiquiátrica afecte solo a una de las dos vías relacionadas con el estrés. Ese tipo de comprensión podría ayudar a diseñar algún tipo de terapia dirigida en el futuro, dice.



Las neuronas en la región del cerebro llamada amígdala envían señales que influyen en la toma de decisiones después del estrés crónico. Crédito: Kateryna Kon/Science Photo Library

Traci Watson. *Nature*, 19 Feb 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00502-8>.

Giovanniello, J. R. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08580-w> (2025).

La presión del sueño se acumula en una memoria de peroxidación lipídica dependiente de voltaje

Los canales de potasio dependientes de voltaje (KV) contienen subunidades β expuestas citoplasmáticamente cuya actividad de aldolasa reductasa es necesaria para la regulación homeostática del sueño. **H. Olof Rorsman, Max A. Müller, Patrick Z. Liu, Laura Garmendia Sanchez, Anissa Kempf, Stefanie Gerbig, Bernhard Spengler y Gero Miesenböck** demuestran que Hyperkinetic, la subunidad β del canal KV1 Shaker en *Drosophila*, forma una memoria dinámica de peroxidación lipídica. La información se almacena en el estado de oxidación del cofactor nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) de Hyperkinetic, que cambia cuando los carbonilos derivados de lípidos, como el 4-oxo-2-nonenal o un análogo endógeno generado mediante la iluminación de un fotosensibilizador unido a la membrana, abstraen un par de electrones. El NADP^+ permanece bloqueado en el sitio activo de $\text{KV}\beta$ hasta que la despolarización de la membrana permite su liberación y reemplazo con NADPH. Las neuronas inductoras del sueño utilizan este ciclo de la oxidorreductasa dependiente del voltaje para codificar su historial reciente de peroxidación lipídica en los estados binarios colectivos de sus subunidades $\text{KV}\beta$; esta memoria bioquímica influye en las descargas de picos que impulsan el sueño y es borrada por ellas. La presencia de un sensor de peroxidación lipídica en el núcleo del control homeostático del sueño sugiere que el sueño protege las membranas neuronales contra el daño oxidativo. De hecho, los fosfolípidos cerebrales se quedan sin cadenas de acilo grasos poliinsaturados vulnerables después de un despertar forzado, y retardar la eliminación de sus productos de degradación carbonílica aumenta la demanda de sueño.

Rorsman, H.O., Müller, M.A., Liu, P.Z. et al. *Sleep pressure accumulates in a voltage-gated lipid peroxidation memory*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08734-4>

El cerebro quema mielina en las carreras de maratón

Los maratones cambian el cerebro de los corredores. Tras las extenuantes carreras, los niveles de mielina, la sustancia aislante de las neuronas, disminuyen, lo que sugiere que el cerebro utiliza esta sustancia grasa como combustible.

Una sustancia grasa que aísla las señales eléctricas transmitidas por las neuronas también podría ser una fuente de energía para el cerebro, especialmente cuando las reservas son escasas. Esta intrigante posibilidad ha sido planteada por escáneres cerebrales de corredores de larga distancia, realizados antes y después de correr maratones. Los escáneres sugieren que los niveles de mielina, la sustancia aislante, disminuyeron en áreas cerebrales involucradas en el control motor y el procesamiento sensorial y emocional después de estos agotadores esfuerzos, para luego volver a la normalidad en dos meses. Aunque la idea de la mielina como fuente de energía no es completamente nueva, nadie había considerado examinar si esto era así en el caso de los corredores, afirma Carlos Matute, maratonista y neurocientífico de la Universidad del País Vasco en Leioa, España, quien dirigió la investigación, publicada en *Nature Metabolism*. «Estos hallazgos abren la puerta a considerar que los lípidos de la mielina contribuyen al metabolismo energético cerebral, al menos en ciertas condiciones».

La pérdida temporal de mielina después de una carrera no es algo que deba preocupar a los corredores, añade Matute. Su equipo está realizando estudios para examinar si la reducción de mielina tiene un efecto temporal en la función cognitiva, y hasta el momento no han obtenido resultados, lo que sugiere que el efecto es muy pequeño o inexistente. «No hay cambios significativos en la función cerebral», afirma. De hecho, Matute sospecha que el uso y la reposición de mielina son beneficiosos porque «ejercitan la maquinaria metabólica del cerebro». Mustapha Bouhrara, quien estudia imágenes cerebrales y envejecimiento en los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. en Baltimore, Maryland, coincide. La reducción de la mielina dura poco tiempo, por lo que no es preocupante, afirma, y el proceso enseña al cerebro a repararla rápidamente, lo que "podría ser muy beneficioso".

La idea del estudio surgió de Matute, quien ha corrido 18 maratones. Se preguntó cómo las personas son capaces de completar carreras tan exigentes. Dada la abundancia de mielina en el cerebro (comprende hasta el 40% del peso del sistema nervioso central) y su composición grasa, Matute se preguntó si el cerebro podría utilizar esta sustancia "estratégicamente", permitiéndole activarse cuando otras fuentes de energía son escasas. Su equipo utilizó resonancia magnética (RM) para escanear el cerebro de diez corredores (ocho hombres y dos mujeres) durante las 48 horas previas y posteriores a su participación en varios maratones en España en 2022 y 2023. Los autores descubrieron que los niveles de mielina eran significativamente más bajos en 12 regiones cerebrales después de la carrera, en comparación con antes. Las áreas afectadas están involucradas en la coordinación motora, la percepción sensorial y las emociones, y son regiones que se espera que estén activas durante un maratón. Los investigadores volvieron a obtener imágenes del cerebro de algunos corredores en las semanas y meses posteriores a las carreras. Observaron que se había producido cierta remielinización después de dos semanas y que los niveles de mielina se habían recuperado por completo después de dos meses. Todos los participantes eran corredores aficionados experimentados, con edades comprendidas entre los 45 y los 73 años. Matute sospecha que la reducción temporal de la mielina sería mayor en personas con menor condición física, y que lo contrario ocurriría en ultramaratonistas, quienes corren carreras de más de 42 kilómetros que componen un maratón.

El neurocientífico Klaus-Armin Nave, que estudia la biología de la mielina en el Instituto Max Planck de Ciencias Multidisciplinarias en Gotinga, Alemania, afirma que la recuperación completa de la mielina observada hace que el estudio sea particularmente notable. Formó parte de un equipo que presentó evidencias que sugieren que la mielina se utiliza como amortiguador energético en el tejido cerebral de ratones, pero ese experimento no permitió medir la recuperación de la mielina.

Dado que el daño a la mielina se produce en personas con ciertos trastornos neurológicos, como la esclerosis múltiple, Matute espera que el estudio de su uso como fuente de energía pueda conducir a descubrimientos médicos que permitan orientar el manejo de estos trastornos. Las limitaciones del estudio actual incluyen el pequeño tamaño de la muestra, su sesgo masculino y el hecho de que las resonancias magnéticas no miden directamente la mielina, sino las moléculas de agua atrapadas en ella, lo que limita la precisión de las mediciones. A pesar de estas incertidumbres, Bouhrara considera la investigación fascinante.



Los corredores de maratón experimentan una disminución temporal de los niveles de mielina después de la carrera en áreas del cerebro involucradas en el control motor y el procesamiento sensorial y emocional. Crédito: Saeed Khan/AFP/Getty

Celeste Bieber. *Nature*, 21 March 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00864-z>

Ramos-Cabrer, P. et al. *Nature Metab.* <https://doi.org/10.1038/s42255-025-01244-7> (2025).

Asadollahi, E. et al. *Nature Neurosci.* 27, 1934–1944 (2024).

Los tipos de neuronas transcriptómicas varían topográficamente en función y morfología

Los rasgos fenotípicos neuronales, como la morfología, la conectividad y la función, están determinados, en gran medida, por una combinación específica de genes expresados diferencialmente. Los grupos de neuronas en el espacio transcriptómico corresponden a distintos tipos celulares y, en algunos casos (por ejemplo, las neuronas de *Caenorhabditis elegans* y las células ganglionares de la retina) se ha demostrado que comparten morfología y función. El tectum óptico del pez cebra está compuesto por una matriz espacial de neuronas que transforma las entradas visuales en salidas motoras. Aunque el mapa visotópico es continuo, las subregiones del tectum están especializadas funcionalmente. Para descubrir la arquitectura celular del tectum, **Inbal Shainer, Johannes M. Kappel, Eva Laurell, Joseph C. Donovan, Martin W. Schneider, Enrico Kuehn, Irene Arnold-Ammer, Manuel Stemmer, Johannes Larsch y Herwig Baier** perfilaron transcripcionalmente neuronas, revelando más de 60 tipos celulares que se organizan en capas anatómicas distintas. Midieron las respuestas visuales de miles de neuronas tectales mediante imágenes de calcio de dos fotones y las asociaron con sus perfiles transcripcionales. Además, caracterizaron las morfologías de neuronas identificadas transcripcionalmente utilizando líneas transgénicas específicas. Las neuronas que son transcripcionalmente similares pueden divergir en forma, conectividad y respuestas visuales. La incorporación de las coordenadas espaciales de las neuronas dentro del volumen tectal reveló subgrupos anatómicos definidos funcional y morfológicamente dentro de grupos transcriptómicos individuales. Estos hallazgos demuestran que los factores extrínsecos dependientes de la posición amplían el repertorio fenotípico de neuronas genéticamente similares.

Shainer, I., Kappel, J.M., Laurell, E. et al. *Transcriptomic neuron types vary topographically in function and morphology.* *Nature* 638, 1023–1033 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08518-2>

Las reactivaciones de conjunto durante descansos breves impulsan el aprendizaje rápido de secuencias

Durante el aprendizaje motor, se sabe que las pausas en la práctica facilitan la optimización del comportamiento. Si bien este proceso se ha estudiado tradicionalmente durante descansos largos que duran desde horas hasta días, estudios recientes en humanos han demostrado que las rápidas mejoras de rendimiento durante el aprendizaje temprano de secuencias motoras son más pronunciadas después de descansos muy breves que duran desde segundos hasta minutos. Sin embargo, los mecanismos neuronales causales precisos que facilitan las mejoras de rendimiento después de descansos breves siguen siendo poco conocidos. **Sandon Griffin, Preeya Khanna, Hoseok Choi, Katherina Thiesen, Lisa Novik, Robert J. Morecraft y Karunesh Ganguly** registraron la actividad del conjunto neuronal en la corteza motora de macacos mientras realizaban una tarea de aprendizaje de secuencias visomotoras intercalada con breves descansos. Descubrieron que los patrones de activación neuronal conjunta relacionados con la tarea se reactivaron durante los breves descansos. La tasa y el contenido de las reactivaciones predijeron la magnitud y el patrón de las posteriores mejoras de rendimiento. Las mejoras de rendimiento y las reactivaciones se correlacionaron positivamente con las ondulaciones corticales (oscilaciones de 80-120 Hz), pero se anticorrelacionaron con las ráfagas β (oscilaciones de 13-30 Hz), que finalmente dominaron los descansos después de que la fase de aprendizaje rápido se estabilizó. Luego aplicaron estimulación epidural de corriente alterna (ACS) de 20 Hz a la corteza motora, lo que redujo las tasas de reactivación de una manera específica de la fase y dependiente de la dosis. La ACS de 20 Hz también eliminó las mejoras de rendimiento. Estos resultados indican que las reactivaciones de conjuntos de tareas durante breves descansos son impulsores causales de las posteriores mejoras de rendimiento. Las ráfagas β compiten con este proceso, posiblemente para favorecer un rendimiento estable.

Griffin, S., Khanna, P., Choi, H. et al. Ensemble reactivations during brief rest drive fast learning of sequences. Nature 638, 1034–1042 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08414-9>

La rápida aparición de conocimiento latente en la corteza sensorial impulsa el aprendizaje

El aprendizaje rápido confiere ventajas significativas a los animales en entornos ecológicos. A pesar de la necesidad de velocidad, los animales parecen aprender lentamente a asociar las acciones recompensadas con señales predictivas. Se cree que este aprendizaje lento se debe a cambios graduales en la representación de las señales en la corteza sensorial. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que los animales aprenden más rápido de lo que sugieren las medidas de rendimiento clásicas, lo que desafía el modelo predominante de plasticidad cortical sensorial. **Céline Drieu, Ziyi Zhu, Ziyun Wang, Kylie Fuller, Aaron Wang, Sarah Elnozahy y Kishore Kuchibhotla** investigaron la relación entre el aprendizaje y las representaciones corticales sensoriales. Entrenaron ratones en una tarea auditiva de acción/no acción que disoció la rápida adquisición de contingencias de la tarea (aprendizaje) de su expresión más lenta (rendimiento). El silenciamiento optogenético demostró que la corteza auditiva impulsa tanto el aprendizaje rápido como las ganancias de rendimiento más lentas, pero se vuelve prescindible una vez que los ratones alcanzan el rendimiento "experto". En lugar de representaciones de señales mejoradas, las imágenes de calcio de dos fotones de las neuronas corticales auditivas a lo largo del aprendizaje revelaron dos señales de orden superior que fueron causales del aprendizaje y el rendimiento. Una señal de predicción de recompensa emergió rápidamente en decenas de ensayos, estuvo presente después de errores relacionados con la acción al principio del entrenamiento y se desvaneció en ratones expertos. El silenciamiento en el momento de esta señal afectó el aprendizaje rápido, lo que sugiere que cumple una función asociativa. Un conjunto celular distinto codificó y controló la supresión del estímulo que impulsó las mejoras de rendimiento más lentas. Estos conjuntos estaban agrupados espacialmente, pero desacoplados de las representaciones sensoriales, lo que indica una segregación funcional de orden superior dentro de la corteza auditiva. Estos resultados revelan que la corteza sensorial manifiesta cálculos de orden superior que impulsan de forma separada un aprendizaje rápido y mejoras más lentas en el rendimiento, lo que redefine nuestra comprensión del papel fundamental de la corteza sensorial.

Drieu, C., Zhu, Z., Wang, Z. et al. Rapid emergence of latent knowledge in the sensory cortex drives learning. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08730-8>

Mapa espaciocelular completo del hipotálamo humano

El hipotálamo es una región cerebral que desempeña un papel clave en la coordinación de funciones biológicas fundamentales. Sin embargo, hasta hace poco, nuestra comprensión de los componentes celulares subyacentes y los neurocircuitos surgió principalmente de estudios con roedores. **John A. Tadross, Lukas Steuernagel, Georgina K. C. Dowsett, Katherine A. Kentistou, Sofia Lundh, Marta Porniece, Paul Klemm, Kara Rainbow y colegas** combinaron la secuenciación de un solo núcleo de 433 369 células hipotalámicas humanas con la transcriptómica espacial, generando un mapa transcripcional espaciocelular completo del hipotálamo, el "HYPOMAP". Aunque la conservación de los tipos de células neuronales entre humanos y ratones, según la identidad transcriptómica, es generalmente alta, hay excepciones notables. Específicamente, existen disparidades significativas en la identidad de las neuronas proopiomelanocortina y en los niveles de expresión de los receptores acoplados a la proteína G entre las dos especies que tienen implicaciones directas para los tratamientos para la obesidad actualmente aprobados. De los 452 tipos de células hipotalámicas, encontraron que 291 grupos neuronales están significativamente enriquecidos para la expresión de genes del estudio de asociación de todo el genoma del índice de masa corporal (IMC). Este enriquecimiento es impulsado por 426 genes "efectores". Variantes deletéreas raras en seis de estas proteínas (MC4R, PCSK1, POMC, CALCR, BSN y CORO1A) se asocian con el IMC a nivel poblacional, y CORO1A no se había vinculado previamente con el IMC. Por lo tanto, HYPOMAP proporciona un atlas detallado del hipotálamo humano en un contexto espacial y constituye un recurso importante para identificar nuevas dianas farmacológicas para el tratamiento de una amplia gama de afecciones, incluyendo trastornos reproductivos, circadianos y metabólicos.

Tadross, J.A., Steuernagel, L., Dowsett, G.K.C. et al. A comprehensive spatio-cellular map of the human hypothalamus. Nature 639, 708–716 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08504-8>

Primer mapa de las mitocondrias del cerebro humano

Cientos de cubos de tejido cerebral humano ayudan a los científicos a trazar la capacidad de producción de energía de diversas regiones cerebrales. Los científicos han creado el primer mapa de las mitocondrias, estructuras cruciales en todo el cerebro, una hazaña que podría ayudar a desentrañar los trastornos cerebrales relacionados con la edad. Los resultados muestran que las mitocondrias, que generan la energía que impulsa a las células, difieren en tipo y densidad en las distintas partes del cerebro. Por ejemplo, las regiones cerebrales evolutivamente más antiguas tienen una menor densidad de mitocondrias que las regiones más nuevas.

El mapa, que los autores del estudio denominan MitoBrainMap, es "tanto técnicamente impresionante como conceptualmente revolucionario", afirma Valentin Riedl, neurobiólogo de la Universidad Friedrich-Alexander de Erlangen (Alemania). Las mitocondrias del cerebro no son solo actores secundarios. "Ahora sabemos que la biología del cerebro está profundamente entrelazada con su energía", afirma **Martin Picard**, psicobiólogo de la Universidad de Columbia en Nueva York y coautor del estudio. El cerebro representa el 20% del consumo energético del cuerpo humano.

Con una herramienta típica de carpintería, los autores del estudio dividieron un trozo de cerebro humano congelado (de un donante de 54 años que falleció a causa de un infarto) en 703 cubos diminutos. Cada cubo medía 3 × 3 × 3 milímetros, comparable al tamaño de las unidades que componen las imágenes 3D estándar del cerebro. El equipo utilizó técnicas bioquímicas y moleculares para determinar la densidad de mitocondrias en cada una de las 703 muestras. En algunas muestras, los investigadores también estimaron la eficiencia de las mitocondrias para producir energía. Para ampliar sus hallazgos más allá de un único fragmento cerebral, los autores desarrollaron un modelo para predecir la cantidad y los tipos de mitocondrias en todo el cerebro. Lo alimentaron con datos de imágenes cerebrales y del cubo cerebral. Para comprobar su modelo, lo aplicaron a otras muestras del corte cerebral congelado y descubrieron que predecía con precisión la composición mitocondrial de las muestras.

Los resultados del modelo revelaron diferencias en el perfil mitocondrial de varias partes del cerebro. Por ejemplo, los autores descubrieron que la materia gris cerebral, compuesta por las estructuras centrales

compactas de las neuronas, tiene más del 50% más de mitocondrias que la materia blanca, compuesta principalmente por las largas ramas de las neuronas que transportan mensajes. Las mitocondrias de la materia gris también generan energía con mayor eficiencia que las de la materia blanca. Las mitocondrias de la materia gris de la corteza —la capa exterior arrugada del cerebro que llegó más tarde en la trayectoria evolutiva de los reptiles a los primates— fueron especialmente eficientes.

Cada vez hay más evidencia que sugiere que las mitocondrias cerebrales experimentan cambios en las primeras etapas de algunas enfermedades psiquiátricas y enfermedades cerebrales relacionadas con la edad, afirma Nathalie Rochefort, neurocientífica de la Universidad de Edimburgo (Reino Unido). Los nuevos datos permitirán a los científicos estudiar con mayor detalle los cambios mitocondriales en regiones cerebrales vulnerables, añade.

Los investigadores afirman que es necesario seguir trabajando para comprender plenamente la diversidad mitocondrial dentro y entre los cerebros. El equipo ya ha iniciado un proyecto más amplio para mapear nueve regiones en 500 cerebros humanos, lo que permitiría comparar las mitocondrias cerebrales entre individuos con y sin trastornos neurológicos, psiquiátricos y neurodegenerativos.

Nora Bradford. Nature, 26 March 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00848-z>

Mosharov, E. V. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08740-6> (2025).

Activación por glutamato de los iGluR del subtipo AMPA a temperaturas fisiológicas

Los receptores ionotrópicos de glutamato (iGluR) son canales iónicos tetraméricos activados por ligando que median la mayor parte de la neurotransmisión excitatoria. Los iGluR son activados por el glutamato, y al unirse a este, abren sus canales iónicos para permitir la entrada de cationes a las neuronas postsinápticas, iniciando así la transducción de señales. La mecánica estructural de la activación por glutamato en los iGluR de longitud completa no se comprende bien. Utilizando el subtipo iGluR del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), **Anish Kumar Mondal, Elisa Carrillo, Vasanthi Jayaraman y Edward C. Twomey** identificaron el mecanismo de activación del glutamato. La activación de AMPAR por glutamato aumenta a temperaturas fisiológicas. Al preparar AMPAR para microscopía electrónica criogénica a estas temperaturas, capturaron el mecanismo de activación del glutamato. La activación por glutamato inicia la apertura del canal iónico, lo que implica que todas las hélices del canal iónico se desdoblaron respecto del eje del poro en un motivo que se conserva en todos los iGluR. La desensibilización ocurre cuando los pares dímeros locales se desacoplan y permiten el cierre del canal iónico subyacente mediante la restauración de las bisagras del canal y el replegamiento de la compuerta del canal. Estos hallazgos definen cómo el glutamato comprime los iGluR, sientan las bases para el diseño terapéutico y demuestran cómo las temperaturas fisiológicas pueden alterar la función de los iGluR.

Kumar Mondal, A., Carrillo, E., Jayaraman, V. et al. Glutamate gating of AMPA-subtype iGluRs at physiological temperatures. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08770-0>

Un código prospectivo para el valor en el sistema serotoninérgico

Las respuestas *in vivo* de las neuronas serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafe a estímulos emocionalmente relevantes son un enigma. Las teorías existentes centradas en la recompensa, la sorpresa, la prominencia y la incertidumbre explican individualmente algunos aspectos de la actividad serotoninérgica, pero no otros. Al combinar ideas de la teoría del aprendizaje por refuerzo con descubrimientos recientes sobre las propiedades de filtrado del núcleo dorsal del rafe, **Emerson F. Harkin, Cooper D. Grossman, Jeremiah Y. Cohen, Jean-Claude Béique y Richard Naud** encontraron una perspectiva unificadora en un código prospectivo para el valor. Este código biológico para la recompensa en el futuro cercano explica por qué las neuronas serotoninérgicas se activan tanto con recompensas como con castigos, y por qué estas neuronas se activan con mayor intensidad con

recompensas inesperadas, pero no muestran una preferencia tan sorprendente por los castigos; observaciones que las teorías previas no han logrado conciliar. Finalmente, este modelo predice cuantitativamente la actividad poblacional *in vivo* mejor que las teorías previas. Al conciliar teorías previas y establecer una conexión precisa con el aprendizaje por refuerzo, este trabajo representa un paso importante hacia la comprensión del papel de la serotonina en el aprendizaje y la conducta.

Harkin, E.F., Grossman, C.D., Cohen, J.Y. et al. A prospective code for value in the serotonin system. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08731-7>

Papel crucial de la amígdala cortical en la configuración de los encuentros sociales

La agresión es un comportamiento conservado evolutivamente que controla las jerarquías sociales y protege recursos valiosos. En ratones, el comportamiento agresivo se puede dividir en una fase apetitiva, que implica aproximación e investigación, y una fase consumatoria, que implica morder, patear y forcejear. Al realizar un análisis de red de correlación ponderada no supervisado sobre la expresión de FOS en todo el cerebro en ratones, **Antonio V. Aubry, Romain Durand-de Cuttoli, Elizabeth Karpman, Rachel L. Fisher-Foye, Lyonna F. Parise, Flurin Cathomas, C. Joseph Burnett y colegas** identificaron un grupo de regiones cerebrales, incluyendo subregiones hipotalámicas y amigdalares y regiones corticales olfatorias, que están altamente coactivadas en agresores machos pero no en hembras. Se encontró que la amígdala cortical posterolateral (COApI), una estructura olfatoria extendida, era una región central, sobre la base del número y la fuerza de las correlaciones con otras regiones en el grupo. Estos datos también muestran que las células que expresan el receptor de estrógeno 1 (Esr1) en el COApI (COApIEsr1) exhiben una mayor actividad durante el comportamiento de ataque y durante los episodios de investigación que preceden a un ataque, solo en ratones macho. La inhibición quimiogénica u optogénica de las células COApIEsr1 en machos agresores reduce la agresión y aumenta la investigación prosocial sin afectar la recompensa social ni la conducta de refuerzo. Además, los autores demostraron que las proyecciones de COApIEsr1 al hipotálamo ventromedial y a la amígdala central son necesarias para estas conductas. En conjunto, estos datos sugieren que, en machos agresivos, las células COApIEsr1 responden específicamente a los estímulos sociales, lo que aumenta su relevancia y promueve la conducta de ataque.

Aubry, A.V., Durand-de Cuttoli, R., Karpman, E. et al. A crucial role for the cortical amygdala in shaping social encounters. *Nature* 639, 1006–1015 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08540-4>

Inventario neuronal basado en el conectoma de un sistema visual completo

La visión proporciona a los animales información detallada sobre su entorno y transmite diversas características como el color, la forma y el movimiento en la escena visual. El cálculo de estas características espaciales paralelas requiere una red neuronal extensa y diversa. En consecuencia, desde las moscas hasta los humanos, las regiones visuales del cerebro constituyen la mitad de su volumen. Estas regiones visuales suelen presentar marcadas relaciones estructura-función, con neuronas organizadas según mapas espaciales y con formas que se relacionan directamente con su función en el procesamiento visual. Más de un siglo de estudios anatómicos han catalogado en detalle los tipos celulares en los sistemas visuales de las moscas, y experimentos conductuales y fisiológicos paralelos han examinado sus capacidades visuales. Para desentrañar la diversidad de un sistema visual complejo, es esencial un mapeo cuidadoso de la arquitectura neuronal, adaptado a herramientas para la exploración específica de este circuito. **Aljoscha Nern, Frank Loesche, Shin-ya Takemura, Laura E. Burnett, Marisa Dreher, Eyal Gruntman, Judith Hoeller, Gary B. Huang, Michał Januszewski, Nathan C. Klapoetke, Sanna Koskela, Kit D. Longden, Zhiyuan Lu, Stephan Preibisch y colegas** presentan un conectoma del lóbulo óptico derecho de un macho de *Drosophila melanogaster*, adquirido mediante fresado de haz de iones enfocado y microscopía electrónica de barrido. Establecieron un inventario exhaustivo de las neuronas visuales y desarrollaron un marco computacional para cuantificar su anatomía. En conjunto, estos datos sientan las bases para interpretar cómo se relacionan las formas

de las neuronas visuales con la visión espacial. Al integrar este análisis con información de conectividad, identidad de neurotransmisores y selección experta, clasificaron las aproximadamente 53 000 neuronas en 732 tipos. Estos tipos se describen sistemáticamente y aproximadamente la mitad tienen un nuevo nombre. Finalmente, compartieron una extensa colección de líneas GAL4 divididas que coinciden con el catálogo de tipos de neuronas. Este completo conjunto de herramientas y datos abre nuevas posibilidades para las investigaciones sistemáticas de la visión en *Drosophila* y sienta las bases para una comprensión más profunda del procesamiento sensorial.

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

Redes presinápticas cerebrales de neuronas corticales funcionalmente distintas

Revelar la conectividad de neuronas individuales funcionalmente identificadas es necesario para comprender cómo surgen los patrones de actividad y sustentan la conducta. Sin embargo, las reglas del cableado presináptico cerebral que sientan las bases de la selectividad funcional de las neuronas individuales permanecen en gran medida sin explorar. Las neuronas corticales, incluso en la corteza sensorial primaria, presentan una selectividad heterogénea, no solo para los estímulos sensoriales, sino también para múltiples aspectos de la conducta. Para investigar las reglas de conectividad presináptica que subyacen a la selectividad de las neuronas piramidales al estado conductual en la corteza somatosensorial primaria (S1), **Ana R. Inácio, Ka Chun Lam, Yuan Zhao, Francisco Pereira, Charles R. Gerfen y Soohyun Lee** utilizaron imágenes de calcio de dos fotones, neurofarmacología, rastreo de entrada monosináptica basado en células individuales y optogenética. Mostraron que los patrones de actividad dependientes del estado conductual son estables en el tiempo. Estos se ven mínimamente afectados por las entradas neuromoduladoras directas y son impulsados principalmente por entradas glutamatérgicas. El análisis de las redes presinápticas de todo el cerebro de neuronas individuales con distintos perfiles de actividad dependientes del estado conductual reveló que, aunque las neuronas relacionadas con el estado conductual y las no relacionadas con el estado conductual compartían un patrón similar de entradas locales dentro de S1, sus entradas glutamatérgicas de largo alcance diferían. Las neuronas corticales individuales, independientemente de sus propiedades funcionales, recibían entradas convergentes de las principales áreas de proyección de S1. Sin embargo, las neuronas que rastreaban el estado conductual recibían una menor proporción de entradas corticales motoras y una mayor proporción de entradas talámicas. La supresión optogenética de las entradas talámicas redujo la actividad dependiente del estado conductual en S1, pero esta actividad no fue impulsada externamente. Estos resultados revelan entradas glutamatérgicas de largo alcance distintivas como sustrato para la dinámica de red preconfigurada asociada con el estado conductual.

Inácio, A.R., Lam, K.C., Zhao, Y. et al. Brain-wide presynaptic networks of functionally distinct cortical neurons. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08631-w>

Un circuito hipotalámico subyacente al control dinámico de la homeostasis social

La agrupación social aumenta la supervivencia en muchas especies, incluidos los humanos. Por el contrario, el aislamiento social genera un estado de aversión («soledad») que motiva la búsqueda social y aumenta la interacción social tras el reencuentro. El rebote observado en la interacción social, desencadenado por el aislamiento, sugiere un proceso homeostático subyacente al control de la necesidad social, similar a impulsos fisiológicos como el hambre, la sed o el sueño. **Ding Liu, Mostafizur Rahman, Autumn Johnson, Ryunosuke Amo, Iku Tsutsui-Kimura, Zuri A. Sullivan, Nicolai Pena, Mustafa Talay, Brandon L. Logeman, Samantha Finkbeiner, Lechen Qian y colegas** evaluaron las respuestas sociales en varias cepas de ratones, entre las cuales los ratones FVB/NJ resultaron ser altamente sensibles al aislamiento social, y los ratones C57BL/6J, moderadamente sensibles. Utilizando ambas cepas, descubrieron dos poblaciones neuronales no caracterizadas previamente en

el núcleo preóptico hipotalámico que se activan durante el aislamiento social o el rebote social y que orquestan la manifestación de la necesidad social y la saciedad social, respectivamente. Identificaron una conectividad directa entre estas dos poblaciones y con áreas cerebrales asociadas con el comportamiento social, el estado emocional, la recompensa y las necesidades fisiológicas, y demostraron que los ratones requieren el tacto para evaluar la presencia de otros y satisfacer su necesidad social. Estos datos muestran un sistema neuronal que abarca todo el cerebro y que subyace a la homeostasis social, y proporcionan información mecanicista significativa sobre la naturaleza y la función de los circuitos que controlan la necesidad social instintiva, así como para la comprensión de los estados cerebrales sanos y patológicos asociados con el contexto social.

Liu, D., Rahman, M., Johnson, A. et al. A hypothalamic circuit underlying the dynamic control of social homeostasis. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08617-8>

Caracterización comparativa de las regiones aceleradas humanas en neuronas

Las regiones aceleradas humanas (RHA) son *loci* genómicos conservados que han experimentado sustituciones rápidas de nucleótidos tras la divergencia con los chimpancés. Las RHA se encuentran enriquecidas en regiones reguladoras candidatas cerca de genes del neurodesarrollo, lo que sugiere su papel en la regulación génica. Sin embargo, sus genes diana y sus contribuciones funcionales al desarrollo cerebral humano permanecen en gran medida sin caracterizar. **Xiekui Cui, Han Yang, Charles Cai, Cooper Beaman, Xiaoyu Yang, Hongjiang Liu, Xingjie Ren, Zachary Amador, Ian R. Jones, Kathleen C. Keough, Meng Zhang, Tyler Fair, Armen Abnoui y colegas** dilucidaron las funciones cisreguladoras de los HAR en neuronas excitatorias inducidas por células madre pluripotentes inducidas (iPS) humanas y de chimpancé. Utilizando información genómica y de bucles de cromatina, priorizaron 20 HAR y sus ortólogos de chimpancé para su caracterización funcional mediante interferencia CRISPR unicelular y demostraron sus funciones reguladoras génicas específicas de cada especie. Estos hallazgos revelan diversos resultados funcionales de la cisregulación mediada por HAR en neuronas humanas, incluyendo la expresión atenuada de NPAS3 mediante la alteración de las afinidades de unión de múltiples factores de transcripción en HAR202 y el mantenimiento de la pluripotencia de las células iPS y la capacidad de diferenciación neuronal mediante la sobreexpresión de PUM2 por 2xHAR.319. Finalmente, los autores utilizaron la edición principal para demostrar la actividad potenciadora diferencial causada por varias variantes de HAR26;2xHAR.178. En particular, vincularon una variante en HAR26;2xHAR.178 con una mayor expresión de SOCS2 y un mayor crecimiento de neuritas en neuronas humanas. Por lo tanto, este estudio arroja nueva luz sobre las funciones reguladoras génicas endógenas de los HAR y su posible contribución a la evolución del cerebro humano.

Cui, X., Yang, H., Cai, C. et al. Comparative characterization of human accelerated regions in neurons. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08622-x>

Los roedores se comportan como los humanos ante conductas de resucitación de colegas

En situaciones de emergencia, los humanos suelen mostrar comportamientos instintivos de "primeros auxilios" hacia los demás. No está claro si otras especies muestran comportamientos prosociales hacia los demás, ni cómo lo hacen. **Wenjian Sun, Guang-Wei Zhang, Junxiang J. Huang, Can Tao, Michelle B. Seo, Huizhong Whit Tao y Li I. Zhang** demostraron que los ratones exhiben comportamientos estereotipados hacia sus congéneres inconscientes, que van desde el olfateo y el acicalamiento hasta el lamido de la cabeza y el tirón de la lengua, lo que acelera la recuperación de la inconsciencia. La activación de neuronas en la amígdala medial y neuronas que expresan oxitocina en el núcleo paraventricular hipotalámico fue necesaria para desencadenar estos comportamientos. Los resultados dilucidan diferentes aspectos de un comportamiento prosocial previamente desconocido en ratones y sus mecanismos neurobiológicos subyacentes.

Observaciones anecdóticas de diversas especies animales en estado salvaje han documentado comportamientos hacia compañeros que han colapsado como resultado de enfermedad, lesión o muerte. Estos comportamientos incluyen tocar, acicalar, empujar y, en ocasiones, incluso acciones físicas más intensas, como golpear. Si bien estas acciones hacia congéneres incapacitados recuerdan a las respuestas de emergencia humanas que implican una estimulación sensorial intensa, sigue siendo difícil determinar la naturaleza precisa de estos comportamientos, su frecuencia dentro de una especie y los mecanismos neuronales subyacentes. En este estudio, utilizando ratones de laboratorio en condiciones controladas, los autores examinaron si los animales exhiben de forma natural algún comportamiento estereotipado en respuesta a, y dirigido hacia, sus compañeros sociales insensibles, lo que permitiría abordar las preguntas anteriores.

La monitorización del comportamiento, combinada con un anotador basado en aprendizaje automático, mostró que, cuando los ratones se encontraban con un compañero social conocido en estado de inconsciencia debido a la anestesia, mostraban comportamientos distintivos y consistentes hacia él, que iban desde el olfateo y el acicalamiento hasta acciones más enérgicas, como morderle la boca o la lengua y sacarle la lengua. Estas últimas acciones intensas también se observaron en ratones que interactuaban con un compañero conocido fallecido, pero rara vez se observaban cuando este estaba activo o simplemente dormía. Estos comportamientos surgían tras una inmovilidad prolongada y la falta de respuesta del compañero, y cesaban al recuperar la actividad, lo que sugiere que se desencadenaban al observar la falta de respuesta de otros. Estos comportamientos estaban fuertemente influenciados por la familiaridad, siendo más pronunciados en parejas conocidas, y era poco probable que estuvieran motivados por el deseo de interacción social recíproca o la curiosidad por algo nuevo. Las consecuencias —incluyendo la eliminación de objetos extraños de la boca, una mejor apertura de las vías respiratorias y una recuperación acelerada— sugieren esfuerzos similares a los de una reanimación. Los registros electrofisiológicos y las imágenes microendoscópicas de calcio mostraron que las neuronas oxitócicas del núcleo paraventricular hipotalámico, como grupo, exhibieron una mayor activación en presencia de compañeros familiares inconscientes, en comparación con los activos, lo que sugiere que la actividad de estas neuronas puede distinguir entre los diferentes estados de la pareja. Además, se observó una mayor actividad en distintas subpoblaciones de neuronas oxitócicas durante acciones conductuales específicas. Asimismo, la activación optogenética de estas neuronas promovió conductas similares a la reanimación, mientras que su inactivación o el bloqueo de la señalización de la oxitocina mediante la administración ventricular de antagonistas de los receptores de la oxitocina las deterioró.

Este estudio revela un conjunto de comportamientos estereotipados en ratones dirigidos hacia compañeros familiares que no responden, que parecen facilitar la recuperación de la capacidad de respuesta. Al igual que otras conductas prosociales, estas conductas dependen del sistema de la oxitocina, que se conserva esencialmente en todas las especies de vertebrados. Estos hallazgos sugieren, por lo tanto, que los animales exhiben respuestas de emergencia similares a las de reanimación y que ayudar a los miembros del grupo que no responden podría ser un comportamiento innato ampliamente presente en los animales sociales. Este comportamiento probablemente contribuye a mejorar la cohesión y la supervivencia del grupo.

Wenjian Sun et al. Reviving-like prosocial behavior in response to unconscious or dead conspecifics in rodents. Science, 21 Feb 2025; Vol 387, Issue 6736.



euroespes
health

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Genes que protegen contra el Alzheimer

Los científicos identifican nueve variantes genéticas que podrían haber ayudado a un hombre a evitar la demencia durante al menos dos décadas más de lo esperado.

Un hombre que parecía genéticamente destinado a desarrollar la enfermedad de Alzheimer cuando aún era joven ha llegado a los 70 años sin ningún deterioro cognitivo. Los hallazgos, publicados en *Nature Medicine*, plantean preguntas sobre el papel de las proteínas que devastan el cerebro durante la enfermedad y los medicamentos que las atacan.

Desde 2011, un estudio llamado Red de Alzheimer de Herencia Dominante (DIAN) ha estado siguiendo a una familia en la que muchos miembros tienen una mutación en un gen llamado *PSEN2* (presenilina 2 p.Asn141Ile). La mutación hace que el cerebro produzca versiones de la proteína amiloide que son propensas a acumularse en las placas pegajosas que se cree que impulsan la neurodegeneración. Los miembros de la familia con la mutación invariablemente desarrollan Alzheimer alrededor de los 50 años. Entonces, un hombre de 61 años de esta familia se presentó en la clínica del estudio DIAN con plena función cognitiva, y los investigadores se sorprendieron al descubrir que tenía la fatídica mutación *PSEN2*. La madre del hombre había tenido la misma mutación, al igual que 11 de sus 13 hermanos; todos habían desarrollado demencia alrededor de los 50 años.

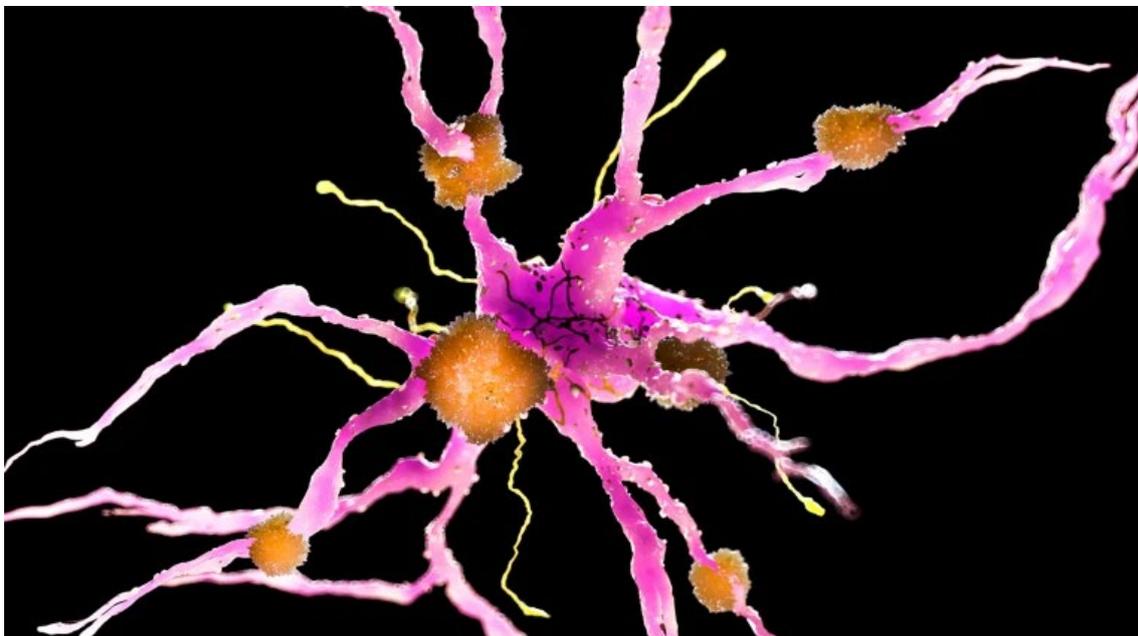
Los investigadores se sorprendieron aún más cuando las exploraciones revelaron que su cerebro se parecía al de una persona con Alzheimer. "Su cerebro estaba lleno de amiloide", dice el neurólogo conductual y coautor del estudio **Jorge Llibre-Guerra** en la Universidad de Washington en St. Louis, Missouri. Sin embargo, lo que el cerebro del hombre no contenía eran grupos de tau, otra proteína que forma hilos enredados dentro de las neuronas. Las tomografías por emisión de positrones (PET) revelaron que tenía una pequeña cantidad de tau anormal y que se encontraba únicamente en el lóbulo occipital, una región del cerebro involucrada en la percepción visual que no suele verse afectada en la enfermedad de Alzheimer.

A lo largo de diez años, Llibre-Guerra y sus colegas realizaron pruebas de memoria y otras evaluaciones cognitivas para determinar si el hombre realmente era resistente al Alzheimer. En general, sus puntuaciones en las pruebas fueron normales y se mantuvieron constantes a lo largo de los años. Algunas puntuaciones incluso aumentaron debido a la práctica. A continuación, los investigadores buscaron explicaciones genéticas para la resiliencia del hombre. Investigaciones anteriores habían encontrado mutaciones protectoras en dos personas que portaban un gen que invariablemente causa Alzheimer de aparición temprana. Pero el hombre del estudio DIAN no portaba ninguna de estas mutaciones. Los investigadores encontraron que el hombre tiene nueve variantes genéticas que no estaban presentes en sus familiares que tenían la mutación *PSEN2* y demencia temprana. Seis de las variantes nunca se habían asociado antes con el Alzheimer, pero están implicadas en funciones relacionadas con la enfermedad, como la neuroinflamación y el plegamiento de proteínas.

Llibre-Guerra sospecha que una combinación de variantes, junto con el estilo de vida y los factores ambientales, podrían explicar por qué ha resistido la demencia durante al menos 21 años más de lo esperado para un miembro de su familia inmediata. El hombre también tenía menos inflamación en el cerebro que la mayoría de las personas con Alzheimer, lo que sugiere que su sistema inmunológico podría no reaccionar con fuerza a las placas amiloides.

La neuropsicóloga clínica Yakeel Quiroz, de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston (Massachusetts), cuya investigación descubrió a las otras dos personas con mutaciones protectoras, quedó impresionada por la magnitud de los experimentos del equipo, aunque los investigadores aún necesitan determinar qué variantes son responsables y cómo funcionan. Ella dice que los hallazgos van en contra de la teoría predominante de que el amiloide es el principal impulsor de la enfermedad de Alzheimer. "Lo que este caso demuestra es que eso no es necesariamente cierto para todo el mundo", dice. El equipo de Quiroz ahora está colaborando con el de Llibre-Guerra para estudiar las similitudes entre las tres personas resistentes al Alzheimer genético.

Llibre-Guerra dice que los hallazgos sugieren que restringir la propagación de tau en el cerebro podría ser suficiente para retrasar o incluso detener el desarrollo de la demencia. Los ensayos clínicos en personas con Alzheimer de inicio temprano podrían revelar pronto si esto es cierto: el estudio DIAN está probando actualmente los efectos de lecanemab, un anticuerpo que ataca al amiloide y que recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos en 2023, en combinación con anticuerpos más nuevos que atacan a tau.



Célula nerviosa (rosa) rodeada de placas amiloides (naranja), que están asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Crédito: Sebastian Kaulitzki/SPL

Sara Reardon. *Nature* 638, 594 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00398-4>

Llibre-Guerra, J. J. et al. *Nature Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03494-0> (2025).

¿Por qué las mujeres tienen más Alzheimer?

Las mujeres tienen el doble de probabilidades de desarrollar Alzheimer que los hombres, pero se desconoce el motivo. Los cambios en el cerebro femenino durante la menopausia, junto con factores sociales y culturales, podrían afectar el riesgo de padecer Alzheimer.

A nivel mundial, dos tercios de las personas con Alzheimer son mujeres. Si bien las mujeres generalmente viven más que los hombres y, por lo tanto, enfrentan un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, un grupo creciente de científicos no está satisfecho con esta explicación y, por lo tanto, ha sido pionero en la investigación sobre las diferencias de sexo y género en la demencia para abordar esta cuestión y otras preguntas sin respuesta.

Una de estas científicas es Roberta Brinton. En la década de 1980, Brinton participó en una conversación que redefiniría su carrera. En ese momento, era investigadora postdoctoral en el Hospital Rockefeller de Nueva York, donde investigaba los mecanismos moleculares y celulares del aprendizaje y la memoria. Fue allí donde conoció a Rowena Ansbacher, psicóloga jubilada. Ambas pasearon durante horas por la explanada del campus de la Universidad Rockefeller, profundizando en las rivalidades entre psicólogos influyentes como Freud, Jung y Adler. Ansbacher vivía en el hospital como participante en un ensayo clínico sobre la enfermedad de Alzheimer. Una noche, Brinton acompañó a su amiga a su habitación y le dio las buenas noches. Tras cerrar la puerta, esperó unos 30 segundos antes de volver a llamar y entrar. "¿Se acuerda de mí, Dra. Ansbacher?", preguntó. La anciana respondió en voz baja: "Lo siento mucho, ¿debería?".

Durante más de 30 años, Brinton ha reflexionado sobre ese momento. Ese día, cuenta, decidió cambiar su enfoque del estudio de los mecanismos de la memoria a la investigación para descubrir por qué el cerebro femenino era más vulnerable a la enfermedad de Alzheimer. "Las mujeres viven, en promedio, solo 4.5 años más que los hombres", afirma. "Eso no explica una enfermedad que lleva 20 años gestándose".

Investigaciones realizadas en las últimas décadas han sugerido que el riesgo de desarrollar Alzheimer podría ser mayor para las mujeres debido a diferencias biológicas o genéticas, o incluso a circunstancias sociales relacionadas con el género, como el nivel educativo, la ocupación y la exposición al sexismo. Brinton, actual directora del Centro para la Innovación en Ciencias del Cerebro de la Universidad de Arizona, ha centrado su trabajo en la relación entre el deterioro cognitivo y la menopausia, un período de transición de la mediana edad que promueve cambios sustanciales en el cerebro femenino. Hasta el 62% de las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas reportan problemas cognitivos, como confusión mental y lapsus de memoria, alrededor de la menopausia.

A medida que las mujeres se acercan a la menopausia, generalmente alrededor de los 50 años, sus niveles de estrógeno comienzan a disminuir. Esta hormona, que hasta entonces ha apoyado principalmente la reproducción, también es crucial para facilitar la absorción de glucosa en las células cerebrales, vital para generar energía para la función cerebral. Cuando el estrógeno disminuye, las células cerebrales, que dependen de la glucosa como su principal fuente de energía, recurren a combustibles auxiliares para satisfacer las demandas energéticas. La investigación de Brinton indica que, a menudo, estas células recurren a una de las principales fuentes de lípidos del cerebro: la propia materia blanca. Cuando esto sucede, el cerebro femenino comienza a consumir su propio tejido, lo que provoca daño y una disminución del volumen de la materia blanca, lo que en última instancia puede exacerbar el riesgo de enfermedad de Alzheimer.

Estudios preclínicos han demostrado que en ratones hembra premenopáusicos, la mielina de la materia blanca (la vaina rica en lípidos que rodea las fibras nerviosas) puede utilizarse como fuente de energía alternativa para el cerebro. "En este caso, la mielina funciona como la ATM local del cerebro para obtener combustible", afirma Brinton.

Estudios de imagen en humanos han demostrado una asociación entre la disminución de estrógenos y la degradación de la materia blanca en varias regiones del cerebro femenino. Las pruebas de resonancia magnética y tomografías por emisión de positrones (PET) realizadas por la neurocientífica Lisa Mosconi, de la Iniciativa del Cerebro Femenino de Weill Cornell, revelaron que las mujeres sanas de mediana edad (40-65 años) presentaban un metabolismo cerebral de la glucosa un 22% menor y un volumen de sustancia blanca aproximadamente un 11% menor que los hombres. Las mujeres también presentaban un 30% más de placas de β -amiloide, un signo distintivo de la enfermedad de Alzheimer, que los hombres de la misma edad. Los investigadores señalaron la menopausia como un período crítico para las mujeres, que puede afectar su riesgo de padecer Alzheimer en etapas posteriores de la vida.

Mosconi señala que la fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer, durante la cual se están produciendo cambios cerebrales pero los síntomas aún no son evidentes, puede comenzar incluso en la mediana edad, coincidiendo con el posible inicio de la menopausia. "Las imágenes cerebrales muestran que algunas mujeres de entre 40 y 50 años presentan señales de alerta de Alzheimer a pesar de gozar de buena salud cognitiva", afirma. "El Alzheimer no es una enfermedad de la vejez, sino una enfermedad de la mediana edad con síntomas que comienzan en la vejez".

Toda mujer que vive lo suficiente pasa por la menopausia, pero no todas desarrollan la enfermedad de Alzheimer. Los estudios indican que el desencadenante probablemente sea una combinación de factores genéticos, biológicos, hormonales y de estilo de vida que, en conjunto, aumentan el riesgo. Una investigación de Brinton y sus colegas reveló que las mujeres que no se definían clínicamente como hipertensas, pero que presentaban riesgo de padecerla, así como las que presentaban signos de síndrome metabólico (con triglicéridos elevados, niveles altos de glucosa en sangre y lípidos desregulados), presentaban un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer después de la menopausia. Estos factores pueden ser especialmente decisivos para las mujeres portadoras de un gen APOE mutado, que aumenta el riesgo de desarrollar Alzheimer y podría ser más influyente en mujeres que en hombres, según algunas investigaciones. «La menopausia es un estado de transición que puede durar años, y este estado previo a la enfermedad se encuentra en el límite de la normalidad», afirma Brinton. «Aquí tienes la oportunidad de recuperar el control de ese sistema».

Abordar la hipertensión arterial y el síndrome metabólico en la mediana edad podría ser una forma de reducir el riesgo de demencia en las mujeres. Otra posible estrategia es la terapia de reemplazo hormonal (TRH), que normalmente se utiliza para aliviar los síntomas de la menopausia. Según Brinton, este tratamiento puede reducir el riesgo de demencia al restablecer los niveles de estrógeno. Uno de sus estudios, una amplia revisión sistemática, demostró que las mujeres que se sometieron a terapia hormonal durante 1 a 3 años tuvieron un riesgo aproximadamente 40% menor de desarrollar Alzheimer y Parkinson. Esta reducción se disparó al 60% en quienes se sometieron a tratamiento durante 3 a 6 años y al 80% en quienes lo recibieron durante 6 años o más. «El estrógeno no revierte la enfermedad, pero mantiene el cerebro sano», afirma Brinton, quien recibió una subvención de 7.6 millones de dólares

de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. para financiar dos ensayos clínicos de fase 2 en curso que prueban moléculas vegetales para la terapia de reemplazo hormonal (TRH).

El uso de la TRH para reducir el riesgo de demencia es un tema de intenso debate. Las investigaciones han arrojado resultados contradictorios en las últimas décadas: algunos estudios destacan los posibles beneficios y otros indican que el tratamiento podría no tener ningún efecto o incluso ser perjudicial. Un estudio danés que examinó las tasas de demencia en más de 55 000 mujeres indicó que la terapia hormonal sustitutiva (THS) aumentaba el riesgo de demencia en quienes se sometieron a tratamiento a cualquier edad. Por otro lado, varios estudios sugieren que el momento de la terapia es importante: iniciar el tratamiento en la mediana edad puede reducir el riesgo de demencia, mientras que iniciarlo en una edad más avanzada podría aumentarlo.

A pesar de las controversias, Michelle Mielke, profesora de epidemiología y neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Wake Forest, afirma que el consenso entre los expertos es que la THS es segura para la mayoría de las mujeres a corto plazo para abordar los síntomas de la menopausia. Sin embargo, advierte que la THS no debe utilizarse para prevenir la demencia. "Es importante destacar que la menopausia es una fase natural y que no causa la enfermedad de Alzheimer", afirma. "Los médicos no deben recetar terapia hormonal para la menopausia solo para prevenir la demencia, pero las mujeres que experimentan síntomas de la menopausia pueden tomarla".

Mielke, que se centra en comprender las diferencias de sexo y género en el desarrollo de trastornos cognitivos, considera la menopausia como un período estresante para el cuerpo, durante el cual algunas mujeres, especialmente aquellas que experimentan síntomas más severos, como sofocos intensos y problemas de sueño, son más vulnerables a desarrollar complicaciones de salud como enfermedades cardiovasculares, lo que a su vez aumenta el riesgo de demencia.

Otros hitos reproductivos a lo largo de la vida de las mujeres, como la primera menstruación (menarquia) y el embarazo, también se han estudiado en el contexto del riesgo de demencia. Un estudio de 2020 que analizó exámenes clínicos y datos de encuestas de salud de unas 15 000 mujeres reveló que aquellas con menstruaciones más cortas (menos de 34 años en promedio) presentaban un riesgo un 20% mayor de demencia. El riesgo era aún mayor en las mujeres cuya menopausia se debía a la extirpación quirúrgica de los ovarios y el útero. El análisis también mostró que las mujeres que tuvieron su menarquia a los 16 años o más tenían un riesgo 31% mayor de desarrollar la enfermedad de Alzheimer que aquellas que tuvieron su primer período alrededor de la edad promedio de 13 años.

Los resultados parecen respaldar la idea de que una menor exposición al estrógeno y sus derivados, producidos durante la edad reproductiva, se asocia con un mayor riesgo de demencia, afirma la coautora Paola Gilsanz, epidemióloga de Kaiser Permanente del Norte de California. Sin embargo, en el caso del embarazo, los resultados del estudio contradecían la literatura, mostrando que las mujeres con tres o más hijos presentaban un 12% menos de riesgo de desarrollar Alzheimer que las mujeres con un solo hijo. Investigaciones previas hallaron una fuerte relación entre las complicaciones del embarazo, como la preeclampsia y las enfermedades cardiovasculares, y un mayor riesgo de demencia vascular en etapas posteriores de la vida. Gilsanz lo considera un ejemplo de factores sociales que deben tenerse en cuenta. Una posible explicación es que las mujeres con más hijos cuentan con una red de apoyo más amplia que influye en su salud. «Los hijos pueden ser una fuente de apoyo emocional, pero también pueden ayudar a un padre mayor a obtener medicamentos y tratamientos», observa. «Por lo tanto, incluso estos factores, que parecen muy biológicos, tienen componentes sociales que también deben tenerse en cuenta».

El riesgo de que las mujeres desarrollen demencia varía a nivel mundial, lo que respalda la relevancia de los factores sociales y culturales. Una extensa revisión bibliográfica dirigida por Mielke y publicada en *Alzheimer's and Dementia* reveló que la carga de género difiere considerablemente según el país. Si bien en EE. UU., hombres y mujeres de la misma edad tienen aproximadamente la misma probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, el riesgo es mayor para las mujeres en varios países de Europa, Asia y Sudamérica. En algunos países como Inglaterra y Australia, la demencia se ha convertido en la principal causa de muerte en mujeres, superando a las enfermedades cardíacas. «No comprendemos completamente estas diferencias, pero el hecho de que existan diferencias por país sugiere que existen factores de riesgo potencialmente modificables y factores socioculturales que podrían influir», afirma Mielke.

Eventos históricos, como la Segunda Guerra Mundial, podrían explicar algunas de estas diferencias en Europa, donde la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer es mayor en mujeres, especialmente entre las mayores de 85 años, que en hombres de la misma edad. El estrés y la hambruna causados por la guerra, así como la disminución de las oportunidades educativas debido a la agitación política

anterior y posterior a la guerra, podrían estar contribuyendo al mayor riesgo de demencia en las mujeres de la región, argumenta Mielke.

Numerosos estudios han vinculado la disparidad educativa entre géneros con el deterioro cognitivo y el riesgo de demencia. Se sabe que un nivel educativo más alto ofrece un efecto protector contra la demencia al crear una "reserva cognitiva". Sin embargo, tanto en países de bajos ingresos como en países de altos ingresos, las mujeres a menudo se han enfrentado a barreras históricas para la educación y el acceso a empleos mejor remunerados, lo que a su vez influye en su estatus socioeconómico y su salud cerebral general. Las investigaciones indican que las mujeres que realizan trabajos remunerados fuera del hogar tienden a experimentar un deterioro más lento de la memoria a medida que envejecen, probablemente debido a la estimulación cognitiva que estos trabajos proporcionan. Un metaanálisis de nueve estudios prospectivos reveló que ocupar puestos profesionales o directivos, predominantemente ocupados por hombres, se corresponde con una disminución del 22% en el deterioro cognitivo y del 44% en el deterioro cognitivo leve.

Pero hay mucho más en juego que la educación y la situación económica, afirma Justina Avila-Rieger, investigadora de la Universidad de Columbia y coautora del primer estudio que vincula el sexismo estructural con la salud cognitiva de las mujeres. Su investigación examinó el nivel de sexismo en todos los estados de EE. UU., basándose en factores como las tasas de participación laboral por género, la brecha salarial de género, la representación de género en el gobierno, entre otros. Los investigadores asignaron puntuaciones anuales de sexismo a cada estado entre 1900 y 2020 y luego compararon esta información con datos de rendimiento de memoria de 21 000 mujeres. Descubrieron que el rendimiento de memoria en mujeres de 65 años o más disminuyó más rápidamente en aquellas nacidas en estados de EE. UU. con mayores niveles de sexismo estructural que en aquellas nacidas en estados con menores niveles de sexismo estructural.

"Se han realizado numerosos estudios que analizan los factores biológicos relacionados con la demencia en mujeres, pero los factores sociales... desempeñan un papel más importante que el que hemos estado analizando", afirma Avila-Rieger.

El estudio también reveló que las mujeres negras se vieron desproporcionadamente más afectadas, lo que sugiere que soportaban una carga adicional debido a la discriminación no solo por género sino también por raza. Los mecanismos por los que el sexismo estructural contribuye al deterioro de la memoria no están claros. Sin embargo, Avila-Rieger explica que las desigualdades estructurales que conlleva el sexismo, como una educación inferior, mayores niveles de estrés y menores oportunidades y recursos en general, probablemente interactúan. "La exposición a estas desigualdades puede generar disparidades en enfermedades crónicas que influyen directamente en la salud cerebral, el deterioro cognitivo y, en última instancia, la demencia", afirma. Su grupo está explorando actualmente las vías biológicas que subyacen al sexismo, analizando mecanismos como la inflamación causada por el estrés crónico. "Si la exposición al sexismo y al estrés que produce comienza a una edad muy temprana, es fácil imaginar lo que esa inflamación crónica a lo largo de seis o siete décadas podría hacerle al cerebro".

Avila-Rieger argumenta que abordar los determinantes sociales de la salud en las mujeres podría tener un mayor impacto en la prevención de la demencia que centrarse únicamente en los niveles biológicos o individuales. "Asuntos como la brecha salarial entre hombres y mujeres pueden abordarse mediante políticas estatales e incluso federales", señala. "Y eso es mucho más tangible y de mayor alcance que intentar modificar la biología de alguien o tratar a las personas con hormonas".

Los estudios sobre las diferencias sexuales relacionadas con la salud se remontan al siglo XIX. Aun así, la mayor parte de esa investigación se basaba en un marco sexista, que tendía a centrarse en mostrar diferencias biológicas que explicaran la inferioridad de las mujeres respecto a los hombres. En neurociencia, los temas de investigación incluían la vinculación del cerebro femenino relativamente más pequeño con capacidades cognitivas más bajas. Fue solo en los últimos 30 años que la medicina comenzó a estudiar el papel de las hormonas reproductivas femeninas en la demencia, e incluso más recientemente, que se empezaron a considerar los aspectos sociales relacionados con el género femenino. "En la mayoría de las asociaciones que se analizan, existen diferencias por sexo o género, pero el estudio de las diferencias sexuales en todas las enfermedades aún es bastante escaso", afirma Mielke.

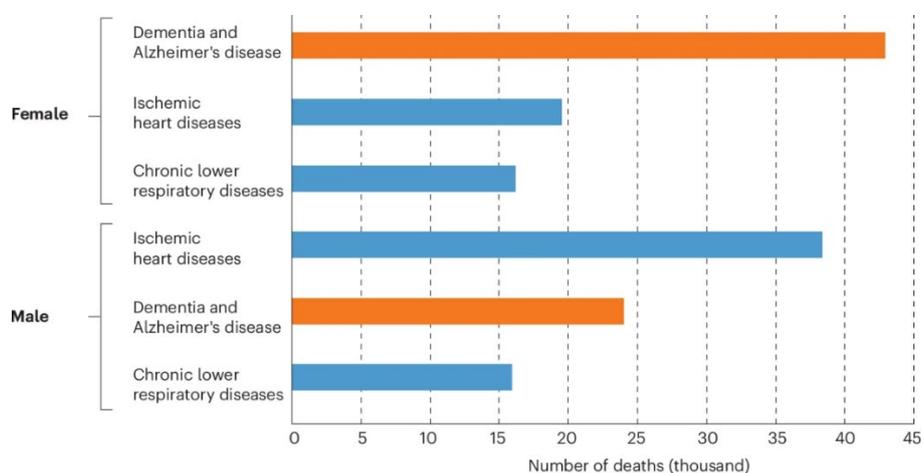
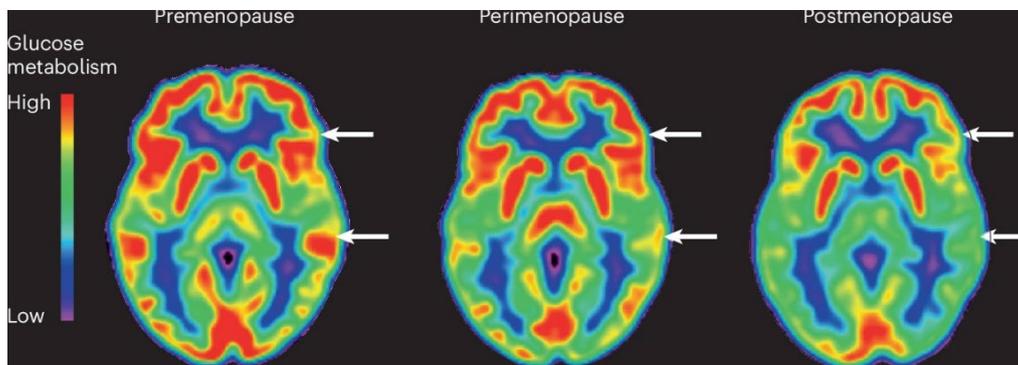
Incluso hoy en día, la mayoría de los estudios y ensayos clínicos a gran escala sobre la demencia no están diseñados para identificar diferencias entre participantes masculinos y femeninos, lo que podría ocultar información importante. "A menudo, una vez realizado el estudio, se vuelve a preguntar si hubo una diferencia de género en la respuesta", señala Mielke, pero estos análisis a posteriori suelen tener poca potencia estadística.

La investigación interseccional que considera factores fisiológicos, socioeconómicos y culturales es aún más infrecuente. Parte del desafío radica en que estos estudios requieren muestras de gran tamaño y un diseño de investigación y procesos de recopilación de datos más complejos.

Estos estudios también exigen atención al sesgo de género. Mielke señala, por ejemplo, que existen diferencias en las experiencias de las mujeres que informan síntomas de demencia a los profesionales sanitarios en comparación con las de los hombres. "Se ha demostrado repetidamente que cuando las mujeres informan síntomas de memoria, los profesionales sanitarios a menudo los descartan como depresión u otra causa", afirma Mielke. "Por lo tanto, los síntomas de las mujeres tienden a pasarse por alto con mayor frecuencia". Algunas investigaciones también sugieren que las mujeres obtienen mejores resultados que los hombres en las pruebas de memoria más utilizadas, lo que puede provocar diagnósticos erróneos en el ámbito clínico y la aparición de salvedades en los estudios.

Para colmo, a pesar de tener el doble de probabilidades de padecer Alzheimer que los hombres, las mujeres también están infrarrepresentadas en los ensayos clínicos para la enfermedad. Un estudio que analizó todos los ensayos clínicos sobre demencia registrados entre 2010 y 2021 reveló que las mujeres representaban el 58% de los participantes, cifra inferior a su representación estimada en la población mundial con demencia (64%).

Los expertos han solicitado una mayor financiación para estudios centrados específicamente en la demencia en mujeres. En 2019, solo el 12% de la financiación para la investigación sobre la demencia de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU., uno de los mayores promotores de este tipo de investigación a nivel mundial, se destinó a proyectos centrados en mujeres. Un informe de la organización no gubernamental Women's Health Access Matters concluyó que duplicar esta financiación para la investigación sobre la enfermedad de Alzheimer centrada en las mujeres se amortizaría tres veces, aportando más de 930 millones de dólares a la economía estadounidense al reducir los costes sanitarios y el tiempo de estancia en residencias de ancianos. «La investigación sobre las diferencias de sexo y género en la demencia ha aumentado, pero aún queda mucho por descubrir», afirma Mosconi, quien actualmente está a cargo de un programa de investigación de 50 millones de dólares estadounidenses recientemente lanzado por Wellcome Leap (una filial de la organización benéfica de investigación médica Wellcome), dedicado íntegramente a comprender las diferencias de sexo en la enfermedad de Alzheimer. «Le debemos a las mujeres siglos de investigación».



Moutinho, S. Women twice as likely to develop Alzheimer's disease as men — but scientists do not know why. *Nat Med* 31, 704–707 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03564-3>

Mecanismos de las diferencias sexuales en la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) y los mecanismos que subyacen a su etiología y progresión son complejos y multifactoriales. El mayor riesgo de EA en mujeres podría servir como pista para comprender mejor estos complejos procesos. **Chloe Lopez-Lee, Eileen Ruth S Torres, Gillian Carling y Li Gan** examinan aspectos de la EA que demuestran efectos dependientes del sexo y profundizan en los posibles mecanismos biológicos responsables, recopilando hallazgos de tecnologías avanzadas como la secuenciación de ARN unicelular, la metabolómica y los análisis multiómicos. Revisan la evidencia de que las hormonas sexuales y los cromosomas sexuales interactúan con varios mecanismos de enfermedad durante el envejecimiento, que abarcan la inflamación, el metabolismo y la autofagia, lo que conduce a características únicas en la progresión de la enfermedad entre hombres y mujeres.

*Lopez-Lee C, Torres ERS, Carling G, Gan L. Mechanisms of sex differences in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2024;112(8):1208-1221. doi:10.1016/j.neuron.2024.01.024*

La lisofosfatidilcolina derivada de la microbiota alivia la patología de la enfermedad de Alzheimer mediante la supresión de la ferroptosis

La EA es un trastorno neurodegenerativo generalizado, y se necesitan urgentemente nuevos enfoques para su prevención y tratamiento. **Xu Zha, Xicheng Liu, Mengping Wei, Huanwei Huang, Jiaqi Cao, Shuo Liu, Xiaomei Bian, Yuting Zhang, Fenyang Xiao, Yuping Xie, Wei Wang y Chen Zhang** elucidan un eje intestino-microbioma-cerebro que ofrece perspectivas prácticas para lograr este objetivo. Utilizando el modelo murino 5xFAD, identifican una mayor abundancia de *Clostridium* y una menor abundancia de *Bacteroides* como características clave asociadas con la carga de β -amiloide ($A\beta$). El tratamiento con *Bacteroides ovatus*, o su metabolito asociado, lisofosfatidilcolina (LPC), reduce significativamente la carga de $A\beta$ y mejora el deterioro cognitivo. Mecánicamente, la LPC actúa a través del receptor huérfano GPR119, inhibiendo la expresión de ACSL4, suprimiendo así la ferroptosis y mejorando las patologías de la EA. El análisis de muestras fecales y séricas de individuos con EA también revela niveles disminuidos de *Bacteroides* y LPC. Por lo tanto, este estudio identifica una vía desencadenada por *B. ovatus* que regula las patologías de la EA e indica que el uso de una sola microbiota intestinal, un metabolito o un compuesto de molécula pequeña puede complementar los enfoques actuales de prevención y tratamiento para la EA.

*Zha X, Liu X, Wei M, et al. Microbiota-derived lysophosphatidylcholine alleviates Alzheimer's disease pathology via suppressing ferroptosis. *Cell Metab*. 2025;37(1):169-186.e9. doi:10.1016/j.cmet.2024.10.006*

Enfermedad de Parkinson

Desafíos en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común y se proyecta que su prevalencia se duplicará en los próximos 30 años. Un diagnóstico preciso de la enfermedad de Parkinson sigue siendo un desafío y la caracterización de las etapas iniciales de la enfermedad está en curso. **Eduardo Tolosa, Alicia Garrido, Sonja W Scholz y Werner Poewe** analizan los avances de los últimos 5 años, que incluyen la validación de criterios de diagnóstico clínico, la introducción y prueba de criterios de investigación para la enfermedad de Parkinson prodrómica, y la identificación de subtipos genéticos y un número creciente de variantes genéticas asociadas con el riesgo de enfermedad de Parkinson. Se han logrado avances sustanciales en el desarrollo de biomarcadores de diagnóstico, y las pruebas genéticas y de imagen ya forman parte de los protocolos habituales en la práctica clínica, mientras que se están investigando nuevos marcadores de tejidos y fluidos. La enfermedad de Parkinson está evolucionando de una entidad diagnóstica clínica a una basada en biomarcadores, que permite una identificación temprana, reconoce diferentes subtipos con pronóstico diverso y se están desarrollando nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad.

Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2021;20(5):385-397. doi:10.1016/S1474-4422(21)00030-2

Parkinsonismo

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por temblor y bradicinesia, y es una afección neurológica común. El sexo masculino y la edad avanzada son factores de riesgo independientes y, a medida que la población envejece, está afectando cada vez más la productividad y los recursos médicos. **Michael T Hayes** analiza cómo existen otras afecciones extrapiramidales que pueden dificultar el diagnóstico. A diferencia de otras enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Parkinson idiopática cuenta con tratamientos eficaces que mitigan los síntomas. Los medicamentos pueden mejorar la función diaria y, en los casos en que la medicación no proporciona un beneficio sostenido o presenta efectos secundarios significativos, tratamientos como la estimulación cerebral profunda mejoran la calidad de vida.

Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. Am J Med. 2019;132(7):802-807. doi:10.1016/j.amjmed.2019.03.001

Componente neuropsiquiátrico de la enfermedad de Parkinson

En personas con enfermedad de Parkinson, los signos y síntomas neuropsiquiátricos son comunes a lo largo de la evolución de la enfermedad. Estos síntomas pueden ser incapacitantes y tan clínicamente relevantes como los síntomas motores, y su presentación puede ser similar o distinta a la de sus contrapartes en la población general. Los correlatos y factores de riesgo para el desarrollo de signos y síntomas neuropsiquiátricos incluyen características demográficas, clínicas y psicosociales. La neurobiología subyacente de estas presentaciones es compleja y poco conocida. La evidencia más sólida apunta a cambios neuropatológicos asociados con la enfermedad de Parkinson, mecanismos vinculados a la terapia dopaminérgica y efectos no específicos de la enfermedad. Existen instrumentos de evaluación y criterios diagnósticos formales, pero la detección sistemática de estos signos y síntomas en la práctica clínica es escasa. Cada vez hay más evidencia que respalda diversas intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, pero existen relativamente pocas opciones de tratamiento eficaces, en opinión de **Daniel Weintraub, Dag Aarsland, Kallol Ray Chaudhuri, Roseanne D Dobkin, Albert Fg Leentjens, Mayela Rodriguez-Violante y Anette Schrag**. Optimizar el manejo de las presentaciones neuropsiquiátricas en personas con enfermedad de Parkinson requerirá investigación adicional, mayor concienciación, formación especializada y el desarrollo de modelos de atención innovadores.

Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR, et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. Lancet Neurol. 2022;21(1):89-102. doi:10.1016/S1474-4422(21)00330-6

Diferencias sexuales en la enfermedad de Parkinson

Cada vez hay más evidencias que apuntan al sexo biológico como un factor importante en el desarrollo y la expresión fenotípica de la enfermedad de Parkinson (EP). El riesgo de desarrollar EP es el doble en hombres que en mujeres, pero las mujeres presentan una mayor tasa de mortalidad y una progresión más rápida de la enfermedad. Además, los síntomas motores y no motores, la respuesta a los tratamientos y los factores de riesgo de la enfermedad difieren entre mujeres y hombres. En conjunto, las diferencias relacionadas con el sexo en la EP respaldan la idea de que el desarrollo de la enfermedad podría implicar mecanismos patogénicos distintos (o el mismo mecanismo, pero de forma diferente) en pacientes masculinos y femeninos. **Silvia Cerri, Liudmila Mus y Fabio Blandini** resumen los conocimientos más recientes sobre las diferencias entre mujeres y hombres en cuanto a las características clínicas, los factores de riesgo, la respuesta a los tratamientos y los mecanismos subyacentes a la fisiopatología de la EP. Desentrañar cómo la patología afecta de forma diferente a ambos sexos podría permitir el desarrollo de intervenciones personalizadas y el diseño de programas innovadores que satisfagan las necesidades específicas de hombres y mujeres, mejorando así la atención al paciente.

Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference?. J Parkinsons Dis. 2019;9(3):501-515. doi:10.3233/JPD-191683

Dolor en la enfermedad de Parkinson

El continuo progreso médico está mejorando significativamente la calidad de la atención médica. Como resultado, las personas viven más que en el siglo pasado, pero esto también ha provocado un aumento en la prevalencia de muchos trastornos neurológicos. La enfermedad de Parkinson (EP) es la afección neurológica de más rápido crecimiento, con una duplicación de casos reportados entre 1995 y 2015 y una duplicación adicional proyectada para 2030. La enfermedad de Parkinson generalmente se asocia con síntomas motores característicos (temblor de reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural). Sin embargo, los pacientes con EP también experimentan numerosos síntomas no motores que pueden ser al menos tan debilitantes como los síntomas motores y que afectan significativamente su calidad de vida (CdV). El dolor es un síntoma frecuente, pero poco reconocido; su incidencia en la EP es mucho mayor que en la población general y constituye una discapacidad silenciosa que contribuye significativamente al deterioro de la CdV. La identificación precisa del dolor parkinsoniano es fundamental para su diagnóstico y tratamiento eficaz. **Carlo Cattaneo y Wolfgang H Jost** ofrecen una visión general de la fisiopatología, la clasificación y el manejo del dolor en la EP. Definen las diversas modalidades del dolor crónico en la EP, sugieren posibles explicaciones para su relación con la patología de la EP y analizan su manejo y las terapias recomendadas actualmente.

Cattaneo C, Jost WH. Pain in Parkinson's Disease: Pathophysiology, Classification and Treatment. J Integr Neurosci. 2023;22(5):132. doi:10.31083/jjin2205132

Regulación dual de la fusión mitocondrial por Parkin-PINK1 y OMA1

Las vías del estrés mitocondrial protegen la salud mitocondrial de las agresiones celulares. Sin embargo, se desconoce en gran medida su papel en condiciones fisiológicas. **Tatsuya Yamada, Arisa Ikeda, Daisuke Murata, Hu Wang, Cissy Zhang, Pratik Khare, Yoshihiro Adachi, Fumiya Ito, Pedro M. Quirós, Seth Blackshaw, Carlos López-Otín, Thomas Langer, David C. Chan, Anne Le, Valina L. Dawson, Ted M. Dawson, Miho Iijima y Hiromi Sesaki**, usando 18 ratones knockout y mutantes de cuerpo completo, tejido específico y simple, doble y triple, junto con análisis sistemático de la morfología mitocondrial, metabolómica no dirigida y secuenciación de ARN, descubrieron que la sinergia entre dos sistemas sensibles al estrés (la ubiquitina E3 ligasa Parkin y la metaloproteasa OMA1) salvaguarda la estructura mitocondrial y el genoma mediante la fusión mitocondrial, mediada por la GTPasa de membrana externa MFN1 y la GTPasa de membrana interna OPA1. Mientras que la pérdida individual de Parkin u OMA1 no afecta la integridad mitocondrial, su pérdida combinada resulta en tamaño corporal pequeño, baja actividad locomotora, muerte prematura, anomalías mitocondriales y respuestas inmunes innatas. Por lo tanto, estos datos muestran que Parkin y OMA1 mantienen un mecanismo regulador dual que controla la fusión mitocondrial en las dos membranas, incluso en ausencia de estrés extrínseco.

Yamada, T., Ikeda, A., Murata, D. et al. Dual regulation of mitochondrial fusion by Parkin-PINK1 and OMA1. Nature 639, 776-783 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08590-2>

Enfermedad de Huntington

Enigmas de la enfermedad de Huntington

Los errores en el gen de la enfermedad de Huntington se acumulan lentamente y luego de forma repentina. Las mutaciones repetidas heredadas en el gen *HTT* se expanden en las neuronas durante décadas antes de superar un umbral tóxico, lo que revela una amplia ventana terapéutica.

La enfermedad de Huntington, una afección neurodegenerativa, se origina por una mutación en la secuencia del gen *HTT*, en la que un trío de nucleótidos (citosina, adenina y guanina, conocidos como CAG) se repite hasta alcanzar longitudes anormales. *HTT* codifica la proteína huntingtina, abundante en el cerebro, pero con una función poco conocida. A pesar de tres décadas de investigación desde su descubrimiento, el mecanismo que vincula las mutaciones de *HTT* con la enfermedad de Huntington sigue sin estar claro. En un artículo publicado en *Cell*, **Handsaker et al** presentan análisis de células individuales que sugieren que la toxicidad neuronal solo surge después de décadas de expansiones de repeticiones de CAG en *HTT*, lo que potencialmente ofrece una amplia ventana terapéutica. Si una persona hereda más de 36 repeticiones de CAG en *HTT*, presenta un riesgo elevado de padecer la enfermedad de Huntington. Con más de 40 repeticiones, la enfermedad está garantizada. Dado que la secuencia de nucleótidos CAG codifica el aminoácido glutamina, estas repeticiones crean cadenas de poliglutamina extendidas en las proteínas huntingtina, que se consideran directamente tóxicas para las neuronas. Muchos esfuerzos terapéuticos de la última década se han centrado en reducir la abundancia de proteínas huntingtina mutantes en el cerebro, pero hasta la fecha, el éxito ha sido limitado.

Las repeticiones de CAG en *HTT* son inestables, lo que significa que la sección repetida tiende a expandirse más allá de la longitud heredada y, ocasionalmente, puede acortarse. Esto puede ocurrir tanto en células de la línea germinal (que forman los espermatozoides y los óvulos) como en células somáticas (células del cuerpo, como las neuronas). Las expansiones de repeticiones de CAG en la línea germinal implican que los hijos de personas con la enfermedad de Huntington heredarían repeticiones de CAG más largas que las de la generación anterior, lo que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad en los hijos, superior al de sus padres. Este fenómeno se conoce como anticipación. Las expansiones y contracciones somáticas provocan que las neuronas de un mismo individuo acumulen repeticiones CAG de longitudes variables. Este efecto, observado por primera vez en la década de 1990, se conoce como mosaicism.

Los mecanismos biológicos que impulsan la inestabilidad de las repeticiones CAG en *HTT* se están desplegando lentamente. La evidencia actual sugiere que las expansiones ocurren cuando los mecanismos de replicación y reparación del ADN no logran mantener con precisión las longitudes de las repeticiones durante la división celular, la transcripción génica o las interrupciones transitorias de la hélice del ADN. El papel de las expansiones somáticas en los mecanismos que subyacen a la enfermedad de Huntington ha sido objeto de debate durante mucho tiempo, y muchos científicos argumentan que las expansiones son meros modificadores de la enfermedad en lugar de agentes causales. La investigación de Handsaker y sus colegas ahora sugiere que las expansiones somáticas son, de hecho, impulsores centrales de la enfermedad de Huntington.

Utilizando tecnología de secuenciación de ARN unicelular, Handsaker et al desarrollaron un método para medir tanto la longitud de las repeticiones CAG como la expresión génica en neuronas individuales de seis personas fallecidas con la enfermedad de Huntington. Los investigadores analizaron tejido de una región cerebral llamada cuerpo estriado, gravemente afectada por la enfermedad. Midió las expansiones somáticas en diferentes tipos de neuronas, incluyendo neuronas y células de soporte no neuronales como astrocitos y oligodendrocitos, a la vez que rastreaban los cambios asociados en la expresión génica.

Aunque la mayoría de las células mostraron expansiones somáticas moderadas, las expansiones más largas —algunas de las cuales superaron las 800 repeticiones— se encontraron exclusivamente en neuronas espinosas medianas (también llamadas neuronas de proyección estriatal), el principal tipo neuronal afectado en la enfermedad de Huntington. Al representar gráficamente la longitud de las repeticiones en las neuronas espinosas medianas como una distribución de frecuencias para cada persona, todas las distribuciones siguieron un patrón bifásico: la mayoría de las neuronas espinosas medianas contenían expansiones moderadas de hasta 80 repeticiones, siguiendo una curva de

campana; el resto de las neuronas, que contenían expansiones extremas de 80 a más de 800 repeticiones, formaron una cola larga en la distribución.

Las expansiones somáticas extremas de *HTT* en el cuerpo estriado se habían observado previamente en tejidos masivos, pero este estudio confirma definitivamente su existencia mediante técnicas avanzadas de células individuales y demuestra que se producen casi exclusivamente en neuronas espinosas medianas. La especificidad de estas expansiones según el tipo celular ofrece una nueva explicación para la neurodegeneración selectiva observada en la enfermedad de Huntington: las neuronas espinosas medianas podrían no verse inherentemente más afectadas por la huntingtina mutante que otros tipos celulares, sino que podrían ser especialmente propensas a acumular repeticiones CAG somáticamente.

Una de las principales fortalezas de este estudio es la capacidad de vincular la longitud de las repeticiones CAG en *HTT* con la expresión génica en células individuales. Dado que la expresión de decenas a cientos de genes se ve alterada a medida que las células mueren, los autores pudieron utilizar estos cambios de expresión para identificar células enfermas. El hecho de que cada una de las seis personas tuviera células con diferentes longitudes de repetición permitió a los autores estudiar cómo las expansiones de repeticiones se asocian con la expresión génica, sin los factores de confusión que pueden surgir al realizar comparaciones entre individuos.

El análisis reveló un umbral crucial: las neuronas espinosas medianas con hasta 150 repeticiones mantuvieron patrones de expresión normales, pero aquellas con más de 150 mostraron cambios sustanciales, en algunos casos, tan profundos que se perdió la identidad celular neuronal. Esto sugiere que las repeticiones CAG en *HTT* se vuelven tóxicas solo después de 150 copias. Por lo tanto, el umbral de riesgo convencional de 40 copias en la línea germinal podría no indicar toxicidad directa, sino más bien un punto en el que las expansiones somáticas pueden alcanzar longitudes tóxicas en una vida normal. Los autores investigaron la frecuencia y el momento de las expansiones extremas de repeticiones en *HTT*. Dado que no pudieron rastrear células individuales a lo largo del tiempo, utilizaron mediciones de células con diferentes longitudes de repetición para modelar computacionalmente los patrones de expansión. Su modelo reveló dos fases distintas: una fase lenta en la que las repeticiones se expanden de forma rara y aleatoria durante años o décadas hasta alcanzar un umbral de alrededor de 80 copias, seguida de una fase rápida de expansión predecible durante meses hasta la muerte celular. Por una razón desconocida, la toxicidad neuronal (indicada por cambios en la expresión génica) no pareció comenzar hasta el umbral de 150 copias. Dado que la fase lenta inicial abarca más del 90% de la vida de una neurona y la transición a la fase rápida se produce de forma asincrónica, la mayoría de las neuronas permanecen en esta primera fase (el cuerpo principal de la distribución de frecuencias), y solo una pequeña fracción entra en la segunda fase, letal (la cola de la distribución). Los últimos esfuerzos terapéuticos centrados en la reducción de huntingtina se basan en la suposición de que las proteínas mutantes de las repeticiones largas de CAG heredadas destruyen neuronas de forma gradual y uniforme, de modo que incluso una reducción parcial de la abundancia de proteínas ralentizaría la progresión de la enfermedad. Sin embargo, los hallazgos de Handsaker y sus colegas sugieren que solo una pequeña fracción de neuronas muere en un momento dado. Esto implica que las estrategias generales de reducción de huntingtina probablemente tengan un efecto mínimo sobre las proteínas huntingtina tóxicas, pero podrían alterar su función normal, necesaria para la supervivencia neuronal.

En cambio, los autores proponen actuar sobre mecanismos que afectan las expansiones somáticas en lugar de reducir los niveles de huntingtina. Las vías de reparación de desajustes del ADN han surgido recientemente como posibles dianas terapéuticas en estudios genéticos en humanos y animales. Además, el modelo de enfermedad bifásica indica que existe un amplio margen de tiempo para el tratamiento. Dado que la mayoría de las neuronas permanecen por debajo del umbral tóxico incluso en las últimas etapas de la enfermedad, aún podrían ser rescatadas mediante terapias. Sin embargo, la identificación segura de genes de reparación de desajustes del ADN, que contribuyen a la supresión de la formación de tumores, sigue siendo un desafío clave. Handsaker y sus colegas han investigado tres enigmas biológicos relacionados con la enfermedad de Huntington: por qué mueren solo neuronas específicas, por qué los síntomas aparecen en etapas tardías de la vida y cómo la mutación impulsa la enfermedad. Aunque los autores han resuelto parcialmente estos enigmas, aún quedan varias preguntas por resolver. ¿Qué hace que las neuronas espinosas medianas sean tan vulnerables a las expansiones repetidas? ¿Y qué es exactamente lo que impulsa la neurotoxicidad? ¿Se trata de una agregación de proteínas de poliglutamina o quizás de una estructura secundaria de las moléculas de ARN?

La causalidad también sigue siendo una incógnita. ¿Mueren las neuronas como resultado de estas expansiones extremadamente largas o la neurotoxicidad provoca una desregulación de la expresión de los genes de reparación de desajustes del ADN, lo que permite expansiones rápidas en las etapas finales de la vida de una neurona? Finalmente, queda por ver si esta dinámica de expansión se extiende a otras regiones cerebrales afectadas por la enfermedad de Huntington, como la corteza cerebral, o a otros trastornos de expansión repetida, como las ataxias espinocerebelosas. Responder a estas preguntas podría tener amplias implicaciones terapéuticas.

Veera M. Rajagopal y Sahar Gelfman. *Nature* 639, 584–586 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00717-9>.

Handsaker, RE et al. *Celda* 188, 623–639 (2025).

Nuevas vías para el tratamiento de la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo causado por una expansión de CAG en el gen de la EH. La enfermedad se caracteriza por neurodegeneración, particularmente en el cuerpo estriado y la corteza. Los primeros síntomas suelen aparecer en la mediana edad e incluyen déficits cognitivos y alteraciones motoras que progresan con el tiempo. A pesar de ser un trastorno genético con una causa conocida, se cree que varios mecanismos contribuyen a la neurodegeneración en la EH. Se han realizado numerosos estudios preclínicos y clínicos, que actualmente están en curso, para evaluar la eficacia de los enfoques terapéuticos dirigidos a algunos de estos mecanismos con diversos grados de éxito. Si bien los ensayos clínicos actuales pueden conducir a la identificación o el perfeccionamiento de tratamientos que probablemente mejoren la calidad de vida de las personas con EH, se siguen realizando importantes esfuerzos a nivel preclínico, con numerosos estudios que prueban enfoques novedosos que se muestran prometedores como estrategias modificadoras de la enfermedad. **Amy Kim, Kathryn Lalonde, Aaron Truesdell, Priscilla Gomes Welter, Patricia S Brocardo, Tatiana R Rosenstock y Joana Gil-Mohapel** ofrecen una visión general detallada de las opciones de tratamiento actualmente aprobadas para la EH y los ensayos clínicos en curso para este trastorno neurodegenerativo. Concluyen analizando posibles tratamientos modificadores de la enfermedad que han demostrado ser prometedores en estudios preclínicos, incluyendo el aumento del soporte neurotrópico, la modulación de la autofagia, la manipulación epigenética y genética, y el uso de nanotransportadores y células madre.

Kim A, Lalonde K, Truesdell A, et al. *New Avenues for the Treatment of Huntington's Disease. Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8363. Published 2021 Aug 4. doi:10.3390/ijms22168363

Posibles terapias modificadoras de la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es el trastorno neurodegenerativo autosómico dominante más frecuente; sin embargo, no existen intervenciones modificadoras de la enfermedad disponibles para pacientes con esta enfermedad. La patogénesis molecular de la enfermedad de Huntington es compleja, con toxicidad derivada de la huntingtina expandida de longitud completa y de sus fragmentos N-terminales, ambos propensos a plegarse incorrectamente debido a la proteólisis; empalme aberrante del intrón-1 del gen *HTT*; y expansión somática de la repetición CAG en el gen *HTT*. Las posibles intervenciones para la enfermedad de Huntington incluyen terapias dirigidas al ADN y ARN de la huntingtina, la eliminación de la proteína huntingtina, las vías de reparación del ADN y otras estrategias terapéuticas dirigidas a la inflamación y el reemplazo celular. La finalización prematura de los ensayos con el oligonucleótido antisentido tominersén sugiere que es hora de reflexionar sobre las lecciones aprendidas, la situación actual del campo y los desafíos y oportunidades para el futuro, según análisis de **Sarah J Tabrizi, Carlos Estevez-Fraga, Willeke M C van Roon-Mom y colegas**.

Tabrizi SJ, Estevez-Fraga C, van Roon-Mom WMC, et al. *Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. Lancet Neurol.* 2022;21(7):645-658. doi:10.1016/S1474-4422(22)00121-1

Esclerosis Múltiple

Epidemiología y fisiopatología de la esclerosis múltiple

Melanie Ward y Myla D Goldman ofrecen una visión general de los factores de riesgo genéticos, ambientales y de estilo de vida que afectan la evolución de la esclerosis múltiple (EM) y revisan las características fisiopatológicas de la EM tanto recurrente como progresiva. La prevalencia de la EM ha aumentado en las últimas décadas, y los costos de la atención para los pacientes con EM han aumentado drásticamente. Las personas de raza negra, asiática e hispana pueden tener riesgo de sufrir una discapacidad más grave relacionada con la EM. Se han identificado múltiples factores de riesgo genéticos de la EM. Factores como los niveles bajos de vitamina D y los antecedentes de virus de Epstein-Barr, el tabaquismo y la obesidad, especialmente durante la infancia, también influyen en el riesgo de EM. Tradicionalmente considerada una enfermedad mediada por células T, investigaciones recientes han destacado el papel adicional de las células B y la microglía tanto en la EM recurrente como en la progresiva. Las interacciones complejas entre factores genéticos, ambientales y de estilo de vida afectan el riesgo de EM, así como la evolución de la enfermedad. Históricamente, las personas de color han estado infrarrepresentadas tanto en los ensayos clínicos como en la literatura sobre EM, pero la investigación actual busca esclarecer mejor las consideraciones específicas de estos grupos. La patología de la EM consiste en las lesiones inflamatorias focales, bien caracterizadas en la EM recurrente, así como en un componente neurodegenerativo más extendido que se postula como factor desencadenante de la progresión de la enfermedad. Los avances recientes en la caracterización de los aspectos inflamatorios y neurodegenerativos de la fisiopatología de la EM han generado posibles dianas para futuras opciones terapéuticas.

Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. Continuum (Minneapolis). 2022;28(4):988-1005. doi:10.1212/CON.0000000000001136

Complejidad patogénica de la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica con desmielinización, inflamación, pérdida neuronal y gliosis (cicatrización). **Maha Haki, Haeder A Al-Biati, Zahraa Salam Al-Tameemi, Inas Sami Ali y Hany A Al-Hussaniy** revisan la fisiopatología, las causas y el tratamiento de la EM. La destrucción de los axones mielinizados en el sistema nervioso central tiene un peso específico en la patogenia de la EM. Esta destrucción es generada por células T inmunogénicas que producen citocinas, copiando una respuesta mediada por células T cooperadoras proinflamatorias. Las células autorreactivas del grupo de diferenciación 4⁺, en particular el subtipo de células T cooperadoras, se activan fuera del sistema después de infecciones virales. Las células T cooperadoras (grupo de diferenciación 4⁺) son las principales iniciadoras de la destrucción de la mielina en la EM. El plan de tratamiento para personas con EM incluye el manejo de episodios agudos, el uso de agentes modificadores de la enfermedad para disminuir la función biológica de la EM y proporcionar alivio de los síntomas. El manejo de la espasticidad requiere fisioterapia, prescripción de fármacos iniciales como baclofeno o gabapentina, opciones farmacológicas secundarias como tizanidina o dantroleno, y tratamiento de tercera línea como benzodiazepinas. Para tratar la incontinencia urinaria, algunas opciones incluyen medicamentos anticolinérgicos como el clorhidrato de oxibutinina, antidepresivos tricíclicos (como la amitriptilina) y el autocateterismo intermitente. En caso de problemas intestinales, se pueden intentar ablandadores fecales y consumir una dieta rica en fibra.

Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. Medicine (Baltimore). 2024;103(8):e37297. doi:10.1097/MD.00000000000037297

Recomendaciones de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple

Con la evolución de los criterios diagnósticos y la aparición de nuevas terapias orales y parenterales para la esclerosis múltiple (EM), la mayoría de los algoritmos diagnósticos y terapéuticos actuales requieren revisión y actualización. El diagnóstico de la EM se basa en la incorporación de hallazgos clínicos y paraclínicos para demostrar la diseminación espacial y temporal, y descartar enfermedades alternativas que puedan explicar los hallazgos. El diagnóstico diferencial debe guiarse por indicadores clínicos y de laboratorio para evitar pruebas innecesarias. La selección adecuada de las terapias para la EM es fundamental para maximizar el beneficio del paciente. Las directrices que presentan **B. Yamout, M. Al-Jumah, M. A. Sahraian, Y. Almalik y colegas** revisan los criterios diagnósticos actuales para la EM y la evidencia científica que respalda el tratamiento de las recaídas agudas, el síndrome radiológicamente aislado, el síndrome clínicamente aislado, la EM recurrente-remitente, la EM progresiva, los casos pediátricos y las mujeres embarazadas. El objetivo de estas directrices es proporcionar recomendaciones prácticas y algoritmos para el diagnóstico y el tratamiento de la EM basados en la evidencia científica y la experiencia clínica actuales.

Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. Mult Scler Relat Disord. 2024;83:105435. doi:10.1016/j.msard.2024.105435

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Contexto fenotípico de la esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa mortal del SNC. A pesar de la intensa investigación, el tratamiento actual de la esclerosis lateral amiotrófica sigue siendo subóptimo desde el diagnóstico hasta el pronóstico. El reconocimiento de la heterogeneidad fenotípica de la esclerosis lateral amiotrófica, la disfunción global del SNC, la arquitectura genética y el desarrollo de nuevos criterios diagnósticos están aclarando el espectro de presentación clínica y facilitando el diagnóstico. El conocimiento de la fisiopatología de la esclerosis lateral amiotrófica, la identificación de biomarcadores de la enfermedad y los riesgos modificables, junto con nuevos modelos predictivos, escalas y sistemas de puntuación, y una cartera de ensayos clínicos con terapias basadas en mecanismos, están transformando el panorama pronóstico. Si bien los avances más recientes aún no se han traducido en beneficios para el paciente, la idea de la esclerosis lateral amiotrófica como un síndrome complejo ya está teniendo efectos tangibles en la práctica clínica. **Eva L Feldman, Stephen A Goutman, Susanne Petri, Letizia Mazzini, Masha G Savelieff, Pamela J Shaw y Gen Sobue** muestran los conocimientos y analizan el estado actual del manejo de la esclerosis lateral amiotrófica para el neurólogo general, junto con las perspectivas futuras que podrían mejorar la atención y los resultados de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

Feldman EL, Goutman SA, Petri S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2022;400(10360):1363-1380. doi:10.1016/S0140-6736(22)01272-7

Necesidad de entender mejor la esclerosis lateral amiotrófica

Radu Eugen Rizea, Antonio-Daniel Corlatescu, Horia Petre Costin, Adrian Dumitru y Alexandru Vlad Ciurea ofrecen un análisis exhaustivo de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), abordando su epidemiología, fisiopatología, presentación clínica, técnicas diagnósticas y tratamientos actuales y emergentes. El objetivo es resumir los hallazgos clave e ilustrar la complejidad de la ELA, que se ve afectada por influencias tanto genéticas como ambientales. Se apoyan en una revisión de la literatura para analizar los avances recientes en la comprensión de mecanismos moleculares como el plegamiento incorrecto de proteínas, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y los defectos del

transporte axonal, que son cruciales para identificar posibles dianas terapéuticas. Se han logrado avances significativos en el perfeccionamiento de los criterios diagnósticos y la identificación de biomarcadores, lo que ha permitido diagnósticos más tempranos y precisos. Si bien los tratamientos farmacológicos actuales ofrecen ciertos beneficios, existe una clara necesidad de terapias más efectivas. Los tratamientos emergentes, como la terapia génica y la terapia con células madre, muestran potencial para modificar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con ELA. Enfatizan la importancia de continuar la investigación para abordar desafíos como la variabilidad de la enfermedad y la limitada efectividad de los tratamientos existentes. La investigación futura debe centrarse en explorar más a fondo las bases moleculares de la ELA y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos. Las implicaciones para la práctica clínica incluyen garantizar la accesibilidad a nuevos tratamientos y que los sistemas de salud estén preparados para apoyar la investigación continua y la atención al paciente.

Rizea RE, Corlatescu AD, Costin HP, Dumitru A, Ciurea AV. Understanding Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Advances. *Int J Mol Sci.* 2024;25(18):9966. Published 2024 Sep 15. doi:10.3390/ijms25189966

Mecánica de la ELA

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), o enfermedad de Lou Gehrig, es una enfermedad de las neuronas motoras. En la ELA, las neuronas motoras superiores e inferiores del cerebro y la médula espinal se degeneran progresivamente durante la enfermedad, lo que provoca la pérdida del movimiento voluntario de brazos y piernas. Desde su primera descripción en 1869 por el neurólogo francés Jean-Martin Charcot, los descubrimientos científicos sobre la ELA han mejorado nuestra comprensión de la genética, la patología y los mecanismos de la ELA, y han proporcionado nuevas estrategias terapéuticas. Lien Nguyen ofrece al público científico un resumen exhaustivo de los hallazgos recientes sobre los mecanismos de la ELA y las estrategias terapéuticas relacionadas. Entre los temas de investigación destacados sobre la ELA que se abordan se incluyen el fármaco aprobado por la FDA en 2023 para la ELA *SOD1*, los mecanismos y dianas terapéuticas actualizados relacionados con la expansión de repeticiones GGGGCC de *C9orf72*, el empalme críptico mediado por TDP-43 y los marcadores de la enfermedad, así como las opciones diagnósticas y terapéuticas que ofrecen estos descubrimientos recientes.

Nguyen L. Updates on Disease Mechanisms and Therapeutics for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cells.* 2024;13(11):888. Published 2024 May 21. doi:10.3390/cells13110888

Depresión

La genómica proporciona información biológica y fenotípica sobre el trastorno bipolar

El trastorno bipolar es uno de los principales factores que contribuyen a la carga global de enfermedad. A pesar de su alta heredabilidad (60-80%), la mayoría de los determinantes genéticos subyacentes siguen siendo desconocidos. Kevin S. O'Connell, Maria Koromina, Tracey van der Veen, Toni Boltz, Friederike S. David, Jessica Mei Kay Yang, Keng-Han Lin, Xin Wang, Jonathan R. I. Coleman, Brittany L. Mitchell y colegas del equipo de investigación 23andMe, y del grupo de trabajo sobre Trastorno Bipolar del Consorcio de Genómica Psiquiátrica analizaron datos de participantes de ascendencia europea, asiática oriental, afroamericana y latina (n = 158 036 casos con trastorno bipolar, 2.8 millones de controles), combinando muestras clínicas, comunitarias y autodeclaradas. Identificaron 298 *loci* significativos a nivel de genoma en el metanálisis multiancestral, lo que supone un aumento de cuatro veces con respecto a los hallazgos previos, e identificaron una asociación específica de ascendencia en la cohorte asiática oriental. La integración de los resultados del mapeo preciso y otros enfoques de mapeo de variantes a genes identificó 36 genes con potencial para la etiología del trastorno bipolar. Los

genes priorizados mediante mapeo fino se enriquecieron para detectar variaciones ultrarraras de sentido erróneo perjudiciales y truncamiento de proteínas en casos de trastorno bipolar, lo que destaca la convergencia de señales de variantes comunes y raras. Los autores informan sobre las diferencias en la arquitectura genética del trastorno bipolar según la fuente de identificación del paciente y el subtipo de trastorno bipolar (tipo I o tipo II). Diversos análisis implican tipos celulares específicos en la fisiopatología del trastorno bipolar, incluyendo las interneuronas GABAérgicas y las neuronas espinosas medianas. En conjunto, estos análisis proporcionan información adicional sobre la arquitectura genética y las bases biológicas del trastorno bipolar.

O'Connell, K.S., Koromina, M., van der Veen, T. et al. *Genomics yields biological and phenotypic insights into bipolar disorder. Nature* 639, 968–975 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08468-9>

El monohidrato de creatina ayuda en la depresión

La evidencia preclínica y clínica propone que el monohidrato de creatina, un nutracéutico asequible, podría ser un complemento útil a los tratamientos antidepresivos convencionales. En un estudio piloto de viabilidad y exploratorio, **Nima Norbu Sherpa, Riccardo De Giorgi, Edoardo Giuseppe Ostinelli, Amrita Choudhury, Tenzin Dolma y Sangila Dorjee** investigaron los efectos de 8 semanas de la creatina además de la terapia cognitivo-conductual (TCC) *versus* placebo más TCC en la depresión. Para el resultado primario de eficacia del cambio en la puntuación de depresión del Cuestionario de Salud del Paciente-9 en el punto final del estudio, utilizaron un análisis de covarianza de medidas repetidas de modelo mixto. Se emplearon regresiones logísticas para evaluar la aceptabilidad (abandonos por cualquier causa), la tolerabilidad (abandonos por eventos adversos) y la seguridad (pacientes que experimentaron uno o más eventos adversos). Calcularon los tamaños del efecto ajustados por edad, sexo y puntuación de depresión inicial. Cien participantes (50 mujeres, edad media = 30.4 ± 7.4 años) con depresión (PHQ-9 medio = 17.6 ± 6.3) fueron asignados aleatoriamente a creatina + TCC (N = 50) o placebo + TCC (N = 50). A las 8 semanas, las puntuaciones del PHQ-9 fueron más bajas en ambos brazos del estudio, pero significativamente más en los participantes que tomaron creatina (diferencia media = -5.12). Las interrupciones del tratamiento debido a cualquier causa y a eventos adversos, y la proporción de participantes con al menos un evento adverso fueron comparables entre los brazos del estudio. Este ensayo sugiere que la creatina podría ser un complemento útil y seguro de la terapia cognitivo conductual para la depresión.

Nima Norbu Sherpa, Riccardo De Giorgi, Edoardo Giuseppe Ostinelli, Amrita Choudhury, Tenzin Dolma, Sangila Dorjee. Efficacy and safety profile of oral creatine monohydrate in add-on to cognitive-behavioural therapy in depression: An 8-week pilot, double-blind, randomised, placebo-controlled feasibility and exploratory trial in an under-resourced area. European Neuropsychopharmacology, Volume 90, Pages 28-35, 2025, <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.10.004>.

Manejo de la Depresión en Adultos

Aproximadamente el 9% de los adultos estadounidenses experimentan depresión mayor cada año, con una prevalencia a lo largo de la vida de aproximadamente el 17% para hombres y el 30% para mujeres. La depresión mayor se define por un estado de ánimo deprimido, pérdida de interés en actividades y síntomas psicológicos y somáticos asociados que duran al menos 2 semanas. La evaluación debe incluir una evaluación estructurada de la gravedad, así como del riesgo de autolesión, sospecha de trastorno bipolar, síntomas psicóticos, consumo de sustancias y trastorno de ansiedad coexistente. Los tratamientos de primera línea incluyen psicoterapias específicas y antidepresivos. Un metaanálisis en red de ensayos clínicos aleatorizados informó que la terapia cognitiva, la activación conductual, la terapia de resolución de problemas, la terapia interpersonal, la terapia psicodinámica breve y la psicoterapia basada en *mindfulness* tuvieron efectos al menos medianos en la mejoría de los síntomas en comparación con la atención habitual sin psicoterapia. Un metaanálisis en red de ensayos clínicos aleatorizados informó que 21 medicamentos antidepresivos tuvieron efectos pequeños a medianos en la mejoría de los síntomas en comparación con placebo. La psicoterapia combinada con medicación antidepresiva puede ser preferible, especialmente para la depresión más grave o crónica. Un metaanálisis en red de ensayos clínicos aleatorizados informó una mayor mejoría de los síntomas con el

tratamiento combinado que con psicoterapia sola o medicación sola. Cuando la medicación antidepresiva inicial no es eficaz, el tratamiento farmacológico de segunda línea incluye cambiar la medicación antidepresiva, añadir un segundo antidepresivo o complementarla con un medicamento no antidepresivo. Estos tratamientos tienen aproximadamente la misma probabilidad de éxito, según un metanálisis en red. Los programas de atención colaborativa, que incluyen el seguimiento sistemático y la evaluación de resultados, mejoran la eficacia del tratamiento; un metanálisis informó una mejoría significativamente mayor de los síntomas en comparación con la atención habitual, según las conclusiones que reportan **Gregory E Simon, Nathalie Moise y David C Mohr**.

Simon GE, Moise N, Mohr DC. Management of Depression in Adults: A Review [published correction appears in JAMA. 2024 Oct 15;332(15):1306. doi: 10.1001/jama.2024.18427.]. JAMA. 2024;332(2):141-152. doi:10.1001/jama.2024.5756

Estrategias nutricionales en el trastorno depresivo mayor

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo. Si bien los tratamientos farmacológicos tradicionales son eficaces en muchos casos, un porcentaje significativo de pacientes no logra la remisión completa o experimenta efectos secundarios. Las intervenciones nutricionales son prometedoras como enfoque alternativo o complementario, especialmente para la depresión resistente al tratamiento. **Ali Nikdasti, Elaheh Sadat Khodadadi, Felora Ferdosi y colegas** examinan el papel potencial de la nutrición en el manejo del TDM mediante el abordaje de los déficits biológicos y la modulación de las vías relevantes para su fisiopatología. Específicamente, explora la dieta cetogénica y la modulación del microbioma intestinal mediante diversos métodos, incluyendo probióticos, prebióticos, simbióticos, postbióticos y trasplante de microbiota fecal. Numerosos estudios vinculan las deficiencias dietéticas con un mayor riesgo de TDM y deficiencias en nutrientes como los omega-3, las vitaminas D y B, el magnesio y el zinc. Estas deficiencias afectan a los neurotransmisores, la inflamación y otros factores biológicos del TDM. El eje intestino-cerebro también regula el estado de ánimo, la respuesta al estrés y la inmunidad, y sus alteraciones están implicadas en el TDM. Si bien los medicamentos alivian los síntomas agudos, las estrategias nutricionales pueden mejorar los resultados a largo plazo al prevenir las recaídas y promover la remisión sostenida.

Nikdasti A, Khodadadi ES, Ferdosi F, et al. Nutritional Strategies in Major Depression Disorder: From Ketogenic Diet to Modulation of the Microbiota-Gut-Brain Axis. Mol Neurobiol. 2025;62(3):2973-2994. doi:10.1007/s12035-024-04446-4

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 Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (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, Riah Patterson, Samantha Meltzer-Brody, Robert McClure y Amanda Tow** 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;76(1):81-93. doi:10.1146/annurev-med-050423-095712

Esquizofrenia

La génesis de la esquizofrenia

La esquizofrenia se considera habitualmente un trastorno del neurodesarrollo, pero el papel del desarrollo cerebral en un trastorno que suele diagnosticarse durante los primeros años de la vida adulta es enigmático. **Rebecca Birnbaum y Daniel R Weinberger** revisan el modelo de neurodesarrollo de la esquizofrenia con perspectivas genómicas de los estudios más recientes de asociación genética clínica de la esquizofrenia, análisis transcriptómicos y epigenómicos de estudios cerebrales post mortem humanos y análisis de modelos celulares que recapitulan el neurodesarrollo. Los nuevos conocimientos sobre el riesgo genético de la esquizofrenia siguen convergiendo en el desarrollo cerebral, en particular en las etapas tempranas del desarrollo cerebral, que pueden verse perturbadas y desviarse de un curso típico y normativo, lo que resulta en la sintomatología clínica de la esquizofrenia. El riesgo genético de la esquizofrenia es probablemente dinámico y dependiente del contexto, con efectos que varían espaciotemporalmente a lo largo del continuo del neurodesarrollo. La optimización de las estrategias terapéuticas para el colectivo heterogéneo de personas con esquizofrenia probablemente se guíe por el aprovechamiento de los marcadores de riesgo genético y los conocimientos funcionales derivados, mucho antes de la aparición de la psicosis. En última instancia, en lugar de centrarse en la intervención terapéutica durante la adolescencia o la edad adulta, los principios de predicción y profilaxis en las etapas pre, perinatal y neonatal pueden ser más acordes con la biología de la esquizofrenia para abordar las perturbaciones tempranas que alteran la trayectoria normativa del neurodesarrollo.

Birnbaum R, Weinberger DR. The Genesis of Schizophrenia: An Origin Story. Am J Psychiatry. 2024;181(6):482-492. doi:10.1176/appi.ajp.2024.0305

Neurobiología de la esquizofrenia

Los trastornos del espectro esquizofrénico son enfermedades cerebrales que constituyen demencias del desarrollo (demencia precoz). Su patología comienza en el útero, y la psicosis se manifiesta con mayor frecuencia en la adolescencia y la adultez temprana. Se estima que afectan a la población estadounidense con una tasa de prevalencia de aproximadamente el 0.8%. Estudios genéticos indican que estas enfermedades cerebrales están determinadas en un 80% por los genes y en un 20% por factores de riesgo ambientales. La herencia es poligénica, habiéndose identificado unos 270 *loci* genéticos que contribuyen al riesgo de esquizofrenia. Curiosamente, muchos de los *loci* y polimorfismos genéticos identificados intervienen en la formación y maduración cerebral. Los riesgos genéticos y epigenéticos identificados dan lugar a un cerebro en el que los neuroblastos migran de forma anormal, adoptan ubicaciones y orientaciones anormales y son vulnerables a una pérdida neuronal y sináptica excesiva, lo que resulta en una enfermedad psicótica manifiesta. La trayectoria de la esquizofrenia se caracteriza por una pérdida de masa cerebral relacionada con el número de exacerbaciones psicóticas activas y la duración de la enfermedad sin tratamiento. En este contexto, moléculas como la dopamina, el glutamato y la serotonina desempeñan un papel fundamental en los dominios positivo, negativo y cognitivo de la enfermedad. En la fase aguda, los antipsicóticos mejoran la enfermedad psicótica activa, especialmente los signos y síntomas positivos. Los efectos a largo plazo de los antipsicóticos han sido objeto de debate; sin embargo, la mayor parte de los datos de imagenología sugiere que los antipsicóticos ralentizan, pero no revierten, la trayectoria de la esquizofrenia. Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI) parecen ser superiores en este aspecto. La clozapina sigue siendo el fármaco óptimo en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento.

Cummings MA, Arias AW, Stahl SM. What is the neurobiology of schizophrenia?. CNS Spectr. 2024;30(1):e13. Published 2024 Oct 30. doi:10.1017/S1092852924000518

Déficit de interneuronas de parvalbúmina en la esquizofrenia

Las interneuronas que expresan parvalbúmina (PV⁺) representan una de las subclases más abundantes de interneuronas corticales. Debido a sus propiedades electrofisiológicas y sinápticas específicas, las interneuronas PV⁺ son esenciales para regular y estimular la actividad de las neuronas excitatorias. En particular, las interneuronas PV⁺ participan de forma crucial en la generación y el mantenimiento de ritmos corticales en la frecuencia gamma, esenciales para funciones cognitivas complejas. Se han descrito con frecuencia déficits en interneuronas PV⁺ en estudios post mortem de pacientes con esquizofrenia, y las alteraciones en las oscilaciones gamma son una característica electrofisiológica destacada de la enfermedad. Oscar Marín resume las características principales de las interneuronas PV⁺ y revisa los estudios clínicos y preclínicos que vinculan la disfunción del desarrollo de las interneuronas PV⁺ corticales con la fisiopatología de la esquizofrenia.

Marín O. *Parvalbumin interneuron deficits in schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol.* 2024;82:44-52. doi:10.1016/j.euroneuro.2024.02.010

Ansiedad

Ansiedad social y uso problemático de las redes sociales

Algunas teorías postulan una estrecha relación entre la ansiedad social y el uso problemático de las redes sociales; sin embargo, los hallazgos empíricos son inconsistentes y las hipótesis existentes son contradictorias. Por lo tanto, **Wenfeng Wu, Liangrong Huang y Fang Yang** realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis para aclarar la relación entre la ansiedad social y el uso problemático de las redes sociales. Tras la búsqueda y el análisis de la literatura, identificaron 53 estudios, con 59 928 participantes y 56 tamaños del efecto, para su análisis. Posteriormente, se realizó un metaanálisis utilizando el software CMA. Los resultados mostraron una alta correlación positiva entre la ansiedad social y el uso problemático de las redes sociales. Los resultados del efecto moderador sugirieron que la relación entre la ansiedad social y el uso problemático de las redes sociales se vio influenciada por el instrumento de medición, el sexo, el año de publicación y el tipo de plataforma; sin embargo, la relación no se vio moderada por la región ni la edad. Se sugiere considerar la ansiedad social en el tratamiento del uso problemático de las redes sociales.

Wu W, Huang L, Yang F. *Social anxiety and problematic social media use: A systematic review and meta-analysis. Addict Behav.* 2024;153:107995. doi:10.1016/j.addbeh.2024.107995

Ansiedad en la Guerra

Stephen X Zhang y Lambert Zixin Li evalúan críticamente la literatura sobre la ansiedad inducida por la guerra, destacando los hallazgos de 2021 a 2024, especialmente durante la guerra entre Rusia y Ucrania. Se actualizan las mediciones y las estimaciones de prevalencia de la ansiedad y el miedo. Las poblaciones afectadas por conflictos armados incluyen residentes de zonas de conflicto y países vecinos, desplazados internos, refugiados, combatientes y trabajadores sanitarios y humanitarios. Los factores socioeconómicos predicen la incidencia de la ansiedad y las estrategias de afrontamiento difieren entre las personas. La ansiedad podría tener efectos adversos a largo plazo a lo largo de la vida y a lo largo de las generaciones. Las intervenciones comunitarias y en línea pueden reducir la ansiedad. La revisión destaca las líneas de investigación en la definición y evaluación de la ansiedad relacionada con la guerra, los factores de riesgo y de protección, las consecuencias para la salud y la sociedad, y los enfoques de prevención y tratamiento. Ofrece una actualización para investigadores y profesionales de la salud mental que trabajan con víctimas de guerras y otras crisis, a menudo agravadas por niveles adicionales de estrés derivados de las desigualdades sociales, las divisiones políticas y las tensiones étnicas y raciales.

Zhang SX, Li LZ. *War Anxiety: A Review. Curr Psychiatry Rep.* 2025;27(2):140-146. doi:10.1007/s11920-024-01583-4

Efecto de caminar sobre los síntomas de depresión y ansiedad

La literatura carece de información consolidada sobre los beneficios para la salud mental que se obtienen con las diferentes formas de caminar. **Zijun Xu, Xiaoxiang Zheng, Hanyue Ding y colegas** evaluaron la eficacia de las diferentes formas de caminar para reducir los síntomas de depresión y ansiedad. Se realizó una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) que evaluaron los efectos de caminar sobre los síntomas de depresión y ansiedad. Esta revisión incluyó 75 ECA con 8636 participantes; 68 estudios informaron síntomas depresivos, 39 síntomas de ansiedad y 32 ambos como desenlaces. Un estudio informó los resultados en adolescentes y no se incluyó en el metanálisis. Los resultados agrupados para adultos indicaron que caminar podría reducir significativamente los síntomas depresivos y los síntomas de ansiedad en comparación con los controles inactivos. Caminar podría reducir significativamente los síntomas depresivos o de ansiedad en la mayoría de los subgrupos, incluidos los subgrupos de diferentes frecuencias de caminata, duración, ubicación (interior o exterior) y formato (grupal o individual). Los participantes adultos que estaban deprimidos y los que no estaban deprimidos podrían beneficiarse de los efectos de caminar sobre sus síntomas depresivos, y los participantes que estaban deprimidos podrían beneficiarse más. Además, no se observaron diferencias significativas entre los participantes que caminaron y los controles activos en la reducción de los síntomas depresivos ni de los síntomas de ansiedad. Diversas formas de caminar pueden ser eficaces para reducir los síntomas de depresión y ansiedad, y sus efectos son comparables a los de los controles activos. Caminar puede adoptarse como una intervención basada en la evidencia para reducir la depresión y la ansiedad.

Xu Z, Zheng X, Ding H, et al. The Effect of Walking on Depressive and Anxiety Symptoms: Systematic Review and Meta-Analysis. JMIR Public Health Surveill. 2024;10:e48355. Published 2024 Jul 23. doi:10.2196/48355

Tratamiento de la comorbilidad de la ansiedad

La comorbilidad es un rasgo característico de los trastornos de ansiedad. La presencia de ansiedad y depresión comórbidas dificulta el diagnóstico y el tratamiento. Las opciones de tratamiento convencionales y transdiagnósticas para los trastornos de ansiedad dependen en gran medida del uso de la exposición. Evidencias recientes y convincentes sugieren que los efectos beneficiosos de la terapia de exposición son transferibles a diferentes situaciones que provocan miedo y ansiedad, e incluso podrían afectar la sintomatología depresiva. **Armin Zlomuzica, Iris Kodzaga, Kayleigh Piovesan y Annalisa Lipp** ofrecen una visión general de los hallazgos de los estudios existentes sobre la generalización de los efectos de la exposición a estímulos no tratados y la depresión. Se presentan y discuten los posibles mecanismos que contribuyen a la generalización de los efectos beneficiosos de la terapia de exposición, como la generalización de la extinción, el aumento de la autoeficacia relacionado con el dominio y los cambios neuronales subyacentes. Comprender y promover los mecanismos relacionados con la eficacia y la generalización de la terapia de exposición puede acelerar y potenciar el desarrollo de enfoques terapéuticos transdiagnósticos más eficaces para los trastornos de ansiedad comórbidos.

Zlomuzica A, Kodzaga I, Piovesan K, Lipp A. Treating anxiety comorbidity: Lessons from exposure generalization studies. Behav Brain Res. 2025;481:115409. doi:10.1016/j.bbr.2024.115409

Trastorno del Sueño

Trastornos del sueño en personas con enfermedad de Parkinson

Los trastornos del sueño son comunes en personas con enfermedad de Parkinson. Estos trastornos, cuya frecuencia aumenta a lo largo de la enfermedad neurodegenerativa y afectan la calidad de vida, incluyen insomnio, somnolencia diurna excesiva, trastornos circadianos, apnea obstructiva del sueño, síndrome de piernas inquietas y trastorno de conducta del sueño REM (sueño con movimientos oculares rápidos). Las causas de estos trastornos del sueño son complejas y multifactoriales, incluyendo la degeneración de las estructuras neuronales que modulan el sueño, el efecto perjudicial de algunos medicamentos sobre el sueño, los síntomas parkinsonianos que interfieren con la movilidad y la comodidad en la cama, y las comorbilidades que alteran la calidad y cantidad del sueño. La evaluación clínica de los trastornos del sueño incluye evaluaciones tanto subjetivas (p. ej., cuestionarios o diarios) como objetivas (p. ej., actigrafía o videopolisomnografía). El manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson y un trastorno del sueño es desafiante y debe ser individualizado. El tratamiento puede incluir educación dirigida a cambios en el comportamiento (es decir, higiene del sueño), terapia cognitivo-conductual, estimulación dopaminérgica continua por la noche y medicamentos específicos. El trastorno de conducta del sueño REM puede ocurrir varios años antes del inicio del parkinsonismo, lo que sugiere que la implementación de ensayos de terapias neuroprotectoras debe centrarse en personas con este trastorno del sueño, según recomiendan **Alex Iranzo, Valerie Cochen De Cock, María Livia Fantini, Laura Pérez-Carbonell y Lynn Marie Trotti**.

Iranzo A, Cochen De Cock V, Fantini ML, Pérez-Carbonell L, Trotti LM. Sleep and sleep disorders in people with Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2024;23(9):925-937. doi:10.1016/S1474-4422(24)00170-4

Trastornos del sueño en la enfermedad renal crónica

Los trastornos del sueño tienen una alta prevalencia en la enfermedad renal crónica (ERC), pero a menudo se diagnostican insuficientemente. El síndrome de piernas inquietas, común en la ERC debido a problemas con el metabolismo de la dopamina y exacerbado por la deficiencia de hierro y la uremia, puede provocar mala calidad del sueño y un aumento de la fatiga diurna. El insomnio también es prevalente en la ERC, especialmente en pacientes que requieren diálisis, con un aumento de la latencia del sueño y su fragmentación. La causa del insomnio en la ERC es multifactorial: se han sugerido los malos hábitos de sueño y las siestas frecuentes durante la diálisis, la uremia, la medicación y los trastornos del estado de ánimo como posibles factores contribuyentes. Actualmente, también se reconoce la relación bidireccional entre la apnea del sueño y la ERC. La apnea del sueño es un factor de riesgo para la progresión acelerada de la ERC, y la sobrecarga de líquidos, asociada a la insuficiencia renal, puede provocar apnea obstructiva del sueño y apnea central del sueño. La presencia de apnea obstructiva del sueño en la ERC puede exacerbar la ya elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular en estos pacientes, además de provocar fatiga diurna y una menor calidad de vida. Una mayor concienciación, un diagnóstico oportuno y las intervenciones terapéuticas adecuadas son esenciales para reducir el impacto negativo de los trastornos del sueño en pacientes con enfermedad renal.

Lyons OD. Sleep disorders in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2024;20(10):690-700. doi:10.1038/s41581-024-00848-8

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, Debora Meneo, Sara Curati, Valentina Cardì, Chiara Baglioni y Nicola Cellini** 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, Cardì V, Baglioni C, Cellini N. Sleep quality in eating disorders: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2024;77:101969. doi:10.1016/j.smrv.2024.101969

Trastornos Cerebrovasculares

El Accidente Cerebrovascular en el contexto clínico

El accidente cerebrovascular afecta hasta una de cada cinco personas a lo largo de su vida en algunos países de altos ingresos, y hasta casi una de cada dos en países de bajos ingresos. A nivel mundial, es la segunda causa principal de muerte. Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por déficits neurológicos repentinos. Las etiologías vasculares contribuyen a las causas más comunes de accidente cerebrovascular isquémico, incluyendo la enfermedad de grandes arterias, la cardioembolia y la enfermedad de pequeños vasos. La enfermedad de pequeños vasos también es la causa más frecuente de hemorragia intracerebral, seguida de las causas macrovasculares. En el caso del ictus isquémico agudo, el TC o la RM multimodales revelan el núcleo del infarto, la penumbra isquémica y la localización de la oclusión vascular. En el caso de la hemorragia intracerebral, la neuroimagen identifica marcadores radiológicos tempranos de expansión del hematoma y la probable causa subyacente. Para la trombólisis intravenosa en el ictus isquémico, la tenecteplasa es ahora una alternativa segura y eficaz a la alteplasa. En pacientes con ictus causados por oclusión de grandes vasos, las indicaciones de trombectomía endovascular se han ampliado para incluir infartos de núcleo más grandes y oclusión de la arteria basilar, y el plazo de tratamiento se ha ampliado hasta 24 h desde el inicio del ictus. En cuanto a la hemorragia intracerebral, la administración inmediata de una atención integral, que consiste en la reversión inmediata de la anticoagulación, la reducción simultánea de la presión arterial y protocolos predefinidos de la unidad de ictus, puede mejorar los resultados clínicos. Guiada por los mecanismos subyacentes del ictus, la prevención secundaria abarca intervenciones farmacológicas, vasculares o endovasculares y modificaciones del estilo de vida.

Hilkens NA, Casolla B, Leung TW, de Leeuw FE. Stroke. Lancet. 2024;403(10446):2820-2836. doi:10.1016/S0140-6736(24)00642-1

Síndrome ictus-corazón

El ictus puede provocar complicaciones cardíacas como arritmia, lesión miocárdica y disfunción cardíaca, denominadas colectivamente síndrome de ictus-corazón (SHS). Estas alteraciones cardíacas suelen alcanzar su punto máximo dentro de las 72 h posteriores al inicio del ictus y pueden tener efectos a largo plazo en la función cardíaca. Las complicaciones cardíacas posteriores al ictus afectan gravemente el pronóstico y son la segunda causa más frecuente de muerte en pacientes con ictus. Aunque los factores de riesgo vascular tradicionales contribuyen al SHS, también se han reconocido otros mecanismos potenciales inducidos indirectamente por el ictus. La evidencia clínica y experimental acumulada ha enfatizado el papel de los trastornos de la red autonómica central y la inflamación como mecanismos fisiopatológicos clave del SHS. Por lo tanto, es necesaria una evaluación de la disautonomía cardíaca posterior al ictus. Actualmente, el desarrollo de estrategias de tratamiento para el SHS es una tarea vital pero desafiante. Identificar posibles mediadores clave y vías de señalización del SHS es esencial para desarrollar dianas terapéuticas. Las terapias dirigidas a los mecanismos fisiopatológicos pueden ser prometedoras. El condicionamiento isquémico remoto ejerce efectos protectores a través de mecanismos reguladores humorales, nerviosos e inmunoinflamatorios, lo que potencialmente previene el desarrollo del SHS. En el futuro, se requieren ensayos bien diseñados para verificar su eficacia clínica. **Lanjing Wang, Linqing Ma, Changhong Ren, Wenbo Zhao, Xunming Ji, Zhi Liu y Sijie Li** proporcionan información valiosa para futuras investigaciones.

Wang L, Ma L, Ren C, et al. Stroke-heart syndrome: current progress and future outlook. J Neurol. 2024;271(8):4813-4825. doi:10.1007/s00415-024-12480-4

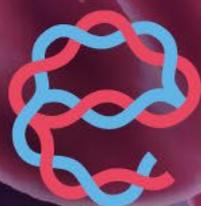
Trombectomía endovascular para pacientes con ictus isquémico de gran tamaño

Recientemente, se han realizado seis ensayos clínicos aleatorizados: RESCUE-Japan-LIMIT (Recuperación mediante rescate endovascular para embolia cerebral ultraaguda - Ensayo de núcleo isquémico de gran tamaño en Japón), ANGEL-ASPECT (Ensayo de terapia endovascular para ictus isquémico agudo con infarto de gran tamaño), SELECT2 (Ensayo de trombectomía endovascular para ictus isquémicos de gran tamaño), TESLA (Trombectomía para el rescate emergente de ictus isquémico de gran tamaño en la circulación anterior) y TENSION (Trombectomía endovascular para Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo con Infarto Grande Establecido) y LASTE (Evaluación de la Terapia para Accidentes Cerebrovasculares Grandes) han concluido sus investigaciones sobre la eficacia y seguridad de la trombectomía endovascular (TEV) para el tratamiento de pacientes con ictus isquémico, oclusiones de grandes vasos en la circulación anterior y grandes áreas de cambios isquémicos, definidos como una Puntuación de Tomografía Computarizada Temprana del Programa de Accidentes Cerebrovasculares de Alberta (ASPECTS) de 5 o menos. En general, los resultados fueron positivos: 5 de los 6 ensayos cumplieron con su criterio principal de valoración de eficacia y 1 ensayo estuvo a punto de alcanzarlo. Sin embargo, persisten dudas sobre cómo interpretar e incorporar los resultados de estos ensayos en la práctica clínica habitual. **Huanwen Chen, Jin Soo Lee, Patrik Michel, Bernard Yan y Seemant Chaturvedi** identificaron importantes matices en los datos clínicos disponibles y destacaron importantes áreas de incertidumbre persistente, incluyendo la eficacia y seguridad de la TEV en pacientes con una puntuación ASPECTS baja en ventanas de tratamiento tardías y en aquellos con grandes volúmenes centrales. También se enfatizó el posible papel importante de las modalidades avanzadas de neuroimagen, como la perfusión y la resonancia magnética, al tomar decisiones sobre el tratamiento con TEV en pacientes seleccionados con puntuaciones ASPECTS bajas. Datos de estudios recientes proporcionan evidencia sólida de que la TEV es segura y eficaz en pacientes con ictus anterior con oclusión de grandes vasos y puntuaciones ASPECTS bajas que se presentan dentro de las 6 horas posteriores al inicio del ictus. Sin embargo, la evolución de los pacientes suele ser desfavorable a pesar del tratamiento con TEV. La eficacia y la seguridad de la TEV en pacientes con puntuaciones ASPECTS bajas que se presentan después de las 6 horas del inicio del ictus siguen siendo inciertas, y los datos de los estudios actuales parecen demasiado escasos como para justificar la renuncia a las imágenes avanzadas del ictus durante este período prolongado. Además, la eficacia y la seguridad de la TEV en pacientes con grandes volúmenes

centrales (100 ml o más) u oclusiones M2 (es decir, oclusiones del segundo segmento de la arteria cerebral media) siguen siendo inciertas. Se necesitan futuras investigaciones para identificar mejor a los pacientes con probabilidad de respuesta significativa a la TEV para optimizar aún más el proceso de triaje del ictus y la utilización de los recursos sanitarios.

Chen H, Lee JS, Michel P, Yan B, Chaturvedi S. Endovascular Stroke Thrombectomy for Patients With Large Ischemic Core: A Review. JAMA Neurol. 2024;81(10):1085-1093.

doi:10.1001/jamaneurol.2024.2500



euroespes
health



Cáncer

Alcohol y Riesgo de Cáncer

A principios de este año, el director general de servicios de salud de EE. UU. publicó un informe impactante. Antes de que terminara su mandato en enero, Vivek Murthy advirtió que el alcohol aumenta el riesgo de al menos siete tipos de cáncer y pidió que las bebidas alcohólicas llevaran etiquetas de advertencia sobre el cáncer, como las cajetillas de cigarrillos. El informe desató una avalancha de titulares sobre un riesgo que muchas personas ignoran.

La relación entre el alcohol y el cáncer no es nueva. Los científicos etiquetaron el alcohol como carcinógeno por primera vez hace más de 35 años, y la evidencia no ha hecho más que aumentar desde entonces. "No creo que la relación entre el alcohol y ciertos tipos de cáncer sea tan controvertida", afirma Tim Naimi, epidemiólogo especializado en alcohol de la Universidad de Victoria, Canadá. Lo que ha quedado menos claro es el nivel de consumo de alcohol en el que el riesgo de cáncer empieza a aumentar y cómo sopesar ese riesgo elevado con otros impactos del alcohol, en particular, la afirmación, muy debatida, de que el consumo bajo o moderado mejora la salud cardíaca en algunas personas. "Beber mucho es absolutamente malo", afirma Emmanuela Gakidou, quien analiza los riesgos del alcohol en el Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud en Seattle, Washington. "El debate se centra en la cantidad baja o moderada de alcohol". Toda esta información puede generar confusión. ¿Qué es exactamente el consumo bajo o moderado de alcohol? ¿Y cómo se debe sopesar el placer que se puede obtener bebiendo con los riesgos? "Mucha gente disfruta bebiendo y no les gusta que les digan que algo que realmente disfrutan es malo", afirma Gakidou.

Durante décadas, los científicos han argumentado que el alcohol causa cáncer. Dado que evaluar los efectos del alcohol en ensayos aleatorios es difícil, se han basado en otros tipos de investigación. Varios estudios de cohorte a gran escala que rastrean a decenas de miles de personas han descubierto que el alcohol está relacionado con tasas más altas de algunos tipos de cáncer. Un metaanálisis masivo de 2015 —que reunió los resultados de cientos de estudios de cohorte y otras investigaciones, incluyendo más de 485 000 casos de cáncer— descubrió que el riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer aumentaba con el nivel de consumo.

Sin embargo, los estudios de cohorte presentan debilidades. Los investigadores deben controlar otros factores de confusión que podrían contribuir al riesgo de cáncer, como el hecho de que quienes beben mucho alcohol son más propensos a fumar que quienes beben menos, y que quienes consumen pequeñas cantidades de alcohol tienden a tener otros hábitos saludables. Además, los científicos saben que los participantes del estudio a menudo afirman beber menos de lo que realmente beben. Algunos estudios intentan ajustar esto inflando los niveles de consumo para que coincidan con los esperados por las ventas de alcohol, afirma Peter Sarich, epidemiólogo del Daffodil Centre, un centro de investigación del cáncer en Sídney, Australia. Otra evidencia proviene de experimentos con animales y de estudios de laboratorio que han identificado los mecanismos por los cuales el alcohol puede causar cáncer. La más consolidada es que el etanol se descompone en acetaldehído, una toxina que daña el ADN.

A los científicos les gusta analizar la totalidad de la evidencia, y existen dos síntesis de investigaciones que se consideran particularmente definitivas en cuanto al alcohol y el cáncer. Una proviene del Centro Internacional para la Investigación del Cáncer (CIIC), la rama oncológica de la Organización Mundial de la Salud. El organismo clasificó el consumo de alcohol como carcinógeno para los humanos en 1988, colocándolo en la misma categoría que el humo del tabaco y el asbesto, y reafirmó esa opinión en 2007.

La otra síntesis proviene del Programa Mundial de Actualización sobre el Cáncer, un esfuerzo continuo para evaluar la totalidad de la evidencia sobre la relación entre el cáncer, la actividad física, el peso corporal y la dieta (incluido el alcohol) mediante revisiones sistemáticas y un panel de especialistas para evaluar la solidez de la evidencia. El informe más reciente del programa, de 2018, concluyó que existe una sólida evidencia de que las bebidas alcohólicas aumentan el riesgo de varios tipos de cáncer. "Gracias a nuestro riguroso proceso, la gente confía en los resultados", afirma Helen Croker, subdirectora de investigación y políticas del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer (WCRF) en Londres, que gestiona el proyecto junto con otras organizaciones benéficas dedicadas a la investigación del cáncer.

Con base en estas síntesis, los investigadores coinciden en que el alcohol aumenta el riesgo de padecer al menos siete tipos de cáncer: de boca, de garganta (faringe), de laringe, de esófago, de mama en mujeres, colorrectal y de hígado. Los científicos sospechan que se añadirán otros tipos de cáncer a medida que se recopilen más datos.

Los estudios presentan este riesgo de diferentes maneras. Una complicación es que, en los estudios y directrices sobre el alcohol, la cantidad de alcohol en una bebida estándar difiere entre países: una bebida estándar en Estados Unidos contiene 14 gramos de etanol, en Canadá 13.45 g, en Australia 10 g y en el Reino Unido 8 g.

En el informe del director general de servicios de salud, se utilizaron los resultados de un amplio estudio de cohorte dirigido por Sarich para calcular los riesgos absolutos de desarrollar cualquiera de los siete tipos de cáncer mencionados. Este estudio mostró que aproximadamente 17 de cada 100 mujeres que no beben nada o consumen menos de una bebida estándar estadounidense por semana (14 g de etanol) desarrollarían dicho cáncer a lo largo de su vida. Este se tomó como el nivel de riesgo de referencia. Esta cifra aumentó a casi 22 de cada 100 en mujeres que consumen dos bebidas al día (28 g de etanol) en promedio. Por lo tanto, cinco mujeres más desarrollarían cáncer debido al mayor nivel de consumo de alcohol.

En el caso de los hombres, el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar uno de estos siete tipos de cáncer aumentó de un valor de referencia de aproximadamente 10 de cada 100 para quienes no beben o consumen menos de una bebida estándar por semana, a aproximadamente 13 de cada 100 para quienes, en promedio, consumen dos bebidas al día. La diferencia de sexo se debe a que los cánceres de mama representan un gran número de cánceres atribuibles al alcohol en mujeres, pero no en hombres.

Pero ¿qué ocurre con las personas que beben muy poco? En los últimos años, los científicos se han centrado en el nivel de consumo de alcohol a partir del cual el riesgo de cáncer comienza a aumentar. "Sospechamos que esta pregunta puede tener diferentes respuestas para los distintos tipos de cáncer", afirma Jürgen Rehm, quien estudia los daños del alcohol y las drogas en el Centro para la Adicción y la Salud Mental de Toronto, Canadá. Rehm afirma que la respuesta es más clara para el cáncer de mama en mujeres gracias, en parte, a varios estudios de cohorte a gran escala que incluyeron a muchas personas que no bebían mucho. Una revisión sistemática de dichos estudios, publicada el año pasado, reveló que el riesgo de cáncer aumentaba ligeramente en quienes consumían media bebida (5 g de etanol) al día, el nivel más bajo examinado. En el informe del Programa Mundial de Actualización sobre el Cáncer de 2018, el panel concluyó que cualquier cantidad de alcohol aumentaba el riesgo de cáncer de boca, faringe, laringe, esófago y mama. Para estas afecciones, "no encontramos un umbral inferior", afirma Croker. La postura del WCRF, similar a la de la Organización Mundial de la Salud, es que no existe un nivel "seguro" que no aumente el riesgo general de cáncer.

Para otros tipos de cáncer, el panel encontró que los riesgos elevados eran más evidentes con niveles ligeramente mayores de consumo de alcohol. El riesgo de cáncer colorrectal aumentó por encima de los 30 g de etanol al día (más de dos bebidas estándar en EE. UU.), y el riesgo de cáncer de hígado aumentó por encima de los 45 g al día (más de tres bebidas estándar en EE. UU.). Niveles más bajos de alcohol aún podrían aumentar el riesgo de desarrollar estos cánceres, pero no hubo suficiente evidencia para afirmarlo.

Los riesgos del consumo bajo o moderado de alcohol pueden ser difíciles de discernir, en parte porque es difícil para los estudios definir un grupo de comparación fiable de personas que no beben. Los científicos saben que algunas personas dejan de beber alcohol porque su salud ya está empeorando: lo que los investigadores llaman "abandonos por enfermedad". Y algunos afirman ser abstemios de por vida cuando sus registros muestran que bebieron en el pasado, afirma Naimi. Por lo tanto, el grupo de "abstemios" en un estudio podría incluir a exbebedores con problemas de salud. "Toda la evidencia sobre el consumo moderado de alcohol es científicamente frágil, y esa sería una descripción generosa", afirma Naimi.

Hace unos años, Nick Sheron, hepatólogo de la Universidad de Southampton (Reino Unido), realizó un cálculo rápido sobre los riesgos comparativos de beber y fumar. Comentó que estaba tan sorprendido por el resultado que "pasé mucho tiempo intentando demostrar que estaba equivocado". Pero no pudo, y los epidemiólogos con los que trabajó coincidieron en que las cifras eran correctas.

El estudio que publicaron en 2019 estimó que, para los no fumadores, beber una botella de vino a la semana se asociaba con un aumento del riesgo absoluto de cáncer a lo largo de la vida del 1% para los hombres y del 1.4% para las mujeres. (Por lo tanto, si 1000 hombres y 1000 mujeres consumieran una botella de vino a la semana, se estima que 10 hombres y 14 mujeres desarrollarían cáncer como consecuencia). Descubrieron que esto equivalía a que los hombres fumaran cinco cigarrillos a la semana y las mujeres diez. (Beber tres botellas a la semana equivalía a que los hombres fumaran ocho cigarrillos y las mujeres 23, más de un paquete). Eso no significa que el consumo moderado de alcohol sea tan perjudicial como fumar, afirma Sheron. Los fumadores en Inglaterra consumen más de 70 cigarrillos a la semana de media, y el estudio no analizó otros daños del tabaco. Sin embargo, Sheron, quien actualmente trabaja en el *King's College* de Londres, afirma que los consumidores tienen derecho a conocer los riesgos del alcohol de forma que puedan comprenderlos. "Todos negociamos riesgos todo el tiempo, y si bebes una botella de vino, estás negociando un riesgo de cáncer como resultado", afirma.

Según el informe del director general de servicios de salud, el alcohol es la tercera causa principal de cáncer prevenible, después del tabaquismo y la obesidad, en Estados Unidos. La situación es similar en otros países de altos ingresos, afirma Rehm: el alcohol suele estar entre las tres principales causas de cáncer prevenibles. Se sabe menos sobre cómo los patrones de consumo de alcohol afectan el riesgo de cáncer, como cuántos días a la semana se bebe o si se beben en exceso un par de días. Algunos estudios han sugerido que el consumo excesivo de alcohol está relacionado con un mayor riesgo, afirma Sarich, pero a menudo no se puede descartar la posibilidad de que quienes beben en exceso simplemente bebieran mucho en general.

Otro aspecto confuso es cómo cambian los riesgos con la edad. Las probabilidades de desarrollar cáncer aumentan con la edad, a medida que disminuye la capacidad del cuerpo para metabolizar el alcohol, "por lo que es probable que el alcohol presente un mayor riesgo a medida que envejecemos", afirma Croker. Añadió que el WCRF está comenzando a investigar si la edad a la que se empieza a beber (por ejemplo, 16 frente a 21) modifica los riesgos. En última instancia, muchas personas desean conocer el impacto general del alcohol en la salud, combinando los riesgos de cáncer con los de lesiones, enfermedades hepáticas y cardíacas, y otras afecciones relacionadas con el consumo. La Organización Mundial de la Salud estima que el alcohol representa el 4.7% de todas las muertes en todo el mundo.

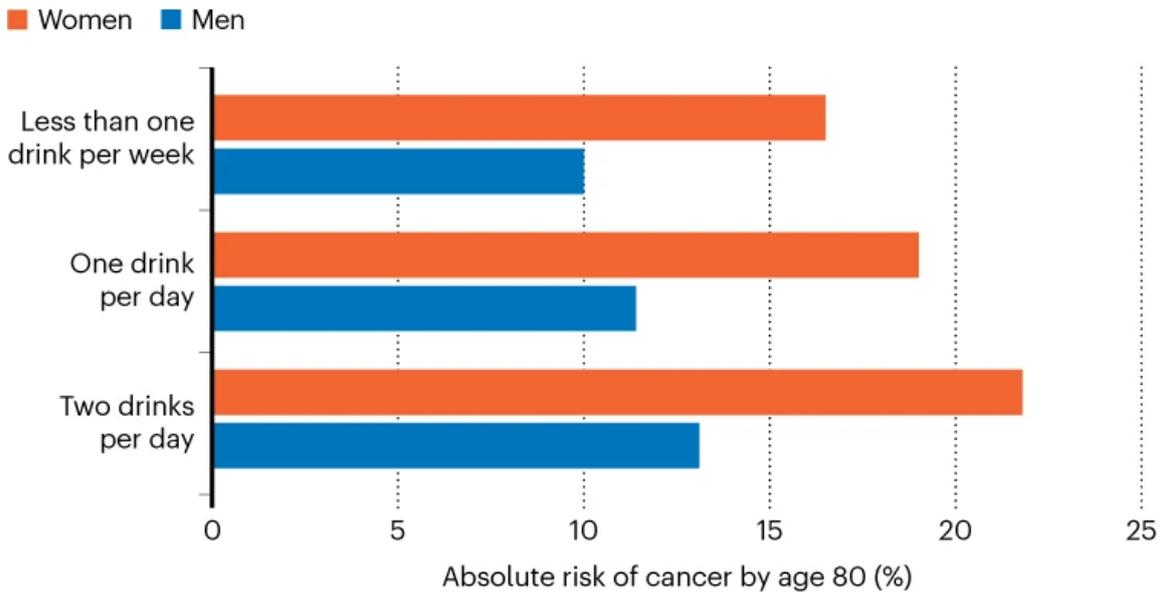
La mayor controversia, según los científicos, radica en si el consumo bajo o moderado de alcohol tiene un efecto protector contra las enfermedades cardíacas y los accidentes cerebrovasculares. Esta idea, antes común, se ha visto desmentida por la creciente cantidad y calidad de los estudios, "pero no ha desaparecido por completo", afirma Sheron. La mayoría de los investigadores coinciden en que cualquier beneficio para el corazón, si es que existe, se encontraría con niveles de consumo relativamente bajos, como unas pocas bebidas estándar estadounidenses a la semana, afirma Naimi. Y al sumar todos los riesgos del alcohol, la mayoría de los investigadores afirma que cualquier posible beneficio para la salud se ve superado por el aumento del riesgo de cáncer y otras enfermedades con niveles bajos de consumo. "En definitiva, el alcohol es una sustancia generalmente perjudicial", afirma Naimi.

Investigadores y autoridades sanitarias de algunos países han utilizado estimaciones de riesgos para la salud para calcular las directrices nacionales. La guía canadiense sobre el alcohol, publicada en 2023, captó la atención al destacar que los riesgos para la salud comienzan con niveles bajos de alcohol. Establece que ninguna cantidad de alcohol es buena para la salud, pero que es probable que las personas eviten las consecuencias relacionadas con el alcohol si beben de una a dos bebidas estándar por semana (hasta aproximadamente 27 g de etanol). Esto se clasifica como de bajo riesgo, y los investigadores responsables de las directrices estimaron que la probabilidad de muerte prematura por una afección relacionada con el alcohol es de una entre 1000.

Beber de tres a seis bebidas por semana (hasta aproximadamente 81 g de etanol) se clasifica como de riesgo moderado: una probabilidad de muerte prematura por alcohol de una entre 100. Por encima de este límite, los riesgos se disparan con cada bebida adicional. La guía canadiense permite a las personas evaluar el nivel de riesgo para la salud que están dispuestas a aceptar, afirma Naimi, en lugar de que los científicos o el gobierno establezcan un nivel aceptable.

CANCER RISK GOES UP

People who consume one or two standard US drinks per day (14 or 28 grams of ethanol) are at an increased risk of developing alcohol-related cancers, which include breast, colorectal, oesophageal, liver, mouth, throat and voice-box cancers, compared with those who consume less than one drink a week.



©nature

Helen Pearson. *Nature* 639, 290-292 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00729-5>

The U.S. Surgeon General's Advisory. Alcohol and Cancer Risk (Office of the US Surgeon General, 2025).

Aumento del Cáncer de Mama

El cáncer de mama está en aumento: datos revelan una brecha drástica en las tasas de supervivencia. La falta de pruebas de detección y las limitadas opciones de tratamiento implican que los países de ingresos bajos y medios se enfrentan a tasas de mortalidad más altas a pesar de tener menos casos que las naciones más ricas.

El cáncer de mama es el cáncer más común en mujeres a nivel mundial, pero las probabilidades de supervivencia varían drásticamente según el lugar de residencia, según un nuevo estudio. Utilizando datos globales, el trabajo ofrece un panorama detallado de las tendencias y disparidades del cáncer de mama entre países. Si bien las naciones ricas tienen más diagnósticos, los países de ingresos bajos y medios se enfrentan a tasas de mortalidad más altas debido al acceso limitado a la detección temprana y al tratamiento.

“Este es el mejor panorama global completo del cáncer de mama”, afirma Rudolf Kaaks, epidemiólogo oncológico del Centro Alemán de Investigación del Cáncer en Heidelberg.

Los hallazgos, publicados en *Nature Medicine* el 24 de febrero, podrían orientar las políticas sanitarias mundiales para mejorar el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama, afirma Miranda Fidler-Benaoudia, autora principal del estudio y epidemióloga oncológica de los Servicios de Salud de Alberta en Calgary, Canadá.

Fidler-Benaoudia y sus colegas analizaron el impacto global del cáncer de mama en 2022, el año más reciente para el que se dispone de estimaciones de casos y muertes, y proyectaron su impacto para 2050 en 185 países. Los investigadores también analizaron las tendencias en los casos y muertes por cáncer de mama durante los últimos diez años en decenas de países.

En 2022, se registraron 2.3 millones de casos nuevos y 670 000 muertes por cáncer de mama a nivel mundial. Sin embargo, las tasas de mortalidad fueron más altas en las regiones más pobres que en los países más ricos. Por ejemplo, las personas menores de 50 años en países de bajos ingresos tenían cuatro veces más probabilidades de morir de cáncer de mama que las de países de altos ingresos.

Las desigualdades económicas y sanitarias desempeñan un papel fundamental en estos resultados, afirma Fidler-Benaoudia. En las regiones ricas, los programas generalizados de cribado y los tratamientos de vanguardia contribuyen a reducir la mortalidad. En los países de bajos ingresos, el número de casos diagnosticados es menor, pero el cribado limitado, los diagnósticos tardíos y el acceso insuficiente al tratamiento contribuyen a tasas de mortalidad más altas. Si las tendencias actuales continúan, el análisis estima que habrá 3.2 millones de nuevos casos de cáncer de mama y 1.1 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad en 2050, y que los países de bajos ingresos se enfrentarán a un aumento del 145% en ambos indicadores. Fidler-Benaoudia advierte que estas cifras podrían ser imprecisas para las regiones más pobres, ya que estas a menudo carecen de registros detallados de cáncer (bases de datos centrales que recopilan información sobre las personas diagnosticadas con cáncer). «Necesitamos datos veraces para fundamentar adecuadamente las iniciativas de control del cáncer», afirma.

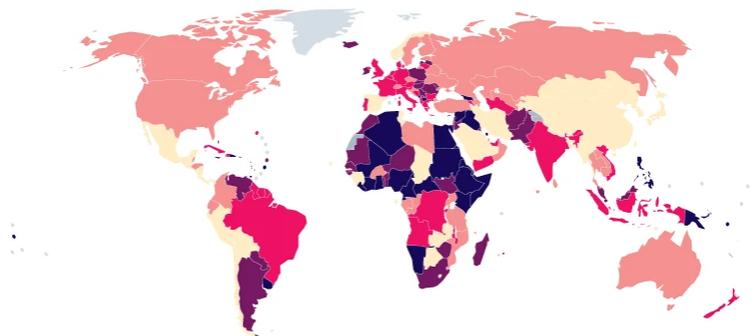
Los hallazgos resaltan la necesidad de una mayor inversión en la prevención, la detección temprana y el tratamiento del cáncer de mama, especialmente en los países de ingresos bajos y medios, afirma Kaaks. “Este problema definitivamente no se resolverá por sí solo.”

GLOBAL BURDEN

In 2022, there were an estimated 670,000 deaths from breast cancer worldwide. Death rates were highest in low-income countries owing to later diagnoses and a lack of access to treatment.

Age-standardized mortality (per 100,000 people)

2.3–11.1 11.1–13.7 13.7–16.1 16.1–19.3 19.3–38.9 Not applicable No data



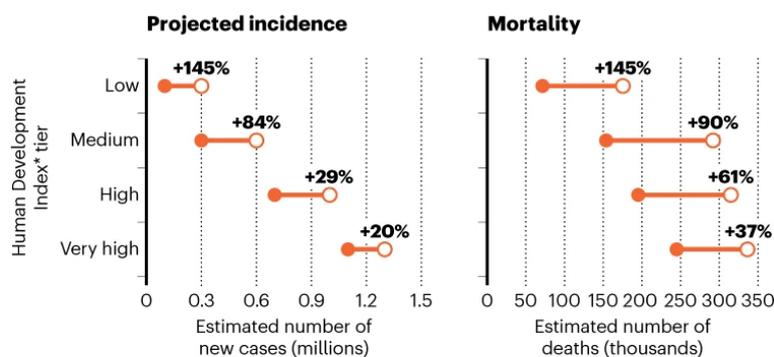
*Nature publications remain neutral with regard to contested jurisdictional claims in published maps.

©nature

RISING RATES

Breast cancer cases and deaths are predicted to rise everywhere over the next 25 years, but the increase will be greatest in low- and middle-income countries.

● 2022 ○ 2050 projected



*A measure of countries' development that combines data on income, health, education and standard of living.

©nature

Giorgia Guglielmi. *Nature* 639, 16 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00265-2>

Kim, J. et al. *Nature Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03502-3> (2025).

Comprensión del microambiente inmunitario tumoral (TIME) para una terapia eficaz

Los éxitos clínicos en inmunoterapia han sido sorprendentes y, al mismo tiempo, insatisfactorios. Innumerables pacientes con diversos tipos de tumores han experimentado una respuesta clínica pronunciada con la intervención inmunoterapéutica. Sin embargo, muchos más pacientes han experimentado un beneficio clínico mínimo o nulo con el mismo tratamiento. A medida que la tecnología ha avanzado, también lo ha hecho la comprensión de la complejidad y diversidad del contexto inmunitario del microambiente tumoral y su influencia en la respuesta al tratamiento. Se han identificado diferentes subclases de entorno inmunitario que influyen en la iniciación, la respuesta y el tratamiento tumoral. Al analizar las clases y subclases únicas de microambiente inmunitario tumoral (TIME) existentes en el tumor de un paciente, mejorará la capacidad de predecir y guiar la respuesta inmunoterapéutica, y se revelarán nuevas dianas terapéuticas.

Binnewies, M., Roberts, E.W., Kersten, K. et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. Nat Med 24, 541–550 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0014-x>

Factores reproductivos y riesgo de cáncer de ovario epitelial

Existen datos escasos sobre los factores de riesgo del cáncer epitelial de ovario (EOC) en las poblaciones asiáticas. **Melissa A. Merritt, Sarah Krull Abe, Md Rashedul Islam, Md Shafiur Rahman, Eiko Saito, Ryoko Katagiri, Aesun Shin y colegas** estudiaron los factores de riesgo relacionados con la reproducción para el EOC en una gran población de mujeres asiáticas.

Este estudio utilizó datos individuales agrupados de cuestionarios iniciales en 11 cohortes prospectivas (años iniciales, 1958-2015) en el Consorcio de Cohortes de Asia. Se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para estimar los cocientes de riesgo (HR) y los intervalos de confianza del 95% (IC) ajustados por edad, paridad y cohorte.

Después de una media = 17.0 años (DE = 6.3) de seguimiento, se identificaron 674 casos incidentes de EOC invasivo entre 325 626 mujeres. En modelos ajustados multivariados se observó una asociación inversa con la paridad (5+ hijos vs. 0, HR = 0.44, IC del 95% = 0.28–0.68, P_{trend} < 0.001) y una asociación positiva con el aumento de la edad menopáusica (55+ años vs. <45, HR = 1.77, IC del 95% = 1.05–3.01, P_{trend} = 0.02) para el riesgo de todos los EOC.

Merritt, M.A., Abe, S.K., Islam, M.R. et al. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Asia Cohort Consortium. Br J Cancer 132, 361–370 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02924-z>

Funciones emergentes de los exosomas en el cáncer de ovario

El cáncer de ovario es una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres, y el desarrollo de quimiorresistencia sigue siendo un desafío importante durante y después de su tratamiento. Los exosomas, pequeñas vesículas extracelulares involucradas en la comunicación intercelular, han surgido como posibles biomarcadores y objetivos terapéuticos en el cáncer de ovario. **Thunwipa Tuscharoenporn, Nattayaporn Apajjai, Kittipat Charoenkwan, Nipon Chattipakorn y Siriporn C. Chattipakorn** resumen la literatura actual sobre las diferencias en la expresión de proteínas/genos exosomales entre el cáncer de ovario quimiosensible y quimiorresistente, y los efectos de las modificaciones exosomales en la respuesta quimioterapéutica. Estudios clínicos han identificado alteraciones en varios componentes exosomales de tejidos de cáncer de ovario y muestras de suero que surgen como consecuencia de la quimiosensibilidad, lo que indica su posible utilidad como posibles biomarcadores para predecir el desarrollo de la quimiorresistencia. Investigaciones intervencionistas de estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que la modulación de componentes exosomales específicos puede influir en los fenotipos de las células de cáncer de ovario y las

respuestas individuales a la quimioterapia. La administración exosomal de agentes quimioterapéuticos, como el cisplatino, se ha presentado como una posible estrategia de administración dirigida de fármacos para superar la quimiorresistencia en modelos preclínicos.

El cáncer de ovario sigue siendo un importante desafío para la salud mundial, con altas tasas de mortalidad debido a la detección tardía y la quimiorresistencia. A pesar de los avances en los enfoques de tratamiento, la prevalencia de esta enfermedad continúa aumentando, lo que indica la necesidad de la identificación precisa de marcadores de diagnóstico temprano y nuevas estrategias terapéuticas dirigidas. Aunque la quimioterapia es la piedra angular del tratamiento, la resistencia a los medicamentos crea un desafío importante, que conduce a la recurrencia y un mal pronóstico de la enfermedad. Esta necesidad ha dado lugar a estudios recientes centrados en el papel potencial de los exosomas como biomarcadores predictivos y objetivos terapéuticos en el cáncer. Los exosomas son secretados por varios tipos de células, incluidas las células cancerosas. Desempeñan un papel crucial en la comunicación intercelular, facilitando la progresión tumoral, la metástasis y la resistencia a los medicamentos. Los exosomas son pequeñas vesículas extracelulares (30-150 nm de diámetro) que se forman cuando los cuerpos multivesiculares se fusionan con la membrana plasmática y liberan sus vesículas intraluminales en el espacio extracelular. Este proceso de biogénesis, regulado por el complejo de clasificación endosómica necesario para la maquinaria de transporte y otros mecanismos moleculares, da como resultado vesículas que contienen cargas específicas que reflejan su célula de origen. La composición molecular única de los exosomas, específicamente proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, refleja el estado fisiológico de las células madre, lo que los convierte en candidatos atractivos para biomarcadores de diagnóstico y pronóstico y aplicaciones terapéuticas para cánceres.

Los exosomas asociados con el cáncer de ovario se han implicado en varios procesos clave que contribuyen a la quimiorresistencia, incluido el eflujo de fármacos, la modulación de las vías apoptóticas y el establecimiento de un microambiente que apoya el tumor. Además, los exosomas derivados de células de cáncer de ovario quimiorresistentes exhibieron firmas moleculares distintivas, que potencialmente sirven como marcadores predictivos de la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad. Los exosomas tienen el potencial de ser vehículos de administración terapéutica, capaces de encapsular y administrar agentes terapéuticos, como fármacos de moléculas pequeñas, ácidos nucleicos y proteínas, para atacar las células cancerosas.

Tuscharoenporn, T., Apaijai, N., Charoenkwan, K. et al. Emerging roles of exosomes in diagnosis, prognosis, and therapeutic potential in ovarian cancer: a comprehensive review. Cancer Gene Ther 32, 149–164 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41417-025-00871-2>

19 años sin cáncer por tratamiento inmunológico con células CAR-T

La niña tenía cuatro años cuando llegó al *Texas Children's Hospital* en Houston para recibir una terapia altamente experimental para el cáncer de células nerviosas. Los tratamientos estándar no habían podido detener el cáncer. Se había extendido a sus huesos y el pronóstico era malo.

Diecinueve años después, está libre de cáncer y es madre de dos hijos. La notable historia de éxito, publicada el 17 de febrero en *Nature Medicine*, es la remisión de cáncer más larga informada después del tratamiento con células inmunes modificadas llamadas células CAR T.

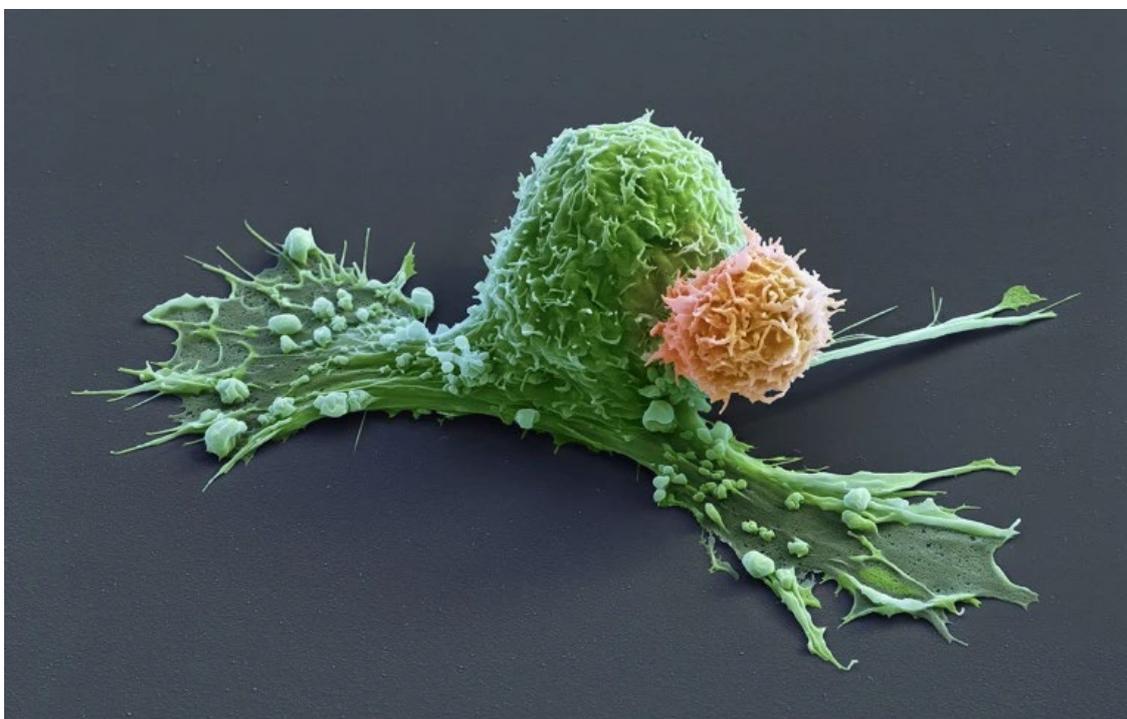
En los años transcurridos desde el tratamiento de la niña en 2006, las células CAR T han producido resultados asombrosos en algunos cánceres de la sangre como la leucemia. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos ha aprobado siete terapias con células CAR-T desde 2017, y algunos de los primeros receptores de la terapia con células CAR-T han estado libres de cáncer durante más de una década. Pero los investigadores han tenido dificultades para repetir ese éxito contra tumores sólidos como los causados por el neuroblastoma, un cáncer de células nerviosas que generalmente se diagnostica en niños pequeños. Eso hace que los últimos resultados sean particularmente buenas noticias, dice Sneha Ramakrishna, oncóloga pediátrica e investigadora del cáncer en la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford en California.

Las células CAR-T son células inmunes que han sido diseñadas para producir una proteína llamada receptor de antígeno quimérico (CAR). Esta proteína está diseñada para adherirse a un objetivo que se encuentra en una célula cancerosa, lo que hace que la célula inmune lo ataque y lo destruya.

Cuando comenzó el estudio del neuroblastoma en Texas en 2004, la terapia con células CAR-T era todavía una idea un tanto descabellada, dice Helen Heslop, investigadora de inmunoterapia en el Baylor College of Medicine en Houston y miembro del equipo que dirigió el ensayo. Las terapias con células CAR-T que Heslop y sus colegas probaron entonces se consideran ahora ediciones de primera generación de las moléculas. Las versiones posteriores, incluidas las que ahora son medicamentos aprobados, contienen modificaciones adicionales para reforzar su potencia. Los resultados de ese ensayo fueron prometedores, pero mixtos. Once de los niños del estudio tenían tumores en el momento en que fueron tratados con células CAR-T. Las células inmunes modificadas destruyeron todos los signos de cáncer en solo tres de ellos. El cáncer regresó en uno de estos tres, y otro dejó de regresar para sus controles anuales. El tercero ha estado libre de enfermedad durante 19 años. A otros ocho niños que participaron en el ensayo se les había diagnosticado cáncer, pero no tenían tumores en el momento del tratamiento. Cinco habían respondido a terapias estándar anteriormente, pero el cáncer reapareció con fuerza. Se consideró que los otros tres tenían un alto riesgo de recurrencia. De estos ocho, cinco todavía estaban libres de enfermedad en su último control en Baylor, entre 10 y 15 años después de la terapia.

No está claro si las células CAR-T curaron a estos niños, o si su enfermedad ya había sido superada antes del ensayo, dice Ramakrishna. Pero los datos sugieren que podría valer la pena probar terapias con células CAR-T en niños con niveles bajos de enfermedad, algo que rara vez se hace.

Desde ese primer ensayo en Baylor, los investigadores han desarrollado nuevas formulaciones de células CAR-T contra el neuroblastoma, y han ajustado sus protocolos en busca de resultados más consistentes. "Hay motivos para el optimismo", dice Duane Mitchell, un investigador del cáncer especializado en inmunoterapia en la Universidad de Florida en Gainesville. "Pero al mismo tiempo, todavía queda mucho camino por recorrer".



Una célula CAR-T (naranja) ataca a una célula cancerosa (verde), que está comenzando a contraerse. Crédito: Eye Of Science/Science Photo Library

Heidi Ledford. *Nature*, 18 Feb 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00507-3>

Li, C.-H. et al. *Medicina natural*. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03513-0> (2025).

Las mutaciones que se acumulan a lo largo de la vida preparan el terreno para el cáncer de estómago

Mapeos exhaustivos de mutaciones en tejido gástrico sano y enfermo ofrecen pistas sobre cómo surge el cáncer y podrían orientar las estrategias de detección temprana. Durante décadas, los científicos han comprendido la importancia de las mutaciones en el desarrollo del cáncer, también conocido como carcinogénesis. Lo que ha estado menos claro es el papel que desempeñan las mutaciones en tejidos normales en la preparación del terreno para la evolución del cáncer. A medida que envejecemos, acumulamos mutaciones: pueden aparecer como resultado de agresiones (por ejemplo, subproductos del metabolismo normal que pueden dañar el ADN) o por errores en la replicación del ADN como parte del ciclo celular normal. Estas mutaciones pueden provocar cambios en las células normales. Y al comprender cómo y por qué surgen las mutaciones, se puede obtener información valiosa sobre procesos como la carcinogénesis y el envejecimiento. En un artículo publicado en *Nature*, **Coorens et al** presentan un análisis de tejidos estomacales humanos que traza el panorama mutacional en las etapas normal, precancerosa y cancerosa. En la capa superficial interna (epitelio) del estómago, las glándulas gástricas producen moco para proteger el revestimiento estomacal, ácido clorhídrico para la digestión y enzimas digestivas como el pepsinógeno. Sin embargo, este entorno es hostil, con un pH bajo, abrasión frecuente y exposición constante a patógenos. Para mantener un epitelio gástrico sano, las células madre de las glándulas dan lugar a nuevas células, que migran hacia arriba para reponer el revestimiento superficial. Esta alta tasa de renovación celular aumenta el riesgo de sufrir mutaciones.

La metaplasia, precursora del cáncer gástrico, añade otra capa de complejidad. En la metaplasia, las células madre gástricas comienzan a producir células con identidad intestinal, lo que da lugar a parches de tejido similar al intestinal en el estómago. Esta transformación ofrece una oportunidad única para estudiar la transición de normal a maligno y comprender los pasos iniciales que subyacen al desarrollo del cáncer.

Coorens et al analizaron secuencias del genoma completo de 238 glándulas gástricas obtenidas de 30 individuos: 18 con cáncer gástrico y 12 sin él. Su análisis ofrece una visión sin precedentes del panorama mutacional del estómago. Las mutaciones se acumulan en nuestros tejidos a medida que envejecemos, pero ¿cómo configuran estas mutaciones un entorno precanceroso? Coorens et al arrojan luz sobre cómo los procesos mutacionales pueden predisponer al estómago a la enfermedad. Los autores primero demuestran que las glándulas gástricas normales son monoclonales: cada glándula se origina a partir de una sola célula madre. Estas glándulas acumulan un promedio de 28 mutaciones al año durante el envejecimiento tisular normal. Sin embargo, en las glándulas metaplásicas, la carga de mutaciones fue más del doble de lo esperado según la edad. Las glándulas metaplásicas individuales de una misma persona compartían pocos cambios genéticos, lo que plantea la posibilidad de que la transformación precancerosa esté impulsada por cambios epigenéticos que regulan la actividad génica sin modificar la secuencia de ADN.

Ciertos procesos mutacionales dejan una huella característica en el genoma en forma de firmas mutacionales. Estos patrones pueden utilizarse para comprender el papel que los procesos mutacionales podrían desempeñar en el desarrollo del cáncer. En las glándulas gástricas normales, las firmas mutacionales se correlacionaron de forma tranquilizadora con los procesos normales de envejecimiento celular. Curiosamente, en glándulas gástricas normales de individuos con cáncer gástrico, los autores observaron características comunes en adenocarcinomas esofágicos y gástricos, así como en el esófago de Barrett, una enfermedad metaplásica en la que las células esofágicas adquieren una identidad similar a la intestinal. Este hallazgo sugiere que las células del tracto gastrointestinal superior podrían progresar a cáncer a través de mecanismos genéticos ampliamente comparables, lo que sugiere que las estrategias de detección temprana para estos cánceres mortales podrían basarse en principios similares.

Un hallazgo inesperado fue la presencia de anomalías cromosómicas en un subconjunto de glándulas gástricas normales. Normalmente, las células tienen dos copias de cada cromosoma, pero las glándulas de algunos individuos presentaban trisomías (tres copias de un cromosoma), en particular

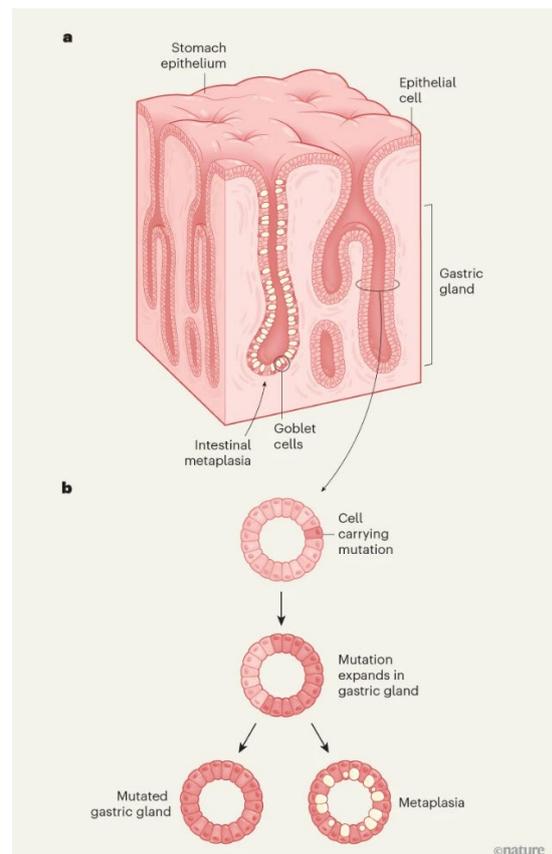
de los cromosomas 13 y 20. Al analizar las proporciones relativas de mutaciones duplicadas y no duplicadas, los autores pudieron estimar cuándo surgieron estas trisomías. Por ejemplo, en una persona con cáncer gástrico, la trisomía del cromosoma 20 se manifestó alrededor de los 12 años, mientras que la trisomía del cromosoma 13 se manifestó alrededor de los 22. La persistencia de estas alteraciones genómicas a gran escala desde una edad tan temprana resulta intrigante, especialmente en el contexto de la infección por *Helicobacter pylori*, que suele presentarse en la primera infancia y persiste durante toda la vida si no se trata. La infección por esta bacteria es un factor desencadenante de enfermedad gástrica, metaplasia y cáncer gástrico.

Los hallazgos de Coorens y sus colegas sugieren que la metaplasia es un evento clave de reprogramación celular que acelera la acumulación de mutaciones y prepara el terreno para la malignidad mucho antes de la aparición de un tumor. Una importante línea de investigación futura sería rastrear los eventos que impulsan el cambio de identidad celular hacia la metaplasia intestinal. La comprensión molecular de los oncólogos sobre este evento crucial durante la progresión del cáncer en el tracto gastrointestinal superior está lejos de ser completa. ¿Qué impulsa el aumento de la carga mutacional y la expansión de estas áreas metaplásicas? Comprender esta transición podría ayudar a identificar biomarcadores para la detección temprana y prevenir la progresión del cáncer.

El estudio proporciona un mapa detallado de las alteraciones genéticas, pero las mutaciones por sí solas no siempre se traducen en cambios en la función biológica. Un siguiente paso crucial sería integrar datos transcriptómicos que capturen una instantánea de las transcripciones de ARN presentes en las células. Esto permitiría examinar cómo las mutaciones afectan la expresión génica en los tejidos gástricos: ¿conducen estas mutaciones a cambios significativos en el comportamiento celular?

Si bien este estudio proporciona información valiosa sobre el panorama mutacional de las glándulas gástricas normales, metaplásicas y cancerosas, presenta limitaciones. Un mayor tamaño de muestra, especialmente uno proveniente de poblaciones con alta incidencia de cáncer gástrico, ayudaría a contextualizar estos hallazgos. Además, la infección por *H. pylori*, un carcinógeno reconocido por la Organización Mundial de la Salud, es difícil de determinar retrospectivamente en tejido gástrico de donantes, ya que los individuos podrían haber recibido tratamiento con antibióticos. *H. pylori* suele adquirirse en la primera infancia, por lo que comprender su contribución directa a los patrones mutacionales observados será un enfoque clave para futuras investigaciones.

Coorens et al presentan un análisis exhaustivo que redefine la comprensión de cómo se acumulan las mutaciones en los tejidos gastrointestinales normales y cómo estos cambios podrían propiciar el desarrollo del cáncer. Sus hallazgos subrayan la importancia de considerar el panorama genético y epigenético de los tejidos normales, no solo de los malignos, al estudiar la carcinogénesis.



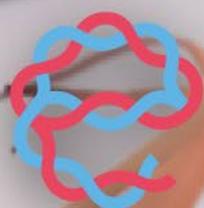
Callum Oddy y Marnix Jansen. *Nature*, 19 March 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00803-y>.

Coorens, T. H. H. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08708-6> (2025).

Programas, orígenes y funciones inmunomoduladoras de las células mieloides en el glioma

Los gliomas son neoplasias malignas incurables que se caracterizan por tener un microambiente inmunosupresor con abundantes células mieloides, cuyos fenotipos inmunomoduladores siguen estando mal definidos. **Tyler E. Miller, Chadi A. El Farran, Charles P. Couturier, Zeyu Chen, Joshua P. D'Antonio, Julia Verga, Martin A. Villanueva, L. Nicolas Gonzalez Castro, Yuzhou Evelyn Tong, Tariq Al Saadi y colegas** investigaron sistemáticamente estos fenotipos mediante la integración de la secuenciación de ARN unicelular, la accesibilidad de la cromatina, la transcriptómica espacial y los sistemas de explantes de organoides de glioma. Descubrieron cuatro programas de expresión inmunomoduladores: programas inmunosupresores inflamatorios microgliales y de depuración, ambos exclusivos de los tumores cerebrales primarios, y programas inmunosupresores inflamatorios sistémicos y del complemento, también expresados por tumores no cerebrales. Estos programas no dependen del tipo de célula mioide, el origen del desarrollo ni el estado mutacional del tumor, sino que se ven impulsados por señales microambientales, como la hipoxia tumoral, la interleucina-1 β , el TGF β y el tratamiento estándar con dexametasona. Su expresión relativa puede predecir la respuesta a la inmunoterapia y la supervivencia global. Al asociar los respectivos programas con elementos genómicos mediadores, factores de transcripción y vías de señalización, los autores descubrieron estrategias para manipular los fenotipos de las células mieloides. Este estudio proporciona un marco para comprender la inmunomodulación de las células mieloides en el glioma y una base para el desarrollo de inmunoterapias más efectivas.

Miller, T.E., El Farran, C.A., Couturier, C.P. et al. Programs, origins and immunomodulatory functions of myeloid cells in glioma. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08633-8>



euroespes
health

Enfermedades Cardiovasculares

Un hombre sobrevive 100 días con un corazón de titanio

Un australiano de unos cuarenta años se ha convertido en la primera persona del mundo en salir del hospital con un corazón artificial de titanio. El dispositivo se utiliza como medida provisional para personas con insuficiencia cardíaca que esperan un donante de corazón, y otros receptores anteriores de este tipo de corazón artificial habían permanecido en hospitales estadounidenses mientras estaba implantado.

El hombre vivió con el dispositivo durante más de tres meses hasta que se sometió a una cirugía para recibir un corazón humano donado. Se está recuperando satisfactoriamente, según un comunicado del Hospital St. Vincent de Sídney (Australia), donde se realizaron las operaciones.

El australiano es la sexta persona a nivel mundial en recibir el dispositivo, conocido como BiVACOR, pero la primera en vivir con él durante más de un mes. "Este es sin duda un avance importante en este campo", afirma Julian Smith, cirujano cardíaco del Instituto Cardíaco Victoriano de la Universidad de Monash en Melbourne, Australia. "Es increíblemente innovador", afirma Sarah Aitken, cirujana vascular de la Universidad de Sídney, pero añade que aún quedan muchas preguntas sin respuesta sobre el nivel de funcionalidad que pueden alcanzar las personas que lo utilizan y el coste final del dispositivo. "Este tipo de investigación es realmente difícil de realizar porque es muy costosa" y la cirugía implica un riesgo muy alto, añade Aitken.

Este último éxito ayudará a los investigadores a comprender cómo las personas se adaptan a este dispositivo en la vida real, afirma Joseph Rogers, cardiólogo especialista en insuficiencia cardíaca y presidente del Instituto Cardíaco de Texas en Houston. "No recibían una monitorización constante por parte de los equipos médicos", añade Rogers, quien dirigió el primer ensayo clínico del dispositivo en Estados Unidos el año pasado.

En todos los casos, el BiVACOR se utilizó como medida temporal hasta que se dispusiera de un donante de corazón. Algunos cardiólogos afirman que podría convertirse en una opción permanente para personas que no son elegibles para trasplantes debido a su edad u otras afecciones de salud, aunque la idea aún debe probarse en ensayos clínicos. En Estados Unidos, cerca de 7 millones de adultos viven con insuficiencia cardíaca, pero solo se realizaron unos 4500 trasplantes de corazón en 2023, en parte debido a la escasez de donantes.

BiVACOR fue inventado por el ingeniero biomédico Daniel Timms, quien fundó una empresa que lleva el nombre del dispositivo, con oficinas en Huntington Beach, California, y Southport, Australia. El dispositivo es un reemplazo cardíaco total y funciona como una bomba continua en la que un rotor suspendido magnéticamente impulsa la sangre en pulsos regulares por todo el cuerpo. Un cable tunelizado bajo la piel conecta el dispositivo a un controlador externo portátil que funciona con baterías durante el día y se puede conectar a la red eléctrica por la noche. Muchos dispositivos cardíacos mecánicos dan soporte al lado izquierdo del corazón y suelen funcionar acumulando sangre en una bolsa que se flexiona unos 35 millones de veces al año para bombearla. Pero estos dispositivos constan de muchas piezas y suelen fallar. BiVACOR, que solo tiene una pieza móvil, en teoría experimentará menos problemas de desgaste mecánico, afirma Rogers.

El australiano que recibió BiVACOR sufrió una insuficiencia cardíaca grave y recibió el dispositivo de titanio en una operación de seis horas en noviembre. En febrero, recibió el alta hospitalaria, permaneció en una residencia cercana y llevó una vida relativamente normal. En marzo, recibió un corazón de un donante. En el ensayo clínico en EE. UU. dirigido por Rogers, cinco hombres de entre cuarenta y sesenta años recibieron una versión anterior del dispositivo BiVACOR el año pasado. El dispositivo los mantuvo hospitalizados hasta un mes, pero no estaba diseñado para brindarles asistencia en casa. Los cinco individuos fueron dados de alta posteriormente con corazones de donantes. Desde entonces, el equipo de BiVACOR ha mejorado el dispositivo para reducir el riesgo de fallo, afirma William Cohn, cirujano cardíaco del Instituto del Corazón de Texas y director médico de BiVACOR.

La FDA aprobó la ampliación del ensayo a otras 15 personas. Aitken afirma que aún quedan muchos pasos por recorrer "antes de que este sea el tipo de tratamiento al que pueda acceder el público general". En febrero, la FDA también aprobó el primer ensayo de trasplantes de órganos de cerdo, otra tecnología prometedora para ayudar a abordar la escasez mundial de órganos de donantes.



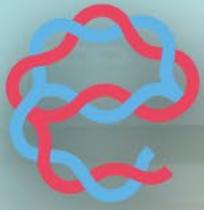
BiVACOR: Corazón de titanio. Crédito: Jason Fochtman/Houston Chronicle via Getty.

Smriti Mallapaty. *Nature* 639, 848-849 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00782-0>

Aloinjertos de músculo cardíaco diseñados para la reparación cardíaca en primates y humanos

Se pueden implantar cardiomiocitos para remuscularizar el corazón defectuoso. Los desafíos incluyen suficiente retención de cardiomiocitos para un impacto terapéutico sostenible sin efectos secundarios intolerables, como arritmia y crecimiento tumoral. **Ahmad-Fawad Jebran, Tim Seidler, Malte Tiburcy, Maria Daskalaki, Ingo Kutschka, Buntaro Fujita, Stephan Ensminger, Felix Bremmer, Amir Moussavi, Huaxiao Yang, Xulei Qin** y colegas investigaron la hipótesis de que los aloinjertos de músculo cardíaco (EHM) de ingeniería epicárdica a partir de cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas y células estromales remuscularizan estructural y funcionalmente el corazón con insuficiencia crónica sin limitar los efectos secundarios en macacos rhesus. Después de la confirmación de la equivalencia *in vitro* e *in vivo* (modelo de rata desnuda) del modelo de EHM de *macaco rhesus* recientemente desarrollado con una formulación de EHM humana compatible con las Buenas Prácticas de Manufactura previamente establecida, se demostró la retención a largo plazo (hasta 6 meses) y la mejora dependiente de la dosis de la pared cardíaca objetivo mediante injertos de EHM construidos a partir de 40 a 200 millones de cardiomiocitos/células estromales en macacos con y sin insuficiencia cardíaca inducida por infarto de miocardio. En el modelo de insuficiencia cardíaca, se obtuvo evidencia de una contractilidad y fracción de eyección de la pared cardíaca diana mejoradas por el aloinjerto de EHM, que son medidas del soporte cardíaco local y global. Los análisis histopatológicos y de resonancia magnética de perfusión con gadolinio confirmaron la retención celular y la vascularización funcional. No se observaron arritmias ni crecimiento tumoral. Los datos obtenidos de viabilidad, seguridad y eficacia constituyeron la base fundamental para la aprobación de un primer ensayo clínico en humanos sobre reparación cardíaca mediante ingeniería tisular. Estos datos clínicos confirmaron la remuscularización mediante implante de EHM en un paciente con insuficiencia cardíaca avanzada.

Jebran, AF., Seidler, T., Tiburcy, M. et al. Engineered heart muscle allografts for heart repair in primates and humans. *Nature* 639, 503–511 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08463-0>



euroesper
health

Enfermedades Metabólicas

Los competidores de Ozempic ya montan su guerra

Los medicamentos para bajar de peso que se están probando en 2025 ¿superarán a Ozempic? A medida que crece el apetito por los medicamentos para bajar de peso de gran éxito en todo el mundo, los científicos están desarrollando la próxima generación de medicamentos que, esperan, mejorarán el rendimiento de estos medicamentos y ofrecerán beneficios más allá de la pérdida de peso. "Va a ser otro año en el que, cada semana, habrá algo realmente genial", dice Daniel Drucker, endocrinólogo de la Universidad de Toronto en Canadá.

Los fabricantes de medicamentos están aprovechando el éxito de medicamentos como **Ozempic** y **Wegovy**, que contienen el ingrediente activo semaglutida, un agonista del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1). Estos medicamentos imitan la hormona GLP-1, ayudando a regular los niveles de azúcar en sangre y el apetito. Pero la mayoría de estos medicamentos son costosos, requieren inyecciones semanales y deben tomarse a largo plazo para evitar recuperar el peso. Estos son algunos de los problemas que las empresas esperan que los medicamentos alternativos resuelvan.

Giorgia Guglielmi analiza los medicamentos para bajar de peso que se están probando en 2025 y lo que tienen para ofrecer:

Tirzepatida: reduce el peso del corazón y la grasa circundante. La tirzepatida, que se vende como Mounjaro y Zepbound y se administra por inyección, imita el GLP-1 y otra hormona llamada polipéptido inhibidor gástrico (GIP), que participa en el metabolismo de las grasas. En los resultados del ensayo publicados en noviembre, ayudó a los participantes a perder hasta el 20% de su peso corporal en 72 semanas y redujo el riesgo de diabetes, en comparación con un placebo. Las personas que toman semaglutida durante 68 semanas pierden hasta el 15% de su peso corporal. Los participantes que tomaron tirzepatida también experimentaron una reducción beneficiosa del peso del corazón y de la grasa que lo rodea, una mejor movilidad y una menor presión arterial e inflamación en comparación con las personas que tomaron un placebo. Un ensayo que se espera que concluya en 2025 está examinando los efectos de la tirzepatida en las enfermedades cardíacas en personas con obesidad y diabetes.

Retatrutida: los participantes del ensayo informan de una importante pérdida de peso. La retatrutida, que aún no ha recibido la aprobación regulatoria para la pérdida de peso, activa los receptores de GLP-1, GIP y glucagón, una hormona que regula los niveles de azúcar en sangre. Desarrollada por Eli Lilly en Indianápolis, Indiana, ha mostrado resultados aún más prometedores que la tirzepatida y la semaglutida, ya que los participantes del ensayo perdieron una media del 24% de su peso corporal en 11 meses. El fármaco también ayudó a reducir los niveles de azúcar en sangre en personas con diabetes, y ahora se está probando en ensayos de fase III que se espera que concluyan en 2026. Los investigadores están entusiasmados con las terapias combinadas como la retatrutida, dice Beverly Tchang, endocrinóloga de Weill Cornell Medicine en la ciudad de Nueva York, quien señala que la complejidad de la obesidad hace que la focalización en múltiples vías sea el enfoque más prometedor.

Orforglipron: un fármaco oral prometedor. Orforglipron, un candidato a fármaco oral de molécula pequeña también desarrollado por Eli Lilly, mostró resultados similares a las inyecciones de GLP-1 en roedores, y condujo a una pérdida de peso de aproximadamente el 10% en 26 semanas en personas con obesidad, mejorando la presión arterial y los niveles de moléculas grasas circulantes. Al igual que Ozempic, orforglipron es un agonista del receptor GLP-1, pero mientras que Ozempic requiere inyección, orforglipron viene en forma de píldora diaria. Lilly espera completar los ensayos de fase III en 2025, y el orforglipron podría recibir la aprobación regulatoria estadounidense en 2026, según el director ejecutivo de Lilly, Dave Ricks. "El factor imponderable son las pequeñas moléculas orales", dice Randy Seeley, especialista en obesidad de la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan en Ann Arbor. Muchas empresas están trabajando en este enfoque, porque las píldoras pueden ser más atractivas y rentables que las inyecciones, pero el progreso ha sido más lento de lo esperado debido a los desafíos de dosificación, dice. "Si una de ellas finalmente triunfa, tiene la capacidad de alterar el panorama de manera bastante considerable".

MariTide: mantenimiento de la pérdida de peso. La empresa biofarmacéutica Amgen en Thousand Oaks, California, está planeando un ensayo de fase III de su candidato a fármaco MariTide, que activa los receptores GLP-1 al tiempo que reduce la actividad de GIP. El medicamento se puede tomar mensualmente mediante inyección y resultó en una pérdida de peso promedio de hasta un 20% en 52 semanas, según los datos publicados por la empresa. A diferencia de otros tratamientos, MariTide ha demostrado la capacidad de mantener la pérdida de peso durante varios meses después de la última

dosis. Cuando las personas dejan de tomar semaglutida o tirzepatida, tienden a recuperar el peso rápidamente, pero eso no parece suceder con MariTide, lo que podría animar a más personas a someterse al tratamiento, dice Seeley, que asesora y recibe financiación de Amgen y otras empresas que desarrollan medicamentos contra la obesidad.

CagriSema: un fármaco combinado supera a la semaglutida. En la primera mitad de 2025, Novo Nordisk, el desarrollador de Ozempic en Bagsværd, Dinamarca, espera los resultados de un segundo ensayo de fase III de su fármaco experimental CagriSema, una combinación de semaglutida y un medicamento llamado cagrilintida. Las personas que tomaron CagriSema perdieron alrededor del 23% de su peso corporal en un estudio de 68 semanas, superando a ambos fármacos cuando se tomaron solos. Sin embargo, algunos esperaban un resultado de al menos un 25% de pérdida de peso, lo que establecería un nuevo estándar en este campo, dice Seeley. Advierte que priorizar la pérdida rápida de peso podría dañar a los pacientes con el tiempo y dar lugar a ensayos en los que se aumenten las dosis demasiado rápido. "Es sorprendente dónde está el listón ahora: tanto Amgen como Novo Nordisk perdieron grandes sumas de dinero en lo que habrían sido, hace tres años, datos de ensayos absolutamente estupendos".

Los desvalidos: conservación de la masa muscular, regulación del hambre y tratamientos metabólicos. Varias empresas están desarrollando versiones sintéticas de la **amilina**, una hormona que regula el azúcar en sangre y el apetito al ralentizar la digestión y hacer que las personas se sientan saciadas durante más tiempo. A diferencia de la semaglutida, que puede provocar la pérdida de masa muscular junto con la grasa, estos tratamientos ayudan a conservar la masa muscular a la vez que reducen la grasa, lo que conduce a una pérdida de peso más saludable, según sugieren los primeros datos. Sin embargo, no está claro si serán tan eficaces como los fármacos GLP-1, afirma Drucker. La amilina de novo Nordisk, una inyección semanal que combina GLP-1 y amilina, provocó una pérdida de peso de hasta el 22% en 36 semanas, según datos publicados el mes pasado.

También el mes pasado, la empresa farmacéutica Veru de Miami, Florida, anunció que su fármaco oral, **enobosarm**, ayudó a conservar la masa muscular en personas mayores con obesidad cuando se combinó con Wegovy. Drucker afirma que los nuevos ensayos que se realizarán en 2025 podrían explorar formas de ayudar a las personas frágiles o mayores a perder peso, manteniendo sus músculos fuertes y reduciendo el riesgo de osteoporosis.

Las terapias emergentes que bloquean la actividad de ciertos receptores cannabinoides, que ayudan a regular el hambre, mostraron potencial en los primeros ensayos, y se esperan más estudios este año. Tchang espera que las futuras innovaciones aborden la obesidad como una enfermedad metabólica compleja en lugar de centrarse únicamente en la pérdida de peso. El caballo negro, añade, podría ser un tratamiento que reduzca la inflamación, un factor clave en la obesidad, aunque es poco probable que los resultados de los ensayos en humanos estén disponibles pronto.



Un ensayo en curso de Zepbound (tirzepatida) está probando los efectos sobre las enfermedades cardíacas en personas con obesidad y diabetes. Crédito: Shelby Knowles/Bloomberg vía Getty

Giorgia Guglielmi. *Nature* 638, 591-592 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00376-w>

Ayuno Intermitente

El ayuno para bajar de peso está de moda: ¿cuáles son sus beneficios para la salud?

El ayuno intermitente ha ganado adeptos, en parte gracias a las atractivas sugerencias de que puede mejorar la cognición, prevenir el cáncer e incluso retrasar el envejecimiento.

Como sabe cualquiera que busque bajar de peso, las dietas entran y salen de moda. La dieta de la Piña Sexy, lanzada por un psicólogo danés en 1970, nunca llegó a triunfar. Kellogg's ya no promociona la dieta Special K, que sustituye dos comidas al día por un tazón de cereales para el desayuno del mismo nombre. Hoy en día, no se oye hablar mucho de comer según el tipo de sangre, eliminar los alimentos ácidos o seguir la dieta de la patata. Sin embargo, el ayuno intermitente ha tenido una permanencia inusual durante más de una década, y se ha vuelto aún más popular en los últimos años. Una encuesta reveló que casi uno de cada ocho adultos en Estados Unidos lo había probado en 2023.

La perdurable popularidad del ayuno intermitente se ha visto impulsada por el apoyo de celebridades, la cobertura mediática y un creciente número de libros, incluyendo varios escritos por investigadores en el campo. Más de 100 ensayos clínicos en la última década sugieren que es una estrategia eficaz para bajar de peso. Y la pérdida de peso generalmente conlleva mejoras en la salud, incluyendo un menor riesgo de enfermedades cardíacas y diabetes. Lo que no está tan claro es si existen beneficios específicos al limitar la ingesta de alimentos a períodos específicos. ¿Protege contra enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, mejora la función cognitiva, suprime tumores e incluso prolonga la esperanza de vida? ¿O no hay beneficios aparte de los relacionados con la reducción de calorías? ¿Y cuáles son los riesgos potenciales?

El neurocientífico Mark Mattson, de la Facultad de Medicina Johns Hopkins en Baltimore, Maryland, y autor del libro de 2022 "La revolución del ayuno intermitente", lleva 30 años estudiando el ayuno. Argumenta que, debido a que los humanos antiguos pasaban largos periodos sin comer como cazadores-recolectores, hemos evolucionado para beneficiarnos de los descansos en la alimentación. "Estamos adaptados para funcionar muy bien, quizás de forma óptima, en ayunas", afirma.

El ayuno no es nada nuevo. Las abstenciones periódicas de alimentos se han practicado desde hace mucho tiempo en muchas religiones. En el siglo V a. C., el médico y filósofo griego Hipócrates lo prescribió para diversas afecciones médicas. El interés científico reciente en el ayuno tiene sus raíces en las preguntas planteadas por la investigación sobre la restricción calórica. Desde la década de 1930, estudios han demostrado que someter a roedores a dietas bajas en calorías puede aumentar su esperanza de vida. Las hipótesis propuestas para explicar este efecto incluyen que la restricción calórica ralentiza el crecimiento, disminuye la ingesta de grasas o reduce el daño celular causado por los radicales libres inestables. Pero una observación realizada en 1990 por el investigador Ronald Hart, quien por entonces estudiaba el envejecimiento, la nutrición y la salud en el Centro Nacional de Investigación Toxicológica de EE. UU. en Jefferson, Arkansas, planteó otra posibilidad intrigante. Los roedores con restricción calórica, alimentados una vez al día, consumieron toda su comida en pocas horas. Quizás estos roedores vivieron más tiempo porque pasaron repetidamente unas 20 horas sin comer.

Inmediatamente después de comer, las células utilizan la glucosa de los carbohidratos de los alimentos como combustible, ya sea inmediatamente o tras almacenarse en el hígado y los músculos como glucógeno. Una vez que estas fuentes se agotan —en los humanos, generalmente unas 12 horas después de la última comida—, el cuerpo entra en un estado de ayuno durante el cual la grasa almacenada en el tejido adiposo se convierte en cuerpos cetónicos para su uso como fuente de energía alternativa.

El «ayuno intermitente» generalmente se refiere a diversas dietas que incluyen períodos repetidos de ingesta cero o muy baja en calorías, lo suficientemente largos como para estimular la producción de cuerpos cetónicos. Las más comunes son la alimentación restringida en el tiempo (TRE), que implica consumir todos los alimentos en un período de 4 a 12 horas, generalmente sin contar calorías; el ayuno en días alternos (ADF), en el que las personas se abstienen de comer cada dos días o no comen más de 500 calorías en ese día; y la dieta 5:2, que estipula un límite de 500 calorías en 2 días a la semana.

Algunos investigadores afirman que el cambio resultante entre las fuentes de energía, denominado cambio metabólico, desencadena respuestas adaptativas clave al estrés, como una mayor reparación del ADN y la descomposición y el reciclaje de componentes celulares defectuosos. Se cree que estas respuestas proporcionan beneficios para la salud que van más allá de los que se obtienen simplemente reduciendo el consumo de calorías. Estudios observacionales han sugerido que algunos ayunantes religiosos que ayunan lo suficiente como para que se produzca el cambio metabólico experimentan dichos beneficios, aunque estos estudios presentan numerosas limitaciones.

Los ensayos de dietas controladas son notoriamente difíciles de realizar. La dieta y los comportamientos de las personas, junto con su herencia genética y su estado de salud basal, generan muchas variables. A menudo, las personas no perseveran en el estudio, y lograr que los participantes registren su ingesta calórica con precisión es un desafío conocido.

Aun así, la evidencia sugiere que el ayuno intermitente puede ayudar a las personas a perder peso. En 2022, por ejemplo, Courtney Peterson, investigadora de nutrición en la Universidad de Alabama en Birmingham, y sus colegas informaron los resultados de un ensayo en el que participaron 90 adultos con obesidad que también recibieron asesoramiento para ayudarlos a perder peso. Descubrió que quienes siguieron la TRE durante un promedio de 6 días a la semana a lo largo de 14 semanas perdieron un promedio de 6,3 kilogramos, en comparación con los 4 kilogramos perdidos por los participantes que comieron durante 12 horas o más. Peterson afirma que para muchas personas es más fácil seguir una regla sobre cuándo comer y cuándo no comer que contar calorías o comer de forma más saludable. "Nosotros y otros hemos descubierto que la TRE también reduce el hambre, por lo que tienden a comer menos y a perder peso de forma natural", afirma Peterson.

También en 2022, la nutricionista Krista Varady, de la Universidad de Illinois en Chicago, y sus colegas revisaron 22 ensayos aleatorizados que analizaron los efectos de la ADF, la dieta 5:2 y la TRE en el peso corporal. La ADF y la dieta 5:2 produjeron una pérdida de peso del 4 al 8% después de 8 a 12 semanas en personas con obesidad, mientras que la TRE ayudó a las personas a perder entre el 3 y el 4% de su peso corporal durante el mismo período. Varady tiene un gran interés en el ayuno. La portada de una versión de su libro de 2013, "La Dieta de Días Internos", presenta pizza, un donut y una hamburguesa para ilustrar que quienes siguen la dieta ADF no necesitan eliminar alimentos poco saludables. En el libro, Varady argumenta que restringir la ingesta a no más de 500 calorías cada dos días es una forma más efectiva de perder peso que el conteo de calorías convencional y la eliminación de alimentos grasos y azucarados.

Aunque la mayoría de los investigadores que estudian el ayuno intermitente coinciden en que puede ayudar a las personas a perder peso, no están de acuerdo sobre si existen beneficios más allá de los que se derivan de simplemente comer menos. Michelle Harvie, dietista investigadora de la Universidad de Manchester, Reino Unido, intentó abordar esta cuestión en colaboración con Mattson en un ensayo de 2010. Descubrieron que las mujeres con sobrepeso que siguieron una dieta 5:2 durante 6 meses tuvieron mayores reducciones en la insulina en ayunas y la resistencia a la insulina que las que siguieron una dieta baja en calorías. Ambos grupos mantuvieron la misma ingesta calórica semanal y perdieron un promedio de unos 6 kg. Sin embargo, la diferencia en los niveles de insulina fue pequeña, y los investigadores confiaron en que los participantes registraran su consumo mediante diarios de alimentos.

En un estudio de 2018, Peterson y su equipo monitorearon cuidadosamente las dietas de hombres prediabéticos con sobrepeso, adaptándolas al consumo energético. Los participantes consumieron todos sus alimentos dentro de las 6 horas previas a las 3 p. m. diariamente, o durante 12 horas, durante 5 semanas antes de cambiar al otro horario de alimentación. Si bien ambos regímenes resultaron en una pequeña pérdida de peso equivalente durante el período del estudio, cuando los hombres siguieron la dieta con mayor restricción de tiempo, mejoraron la sensibilidad a la insulina, bajaron la presión arterial y redujeron el estrés oxidativo, una forma de daño molecular. "Demostramos por primera vez que el ayuno intermitente tiene beneficios para la salud y efectos que van más allá de la pérdida de peso en humanos", afirma Peterson. Sin embargo, el estudio fue relativamente pequeño: solo 12 adultos comenzaron el ensayo, solo 8 lo completaron, y todos eran hombres con sobrepeso.

A la incertidumbre se suma el hecho de que otros ensayos han llegado a conclusiones aparentemente contradictorias. Nisa Maruthur, médica de la Facultad de Medicina de Johns Hopkins, y sus colegas pidieron a 41 adultos obesos con prediabetes o diabetes que consumieran dietas que se ajustaran a sus necesidades energéticas, comiendo durante un intervalo de 10 horas diarias o según su horario habitual. Tras 12 semanas, se observó poca diferencia entre los dos grupos en los cambios promedio de peso, regulación de la glucosa, presión arterial, perímetro de cintura o niveles de lípidos. «La pérdida de peso observada en estudios previos de TRE probablemente se debió a una ingesta menor de calorías», afirma Maruthur, cuyo estudio se publicó en 2024. De ser así, la modificación metabólica podría no conllevar beneficios adicionales para la salud. Peterson, coautor de dicho estudio, discrepa y sugiere que el intervalo de 10 horas para comer podría haber sido demasiado largo para lograr los resultados observados en ensayos con intervalos de TRE más cortos. Aunque Varady cree que el ayuno intermitente puede ayudar a las personas a perder peso, no está convencida de que tenga efectos independientes de la restricción calórica. "Basándome en la evidencia actual en humanos, no creo que el ayuno intermitente tenga beneficios más allá de la pérdida de peso", afirma.

Mattson está igualmente convencida de lo contrario: "Existe evidencia considerable de que el ayuno intermitente tiene beneficios que no se pueden explicar por la reducción de la ingesta calórica". Mattson y otros investigadores han recurrido a la investigación con animales para comprender la fisiología del ayuno e identificar los mecanismos que podrían sustentar cualquier beneficio adicional para la salud. Ya en 1999, Mattson y su equipo comenzaron a encontrar evidencia de que el ayuno intermitente protege a los roedores contra el daño relacionado con enfermedades neurodegenerativas y lesiones cerebrales agudas como el ictus. Se ha demostrado que el ayuno aumenta la producción de β -hidroxibutirato, un cuerpo cetónico que protege a las neuronas del daño en modelos de roedores con Alzheimer y Parkinson. Estudios en roedores demuestran que el ayuno intermitente puede mejorar funciones cognitivas, como la memoria de trabajo, el aprendizaje espacial y la retención de la memoria. También puede reducir la aparición de tumores a medida que los animales envejecen y aumentar su sensibilidad a la quimioterapia.

Otros resultados provienen del laboratorio de Satchin Panda en el Instituto Salk de Estudios Biológicos en La Jolla, California. Panda se interesó en el ayuno casi por casualidad, a través de su investigación sobre los ritmos circadianos. En una serie de experimentos que comenzaron en 2009, él y su equipo descubrieron que modificar los horarios de alimentación de los ratones tenía un mayor efecto que los ciclos de luz sobre los ritmos circadianos en la expresión génica hepática. Cuando a los ratones con dietas ricas en grasas se les restringió la alimentación durante ocho horas por la noche (el horario natural de alimentación de los ratones), se les protegió de la obesidad, los niveles elevados de insulina, la enfermedad del hígado graso y la inflamación, en comparación con los ratones que consumieron la misma cantidad de calorías, pero se alimentaron cuando quisieron, tanto de día como de noche. "Me di cuenta de que estos ratones no padecían obesidad inducida por la dieta, como otros habían concluido; más bien, padecían obesidad inducida por la alteración del ritmo circadiano", afirma Panda.

Comer a tiempo con los ritmos circadianos también parece afectar la longevidad en ratones. En un estudio de 2022, el neurobiólogo Joseph Takahashi, del Centro Médico de la Universidad de Texas Southwestern en Dallas, y sus colegas informaron que, mientras que los ratones con restricción calórica que se alimentaban durante el día vivían un 20% más que los ratones de control que comían a su antojo, aquellos con dietas restringidas calóricas que se alimentaban por la noche vivían un 35% más, en promedio.

También hay indicios de un efecto circadiano en humanos. En una revisión de 2024 de ensayos de TRE, Peterson descubrió que los participantes del estudio que comían antes de las 6 p. m. habían mejorado el control de la glucemia y la insulina, pero no observó el mismo efecto en quienes adoptaron ventanas de alimentación más tardías. "En la mayoría de las personas, el control de la glucemia es óptimo a media mañana o al final de la misma, por lo que comer temprano, en consonancia con estos ritmos circadianos, resulta en niveles generales de glucemia más bajos", afirma.

La investigación sobre la fisiología del ayuno intermitente también sugiere que sus efectos podrían no ser simplemente una función de la restricción calórica. El biólogo de células madre Ömer Yilmaz, del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) en Cambridge, y sus colegas han demostrado cómo

aumenta la actividad de las células madre en los intestinos de ratones tanto con restricción calórica como en ayuno, un efecto desencadenado por la descomposición de ácidos grasos. “Tanto la restricción calórica como el ayuno mejoraron la actividad y la salud de las células madre intestinales, pero los mecanismos implicados son muy diferentes”, afirma. Si los mecanismos son diferentes, las implicaciones para la salud también podrían variar.

El trabajo en animales también señala posibles desventajas del ayuno. Dado que las células madre intestinales pueden dividirse con frecuencia, son una fuente de células precancerosas. En ratones con mutaciones en genes cancerosos, se observó un mayor desarrollo tumoral en aquellos que ayunaron y luego comieron durante un día que en los ratones que no ayunaron, informaron Yilmaz y sus colegas en 2024. Otros estudios con animales sugieren que los ayunos prolongados podrían debilitar la respuesta inmunitaria.

Los investigadores afirman que se necesita más investigación para comprender las implicaciones de los experimentos con animales para los humanos. Por ahora, los médicos advierten que el ayuno podría causar una disminución peligrosa de los niveles de azúcar en sangre en personas con diabetes; afectar la producción de leche en personas que amamantan; perjudicar el crecimiento infantil; y aumentar el riesgo de complicaciones en quienes toman medicamentos para la presión arterial y enfermedades cardíacas.

Nic Fleming. Nature 639, 855–857 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00895-6>

Jamshed, H. et al. JAMA Intern. Med. 182, 953–962 (2022).

Varady, K. A., Cienfuegos, S., Ezpeleta, M. y Gabel, K. Nature Rev. Endocrinol. 18, 309–321 (2022).

El exceso de comida basura y chucherías altera la actividad cerebral

Un breve capricho con snacks grasos y azucarados provoca cambios persistentes en la actividad cerebral, incluso si no provoca aumento de peso. Cinco días de indulgencia con barras de chocolate, patatas fritas y otras comidas chatarra pueden provocar cambios persistentes en la actividad cerebral, según un estudio. Los patrones cerebrales resultantes son similares a los observados en personas con obesidad.

Un exceso de comida basura modificó los patrones cerebrales en hombres jóvenes sanos a pesar de que su peso y composición corporal se mantuvieron sin cambios, según el estudio, publicado el 21 de febrero en *Nature Metabolism*.

"No esperaba que el efecto fuera tan evidente en una población sana", afirma la neurocientífica **Stephanie Kullmann**, de la Universidad de Tubinga (Alemania), que dirigió el estudio. Sin embargo, otro científico señala que el estudio, que se basó en un espray nasal para administrar la hormona digestiva insulina, tiene limitaciones. "Los autores administran dosis muy altas de insulina", algunas de las cuales entran al torrente sanguíneo, lo que podría confundir los resultados, afirma el fisiólogo Christoph Buettner, de la Facultad de Medicina Robert Wood Johnson de Rutgers en New Brunswick, Nueva Jersey, quien no participó en el estudio. Kullmann responde que su equipo estudió y controló el efecto de la insulina al entrar en el torrente sanguíneo.

Tras un bocado de chocolate con patatas fritas, el páncreas libera insulina para favorecer el metabolismo. Parte de esa insulina llega al cerebro, donde actúa para reducir el apetito. Sin embargo, la respuesta del cerebro a la hormona se ve debilitada en algunas personas con obesidad. Esta "resistencia cerebral a la insulina" afecta la forma en que el cuerpo procesa los alimentos. Para comprender mejor los efectos de la insulina en el cerebro, Kullmann y sus colegas reclutaron a 29 voluntarios varones sanos (Kullmann tiene previsto realizar un próximo estudio en mujeres). Dieciocho de ellos siguieron una dieta alta en calorías durante cinco días. Un nutricionista preparó paquetes personalizados de 1500 calorías con refrigerios ricos en grasas y azúcares para que cada participante los consumiera durante los cinco días. Sin embargo, los hombres lograron aumentar su ingesta calórica en un promedio de solo 1200 calorías al día. "Al principio, estaban algo entusiasmados",

comenta Kullmann, pero para el cuarto día, comer la comida procesada adicional se les hacía pesado. Los participantes del grupo de control consumieron su dieta habitual durante el mismo período.

Los investigadores obtuvieron imágenes del flujo sanguíneo cerebral de los participantes como indicador de la actividad cerebral. Las imágenes se realizaron antes del período de cinco días, inmediatamente después y una semana después. Justo antes de cada sesión, los participantes usaron un espray nasal de insulina para aumentar los niveles de esta hormona en el cerebro.

Al final de los cinco días, el grupo de comida basura presentó mayor actividad que el grupo de control en tres regiones cerebrales implicadas en las respuestas a los cambios en la dieta y las recompensas. Este patrón de actividad cerebral es similar al observado en personas con obesidad o resistencia a la insulina, que puede provocar diabetes tipo 2.

Siete días después de terminar su capricho, el grupo de comida basura (algunos prefieren llamarla "comida chatarra") presentó menor actividad cerebral en dos regiones asociadas con la memoria y la respuesta a señales visuales de comida. En un estudio anterior con personas con obesidad, quienes tenían cerebros sensibles a la insulina, perdieron más peso tras cambios en su estilo de vida que quienes tenían cerebros resistentes a la insulina, afirma Kullmann.

Aunque la cantidad de comida alta en calorías en este estudio pueda parecer extrema, "creo que es bastante similar a lo que experimentamos en las fiestas", afirma Kullmann. "Todos nos enfrentamos constantemente a todo tipo de alimentos muy procesados".

Julian Nowogrodzki. Nature 639, 17-18 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00549-7>.

Kullmann, S. y col. Metabolismo de la naturaleza. <https://doi.org/10.1038/s42255-025-01226-9> (2025).

La carga del embarazo en el organismo femenino

Un enorme estudio sobre partos ofrece el panorama más detallado hasta la fecha sobre el verdadero impacto del embarazo en el cuerpo de las mujeres. Los datos de 300 000 nacimientos revelan cómo se alteran parámetros biológicos esenciales durante el embarazo y el parto.

Los biólogos han creado uno de los panoramas más detallados hasta la fecha sobre los cambios que se producen en el cuerpo de las mujeres antes y después del embarazo, recopilando y estudiando alrededor de 44 millones de mediciones fisiológicas de más de 300 000 nacimientos.

El extenso estudio, que utilizó los resultados anónimos de análisis de sangre, orina y otros análisis realizados antes, durante y más de un año después del embarazo, revela la magnitud del impacto que el embarazo y el parto tienen en el cuerpo, desde los innumerables cambios que se producen para sostener al feto hasta los efectos de su abrupta salida del cuerpo durante el parto. La investigación se publicó en *Science Advances* el 26 de marzo.

El estudio sugiere que el período posnatal es mucho más largo de lo que se suele suponer, afirma Jennifer Hall, investigadora de salud reproductiva en el *University College* de Londres. Existe la expectativa social de que la recuperación después del parto es rápida, afirma. "Esto es como la prueba biológica de que no es así".

Los resultados también sugieren que podría ser posible identificar a las mujeres con riesgo de ciertas complicaciones comunes del embarazo, como la preeclampsia, un trastorno de la presión arterial, y la diabetes gestacional, antes de la concepción. Actualmente, estas afecciones se diagnostican durante el embarazo.

Los investigadores utilizaron datos anónimos de historiales médicos proporcionados por el mayor proveedor de atención médica de Israel, que abarcan el período de 2003 a 2020. Para crear una imagen de un embarazo típico, utilizaron únicamente los resultados de pruebas de mujeres de entre 20 y 35 años que no tomaban medicamentos ni padecían enfermedades crónicas.

El equipo recopiló los resultados de 76 pruebas comunes, que incluían mediciones de colesterol, células inmunitarias, glóbulos rojos, inflamación y la salud del hígado, los riñones y el metabolismo, realizadas hasta 4.5 meses antes de la concepción y hasta 18.5 meses después del parto. Esto les permitió establecer valores promedio para cada prueba durante cada semana de ese período.

"Me impresionó ver que cada prueba tiene un perfil dinámico tan detallado, semana a semana, nunca antes visto", afirma Uri Alon, biólogo de sistemas del Instituto Weizmann para la Ciencia en Rehovot, Israel, quien dirigió el estudio. Los investigadores descubrieron que, durante el primer mes después del parto, el 47% de los 76 indicadores se estabilizaron cerca de sus valores previos a la concepción. Sin embargo, el 41% de los indicadores tardó más de 10 semanas en estabilizarse. Entre ellos, se encontraban varias mediciones de la función hepática y el colesterol, que tardaron alrededor de seis meses en estabilizarse, y un indicador de la salud ósea y hepática, que tardó un año. El 12% restante tardó entre 4 y 10 semanas en estabilizarse. Varias mediciones, incluyendo un marcador de inflamación y varios indicadores de la salud sanguínea, se estabilizaron, pero no volvieron a sus niveles previos a la concepción, incluso después de las 80 semanas, fecha de finalización del estudio.

Los investigadores clasificaron los indicadores en cuatro grupos según sus trayectorias. Algunos valores aumentaron durante el embarazo y luego disminuyeron después del parto; otros hicieron lo contrario. Otros no solo disminuyeron o aumentaron para alcanzar los niveles previos a la concepción: superaron o no alcanzaron los valores previos al embarazo en el momento del parto, antes de estabilizarse aproximadamente en los niveles previos a la concepción. Esto podría explicarse por la sobrecompensación del cuerpo ante los cambios.

Los científicos detectaron cambios distintivos en el cuerpo que comenzaron incluso antes de la concepción. Algunos de estos, como la reducción de un marcador de inflamación y el aumento del ácido fólico, fueron beneficiosos. Los investigadores atribuyen esto a la tendencia de las personas a tomar suplementos y a llevar una vida más saludable cuando intentan concebir. Los investigadores también aislaron pruebas de mujeres que desarrollaron complicaciones que actualmente no se diagnostican hasta el embarazo, como diabetes gestacional y preeclampsia, una afección que provoca hipertensión arterial y puede ser potencialmente mortal. Descubrieron que estas mujeres presentaban perfiles diferentes para ciertos marcadores en comparación con las pruebas de embarazos sanos y, en algunos casos, las diferencias fueron más significativas antes de la concepción.

Celeste Biever. Nature, 26 March 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00959-7>

Bar, A. et al. Sci. Adv. 11, eadr7922 (2025).

Los macrófagos aprovechan el glutamato de los hepatocitos para impulsar la regeneración hepática

La regeneración hepática tras una hepatectomía se sincroniza con precisión con las necesidades específicas del organismo. Sin embargo, los mecanismos moleculares, los factores y la población específica de hepatocitos que influyen en su eficiencia aún no están claros. **María del Mar Rigual, Mariana Angulo-Aguado, Sladjana Zagorac, Ruth Álvarez-Díaz, Marta Benítez-Mondéjar, Fengming Yi, Carlos Martínez-Garay, Karla Santos-de-Frutos, Eunjeong Kim, Ramón Campos-Olivas y Nabil Djouder** muestran un mecanismo de regeneración único que involucra al interactor 1 de prefoldina RPB5 no convencional (URI1), que colocaliza exclusivamente con, se une a y activa la glutamina sintasa (GS) en hepatocitos pericentrales. La depleción genética de GS o URI1 en hepatocitos pericentrales de ratón aumenta los niveles circulantes de glutamato, acelerando la regeneración hepática después de una hepatectomía de dos tercios. Por el contrario, la sobreexpresión de URI1 hepatocítico de ratón dificulta la restauración hepática, que puede revertirse elevando el glutamato mediante suplementación o depleción genética de GS. El glutamato reprograma metabólicamente los macrófagos derivados de la médula ósea, estabilizando HIF1 α , que activa transcripcionalmente WNT3 para promover la proliferación de hepatocitos dependiente de YAP1, impulsando la regeneración hepática. La regulación de GS por URI1 es un mecanismo que mantiene niveles óptimos de glutamato, probablemente para ajustar el crecimiento hepático espaciotemporalmente de acuerdo con la

homeostasis y el aporte de nutrientes del organismo. Por consiguiente, en modelos de lesión aguda y crónica, incluyendo ratones cirróticos con bajos niveles de glutamato y mortalidad temprana tras una resección hepática, así como en ratones sometidos a una hepatectomía del 90%, la adición de glutamato mejora la proliferación y la supervivencia de los hepatocitos. Además, la expresión de URI1 y GS se co-localiza en los hepatocitos humanos y se correlaciona con WNT3 en las células inmunitarias en todos los estadios de la enfermedad hepática. Por lo tanto, la suplementación con glutamato podría favorecer la regeneración hepática, beneficiando a los pacientes en espera de trasplante o en recuperación de una hepatectomía.

Rigual, M.d.M., Angulo-Aguado, M., Zagorac, S. et al. Macrophages harness hepatocyte glutamate to boost liver regeneration. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08778-6>

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

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

Gazit Shimoni, N., Tose, A.J., Seng, C. et al. Changes in neurotensin signalling drive hedonic devaluation in obesity. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08748-y>



euroespes
health

Enfermedades Infecciosas

¿Qué desencadenó la pandemia de COVID?

Hace cinco años, el virus que causa la COVID-19 se estaba propagando por todo el mundo sin control. Una de las preguntas más importantes que quedan es: ¿de dónde vino? Hoy, cada vez hay más pruebas de más de una docena de estudios que apuntan a una persona, o personas, que contrajeron el virus de un animal o animales salvajes en el mercado de mariscos de Huanan en Wuhan, China, la ciudad en el epicentro del brote. Y el animal que encabeza la lista es el perro mapache (*Nyctereutes procyonoides*), según Kristian Andersen, biólogo evolutivo de Scripps Research en La Jolla, California.

Algunos científicos, incluido el virólogo Edward Holmes de la Universidad de Sydney en Australia, han sospechado de los perros mapaches desde el principio. El 21 de enero de 2020, envió un correo electrónico a Andersen y a otro colega, con el asunto "Póker de brotes". En broma, propuso una apuesta sobre el animal que podría haber transmitido el virus a las personas. "Apuesto a que es un perro mapache", dijo. Holmes había visto perros mapaches en el mercado de Huanan cuando viajó a Wuhan en 2014. Pero parte de la razón por la que los perros mapaches encabezan la lista de sospechosos es porque han sido estudiados más que otros animales, incluidos los que también están presentes en el mercado, dice Michael Worobey, biólogo evolutivo de la Universidad de Arizona en Tucson. Hay aún más candidatos posibles, dice. Marion Koopmans, viróloga de Erasmus MC en Rotterdam, Países Bajos, está de acuerdo. "Tenemos que ser modestos en cuanto a nuestra capacidad para predecir qué especie animal" desencadenó la pandemia de COVID-19, dice.

El origen de la pandemia sigue siendo profundamente politizado, y la falta de respuestas claras no ha ayudado. El virus probablemente se originó en murciélagos que viven en el sur de China. Desde allí, muchos científicos creen que infectó a un animal intermedio que lo transmitió a las personas. El virus también podría haberse transmitido directamente de los murciélagos, aunque se considera menos probable dado que su hábitat está lejos de Wuhan. Y algunos todavía sugieren que el virus podría haberse escapado, o haber sido liberado deliberadamente, del Instituto de Virología de Wuhan, que se sabía que estaba realizando investigaciones sobre coronavirus.

Una de las razones por las que se sugirió a los perros mapaches como principal candidato desde el principio es porque probablemente estuvieron involucrados en la transmisión de otro virus relacionado a las personas. En 2003, los investigadores aislaron coincidencias cercanas del virus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en varias civetas y un perro mapache en un mercado de animales vivos en Guangdong, China. Este hallazgo impulsó a los investigadores en Alemania a investigar la susceptibilidad de estos animales al SARS-CoV-2. Descubrieron que los perros mapaches pueden infectarse con el SARS-CoV-2 y, a pesar de no enfermarse tanto, pueden transmitir la infección a otros animales. Los estudios de Holmes y sus colegas también han demostrado que los perros mapaches de granja y salvajes en China a menudo están infectados con muchos virus que pueden saltar de una especie a otra. "Los perros mapaches son huéspedes virales muy comunes", dice Holmes.

Muchos de los primeros casos de COVID-19 involucraron al mercado de Huanan, lo que sugiere que fue el lugar del derrame viral. Las secuencias del SARS-CoV-2 de las primeras personas infectadas, a finales de diciembre de 2019 y principios de enero de 2020, junto con la geolocalización y los datos epidemiológicos, respaldan esto.

Durante el brote, las autoridades cerraron el mercado, pero los investigadores saben que allí se vendían perros mapaches, por su piel y como alimento. En junio de 2021, un estudio describió los resultados de las encuestas mensuales sobre animales salvajes vivos vendidos en cuatro mercados de Wuhan entre mayo de 2017 y noviembre de 2019, incluidos siete puestos en Huanan. Cada mes, se vendían un promedio de 38 perros mapaches en estos mercados. La especie más vendida era el erizo de Amur (*Erinaceus amurensis*), con un promedio de 332 individuos al mes. También se vendían regularmente civeta de palma enmascarada (*Paguma larvata*), tejones porcinos (*Arctonyx albogularis*), ratas de bambú chinas (*Rhizomys sinensis*) y puercoespines malayos (*Hystrix brachyura*).

Los registros de ventas de diciembre de 2019 del mercado de Huanan también enumeran el comercio de animales vivos o productos de ratas de bambú, puercoespines y erizos, entre otros. En 2023 se

obtuvieron más pruebas que respaldaban la teoría del perro-mapa. Investigadores chinos publicaron datos genómicos de muestras tomadas en el mercado de Huanan en enero de 2020, después de su cierre, que incluían puestos, papeleras y aguas residuales. Los estudios encontraron ADN mitocondrial de perros-mapa en varias muestras, incluidas las que también dieron positivo para SARS-CoV-2. Los perros-mapa y las ratas de bambú canosas (*Rhizomys pruinosus*) fueron las especies de mamíferos salvajes más comunes detectadas en el ADN mitocondrial; también se encontró material de civetas y tejones porcinos, pero no en muchas muestras. Los hallazgos no prueban que los animales estuvieran infectados con SARS-CoV-2, pero si lo hubieran estado, este es el tipo de evidencia que se esperaría encontrar, dice Andersen.

Un trabajo inédito de Angela Rasmussen, viróloga de la Universidad de Saskatchewan en Saskatoon, Canadá, sugiere que algunos de los perros mapaches y tejones porcinos mayores (*Arctonyx collaris*) del mercado probablemente estaban enfermos, aunque no está claro con qué virus estaban infectados. Otros animales del mercado, que también podrían haber sido infectados con el virus y posiblemente haberlo transmitido a las personas, incluyen ratas de bambú, puercoespines malayos y erizos de Amur. Pero los investigadores no saben cuán susceptibles son esas especies a la infección y propagación del SARS-CoV-2.

Los estudios celulares sugieren que las civetas palmeras del Himalaya pueden estar infectadas con el virus, pero no se ha estudiado si pueden transmitir el virus a otros animales, en parte porque tales estudios son costosos y no fueron una prioridad al principio de la pandemia, dice Koopmans, que también señala que otros animales relevantes podrían haber estado en el mercado, sin ser detectados. En estos mercados no se permite la venta de muchos animales salvajes, lo que significa que es posible que no haya registros de su presencia. Y los hisopos se tomaron semanas después de que se hubiera producido el contagio.

La mayoría de los investigadores coinciden en que el SARS-CoV-2 probablemente se originó en murciélagos *Rhinolophus* que viven en Yunnan, el sur de China, en Laos u otras partes del sudeste asiático, en parte porque es allí donde se han encontrado los parientes más cercanos conocidos del virus. Los científicos han estado tratando de averiguar cómo llegó el virus desde esas regiones a Wuhan (un viaje de más de 1000 kilómetros), que está muy fuera de los puntos críticos donde estos virus circulan en los murciélagos. Por eso es importante considerar los rangos geográficos de los animales intermediarios sospechosos para ver si se superponen con esos murciélagos, dice Alex Crits-Christoph, biólogo computacional de una organización sin fines de lucro, con sede en Baltimore, Maryland. Entre los animales del mercado de Huanan, las áreas de distribución de perros mapaches salvajes, civetas, ratas de bambú canosas y tejones porcinos mayores se superponen con las de los murciélagos. De acuerdo con esta hipótesis, el ADN mitocondrial de los perros mapaches del mercado de Huanan no coincidía con el de los animales criados en granjas en el noreste de China, y en cambio se parecía más a los animales capturados en libertad en el centro y el sur de China. Pero ese hallazgo también plantea un enigma, dice Koopmans. Para que una población albergue un virus durante el tiempo suficiente para transmitirlo, la cantidad de animales tendría que ser grande, de lo contrario, el virus "probablemente se propagaría y luego desaparecería". No está claro si los perros mapaches se crían en cantidades suficientes en el sur de China, dice. Por supuesto, un grupo desafortunado de animales podría haber sido infectado al azar por murciélagos, pero en ese escenario, podría haber sido cualquier huésped, incluso los pangolines malayos (*Manis javanica*), que se ha descubierto que albergan coronavirus estrechamente relacionados, dice Koopmans. Sin nuevos datos de los primeros momentos de la pandemia, es difícil hacerse una idea clara de lo que ocurrió, afirma Jonathan Pekar, biólogo evolutivo de la Universidad de Edimburgo (Reino Unido). Muchos estudios que podrían haber descubierto pruebas, como rastrear el origen de los animales del mercado de Huanan y realizar pruebas a personas implicadas en el comercio de fauna silvestre, no se han realizado, probablemente debido a la preocupación por controlar la propagación del virus en los seres humanos al principio de la pandemia y a la política local y mundial, afirman los investigadores.



Los perros mapaches se comen y se utilizan por su pelaje en algunos países. Crédito: Bernhardt Reiner/Prisma por Dukas Presseagentur vía Alamy

Smriti Mallapatydoi. *Nature*, 21 Feb 2025. <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00426-3>

COVID-19: Críticas a muchos errores sin culpables ni arrepentimiento

Un Editorial de *Nature* del 18 de febrero proclama: “Aprendamos las lecciones de la pandemia de COVID-19, antes de que sea demasiado tarde”. Cinco años después del inicio de la pandemia de COVID-19, el cansancio público y la política irresponsable están obstaculizando una respuesta eficaz a los brotes mundiales de enfermedades infecciosas. ¿Cómo se las arreglaría el mundo si surgiera otra enfermedad infecciosa con potencial pandémico, como sucedió con la COVID-19 hace cinco años? La respuesta es que simplemente no lo sabemos. En algunos aspectos, hay motivos para el optimismo. Por ejemplo, las vacunas de ARNm alcanzaron su madurez gracias a los rápidos avances en investigación y tecnología, gran parte de los cuales se produjeron durante la pandemia. La capacidad de los países de ingresos bajos y medios para producir vacunas es mayor ahora que en 2020, aunque todavía queda mucho camino por recorrer antes de que sean autosuficientes. Las naciones han mejorado sus sistemas de vigilancia de enfermedades infecciosas y comprenden mejor cómo diseñar ensayos clínicos rápidos para probar vacunas y tratamientos durante una crisis.

Pero en otros aspectos, los países parecen tan mal preparados ahora como lo estaban el 30 de enero de 2020, cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la COVID-19 era una emergencia de salud pública de interés internacional. En lo que respecta a la voluntad política y el respaldo financiero, muchos se han mostrado reacios a tomar las medidas necesarias para reforzar las respuestas a la pandemia. La politización de la pandemia de COVID-19 ha estigmatizado a las autoridades de salud pública y las directrices en algunos países, y ha aumentado la reticencia a las vacunas.

Si no se toman medidas rápidas para aumentar la preparación, los países volverán a quedar desprevenidos cuando se produzca la próxima pandemia. “La ciencia dará sus frutos si surge una nueva enfermedad infecciosa”, afirma Joanne Liu, especialista en medicina de urgencias pediátricas de la Universidad McGill de Montreal (Canadá) y expresidenta internacional de la organización de ayuda médica Médicos Sin Fronteras. “Creo que serán las personas las que no darán sus frutos”.

No hay forma de saber dónde o cuándo aparecerá esa nueva enfermedad infecciosa. Un candidato potencial es la cepa de influenza aviar H5N1 que actualmente está arrasando las granjas de ganado en los Estados Unidos. Aunque todavía no hay evidencia de que esta cepa pueda transmitirse de una persona a otra, hay señales de que el virus está adquiriendo mayor capacidad para infectar a los mamíferos (T. P. Peacock et al. *Nature* 637, 304–313; 2025).

Esto es especialmente preocupante porque la infraestructura de salud pública de los Estados Unidos está actualmente en crisis. El presidente estadounidense Donald Trump ha anunciado que el país se retirará de la OMS. Esto privará a la organización, que actúa como coordinadora mundial de la respuesta a la pandemia, de alrededor de una quinta parte de su financiación, junto con el acceso a la experiencia de los Estados Unidos. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, el organismo designado del país para rastrear enfermedades infecciosas y notificar a las organizaciones relevantes, incluida la OMS, sobre cualquier brote, también están bajo presión. Las comunicaciones y el intercambio de datos por parte de la organización cesaron en gran medida después de que Trump asumió el cargo en enero. Además, el secretario de salud Robert F. Kennedy Jr. despidió a 1300 empleados de los CDC un día después de su juramentación el 13 de febrero.

Los investigadores se apresuraron a descargar datos cruciales de salud pública de Estados Unidos antes de que las bases de datos públicas quedaran inactivas durante un período. El 11 de febrero, un juez federal ordenó a los CDC y otras agencias relacionadas con la salud de Estados Unidos que restablecieran los datos que habían eliminado, y el litigio por la eliminación continúa. Sin embargo, el episodio está alimentando preocupaciones, incluida la capacidad de los investigadores para desglosar los datos por género, algo a lo que se opone la administración Trump.

A nivel mundial, a pesar de los avances iniciales, los esfuerzos para impulsar la equidad en las vacunas desde la pandemia también se han estancado. Ha habido inversiones en la producción de vacunas, incluidas las vacunas de ARNm, en países de África y Asia que carecían de capacidad de fabricación. Estos planes deben acelerarse. Además, las empresas farmacéuticas deben aceptar compartir sus tecnologías durante brotes de enfermedades infecciosas o una pandemia para que otros fabricantes puedan producir rápidamente vacunas y medicamentos a nivel local. Los estados miembros de la OMS han retrasado un acuerdo sobre un tratado mundial contra la pandemia. Se necesita un acuerdo de este tipo para garantizar que se compartan los datos y que los países de ingresos bajos y medios tengan acceso a las vacunas y los medicamentos que necesitan. Este tratado debe tener éxito para evitar que se repitan algunos de los errores más trágicos de la pandemia de COVID-19. Los estudios han confirmado que hubo personas que murieron porque las vacunas no llegaron a tiempo para ofrecer protección mientras el virus se propagaba (O. J. Watson et al. *Lancet Infect. Dis.* 22, 1293–1302; 2022).

Cuanto más tiempo pase, más difícil será priorizar los preparativos para una pandemia. La sensación de urgencia disminuye con cada año que pasa y hay un fuerte deseo de dejar atrás la pandemia de COVID-19, a veces descrita como un evento que ocurre una vez cada siglo. Eso no significa que el mundo tenga otros 95 años hasta la próxima pandemia; de hecho, un estudio encontró una probabilidad de hasta el 50% de que haya una pandemia similar en los próximos 25 años (ver go.nature.com/4hnmhdhw).

Después del brote del virus del Ébola en África Occidental en 2014, Liu y sus colegas realizaron simulaciones de pandemia para sondear las respuestas a las crisis futuras. Pero no previeron cuánto cambiaría el mundo, una década y una pandemia global después. “Ninguno de nosotros pensó en el escenario en el que tendríamos líderes y una gran parte de la población que no creen en la ciencia”, dice.

Sin embargo, ese escenario ya está aquí. Esto significa que los investigadores en salud pública y enfermedades infecciosas deben trabajar en estrecha colaboración con los científicos sociales que han estado estudiando cómo se propaga otra enfermedad (la desinformación) y cuál es la mejor manera de contrarrestarla. Las autoridades de salud pública deben aprender a comunicar mejor la incertidumbre tanto a los responsables de las políticas como al público, de modo que los cambios en las orientaciones durante la próxima pandemia no generen desconfianza. Pero, en última instancia, el primer paso es aferrarse a la urgencia de 2020. No dejemos que la historia se olvide (o peor aún, que se reescriba).

Recortes drásticos en presupuestos para la investigación de vacunas mRNA

Los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. (NIH) han ampliado sus recortes a la financiación científica, cancelando una creciente lista de proyectos de investigación que ahora abarca cientos de subvenciones que financian estudios sobre una amplia gama de temas, desde el VIH en niños hasta la reducción de la exposición al moho y su efecto sobre el asma. Además, crece la preocupación entre los científicos de que la investigación sobre vacunas de ARNm podría ser el próximo paso. *Nature* ha sabido que la agencia ya ha cancelado al menos una subvención que apoyaba a un científico de la Universidad de Columbia en la ciudad de Nueva York que investigaba la respuesta inmunitaria del cuerpo a una vacuna de ARNm contra la COVID-19.

Los temores por la cancelación de subvenciones para vacunas de ARNm surgen después de que el personal de los NIH recibiera instrucciones para compilar una lista de subvenciones para estudiar la tecnología, según un correo electrónico enviado el 6 de marzo al que *Nature* ha tenido acceso. El director interino de los NIH, Matthew Memoli, "ha solicitado información sobre la inversión de los NIH en la investigación de vacunas de ARNm", incluyendo las subvenciones actuales y previstas, según el correo electrónico, que establece un plazo de un día. Para cuando se cumplió la fecha límite, se había compilado una hoja de cálculo con más de 130 entradas. Aunque las subvenciones para la investigación de vacunas de ARNm aún no se han cancelado masivamente, como ha ocurrido con otros temas, como la salud de las personas pertenecientes a minorías sexuales y de género (LGBT+), la solicitud es una señal preocupante, afirma Justin Richner, inmunólogo viral de la Facultad de Medicina de la Universidad de Illinois en Chicago. Los trabajadores de los NIH están tan preocupados que han empezado a aconsejar a los solicitantes de subvenciones que no mencionen las vacunas de ARNm en sus propuestas de investigación, según un informe de *KFF Health News*, un medio de noticias sobre salud y políticas públicas en Washington D. C. Fuentes que hablaron con *Nature* indicaron que esta no fue una directiva oficial de la dirección de los NIH, sino una recomendación de los responsables de cada programa. "Es difícil imaginar que, como sociedad, elimináramos una herramienta que ha demostrado ser eficaz para combatir las enfermedades infecciosas", afirma Richner, quien está diseñando una vacuna de ARNm contra el virus del dengue.

El pánico por las subvenciones para la vacuna de ARNm llega poco después de que la agencia cancelara más de 40 subvenciones para estudiar la reticencia a las vacunas. De forma similar a la solicitud de una lista de proyectos de vacunas de ARNm, la agencia solicitó una hoja de cálculo con todos los proyectos activos sobre la reticencia a las vacunas. Se informó a los trabajadores de los NIH que ciertas subvenciones debían cancelarse antes del final del día en un correo electrónico del 10 de marzo, obtenido por *Nature*. "La política de los NIH es no priorizar las actividades de investigación que se centran en obtener conocimiento científico sobre las razones por las que las personas dudan en vacunarse ni explorar maneras de mejorar el interés y la adhesión a las vacunas", declaraban las cartas de despido.

Robert F. Kennedy Jr., un veterano antivacunas, fue elegido secretario de salud del país por el presidente estadounidense Donald Trump y ahora dirige la agencia matriz de los NIH. En 2021, solicitó sin éxito a los reguladores gubernamentales que revocaran la aprobación de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 y afirmó falsamente que este tipo de inyección es la "vacuna más letal jamás fabricada", citando afirmaciones no verificadas sobre efectos secundarios en una base de datos del gobierno.

Las vacunas de ARNm saltaron a la fama durante la pandemia de COVID-19, no solo por su seguridad y eficacia para prevenir enfermedades graves, sino también por la rapidez con la que se desarrollaron e implementaron, principalmente durante el primer gobierno de Trump. Las vacunas incluyen instrucciones genéticas que indican a las células de una persona que creen copias de proteínas virales, también conocidas como antígenos. Este proceso estimula al cuerpo a generar anticuerpos protectores y células inmunitarias que combaten los virus. Estudios de modelización sugieren que, a nivel mundial, las vacunas de ARNm salvaron más de 14 millones de vidas durante su primer año de administración, durante la pandemia de COVID-19. Los investigadores están probando la tecnología contra una gran variedad de afecciones, como enfermedades transmitidas por mosquitos y cáncer, para las cuales hay más de 100 ensayos en curso. Sin embargo, algunos funcionarios estadounidenses, incluido el director general de servicios de salud de Florida, han pedido una moratoria sobre la tecnología y han hecho afirmaciones infundadas de que las vacunas causan cáncer y no son seguras.

“Nunca en mi vida pensé que el gobierno se volvería en contra de un campo de investigación por razones no científicas”, afirma Drew Weissman, inmunólogo de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia, quien compartió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2023 por sentar las bases necesarias para crear vacunas de ARNm. “Me siento principalmente desconcertado, porque el potencial del ARN es enorme”.

En comparación con las vacunas convencionales, que se desarrollan y producen durante años mediante métodos como la inactivación de patógenos, las vacunas de ARNm se pueden diseñar y fabricar en cuestión de días, lo que permite formularlas y probarlas con mayor rapidez a medida que surgen amenazas para la salud pública. Si se cancelan las subvenciones para la investigación de vacunas de ARNm en Estados Unidos, “tendremos que avanzar con dificultad mientras otros países avanzan”, afirma Sukanya Narasimhan, especialista en enfermedades infecciosas que desarrolla vacunas contra enfermedades transmitidas por garrapatas en la Facultad de Medicina de Yale en New Haven, Connecticut.

La subvención para la vacuna de ARNm cancelada en la Universidad de Columbia fue uno de los más de 400 proyectos de investigación de la universidad cuya financiación se canceló como parte de la ofensiva de la administración Trump contra lo que denomina la “continua inacción de Columbia ante el acoso persistente a estudiantes judíos”. Los estudiantes de la universidad han protestado enérgicamente contra la invasión israelí de Gaza y el asesinato de palestinos allí. La científica que perdió la beca, Julia Davis-Porada, la recibió inicialmente en 2023 para financiar su formación, según su asesora, Donna Farber, inmunóloga de Columbia. Junto con Farber y sus colegas, Davis-Porada investigaba cómo y en qué tejidos el cuerpo almacena la memoria inmunitaria contra el coronavirus SARS-CoV-2 tras la infección o la vacunación.

Los investigadores descubrieron que las células inmunitarias de los pulmones y otros órganos generan una protección que persiste durante más tiempo que la de la sangre. Esto podría significar que los análisis de sangre, que se utilizan a menudo para demostrar la eficacia de las vacunas en ensayos clínicos, podrían no ser el mejor indicador de protección inmunitaria. “Si lo que ocurre en los tejidos es realmente duradero, no es necesario seguir vacunándose contra la COVID-19 repetidamente”, afirma Farber.

Independientemente de si los NIH emiten cancelaciones generalizadas de las becas para vacunas de ARNm, su uso podría verse restringido en otras partes de Estados Unidos. Legisladores estatales de Idaho, Iowa y Montana han presentado proyectos de ley que prohibirían estas vacunas o permitirían el procesamiento de los médicos que las administraran. Estos proyectos, que aún no han avanzado, sugieren erróneamente que la seguridad de las vacunas no se ha probado completamente o que alteran el ADN de las personas.

En medio de estas acciones antivacunas, Estados Unidos enfrenta uno de los brotes de sarampión más grandes en una década. Texas y Nuevo México han reportado más de 300 infecciones hasta el momento, la mayoría en regiones con bajas tasas de vacunación. El sarampión es una de las enfermedades humanas más contagiosas, pero se puede prevenir si suficientes miembros de la comunidad reciben una vacuna contra el virus, que no utiliza tecnología de ARNm.



Max Kozlov. Nature 639, 844-845 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00828-3>

Lariocidina: Un nuevo antibiótico para bacterias resistentes

Un nuevo antibiótico, que elimina bacterias resistentes a fármacos, fue descubierto en el jardín de un técnico. La molécula ataca a las bacterias de una forma que otros fármacos no consiguen. Los investigadores han descubierto una nueva molécula antibiótica que ataca a una amplia gama de bacterias patógenas, incluso cepas resistentes a fármacos comerciales, y no es tóxica para las células humanas. La molécula se encontró en muestras de suelo recogidas del jardín de un técnico de laboratorio. El descubrimiento demuestra que "hay algo tremendamente interesante escondido a simple vista", afirma Kim Lewis, microbióloga de la Universidad Northeastern en Boston, Massachusetts.

Esta nueva molécula ataca el ribosoma, la fábrica productora de proteínas de las bacterias, de una forma que otros antibióticos no hacen. El ribosoma es un objetivo antibiótico atractivo porque las bacterias no desarrollan fácilmente resistencia a los fármacos que atacan su estructura.

La búsqueda de nuevos antibióticos es necesaria porque las bacterias adquieren resistencia a los fármacos existentes con el uso continuado. En 2021, la resistencia bacteriana a los antimicrobianos se asoció con 1.1 millones de muertes a nivel mundial, una cifra que podría aumentar a 1.9 millones para 2050. "La crisis de resistencia a los antibióticos es una amenaza existencial para la medicina", afirma Gerry Wright, biólogo químico de la Universidad McMaster en Hamilton, Canadá, y coautor del estudio, publicado en *Nature*. Wright y sus colegas se propusieron encontrar microbios que hubieran desarrollado mecanismos previamente desconocidos para eliminar patógenos. Recolectaron muestras de suelo en placas de Petri con medio de cultivo y las almacenaron durante un año. Posteriormente, los investigadores expusieron los microbios de estas muestras a *Escherichia coli*, una bacteria intestinal común que puede causar enfermedades graves. Una muestra desarrolló una potente actividad antibacteriana, causada por una especie perteneciente al género *Paenibacillus*.

Posteriores rondas de cribado, secuenciación genómica y análisis estructural revelaron que la bacteria produce una molécula que pertenece a un grupo de péptidos que forman un nudo con forma de lazo. Estos péptidos son conocidos por su robustez y probablemente incluso sobrevivan a la digestión.

La molécula, a la que los investigadores denominaron lariocidina, se une al ribosoma y también al ARN de transferencia, que proporciona al ribosoma los aminoácidos esenciales que necesita para unir las cadenas de péptidos. Al hacerlo, impide la lectura correcta del código genético y, además, lo corrompe, alterando el resultado. En última instancia, esto significa que el ribosoma produce péptidos incorrectos, algunos de los cuales probablemente resultan tóxicos para la bacteria y la matan. Y dado que la lariocidina utiliza un mecanismo de acción diferente al de otros antibióticos, los patógenos aún no han desarrollado resistencia a ella.

En estudios celulares, la lariocidina ralentizó el crecimiento de una serie de patógenos bacterianos comunes, incluyendo muchas cepas multirresistentes. Los autores no observaron ninguna evidencia de toxicidad contra las células humanas. Los investigadores también utilizaron lariocidina para tratar ratones infectados con *Acinetobacter baumannii* C0286, resistente a los carbapenémicos, considerados antibióticos de último recurso. Los ratones no tratados no sobrevivieron más de 28 horas tras la infección, pero los ratones tratados seguían vivos después de 48 horas y presentaban niveles más bajos de bacterias en la sangre.

Se requieren muchos más estudios antes de que la molécula pueda convertirse en un fármaco de uso humano, incluyendo estudios sobre cómo se acumula en el organismo y cómo se excreta. La molécula también es bastante grande, lo que significa que las compañías farmacéuticas probablemente querrán encontrar formas de crear versiones más pequeñas, con menos riesgo de efectos secundarios.

Smriti Mallapaty. *Nature*, 26 March 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00945-z>

Jangra, M. y col. *Naturaleza* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08723-7> (2025).

Mandimicina: Un nuevo antifúngico bacteriano que mata hongos resistentes

Una bacteria produce una molécula que elimina hongos resistentes a los fármacos de una forma inusual: atacando diversas moléculas de fosfolípidos en las membranas. La resistencia a los fármacos en hongos patógenos es un grave problema de salud pública y puede provocar la muerte por infecciones. Afortunadamente, el problema de la resistencia no es nuevo: se supone que las bacterias han librado una batalla similar desde la aparición de las células fúngicas como competidoras hace unos dos mil millones de años. Con ecos de la evolución recíproca de las tecnologías militares, las bacterias han desarrollado productos de moléculas pequeñas que ralentizan el crecimiento de los hongos o los eliminan, y los hongos se adaptan desarrollando tácticas de resistencia a estas sustancias naturales. El ciclo continúa a medida que las bacterias responden con armas moleculares cada vez más sofisticadas. Algunos de los productos naturales surgidos de esta coevolución se han descubierto y utilizado como tratamientos clínicos, y en *Nature*, **Deng et al** informan del descubrimiento de una molécula antifúngica que podría tener relevancia terapéutica. La lucha humana contra los microorganismos dañinos continúa con fuerza en hospitales, clínicas y comunidades de todo el mundo, y algunos hongos son ahora resistentes a toda la gama de fármacos antimicóticos clínicos. Deng y sus colegas identificaron una molécula natural, llamada mandimicina, presente en una cepa de la bacteria *Streptomyces netropsis*, que elimina incluso hongos patógenos altamente resistentes a los fármacos.

La mandimicina ataca a los hongos mediante un sorprendente mecanismo. Este fascinante compuesto es probablemente una fuente inagotable de información útil en la lucha contra las infecciones fúngicas resistentes a los fármacos. La mandimicina es un tipo de molécula llamada macrólido poliélico glicosilado, y tiene la peculiaridad de tener tres grupos glicosilo en su estructura química. Por el contrario, otros antimicóticos de esta clase, como la anfotericina B (AmB), suelen tener un solo grupo glicosilo. La mandimicina forma parte de la familia de los macrólidos poliélicos glicosilados que ha dado lugar a numerosos fármacos antimicóticos, como la AmB, la nistatina y la natamicina. La resistencia fúngica a estos fármacos es poco frecuente, pero existen excepciones clínicamente relevantes, como el hongo patógeno *Candida auris*, descubierto en 2009 y un problema creciente en la práctica clínica. Este tipo de moléculas presenta otras limitaciones, como una toxicidad grave que afecta al riñón humano.

El mecanismo por el cual estos productos naturales destruyen las células fúngicas y humanas permaneció desconocido durante más de medio siglo. Mediante técnicas de química sintética modular y espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido, se descubrió que la AmB actúa como una esponja para absorber una clase de moléculas, llamadas esteroides, que se encuentran en la membrana externa de las células, y que actúa sobre el ergosterol en los hongos y el colesterol en las células humanas. La nistatina, la natamicina y otros miembros de esta familia de fármacos destruyen los hongos mediante el mismo mecanismo.

Comprender el mecanismo de acción de una molécula antifúngica es importante, ya que permite a los científicos generar versiones relacionadas para intentar mejorar la ventaja de dos mil millones de años que nos ha dado la naturaleza. Las estructuras de alta resolución de la AmB permitieron desarrollar una versión de la molécula que se une selectivamente al ergosterol en lugar del colesterol, evitando así la afectación renal. Un fármaco candidato resultante de este enfoque, denominado AM-2-19/SF001, se encuentra en ensayos clínicos. En este contexto, la mandimicina presenta varias características sorprendentes que deberían impulsar considerablemente el desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos: es altamente eficaz contra patógenos fúngicos resistentes a la AmB y no se une a los esteroides.

El primer indicio de que este producto natural funciona de forma diferente a otros macrólidos poliélicos glicosilados provino de estudios de resistencia cruzada, en los que se probó la molécula con hongos resistentes a fármacos. La mandimicina es potente *in vitro* contra cepas de *Candida* resistentes a la AmB. A diferencia del uso de AmB a la misma dosis, la mandimicina es altamente eficaz contra la infección fúngica invasiva por *C. auris* en un modelo murino. Esta ausencia de resistencia cruzada sugiere que el mecanismo de acción de la mandimicina difiere del que subyace a la actividad antifúngica de la AmB.

Deng y sus colaboradores probaron la hipótesis de que la mandimicina no se une al ergosterol. Descubrieron que, a diferencia de la AmB y de todos los macrólidos poliénicos glicosilados estudiados previamente, la potencia de la mandimicina no se redujo con la adición de ergosterol. La mandimicina tampoco eliminó el ergosterol de las membranas celulares fúngicas, y no se detectó una unión directa entre la mandimicina y el ergosterol al utilizar las técnicas analíticas de espectroscopia ultravioleta-visible o calorimetría de titulación isotérmica. En cambio, los autores observaron reducciones dependientes de la dosis en la potencia de la mandimicina al añadir varios fosfolípidos, incluyendo las moléculas fosfatidilcolina, fosfatidilinositol y fosfatidilserina. La unión directa a estos fosfolípidos se confirmó utilizando las mismas técnicas analíticas que para la unión al ergosterol.

Este sorprendente hallazgo plantea varias preguntas interesantes: ¿Forma la mandimicina una esponja de fosfolípidos? Y de ser así, ¿cuáles son los factores estructurales y biofísicos que impulsan el cambio de esteroides a fosfolípidos? Curiosamente, la proporción 1:2 (estequiometría) de la mandimicina al interactuar con moléculas de fosfolípidos es idéntica a la de la AmB al interactuar con esterol. La eliminación del raro grupo disacárido en el núcleo macrolídico de polieno de la mandimicina cambia su selectividad de unión de fosfolípidos a esteroides.

Otra pregunta es por qué la mandimicina no mata bacterias. A diferencia de los esteroides, los fosfolípidos están presentes en todas las membranas plasmáticas bacterianas (la membrana externa de la célula). ¿Y por qué la mandimicina es parcialmente selectiva para matar hongos en lugar de células de mamíferos? Las membranas plasmáticas de mamíferos contienen todos los fosfolípidos a los que se une la mandimicina. La mandimicina fue tóxica para las células renales humanas *in vitro* y para los riñones de ratón *in vivo*. Sin embargo, esta toxicidad se observó a concentraciones o dosis de mandimicina superiores a las que la AmB causa toxicidad. Parece paradójico que un cambio en una diana molecular, pasando de un esteroide específico de hongos a un conjunto de lípidos idénticos en hongos y células de mamíferos, condujera a un aumento de la selectividad para la toxicidad fúngica.

Cerrando el círculo, la potente estrategia que Deng y sus colaboradores emplearon para llevar a cabo su investigación los situó en una buena posición para realizar un descubrimiento tan sorprendente e importante. Anteriormente, los productos naturales con relevancia terapéutica se identificaban a menudo en muestras de suelo recolectadas en islas remotas, en esponjas recogidas por buceadores cerca de arrecifes de coral o en las hojas de plantas raras. Ahora, estas moléculas de interés se extraen cada vez más mediante la búsqueda de secuencias asociadas en bases de datos genómicas. En este caso, los autores seleccionaron una colección de más de 300 000 genomas bacterianos y utilizaron un flujo de trabajo computacional para identificar más de 1.78 millones de grupos de genes biosintéticos que se predice que codifican productos naturales, centrándose en los genes de macrólidos poliénicos glicosilados. Luego, en un paso clave, el equipo organizó estos genes en un árbol de la vida (árbol filogenético), presumiblemente revelando su historia evolutiva. Esto equivale a piratear dos mil millones de años de archivos del comando central del ejército bacteriano global y ordenarlos cronológicamente. Los autores buscaron estratégicamente lo que podría considerarse un archivo relativamente moderno, quizás etiquetado como «arma ultrasecreta para superar la resistencia fúngica», que contendría las instrucciones para la fabricación de mandimicina.

Arun Maji & Martin D. Burke. *Nature*, 19 March 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00801-0>.

Deng, Q. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08678-9> (2025).

Rebote de sarampión

Un brote de sarampión en Estados Unidos está en aumento, sin un final a la vista. Hasta el 18 de marzo, se habían reportado 279 casos en Texas, 38 en el vecino Nuevo México y hasta 4 en Oklahoma, que también limita con Texas. El sarampión ha causado la muerte de un niño de seis años no vacunado en el condado de Gaines, Texas, el epicentro del brote, y se sospecha que es la causa de la muerte de un adulto no vacunado en Nuevo México. “Aún no hemos visto señales de que el brote esté disminuyendo”, afirma William Moss, epidemiólogo de enfermedades infecciosas de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Maryland.

Aunque las autoridades sanitarias intentan detener el brote, el secretario de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Robert F. Kennedy Jr., con un largo historial de activismo antivacunas, ha ofrecido un apoyo tibio a la vacuna contra el sarampión, una forma segura y eficaz de prevenir la infección. Kennedy también ha promovido tratamientos como el aceite de hígado de bacalao, esteroides y antibióticos, ninguno de los cuales se conoce como eficaz contra el sarampión.

Un brote de sarampión es como un incendio forestal que echa chispas, afirma Moss. Si una chispa cae en un estado como Maryland, que tiene una tasa de vacunación contra el sarampión del 97%, simplemente se apagará. Pero “si las chispas de este incendio inicial caen en comunidades con bajas tasas de vacunación, tendremos múltiples brotes grandes”, afirma Moss. “Creo que podría llegar a miles y miles de casos”, afirma el virólogo Paul Offit, del Hospital Infantil de Filadelfia, Pensilvania.

El sarampión es la enfermedad más contagiosa que se transmite directamente entre personas. Los epidemiólogos utilizan una métrica llamada R0 para indicar a cuántas personas, en promedio, se espera que infecte una persona con una enfermedad determinada. El R0 del sarampión es de un asombroso 12-18. En comparación, el R0 de la COVID-19 al comienzo de la pandemia se estimó en alrededor de 1.4-2.5, y el de la gripe es de aproximadamente 1-2.

El sarampión es tan contagioso que, en 1991, un solo atleta con sarampión en un estadio deportivo infectó a otras 16 personas, incluidas dos sentadas a menos de 30 metros de distancia.

El sarampión es extremadamente contagioso, en parte porque la dosis necesaria para infectar a alguien es muy pequeña. Además, el virus del sarampión se propaga a través de gotitas en el aire, incluso con la simple respiración de una persona infectada. Si una persona con sarampión pasa por una habitación, las gotitas infecciosas pueden permanecer suspendidas en el aire o permanecer invisibles sobre las superficies durante dos horas.

Además, durante los primeros 2 a 4 días, la enfermedad suele presentar síntomas, como fiebre, tos y goteo nasal, que pueden inducir a pensar que se trata de un resfriado. Por lo tanto, es posible que las personas con sarampión no se aislen cuando son altamente contagiosas. Las manchas rojas características de la enfermedad no suelen aparecer hasta varios días después de la enfermedad.

¿Cuáles son los efectos a largo plazo del sarampión? El sarampión puede ser mortal: entre uno y tres casos por cada 1000 niños no vacunados resultan mortales. Aproximadamente entre el 5% y el 6% de las personas infectadas desarrollan neumonía, la causa más común de muerte en niños pequeños con sarampión. El sarampión también puede causar ceguera o pérdida de audición.

Uno de los efectos a largo plazo más alarmantes es una complicación rara, casi siempre mortal, llamada panencefalitis esclerosante subaguda. Esta se desarrolla años después de una infección de sarampión y se caracteriza por deterioro cognitivo, cambios de personalidad y demencia. Otro efecto a largo plazo es la amnesia inmunitaria. El sarampión puede eliminar una gran cantidad de anticuerpos que almacenan la memoria del cuerpo sobre cómo combatir otras enfermedades. Existe evidencia de que el sarampión podría aumentar la susceptibilidad del sistema inmunitario a otras enfermedades durante unos 2-3 años después de la infección. Incluso los síntomas agudos del sarampión pueden ser muy desagradables. Incluyen úlceras bucales, infecciones de oído, crup, laringitis y diarrea.

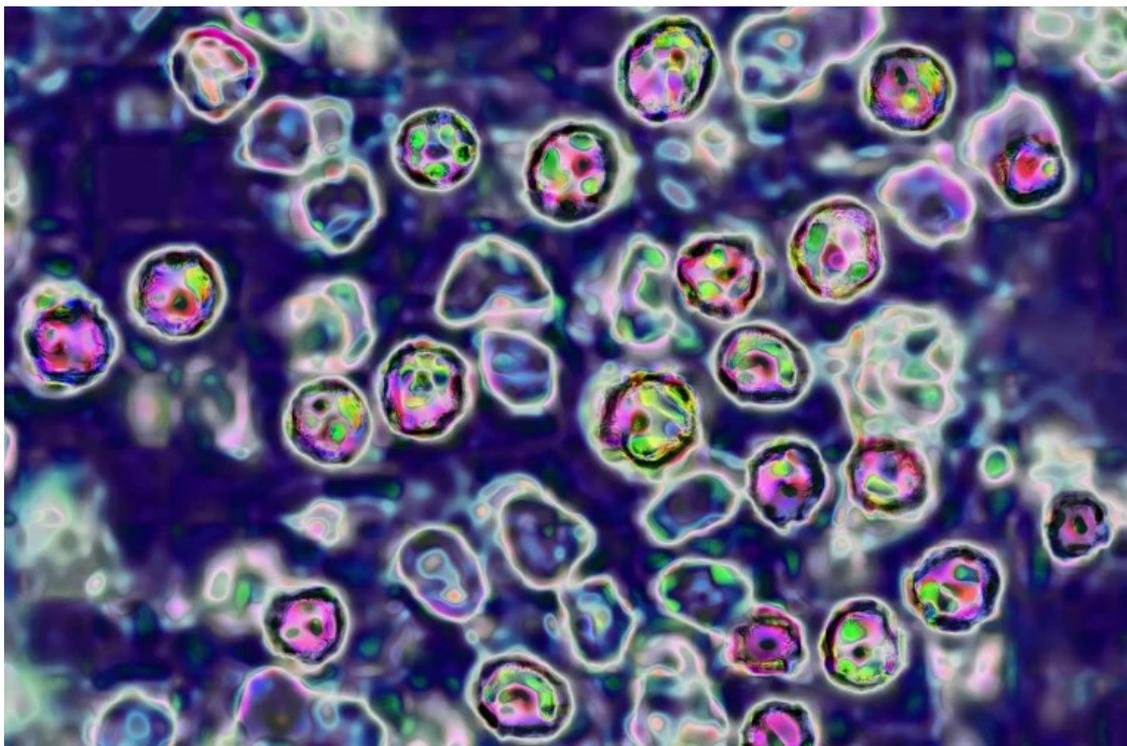
La primera vacuna contra el sarampión no se introdujo en Estados Unidos hasta 1963. Pero las personas nacidas en Estados Unidos antes de 1957 no necesitan la vacuna contra el sarampión, porque cuando eran niños, el sarampión era tan común que casi con seguridad ya habían padecido la enfermedad.

Otros grupos que no necesitan una nueva dosis de vacuna incluyen a las personas que recibieron dos dosis completas de la vacuna triple vírica (sarampión, paperas y rubéola), que se aplica a la mayoría de las personas nacidas después de 1989. Esta formulación contiene virus vivos pero atenuados y provoca una respuesta inmunitaria potente y duradera.

Quienes nacieron entre 1957 y 1963 tienen una probabilidad razonable de haber tenido sarampión en la infancia y también podrían haber sido vacunados, afirma Moss, por lo que su riesgo de contraer sarampión ahora es relativamente bajo.

Sin embargo, una minoría de las personas vacunadas contra el sarampión entre 1963 y 1967 recibieron una vacuna de virus inactivo, que es menos eficaz que una vacuna de virus vivo. Las personas que recibieron la vacuna inactiva o desconocen si la recibieron deberían revacunarse, según el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de EE. UU.

Muchas personas recibieron la vacuna de virus vivos entre 1963 y 1989, pero la recomendación durante ese período era solo una dosis. ¿Significa esto que ahora necesitan una segunda dosis? "No lo creo, por regla general", afirma Offit. Una sola dosis tiene una tasa de efectividad muy alta, del 93%, y "las personas están prácticamente protegidas de por vida", afirma Moss. Pero podría valer la pena considerar la administración de una segunda dosis si vive en una zona con un brote, planea viajar al extranjero o necesita proteger a un ser querido inmunodeprimido. "Si vivía en el condado de Gaines, Texas, debería hacerlo", dice Moss.



Partículas del virus del sarampión (coloreadas artificialmente), uno de los patógenos más infecciosos conocidos. Crédito: Cavallini James/BSIP/SPL.

Julian Nowogrodzki. Nature, 26 Marzh 2025. Nature 639, 846-847 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00786-w>

Las vacunas que salvan vidas

Los ataques a las vacunas y la cancelación de investigaciones sobre las causas de la reticencia a vacunarse ponen en peligro a las personas.

El sarampión es una enfermedad altamente contagiosa que puede ser mortal, especialmente en niños pequeños. Sin embargo, cada muerte que causa (unas 107 500 en 2023, el último año del que se dispone de datos) es evitable. Un invento tiene el poder de erradicar la enfermedad. Y es gracias a ese invento —las vacunas— que la Organización Mundial de la Salud ha podido declarar que 82 países de todo el mundo han eliminado el sarampión.

Uno de esos países es Estados Unidos, pero muchos temen que no se mantenga así por mucho más tiempo. Un peligroso brote de sarampión está causando estragos en Texas. Se detectó a finales de enero y, aproximadamente un mes después, un niño de seis años, por lo demás sano, pero no vacunado, murió a causa de la enfermedad: la primera persona en una década que pierde la vida a

causa del sarampión en Estados Unidos. El sarampión está en aumento en casi todas las regiones del mundo. En 2023, 57 países de todo el mundo experimentaron brotes extensos o disruptivos, un aumento con respecto a los 36 de 2022. Estos brotes se corresponden con una disminución en la vacunación. En algunos casos, dicha disminución coincide con campañas activas, a menudo lideradas por personas con poder e influencia, que comunican información sobre las vacunas que no se ajusta a las recomendaciones de salud pública aceptadas internacionalmente.

Desde una Editorial de *Nature* se insta a todos los líderes, por el bien de la salud de sus países, a no ignorar ni contradecir las recomendaciones respaldadas por un consenso de evidencia científica. Instan a los responsables políticos a que contribuyan a fomentar la confianza de la población en las vacunas y a que no socaven a las instituciones científicas y médicas ni el proceso de investigación. Actualmente, este liderazgo es particularmente deficiente en Estados Unidos, y existe un riesgo real de que esto cueste vidas.

En respuesta al brote de Texas, Robert F. Kennedy Jr., secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. (HHS), ha reconocido la importancia de las vacunas. Pero, simultáneamente y de forma irresponsable, ha elogiado los beneficios del aceite de hígado de bacalao y los suplementos de vitamina A para el tratamiento de la enfermedad. Además, ha pospuesto una reunión de asesores en vacunas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. La reunión, prevista para finales de febrero, aún no se había reprogramado a finales de marzo. Kennedy también ha declarado que el HHS investigará el calendario de vacunación infantil recomendado. Debería exponer la evidencia científica que respalda esta medida y garantizar que no se reducirá la cobertura vacunal.

A principios de este mes, los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de EE. UU. recortaron la financiación de una investigación crucial destinada a comprender por qué algunas personas dudan en vacunarse a sí mismas o a sus hijos. Ni los NIH ni el HHS han emitido un comunicado público para explicar los motivos, ni por qué, según se informa, los CDC planean un nuevo estudio sobre si las vacunas causan autismo.

Realizar un estudio de este tipo en un momento de recortes de gastos extremos tiene poco sentido. Si se lleva a cabo, los CDC o el HHS deberían publicar los términos de referencia y garantizar una convocatoria abierta de propuestas, para que todos aquellos con los conocimientos, la experiencia y las cualificaciones pertinentes puedan presentar su solicitud. Si bien *Nature* generalmente sería la primera en respaldar estudios científicos, en este caso es imperativo tener en cuenta lo que ya se sabe: que investigaciones exhaustivas no han encontrado ninguna relación entre las vacunas y el autismo.

En un estudio histórico, por ejemplo, investigadores en Dinamarca registraron el estado de vacunación de más de 650 000 niños nacidos en el país entre 1999 y 2010. Combinaron esos datos, sobre las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola (triple vírica), con datos sobre los diagnósticos de trastornos del espectro autista. No encontraron diferencias en la incidencia del autismo entre niños vacunados y no vacunados (A. Hviid et al. *Ann. Intern. Med.* 170, 513–520; 2019).

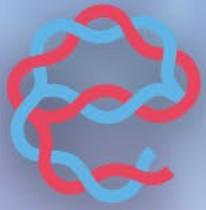
Muchas personas tienen serias inquietudes y preguntas sobre las vacunas; algunos dudan en vacunarse y otros se niegan a hacerlo. Todos los involucrados en la distribución de vacunas, desde el personal de salud pública hasta los médicos, los legisladores y los investigadores, deben escuchar las preocupaciones de la gente. Las preguntas deben responderse utilizando el mejor conocimiento disponible; lo que se sabe y lo que no se sabe debe comunicarse con transparencia; y los beneficios y los riesgos (incluidos los posibles efectos secundarios) deben explicarse con claridad.

Los líderes responsables deben aprovechar las décadas de conocimiento acumulado sobre las vacunas y animar a la gente a consultar los datos que respaldan la vacunación. No deben propagar ideas que no se ajusten a las recomendaciones de salud pública aceptadas y basadas en hechos. Quienes evitan las vacunas ponen en riesgo innecesario su propia vida, la de sus familias y la de sus comunidades.

Se suele afirmar que la principal responsabilidad de cualquier gobierno es la seguridad y la protección de su población. Esto por sí solo debería ser motivo suficiente para que los responsables políticos animen a la población a vacunarse y a vacunar a sus hijos. Las vacunas salvan vidas, y poner en duda su seguridad podría tener consecuencias peligrosas y de gran alcance.

Este Editorial apasionado de *Nature* omite el análisis de por qué la gente está siendo cada vez más reticente a vacunarse. Si desde los gobiernos, la industria y las editoriales científicas hubiese habido más honradez, menos imposición de criterios no respaldados por la ciencia, y más libertad ante el miedo de la pandemia COVID, esta situación sería hoy muy diferente. Pero cuando se pretende implantar políticas injustificadas o basadas en el miedo, con el consecuente abuso de la buena voluntad de la gente común, es normal que crezcan los detractores de las vacunas y se meta en el mismo saco a las vacunas que han salvado vidas y a las vacunas que han contribuido a causar muchas muertes o problemas de salud potencialmente evitables.

Editorial. Nature 639, 546 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00789-7>



euroespes
health

Genómica

Secuencia completa del genoma de un macaco

Los macacos cangrejeros (*Macaca fascicularis*) y los macacos rhesus (*Macaca mulatta*) son fundamentales en la investigación biomédica y evolutiva. Sin embargo, su complejidad genómica y las diferencias genéticas entre especies siguen sin estar claras. **Shilong Zhang, Ning Xu, Lianting Fu, Xiangyu Yang, Kaiyue Ma, Yamei Li, Zikun Yang, Zhengtong Li, Yu Feng, Xinrui Jiang, Junmin Han, Ruixing Hu, Lu Zhang, Da Lian, Luciana de Gennaro y colegas** presentaron un ensamblaje completo del genoma de un macaco cangrejero, que revela un 46% menos de duplicaciones segmentarias y centrómeros 3.83 veces más largos que los de los humanos. También caracterizaron 93 diferencias genómicas a gran escala entre macacos y humanos con una resolución de un solo par de bases, destacando su impacto en la regulación génica en la evolución de los primates. Utilizando diez genomas de macaco de lectura larga, cientos de genomas de macaco de lectura corta y datos del transcriptoma de longitud completa, identificaron aproximadamente 2 Mbp de variantes genéticas fijas, aproximadamente 240 Mbp de *loci* complejos, 16.76 Mbp de regiones de diferenciación genética y 110 eventos de empalme alternativo, potencialmente asociados con diversas diferencias fenotípicas entre las dos especies de macacos. El análisis genético integrado mejora la comprensión de los fenotipos específicos de linaje, la adaptación y la evolución de los primates, mejorando así sus aplicaciones biomédicas en la investigación de enfermedades humanas.

Zhang, S., Xu, N., Fu, L. et al. *Integrated analysis of the complete sequence of a macaque genome. Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08596-w>

Compendio de funciones génicas humanas derivado del modelado evolutivo

Una representación completa y computable del repertorio funcional de todas las macromoléculas codificadas en el genoma humano es un recurso fundamental para la investigación biológica y biomédica. El Consorcio de Ontología Génica ha trabajado para lograr este objetivo mediante la generación de un conjunto estructurado de información sobre las funciones génicas, que ahora incluye hallazgos experimentales publicados en más de 175 000 publicaciones sobre genes humanos y genes en organismos modelo experimentalmente manejables. **Marc Feuermann, Huaiyu Mi, Pascale Gaudet, Anushya Muruganujan, Suzanna E. Lewis, Dustin Ebert, Tremayne Mushayahama, Consorcio de Ontología Génica y Paul D. Thomas** describen los resultados de un amplio esfuerzo internacional para integrar todos estos hallazgos y crear una representación de las funciones génicas humanas lo más completa y precisa posible. Específicamente, aplicaron un enfoque de modelado evolutivo explícito, seleccionado por expertos, a todos los genes codificantes de proteínas humanas. Este enfoque integra la información experimental disponible de familias de genes relacionados en modelos que reconstruyen la ganancia y pérdida de características funcionales a lo largo del tiempo evolutivo. Los modelos y el conjunto resultante de 68 667 funciones génicas integradas cubren aproximadamente el 82% de los genes codificantes de proteínas humanas. El repertorio funcional revela una marcada preponderancia de funciones reguladoras moleculares, y los modelos proporcionan información sobre los orígenes evolutivos de las funciones génicas humanas. Este conjunto de descripciones de funciones puede mejorar la técnica genómica ampliamente utilizada del análisis de enriquecimiento de *Gene Ontology*. La evidencia experimental para cada característica funcional se registra, lo que permite a la comunidad científica contribuir a la revisión y mejora del recurso, que está a disposición del público.

Feuermann, M., Mi, H., Gaudet, P. et al. *A compendium of human gene functions derived from evolutionary modelling. Nature* 640, 146–154 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08592-0>

El Gen que nos permitió Aprender a Hablar

Un gen humano hace que los ratones chillen de forma diferente: ¿contribuyó al lenguaje?

Una variante genética presente en la mayoría de las personas podría haber contribuido a las diferencias cognitivas entre los humanos y sus parientes más cercanos.

Los ratones portadores de una variante genética presente en casi todos los humanos de la Tierra (y no en parientes extintos, incluidos los neandertales) producen chirridos más complejos que los roedores normales. El hallazgo sugiere que la mutación (que cambia una proteína llamada *NOVA1* que tiene un papel en la orquestación de la actividad genética en el cerebro) podría haber contribuido a las diferencias cognitivas entre los humanos y sus parientes más cercanos, y posiblemente a aspectos del habla y el lenguaje complejos.

Robert Darnell, un neurocientífico de la Universidad Rockefeller en la ciudad de Nueva York, encontró por primera vez el gen *NOVA1* hace 30 años, cuando su equipo lo relacionó con un trastorno autoinmune que causaba graves problemas de movimiento en las personas. El gen suele activarse solo en el cerebro, donde la proteína *NOVA1* controla la expresión de docenas de otros genes activos en el cerebro. Darnell pensó que el gen *NOVA1* podría estar involucrado en el habla cuando, como neurólogo, trató a un niño con problemas de lenguaje y movimiento, que tenía una copia funcional del gen. Otro equipo había descubierto que casi todos los humanos tienen una versión del gen *NOVA1* que es distinta de la de los neandertales y de otro grupo humano extinto llamado denisovanos (así como de otros mamíferos, incluidos los ratones).

El cambio genético, que cambia un aminoácido isoleucina por una valina en la proteína codificada, fue uno de los pocos cambios que alteraron las proteínas que evolucionaron en los más de 500 000 años posteriores a que los grupos de homínidos se separaran de un ancestro común en África. Esto sugiere que los cambios beneficiaron tanto a los primeros humanos que las mutaciones se volvieron omnipresentes. Para estudiar los efectos del cambio, una neurocientífica del grupo de Darnell, **Yoko Tajima**, utilizó la edición genética CRISPR para diseñar ratones portadores de la versión humana del gen *NOVA1*. Un análisis exhaustivo identificó sólo diferencias sutiles entre los ratones "humanizados" y los roedores normales: cuando los ratones recién nacidos fueron aislados de sus madres, las crías con la versión humana de *NOVA1* tenían llamadas de socorro alteradas. De manera similar, en presencia de una hembra de ratón en celo, los ratones macho portadores del cambio emitían llamadas de cortejo más complejas.

En los cerebros de los ratones, la versión humana de *NOVA1* afectó a un proceso molecular, llamado empalme alternativo, en el que las secuencias codificantes de otros genes individuales se mezclan y combinan para crear proteínas diversas. Algunos de los genes "empalmados alternativamente" han sido implicados en el comportamiento vocal. Los resultados se publicaron el 18 de febrero en *Nature Communications*.

La evidencia sugiere que el cambio de *NOVA1* podría ser una de las muchas alteraciones que contribuyen al lenguaje humano, dice Darnell. Pero es necesario conectar más puntos: quiere observar cómo el cambio afecta a las células individuales en regiones del cerebro de los ratones análogas a las que procesan el habla y el lenguaje en los humanos.

Debra Silver, neurobióloga del desarrollo de la Universidad Duke en Durham, Carolina del Norte, dice que será importante determinar la base celular de los cambios en la vocalización y si el empalme alternativo es el culpable. Tampoco está claro si los neandertales y los denisovanos se comunicaban de forma diferente a los humanos, pero los investigadores cada vez creen más que había pocas diferencias en las capacidades cognitivas de las especies. Los neandertales que vivían en lo que hoy es Alemania cazaron elefantes de colmillos rectos durante docenas de generaciones. "Es bastante difícil imaginar que no se comunicaran ya", dice Wolfgang Enard, genetista evolutivo de la Universidad Ludwig-Maximilians en Munich, Alemania.

El trabajo le recuerda a Enard un estudio seminal de 2009 en el que su equipo diseñó ratones con una versión humana de otro gen implicado en el habla y el lenguaje, llamado *FOXP2*, y mostraron diferencias sutiles que los investigadores todavía están tratando de comprender.

Ewen Callaway. *Nature*, 18 Feb, 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00518-0>

Tajima, Y. et al. *Nature Commun.* 16, 1542 (2025).

Siglos de aislamiento genético en Groenlandia

Siglos de aislamiento han dado a los groenlandeses un perfil genético que incluye variantes específicas del Ártico. Un análisis de los genomas de casi 6000 groenlandeses sugiere que sus antepasados inuit rara vez se desplazaron después de asentarse en la isla hace unos 1000 años. Este aislamiento histórico significa que las personas de algunas partes de Groenlandia tienen más probabilidades de desarrollar ciertas enfermedades genéticas que las personas de otras partes del mundo. Los hallazgos, publicados el 12 de febrero en *Nature*, ofrecen "nuevas perspectivas" sobre cómo se puede utilizar la genética para brindar una mejor atención médica a las poblaciones del Ártico, dice Anders Koch, médico senior del Hospital Reina Ingrid en Nuuk.

Las pequeñas poblaciones indígenas, incluida la de Groenlandia, han sido durante mucho tiempo un punto ciego en la investigación genética, porque la mayor parte del ADN en las bases de datos genéticas proviene de personas de ascendencia europea. La poca investigación que se ha realizado en la isla sugiere que vivir en el Ártico ha alterado profundamente la composición genética de los groenlandeses, la mayoría de los cuales tienen ascendencia mixta inuit y europea. En el estudio actual, los investigadores secuenciaron el ADN de 5996 groenlandeses, alrededor del 14% de la población adulta. Al comparar estos genomas secuenciados total o parcialmente, el equipo pudo confirmar que Groenlandia estuvo poblada originalmente por un pequeño grupo de viajeros, menos de 300 personas, que llegaron desde Siberia, a través de América del Norte, en los últimos 1000 años. Después del primer gran impulso, los habitantes de Groenlandia "no vagaron por la costa", dice Koch. En cambio, "vivieron en una zona limitada particular y desarrollaron sus propios rasgos y variantes". Algunas de estas variantes genéticas parecen ser adaptaciones a la vida en el Ártico. Por ejemplo, muchos esquimales de Groenlandia tienen la misma variante de un gen implicado en el metabolismo de los ácidos grasos, lo que podría estar relacionado con el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3, como la carne de foca y ballena.

Los groenlandeses no tienen más variantes genéticas que los europeos, dice el coautor del estudio Anders Albrechtsen, bioinformático de la Universidad de Copenhague. Pero debido a que la población estaba tan aislada, algunos genes recesivos se han vuelto más frecuentes, incluidos varios vinculados a enfermedades nocivas. Un ejemplo es un tipo de enfermedad hepática llamada colestasis familiaris groenlandica (CFG), que es causada por una mutación recesiva en un solo gen que es más frecuente en las personas del este de Groenlandia.

Las mujeres embarazadas de Groenlandia ahora son sometidas a pruebas para detectar la variante. Este es un buen ejemplo de cómo el estudio de la genética de pequeñas poblaciones puede marcar una gran diferencia en su salud, dice Koch. "No tendría sentido realizar pruebas de detección de CFG en Dinamarca, pero definitivamente tiene sentido realizarlas en Groenlandia", afirma.

El estudio también señala que desde la década de 1960, un número cada vez mayor de groenlandeses han abandonado sus lugares de origen y se han establecido en otras partes del país. Estas minimigraciones podrían significar que menos personas nacen con CFG y otras enfermedades vinculadas a genes recesivos.

Freda Kreier. Nature 638, 590-591 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00443-2>

Stæger, F. F. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08516-4> (2025).

El ADN antiguo muestra que los europeos de la Edad de Piedra viajaron por mar a África

Restos de aproximadamente 8000 años de antigüedad desenterrados en la actual Túnez albergaron una sorpresa: ascendencia europea de cazadores-recolectores. Miles de años antes de que Odiseo cruzara el "mar oscuro como el vino" del poema épico de Homero, La Odisea, los cazadores-recolectores podrían haber viajado de isla en isla hasta África a través del Mediterráneo.

El primer estudio genómico de pueblos antiguos de la región oriental del Magreb (actual Túnez y noreste de Argelia) muestra que las poblaciones de la Edad de Piedra que vivieron allí hace más de 8000 años descendían, en parte, de cazadores-recolectores europeos. El descubrimiento, publicado el 12 de marzo en *Nature*, constituye la primera evidencia directa de viajes marítimos transmediterráneos durante esta época, aunque hallazgos arqueológicos han sugerido un intercambio cultural entre cazadores-recolectores europeos y norteafricanos.

Utilizando genomas antiguos, investigadores han cartografiado el surgimiento de la agricultura en Oriente Medio hace 12 000 años y su expansión a Europa, pero el sur del Mediterráneo ha sido en gran medida ignorado.

“No se ha profundizado mucho en la historia del norte de África”, afirma David Reich, genetista de poblaciones de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts, quien codirigió el estudio. En colaboración con investigadores de Argelia y Túnez, así como de Europa, el equipo de Reich secuenció el ADN de los huesos o dientes de nueve individuos procedentes de yacimientos arqueológicos del Magreb oriental, que vivieron hace entre 6000 y más de 10 000 años.

Todos portaban ascendencia local de cazadores-recolectores, similar a la de los antiguos habitantes de lo que hoy es Marruecos, identificada en estudios anteriores. Pero a diferencia de los cazadores-recolectores del Magreb occidental —cuya ascendencia fue reemplazada en gran medida por agricultores europeos que probablemente llegaron a través del Estrecho de Gibraltar—, la ascendencia local persistió en Túnez y Argelia mucho después de la llegada de agricultores de Europa y Oriente Medio. Esto concuerda con la evidencia de que los habitantes del Magreb oriental seguían cazando animales locales, como caracoles terrestres, y forrajeando plantas silvestres, incluso mientras criaban ovejas, cabras y ganado vacuno importados. La agricultura no despegó en la región hasta mucho después. Tal vez, dice Reich, la resiliencia de la ascendencia local esté relacionada con la resistencia a las prácticas agrícolas.

El genoma de un hombre de un yacimiento tunecino llamado Djebba deparó una gran sorpresa: alrededor del 6% de su ADN se remonta a cazadores-recolectores europeos. Los investigadores estiman que sus antepasados magrebíes se mezclaron con cazadores-recolectores europeos hace unos 8500 años. Existen indicios más débiles de estos encuentros en una mujer del yacimiento.

No se pudo determinar con precisión el origen de la ascendencia europea del hombre, pero Sicilia, a varios cientos de kilómetros de la costa de Túnez, y algunas islas más pequeñas entre ambos continentes son posibles. Se ha descubierto obsidiana de una de estas islas, Pantelleria, en yacimientos arqueológicos tunecinos, señala el coautor del estudio, Giulio Lucarini, arqueólogo especializado en África del Instituto de Ciencias del Patrimonio del Consejo Nacional de Investigación de Italia en Roma.

Cazadores-recolectores de Europa y el norte de África podrían haber atravesado el estrecho de Sicilia en largas canoas de madera, navegando de isla en isla a simple vista. Muchas posibles escalas están ahora sumergidas, lo que dificulta encontrar más evidencia de estos viajes, añade Lucarini.

El descubrimiento de la ascendencia europea de cazadores-recolectores en el norte de África es importante, afirma la genetista de poblaciones Rosa Fregel, de la Universidad de La Laguna en Tenerife, España. Demuestra que el Mediterráneo no fue una gran barrera para los pueblos de la Edad de Piedra.

Ewen Callaway. *Nature*, 12 March 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00764-2>

Lipson, M. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08699-4> (2025).

Mapas completos de recombinación humana

Los mapas de recombinación humana son un recurso valioso para los estudios de asociación y ligamiento, y cruciales para muchas inferencias sobre la historia poblacional y la selección natural. Los mapas existentes se basan únicamente en la recombinación cruzada (CO), omitiendo las no cruzadas (NCO), la forma más común de recombinación, debido a la dificultad para detectarlas. Utilizando datos de secuenciación del genoma completo en familias, **Gunnar Pálsson, Marteinn T. Hardarson, Hakon Jonsson, Valgerdur Steinthorsdottir, Olafur A. Stefansson, Hannes P. Eggertsson y colegas** estimaron el número de NCO transmitidas de progenitores a descendientes y derivaron mapas de recombinación completos y específicos para cada sexo, que incluyen tanto NCO como CO. Las madres tienen menos NCO, pero más largas, que los padres, y los ovocitos acumulan NCO de forma no regulada con la edad materna. La recombinación, principalmente NCO, es responsable del 1.8% y el 11.3%) de las mutaciones *de novo* paternas y maternas, respectivamente, y puede impulsar el aumento de las mutaciones *de novo* con la edad materna. Los NCO son considerablemente más prominentes que los CO en los centrómeros, posiblemente para evitar cambios genómicos a gran escala que podrían causar aneuploidía. Estos resultados demuestran que los NCO resaltan mucho más que los CO las diferencias en el proceso meiótico entre los sexos, en el cual los NCO maternos podrían reflejar la protección de los ovocitos desde la infancia hasta la ovulación.

Palsson, G., Hardarson, M.T., Jonsson, H. et al. Complete human recombination maps. Nature 639, 700–707 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08450-5>

Xenotrasplante de hígado de cerdo a humano modificado genéticamente

La escasez de donantes es un desafío importante para los trasplantes; sin embargo, los órganos de cerdos genéticamente modificados pueden servir como complementos ideales. Hasta ahora, se han trasplantado sucesivamente corazones y riñones porcinos a humanos. **Kai-Shan Tao, Zhao-Xu Yang, Xuan Zhang, Hong-Tao Zhang, Shu-Qiang Yue, Yan-Ling Yang, Wen-Jie Song, De-Sheng Wang, Zheng-Cai Liu, Hai-Min Li y colegas** utilizaron un trasplante auxiliar heterotópico para donar un hígado de cerdo editado en seis genes a un receptor con muerte cerebral. Se monitorizaron la función del injerto, la hemodinámica y las respuestas inmunitaria e inflamatoria del receptor durante los 10 días posteriores. Dos horas después de la reperusión de la vena porta del xenoinjerto, se produjo bilis dorada, que aumentó a 66.5 ml al décimo día del postoperatorio. La albúmina derivada del hígado porcino también aumentó después de la cirugía. Los niveles de alanina aminotransferasa se mantuvieron dentro del rango normal, mientras que los niveles de aspartato aminotransferasa aumentaron el primer día del postoperatorio y luego disminuyeron rápidamente. La velocidad del flujo sanguíneo en la arteria hepática porcina y las venas porta y hepática se mantuvo en un nivel aceptable. Aunque el número de plaquetas disminuyó poco después de la cirugía, finalmente volvió a los niveles normales. Los análisis histológicos mostraron que el hígado porcino se regeneró correctamente sin signos de rechazo. La actividad de las células T se inhibió mediante la administración de globulina antitimocítica, y la activación de las células B aumentó 3 días después de la cirugía, siendo posteriormente inhibida por rituximab. No se observaron cambios perioperatorios significativos en los niveles de inmunoglobulina G o inmunoglobulina M. Los niveles de proteína C reactiva y procalcitonina estuvieron inicialmente elevados y luego disminuyeron rápidamente. El xenoinjerto se mantuvo funcional hasta la finalización del estudio.

Tao, KS., Yang, ZX., Zhang, X. et al. Gene-modified pig-to-human liver xenotransplantation. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08799-1>

La adaptación transcripcional regula positivamente la utrofina en la distrofia muscular de Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad degenerativa muscular causada por mutaciones en el gen *DMD*, que codifica la proteína distrofina. La utrofina (UTRN), el parólogo genético y funcional de la DMD, se regula positivamente en algunos pacientes con DMD. Para investigar más a fondo esta regulación positiva de UTRN, **Lara Falcucci, Christopher M. Dooley, Douglas Adamoski, Thomas Juan, Justin Martinez, Angelina M. Georgieva, Kamel Mamchaoui, Cansu Cirzi y Didier Y. R. Stainier** primero desarrollaron un sistema inducible de degradación de ARN mensajero (ARNm) para DMD mediante la introducción de un codón de terminación prematura (PTC) en uno de sus exones empalmados alternativamente. La inclusión del exón que contiene PTC desencadena la degradación del ARNm mutante de DMD y la regulación positiva de UTRN. En particular, el bloqueo de la degradación del ARNm mediada por sin sentido da como resultado la reversión de la regulación positiva de UTRN, mientras que la sobreexpresión de *DMD* no lo hace. Además, la sobreexpresión de minigenes DMDPTC en células de tipo silvestre causa la regulación positiva de UTRN, al igual que un minigén de DMD de tipo silvestre que contiene una ribozima autoescindible. Para colocar estos hallazgos en un contexto terapéutico, utilizaron oligonucleótidos antisentido (ASO) de conmutación de empalme para inducir la omisión de exones fuera de marco de *DMD*, con el objetivo de introducir PTC. Descubrieron que estos ASO causan la regulación positiva de UTRN. Además, al utilizar un ASO para restaurar el marco de lectura de DMD en miotubos derivados de un paciente con DMD Δ E52 (un tratamiento real con DMD), se redujo la sobreexpresión de UTRN. En conjunto, estos resultados indican que un mecanismo basado en la degradación del ARNm, denominado adaptación transcripcional, desempeña un papel clave en la sobreexpresión de UTRN en pacientes con DMDPTC, y destacan una aplicación terapéutica inexplorada de los ASO, así como de las ribozimas, en la inducción de compensación genética mediante adaptación transcripcional.

Falcucci, L., Dooley, C.M., Adamoski, D. et al. Transcriptional adaptation upregulates utrophin in Duchenne muscular dystrophy. Nature 639, 493–502 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08539-x>

La contribución de las mutaciones codificantes de novo al meningomielocelo (esпина bífida)

El meningomielocelo (MM) es el defecto estructural más común del sistema nervioso central en humanos. Se produce por un fallo en el cierre del tubo neural durante las primeras seis semanas de gestación. La suplementación con ácido fólico ha reducido la carga de la enfermedad, pero la incidencia de 1 por cada 3000 a 10 000 nacidos vivos, junto con la discapacidad neuromotora de por vida asociada y el aumento de la mortalidad, ha centrado la atención en esta afección. El diagnóstico oportuno permite asesoramiento prenatal y opciones de tratamiento informadas, incluyendo la interrupción del embarazo, la cirugía fetal o la cirugía posnatal para la hidrocefalia casi totalmente concordante que acompaña a la malformación de Chiari tipo II del rombencéfalo. Más de 20 millones de personas en todo el mundo viven con un fallo en el cierre del tubo neural (DTN), pero las causas siguen estando mal definidas.

El meningomielocelo (también conocido como espina bífida) se considera una enfermedad genéticamente compleja que resulta de un fallo madurativo del tubo neural. Las personas con meningomielocelo presentan discapacidad neuromotora e hidrocefalia frecuente, lo que requiere derivación ventricular. Se ha propuesto que algunos genes contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad, pero más allá de eso, la explicación sigue siendo inexplicable. **Yoo-Jin Jiny Ha, Ashna Nisal, Isaac Tang, Chanjae Lee, Ishani Jhamb, Cassidy Wallace, Robyn Howarth, Sarah Schroeder, Keng loi Vong, Naomi Meave, Fiza Jiwani, Chelsea Barrows, Sangmoon Lee, colegas del Consorcio de Secuenciación de Espina Bífida y Joseph G. Gleeson** postulan que las mutaciones *de novo* bajo selección purificadora contribuyen al riesgo de desarrollar meningomielocelo. Los autores reclutaron una cohorte de 851 tríos con meningomielocelo que requirieron derivación al nacer y 732 tríos control, y descubrieron que la probable disrupción génica *de novo* o las mutaciones de sentido dañinas se presentaron en aproximadamente el 22.3% de los sujetos, y se estimó que el 28% de dichas variantes

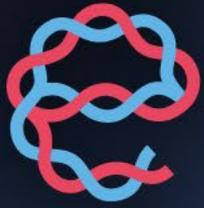
contribuyen al riesgo de enfermedad. Los 187 genes con mutaciones *de novo* dañinas definen colectivamente redes que incluyen procesos basados en el citoesqueleto de actina y los microtúbulos, la señalización de Netrina-1 y las enzimas modificadoras de la cromatina. La validación genética demostró pérdida parcial o completa de la función, alteración de la señalización y cierre defectuoso del tubo neural en embriones de *Xenopus*. Estos resultados indican que las mutaciones *de novo* hacen contribuciones clave al riesgo de meningocele y resaltan vías críticas necesarias para el cierre del tubo neural en la embriogénesis humana.

Ha, Y.J., Nisal, A., Tang, I. et al. *The contribution of de novo coding mutations to meningomyelocele*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08676-x>

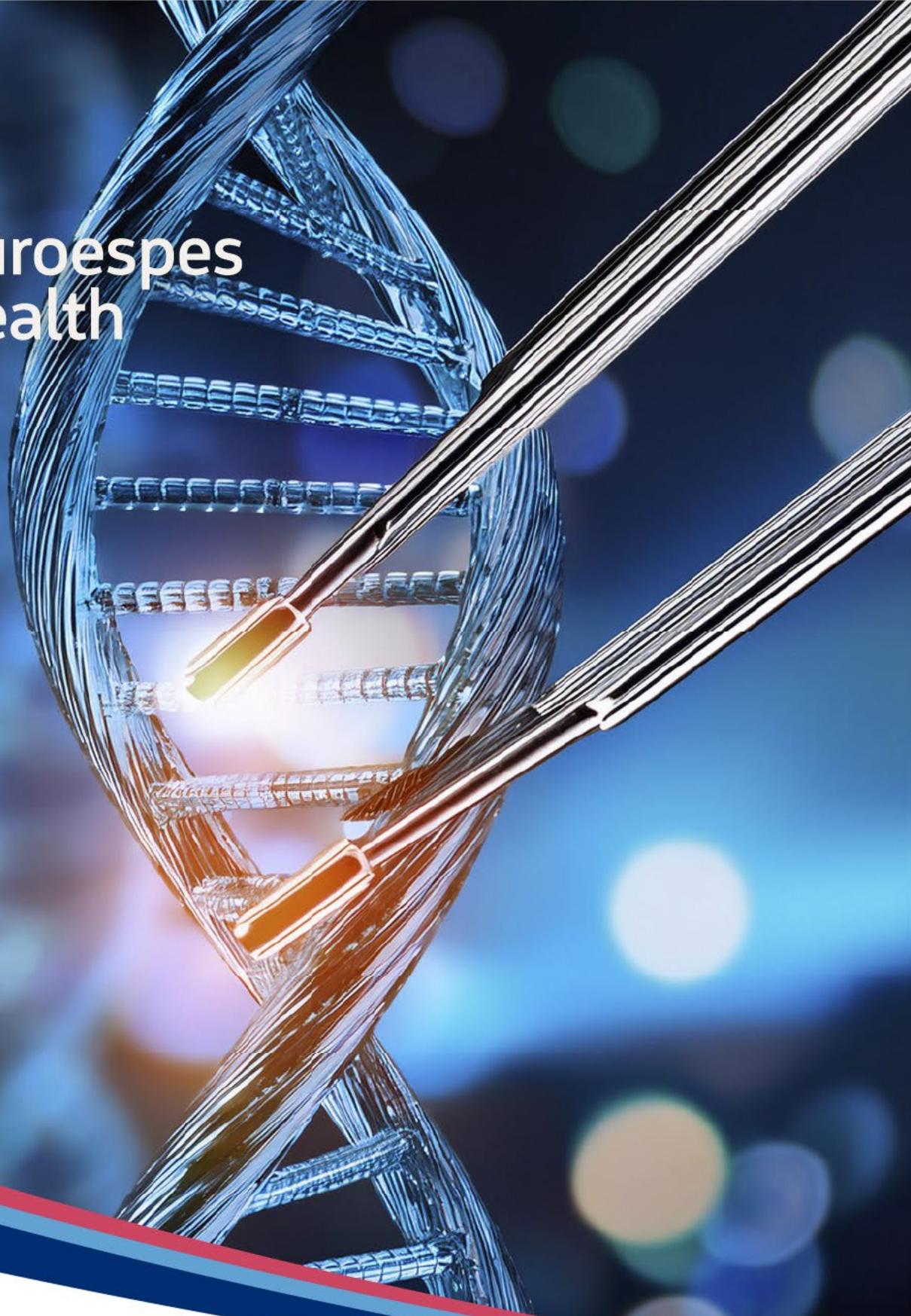
Descubrimiento de la asociación de genes con enfermedades raras en el Proyecto 100 000 Genomas

Hasta el 80% de los pacientes con enfermedades raras permanecen sin diagnosticar tras la secuenciación genómica, y muchos probablemente involucran variantes patogénicas en asociaciones enfermedad-gen aún por descubrir. Para buscar dichas asociaciones, **Valentina Cipriani, Letizia Vestito, Emma F. Magavern, Julius O. B. Jacobsen, Gavin Arno, Elijah R. Behr, Katherine A. Benson, Marta Bertoli, Detlef Bockenhauer, Michael R. Bowl, Kate Burley y colegas** desarrollaron un marco analítico de carga génica de variantes raras para enfermedades mendelianas y lo aplicaron a variantes codificantes de proteínas de la secuenciación del genoma completo de 34 851 casos y sus familiares, reclutados para el Proyecto 100 000 Genomas. Se identificaron 141 nuevas asociaciones, incluyendo cinco para las cuales se publicó recientemente evidencia independiente de enfermedad-gen. Tras la clasificación *in silico* y la revisión por expertos clínicos, se priorizaron 69 asociaciones, de las cuales 30 podrían vincularse con evidencia experimental existente. Las cinco asociaciones con mayor evidencia genética y experimental fueron la diabetes monogénica con el regulador de células β *UNC13A*, la esquizofrenia con *GPR17*, la epilepsia con *RBFOX3*, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth con *ARPC3* y las anomalías oculares del segmento anterior con *POMK*. La confirmación de estas y otras asociaciones podría conducir a numerosos diagnósticos, lo que destaca el impacto clínico de los enfoques estadísticos a gran escala para el descubrimiento de asociaciones entre enfermedades raras y genes.

Cipriani, V., Vestito, L., Magavern, E.F. et al. *Rare disease gene association discovery in the 100,000 Genomes Project*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08623-w>



euroespes
health



Terapia génica

Primer tratamiento intrauterino de atrofia muscular espinal

Un trastorno genético poco común es tratado en el útero por primera vez. La niña, que ahora tiene casi tres años, no muestra signos de la enfermedad de la neurona motora, a menudo mortal. Una niña de dos años y medio no muestra signos de un trastorno genético poco común, después de convertirse en la primera persona en recibir tratamiento para la afección de la neurona motora mientras estaba en el útero. La madre de la niña tomó el medicamento dirigido a los genes durante el final del embarazo y la niña continúa tomándolo. El "bebé ha sido tratado de manera efectiva, sin manifestaciones de la afección", dice Michelle Farrar, neuróloga pediátrica de la UNSW Sydney en Australia. Los resultados se publicaron a finales de febrero en el *New England Journal of Medicine*.

La niña fue concebida con una afección genética conocida como atrofia muscular espinal, que afecta a las neuronas motoras que controlan el movimiento y conduce a un debilitamiento muscular progresivo. Aproximadamente uno de cada 10 000 nacimientos presenta alguna forma de esta enfermedad, lo que la convierte en una de las principales causas genéticas de muerte en bebés y niños. En su forma más grave, como en el caso de esta niña, los individuos carecen de ambas copias del gen *SMN1* y sólo tienen una o dos copias de un gen vecino, *SMN2*, que compensa parcialmente esa deficiencia. Como resultado, el cuerpo no produce suficiente proteína necesaria para mantener las neuronas motoras en la médula espinal y el tronco encefálico. Esta proteína es más importante en el segundo y tercer trimestres y en los primeros meses de vida. Los bebés con enfermedad grave no suelen vivir más allá de su tercer cumpleaños.

En la última década, la FDA ha aprobado tres medicamentos para tratar a los recién nacidos con atrofia muscular espinal. El medicamento oral utilizado en este estudio, llamado Risdiplam, fabricado por la empresa de biotecnología Roche, con sede en Basilea, Suiza, es una pequeña molécula que actúa modificando la expresión del gen *SMN2* para que produzca más proteína SMN. Hasta ahora, los tratamientos para la atrofia muscular espinal se administraban después del nacimiento. Pero hasta la mitad de los recién nacidos que carecen de ambas copias del gen *SMN1* y solo tienen dos copias del gen *SMN2* nacen con algunos síntomas. "Todavía había margen de mejora", dice **Richard Finkel**, neurocientífico clínico del *St. Jude Children's Research Hospital* en Memphis, Tennessee, quien dirigió el estudio.

La idea de administrar el medicamento en el útero surgió de los padres, dice Finkel. "Ya habían experimentado una pérdida por esta horrible enfermedad", dice, y querían saber si existían opciones de tratamiento que pudieran comenzar antes del nacimiento. La FDA aprobó el estudio para esta persona en particular. La madre, que tenía 32 semanas de embarazo, tomó Risdiplam diariamente durante seis semanas. El bebé comenzó a tomar el medicamento aproximadamente a la semana de edad y probablemente continuará tomándolo por el resto de su vida.

Los análisis de líquido amniótico y sangre del cordón umbilical en el momento del parto sugieren que el medicamento estaba llegando al feto. En comparación con otros bebés nacidos con la misma afección, la niña tenía niveles más altos de la proteína SMN en la sangre y mostró niveles más bajos de daño nervioso. La niña no ha mostrado signos de debilidad muscular y tiene un desarrollo muscular normal. "Eso es obviamente muy tranquilizador", dice Finkel, quien recomienda un seguimiento de por vida de la criatura.

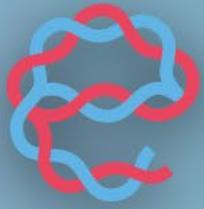
Aunque se trata de un solo individuo, el estudio destaca "lo importante que es el tratamiento temprano", dice Farrar. "La ventana terapéutica a la que nos dirigimos es muy estrecha". El resultado positivo abre la puerta a estudios más amplios para ver si los hallazgos se pueden replicar, dice. Y también plantea la posibilidad de tratar otras afecciones genéticas en el útero cuando el tratamiento después del nacimiento es insuficiente.



Los bebés con atrofia muscular espinal grave carecen de proteínas suficientes para mantener las neuronas motoras. Crédito: YsaL/Getty

Smriti Mallapaty. *Nature*, 20 Feb 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00534-0>.

Finkel, R. S. et al. *New Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMc2300802> (2025).



euroesper
health



Farmacogenómica

Modelos genéticos correlacionados con humanos identifican terapia de precisión para el cáncer de hígado

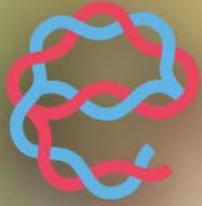
El carcinoma hepatocelular (CHC), una forma común de cáncer primario de hígado, es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en todo el mundo. El CHC se presenta típicamente en un contexto de hepatopatía crónica, causada por un espectro de condiciones predisponentes. El desarrollo tumoral se ve impulsado por la expansión de clones que acumulan mutaciones conductoras progresivas, siendo los hepatocitos la célula de origen más probable. Sin embargo, el panorama de mutaciones conductoras en el CHC es, en gran medida, independiente de las etiologías subyacentes. A pesar de la creciente gama de opciones de tratamiento sistémico para el CHC avanzado, los resultados siguen siendo heterogéneos y, por lo general, deficientes. Datos recientes sugieren que la eficacia de los fármacos depende de la etiología de la enfermedad y de las alteraciones genéticas. Por lo tanto, la exploración de subtipos en modelos preclínicos con relevancia humana será esencial para el avance de la medicina de precisión en el CHC. **Miryam Müller, Stephanie May, Holly Hall, Timothy J. Kendall, Lynn McGarry, Lauriane Blukacz, Sandro Nuciforo, Anastasia Georgakopoulou, Thomas Jamieson, Narisa Phinichkusolchit, Sandeep Dhayade, Toshiyasu Suzuki y colegas** generaron un conjunto de modelos de CHC inmunocompetentes *in vivo* y emparejados *in vitro*, genéticamente controlados. Estos modelos representan múltiples características del CHC humano, incluyendo el origen clonal, el aspecto histopatológico y la metástasis. Integraron datos transcriptómicos de los modelos murinos con datos de CHC humano e identificaron cuatro subtipos comunes en humanos y ratones. Estos subtipos presentaron características transcriptómicas distintivas que coincidían con la histopatología humana. En un análisis de prueba de principio, verificaron la respuesta al tratamiento estándar y utilizaron una metodología de desarrollo *in vitro-in vivo* para identificar un candidato terapéutico prometedor, la cladribina, que no se había asociado previamente al tratamiento del CHC. La cladribina actúa de forma altamente eficaz, específica para cada subtipo, en combinación con el tratamiento estándar.

Müller, M., May, S., Hall, H. et al. *Human-correlated genetic models identify precision therapy for liver cancer. Nature* 639, 754–764 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08585-z>

Pérdida de neoantígenos impulsores clonales bajo presiones de selección inmunitaria y TKI del EGFR

Se están investigando vacunas de neoantígenos para diversos tipos de cáncer, entre ellos cánceres de pulmón inducidos por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se rastreó la historia filogenética de un cáncer de pulmón con una mutación del EGFR tratada con erlotinib, osimertinib, radioterapia y una vacuna neopeptídica personalizada (VPN) dirigida a diez mutaciones somáticas, incluyendo la delección del exón 19 del EGFR (ex19del). La mutación ex19del fue clonal, pero es probable que haya aparecido tras un evento de duplicación del genoma completo (DGC). Tras el tratamiento con osimertinib y VPN, se identificó la pérdida de la mutación ex19del en una metástasis hepática progresiva transformada en células pequeñas. Los análisis de ADN tumoral circulante que rastrearon 467 variantes somáticas revelaron la presencia de este clon de tipo silvestre del EGFR antes de la vacunación y su expansión durante la terapia con osimertinib/VPN. A pesar de la reactividad sistémica de las células T al neoantígeno ex19del, dirigido por la vacuna, la VPN no logró detener la progresión de la enfermedad. La metástasis hepática perdió los neoantígenos diana de la vacuna debido a la inestabilidad cromosómica y exhibió un microambiente hostil, caracterizado por una infiltración inmunitaria limitada, niveles bajos de CXCL9 y niveles elevados de macrófagos M2. Los neoantígenos que surgieron después de la DGT tuvieron mayor probabilidad de estar ausentes en la metástasis hepática progresiva que los que se produjeron antes de la DGT, lo que sugiere que priorizar los neoantígenos pre-DGT podría mejorar el diseño de la vacuna. Los datos de la cohorte TRACERx 4213 proporcionan evidencia de que las mutaciones pre-DGT representan mejor las variantes clonales y, debido a su presencia en múltiples números de copias, tienen menos probabilidad de perderse en la transición metastásica. Estos datos resaltan el poder del rastreo filogenético de enfermedades y el perfil funcional de células T para comprender los mecanismos de escape inmunitario durante las terapias combinadas.

Al Bakir, M., Reading, J.L., Gamble, S. et al. *Clonal driver neoantigen loss under EGFR TKI and immune selection pressures. Nature* 639, 1052–1059 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08586-y>



euroespes
health



Epigenética

El trauma por violencia podría heredarse genéticamente

Un estudio encuentra huellas genéticas en tres generaciones de refugiados sirios. Los investigadores recomiendan cautela al interpretar los hallazgos y solicitan su replicación.

Un estudio de familias que han vivido el conflicto en Siria sugiere que las huellas genéticas de su trauma se han transmitido a sus hijos y nietos. La investigación se centra en la controvertida idea de que el trauma puede dejar "marcas epigenéticas" en los genes de una persona, las cuales pueden transmitirse a las generaciones posteriores. No todos los científicos coinciden en que el trauma pueda heredarse de esta manera y se desconoce el mecanismo de dicha herencia. Sin embargo, las últimas investigaciones se hacen eco de estudios con hijos de sobrevivientes del genocidio en Ruanda y el Holocausto, que han revelado efectos similares.

"Este es un excelente intento de analizar la huella biológica del trauma intergeneracional", afirma Rachel Yehuda, neurocientífica de la Escuela de Medicina Icahn del Monte Sinaí en la ciudad de Nueva York. Sin embargo, el estudio "debería considerarse una prueba de concepto", añade. No explica si dichas marcas biológicas afectan la salud o el comportamiento, ni cómo lo hacen. En el artículo, publicado en *Scientific Reports* el mes pasado, los investigadores compararon datos de 10 familias que huyeron de los acontecimientos violentos en Siria en la década de 1980 y de 22 familias que huyeron tras el levantamiento de 2011, con un grupo de control de 16 familias sirias que no habían estado expuestas a la violencia relacionada con la guerra. El equipo analizó las marcas epigenéticas (marcas químicas en secuencias de ADN que resultan de factores ambientales, incluido el estrés) en más de 850 000 regiones de ADN. Las marcas epigenéticas no alteran las secuencias de ADN, pero pueden afectar el funcionamiento de los genes.

Los autores descubrieron que los adultos y niños que habían estado expuestos directamente a la violencia en la década de 1980 y después de 2011 presentaban marcas epigenéticas distintivas en ciertas regiones de ADN. En el caso de una mujer que había presenciado violencia en la década de 1980, estas marcas persistieron en su hija y sus nietos. Los investigadores no encontraron ninguna de estas marcas epigenéticas en las personas del grupo de control. Hubo 131 participantes en total.

Los últimos hallazgos son "los primeros en identificar firmas epigenéticas de trauma a lo largo de tres generaciones en humanos en un diseño de investigación controlado", afirma la coautora del estudio, Rana Dajani, bióloga molecular de la Universidad Hachemita de Zarqa (Jordania). "La ciencia se trata de pequeños pasos, y este es un pequeño gran paso en la comprensión de la herencia epigenética", añade.

El pueblo sirio ha experimentado más de 40 años de trauma casi continuo. En junio de 1979, el entonces presidente Hafez al-Assad desató una ofensiva contra un intento de rebelión, y en 1982, sus tropas bombardearon la ciudad de Hama durante días, matando a hasta 30.000 personas. Una de las participantes del estudio, ahora abuela, que estaba embarazada de su hija en ese momento, presenció la ofensiva. El estudio incluyó a otras nueve mujeres cuyas madres sufrieron violencia. Sus hijos también participaron en la investigación.

De las participantes, 22 madres y sus 20 hijos presenciaron un segundo período de violencia tras el levantamiento sirio de 2011. Esto ocurrió cuando el entonces presidente Bashar al-Assad, quien huyó del país en diciembre pasado, desplegó al ejército y a las milicias afines al régimen contra los manifestantes. Las madres tenían otros 19 hijos, nacidos después de los eventos traumáticos, que también fueron estudiados.

Para comprender si el trauma resultante de estos eventos violentos había dejado marcas epigenéticas y si estas se transmiten a través de la línea germinal materna, Dajani y sus colegas se centraron en los patrones de metilación del ADN, un mecanismo epigenético en el que el ADN se marca con grupos metilo.

Durante cinco años, los investigadores buscaron participantes en el estudio en las comunidades sirias de Jordania. El equipo definió una experiencia traumática de violencia como ser brutalmente golpeado o perseguido por las autoridades o milicias, ver a una persona herida o muerta, o presenciar a otra persona siendo golpeada, baleada o asesinada.

Analizaron muestras de ADN de las células de la mejilla de los participantes y descubrieron que los niños y las mujeres que habían vivido experiencias traumáticas de violencia en primera persona en la década de 1980 y después de 2011 presentaban marcas de metilación distintivas en 21 regiones de ADN. El análisis también reveló marcas en 14 regiones de ADN en la abuela que presenció la violencia de la década de 1980, así como en su hija y su nieta. Estas marcas también estaban presentes en las hijas y nietas descendientes de nueve mujeres que presenciaron dicha violencia.

“Observar al menos dos, si no tres o incluso cuatro generaciones es crucial. Esto no se hace a menudo en humanos”, afirma el epigenetista Michael Kobor, de la Universidad de Columbia Británica en Vancouver, Canadá. Los investigadores discrepan sobre si las marcas de metilación en el ADN pueden transmitirse entre generaciones. Esto se debe a que, durante las primeras etapas del desarrollo de los mamíferos, el genoma experimenta el equivalente a un restablecimiento de la memoria —un proceso conocido como reprogramación epigenética— que elimina las marcas de metilación del ADN.

“Todas estas marcas, casi todas, se borran cuando los óvulos se unen al espermatozoide”, afirma Kobor. “La biología simplemente no respalda la metilación del ADN como vehículo de transmisión intergeneracional”, añade. Sin embargo, estudios recientes en animales sugieren que la metilación de algunos sitios del ADN “podría escapar a la reprogramación”, afirma Dajani. Kobor afirma que podría haber explicaciones distintas a la herencia para la presencia de 14 marcas de metilación traumáticas en la descendencia. Existe la posibilidad de que el trauma de las madres se refleje en su crianza, y que esto genere estas marcas en la siguiente generación”, añade. Otra posibilidad, según Kobor, es que las secuencias de ADN en la descendencia heredadas por vía materna puedan reaccionar al estrés ambiental de forma similar a lo observado en la madre y terminar con las mismas marcas de metilación. Sin embargo, Dajani señala que las familias del grupo de participantes de la década de 1980 no eran parientes consanguíneos. Esto hace menos probable que la genética compartida o los efectos parentales por sí solos produjeran las marcas de metilación consistentes en las diez familias.

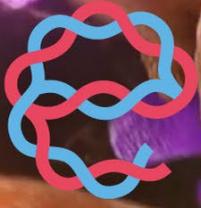
Miryam Naddaf. Nature, 28 March, 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00937-z>

Mulligan, C.J. et al. Sci. Rep. 15, 5945 (2025).

Modificaciones de histonas unicelulares con cobertura genómica para el rastreo de linaje embrionario

Un restablecimiento epigenético sustancial durante el desarrollo embrionario temprano, desde la fecundación hasta la formación del blastocisto, garantiza la activación del genoma cigótico y conduce a heterogeneidades celulares progresivas. El mapeo de los perfiles epigenómicos unicelulares de las modificaciones de histonas centrales que cubren cada célula individual es un objetivo fundamental en la biología del desarrollo. **Min Liu, Yanzhu Yue, Xubin Chen, Kexin Xian, Chao Dong, Ming Shi, Haiqing Xiong, Kang Tian, Yuzhe Li, Qiangfeng Cliff Zhang y Aibin He** desarrollaron la indexación y tagmentación de cromatina diana (TACIT), un método que permitió el perfilado unicelular con cobertura genómica de siete modificaciones de histonas en embriones tempranos de ratón. Integraron estas modificaciones de histonas unicelulares con datos de secuenciación de ARN unicelular para trazar un panorama epigenético con resolución unicelular. Las anotaciones multimodales del estado de la cromatina mostraron que el inicio de la activación del genoma cigótico en la etapa temprana de dos células ya propicia heterogeneidades en la totipotencia. Utilizaron aprendizaje automático para identificar redes reguladoras de genes de totipotencia, incluyendo elementos transponibles específicos de la etapa y posibles factores de transcripción. La activación mediante CRISPR de una combinación de estos factores de transcripción identificados indujo la activación de la totipotencia en células madre embrionarias de ratón. Junto con los coperfiles unicelulares de múltiples modificaciones de histonas, desarrollaron un modelo que predice la ramificación celular temprana hacia la masa celular interna y el trofotodermo en el espacio multimodal latente e identifica elementos reguladores y factores de transcripción específicos de linaje previamente desconocidos. Este trabajo proporciona información sobre la reprogramación epigenética unicelular, la regulación multimodal de linajes celulares y la preparación del destino celular durante el desarrollo preimplantacional en ratones.

Liu, M., Yue, Y., Chen, X. et al. Genome-coverage single-cell histone modifications for embryo lineage tracing. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08656-1>



euroespes
health

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

El estrés crónico puede inflamar el intestino

Las señales que se originan en el cerebro llegan a las células nerviosas del intestino, lo que provoca la liberación de sustancias químicas inflamatorias. Se sabe que el estrés psicológico empeora la inflamación intestinal. Ahora los científicos han descubierto por qué. Una investigación describe una narrativa amplia que comienza con señales químicas producidas en el cerebro y termina con células inmunes en el intestino, una secuencia que presagia problemas para las personas con estas afecciones.

El trabajo, publicado en *Cell*, ayuda a explicar cómo el estrés crónico puede desencadenar malestar físico. E implica que el manejo de los niveles de estrés podría tener una profunda influencia en la efectividad de los tratamientos para la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Esa idea es contraria al tratamiento médico convencional, que ha "descuidado por completo el estado psicológico de un paciente como un factor principal de [la] respuesta al tratamiento", dice el coautor del estudio Christoph Thaiss, microbiólogo de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia.

El dolor abdominal, la diarrea y la fatiga son solo algunos de los síntomas que experimentan las personas con EII. Los dos tipos principales de EII, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, son leves en algunas personas, pero en otras pueden ser debilitantes o incluso potencialmente mortales.

Los acontecimientos estresantes, como perder el trabajo o romper con la pareja, suelen preceder a los brotes de EII. Thaiss y sus colegas han descubierto ahora ese vínculo. Tras un aumento repentino del estrés, el cerebro envía señales a las glándulas suprarrenales, que liberan sustancias químicas llamadas glucocorticoides al resto del cuerpo.

Inicialmente, los investigadores consideraron la idea de que los glucocorticoides actúan directamente sobre las células inmunitarias, que responden liberando moléculas que causan inflamación. "Pero resulta que hay una especie de capa intermedia", dice Thaiss. Trabajando en ratones, descubrieron que los glucocorticoides actúan en cambio sobre las neuronas del intestino y sobre las células llamadas glía que conectan las neuronas intestinales entre sí. Después de ser activadas por los glucocorticoides, algunas células gliales liberan moléculas que activan las células inmunitarias. A su vez, esas células inmunitarias liberan moléculas que normalmente se utilizarían para combatir los patógenos, pero que en este caso terminan causando una dolorosa inflamación intestinal. Al mismo tiempo, los glucocorticoides impiden que las neuronas intestinales inmaduras se desarrollen por completo. Como consecuencia, estas neuronas producen solo niveles bajos de moléculas de señalización que hacen que los músculos intestinales se contraigan. Esto significa que los alimentos se mueven lentamente a través del sistema digestivo, lo que aumenta el malestar de la EII.

Los investigadores se sorprendieron al saber que los glucocorticoides causan inflamación intestinal, porque estos compuestos a veces se usan para tratar la EII. Esta aparente paradoja podría explicarse por el corto período de tiempo en el que se utilizan estos tratamientos. Aunque las ráfagas rápidas de glucocorticoides parecen ser antiinflamatorias, cuando el estrés se vuelve crónico, "el sistema cambia por completo" y los glucocorticoides adquieren un papel proinflamatorio, dice Thaiss. Es una "explicación plausible", dice el gastroenterólogo e inmunólogo John Chang de la Universidad de California en San Diego.

La capacidad del cerebro para generar inflamación en órganos distantes "parece ser mucho más fuerte" de lo que se pensaba, dice Thaiss. Esto sugiere que los medicamentos para la EII, en combinación con técnicas de manejo del estrés, podrían ser más efectivos que los medicamentos solos. Las moléculas en la vía de señalización que va del cerebro al intestino también podrían convertirse en objetivos para nuevos tratamientos farmacológicos.

Las implicaciones del trabajo podrían llegar más allá de la EII. También se cree que el estrés aumenta las enfermedades inflamatorias de la piel y los pulmones, posiblemente a través de vías de señalización similares. De cara al futuro, Thaiss está entusiasmada por explorar si otros estados cerebrales además del estrés influyen en la salud general de una persona. "Definitivamente, todavía hay mucho que aprender sobre el cerebro y cómo el cerebro controla aspectos aparentemente no relacionados de la fisiología y la enfermedad".



Tejido intestinal de Paciente con colitis ulcerosa. Credito: Steve Gschmeissner/Science Photo Library.

Saima Sidik. *Nature* 618, 221-222 (2023). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-01700-y>

Schneider, K. M. et al. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.05.001> (2023).

La producción autónoma de anticuerpos en la piel regula las interacciones entre el huésped y la microbiota

La microbiota coloniza cada sitio de barrera y controla ampliamente la fisiología del huésped. Sin embargo, cuando no se controla, los colonizadores microbianos también pueden promover la inflamación e inducir una infección sistémica. Las estrategias únicas utilizadas en cada tejido de barrera para controlar la coexistencia del huésped con su microbiota siguen siendo en gran medida difíciles de dilucidar. **Inta Gribonika, Victor I. Band, Liang Chi, Paula Juliana Perez-Chaparro, Verena M. Link, Eduard Ansaldo, Cihan Oguz, Djenet Bousbaine, Michael A. Fischbach y Yasmine Belkaid** descubrieron que, en la piel, la simbiosis entre el huésped y la microbiota depende de la capacidad de la piel para actuar como un órgano linfóide autónomo. El encuentro con un nuevo comensal cutáneo promueve dos respuestas paralelas, ambas bajo el control de las células de Langerhans. Por un lado, los comensales cutáneos inducen la formación de centros germinales clásicos en el ganglio linfático, asociados con las respuestas de anticuerpos de inmunoglobulina G1 (IgG1) e IgG3. Por otro lado, la colonización microbiana también conduce al desarrollo de órganos linfoides terciarios en la piel que pueden sustentar localmente las respuestas de IgG2b e IgG2c. Estos fenómenos se sustentan en la capacidad de los linfocitos T reguladores para convertirse en linfocitos T cooperadores foliculares. La producción autónoma de anticuerpos por parte de la piel es suficiente para controlar la biomasa microbiana local, así como la posterior infección sistémica con el mismo microorganismo. En conjunto, estos resultados revelan una compartimentación de las respuestas humorales a la microbiota, lo que permite el control tanto de la simbiosis microbiana como de la posible patogénesis.

Gribonika, I., Band, V.I., Chi, L. et al. *Skin autonomous antibody production regulates host–microbiota interactions*. *Nature* 638, 1043–1053 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08376-y>

Células madre reprogramadas para tratamiento de la parálisis por lesión medular

Un hombre paralizado puede ponerse de pie por sí solo tras recibir una inyección de células madre neuronales para tratar su lesión medular. El japonés fue uno de los cuatro participantes en un ensayo clínico pionero que utilizó células madre reprogramadas para tratar a personas con parálisis. Otro hombre puede mover ahora los brazos y las piernas tras el tratamiento, pero los otros dos no mostraron mejoras sustanciales. El ensayo fue dirigido por Hideyuki Okano, científico especializado en células madre de la Universidad de Keio en Tokio, y sus colegas. Los resultados, anunciados en una conferencia de prensa el 21 de marzo, sugieren que el tratamiento es seguro. "Es un resultado muy positivo. Es muy prometedor para este campo", afirma James St John, neurocientífico traslacional de la Universidad Griffith en Gold Coast, Australia.

Ensayos previos con otros tipos de células madre también han demostrado la seguridad de la terapia, pero hasta el momento han arrojado resultados dispares. "Hasta ahora, nada ha funcionado realmente", afirma St John. Se necesitarán ensayos más amplios para determinar si las mejoras observadas en los dos participantes del estudio actual fueron resultado del tratamiento. Es posible que los pacientes experimentaran una recuperación natural.

En 2019, aproximadamente 0.9 millones de personas en todo el mundo sufrieron una lesión de la médula espinal, y unos 20 millones de personas vivían con la afección.

Las células madre pluripotentes inducidas (iPS) reprogramadas se crean revirtiendo células adultas a un estado similar al embrionario, desde el cual se les puede inducir a convertirse en otros tipos de células.

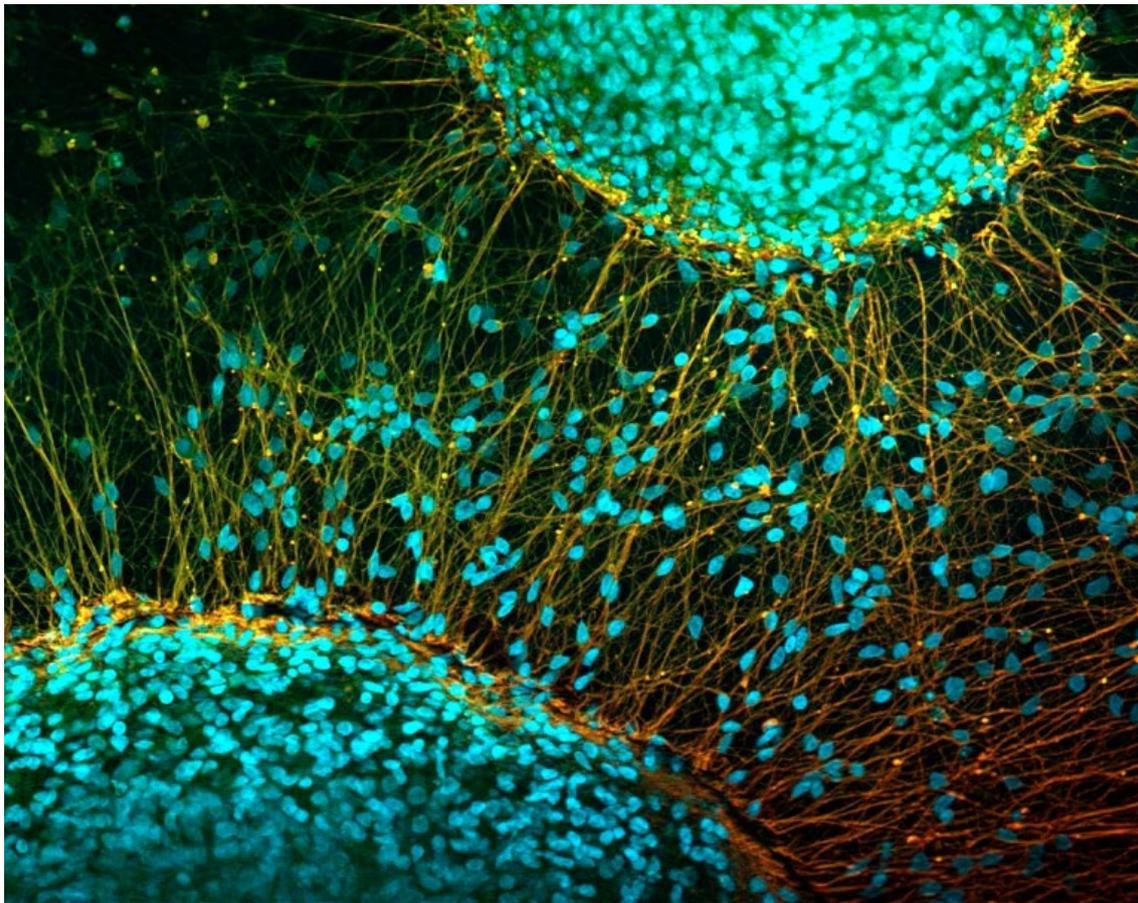
En este ensayo, se utilizaron células iPS derivadas de un donante para crear células precursoras neuronales. Se inyectaron dos millones de estas células en la zona lesionada de cada paciente, con la esperanza de que eventualmente se convirtieran en neuronas y células gliales. La primera cirugía del ensayo se realizó en diciembre de 2021; las otras tres se realizaron entre 2022 y 2023. Los cuatro receptores eran hombres adultos y dos tenían 60 años o más. Todos fueron operados entre dos y cuatro semanas después de la lesión, afirma Okano. Los receptores recibieron medicamentos inmunosupresores para evitar que sus cuerpos atacaran a las células durante seis meses después de la cirugía. Los resultados son los últimos de una serie de pequeños ensayos en humanos que prueban el potencial de las células iPS para regenerar tejido y tratar enfermedades.

En el seguimiento de un año, los investigadores no observaron ningún efecto adverso grave. Todos los individuos comenzaron el ensayo con la clasificación de lesión más alta, A, según la Escala de Deterioro de la Asociación Americana de Lesiones Espinales (AIS). Las personas con este nivel de deterioro no tienen función sensorial ni motora por debajo del punto de la lesión. Dos de los participantes no mostraron mejoras en su capacidad para sentir o mover la sección inferior de la médula espinal. Un individuo ascendió a una clasificación C en el período posterior a la cirugía y puede mover algunos músculos de brazos y piernas, pero no puede mantenerse de pie por sí solo. Otro individuo mejoró a un nivel D (la función normal se clasifica como E) y puede mantenerse de pie de forma independiente. "Esa persona ahora está entrenando para caminar". "Esta es una recuperación drástica". El análisis preliminar de los datos sugiere que el tratamiento funciona, afirma Okano.

Una start-up de biotecnología con sede en Tokio llamada K Pharma, cofundada por Okano, planea solicitar aprobación para lanzar ensayos clínicos más amplios. Ensayos futuros evaluarán la eficacia y qué tipos de lesión medular responden al tratamiento. "Cada lesión medular es diferente", afirma St. John, quien dirige un ensayo independiente para lesiones medulares en el que se trasplantan células gliales extraídas de la nariz en la zona lesionada.

Estudios previos con cultivos celulares y modelos animales sugieren que las células iPS trasplantadas secretan sustancias que favorecen la función de las células espinales existentes. Las células trasplantadas también ayudan a reconstruir la zona dañada creando una capa aislante alrededor de las extensiones neuronales y formando conexiones directas con las neuronas del huésped. Sin

embargo, una pregunta clave es cuántas células sobreviven a la cirugía, afirma St. John, ya que muchas flotan o mueren en cuestión de días. Okano afirma que los estudios de imagen de sus cuatro receptores de células iPS sugieren que algunas de las células trasplantadas sobrevivieron.



Las células nerviosas derivadas de células madre pluripotentes inducidas tienen el potencial de revertir la parálisis. Crédito: IKELOS GmbH/Dr. Christopher B. Jackson/SPL

Smriti Mallapaty. *Nature*, 24 March 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00863-0>

Las células inmunitarias "cauterizan" las heridas con una sustancia pegajosa que atrapa bacterias

Un estudio en ratones revela que las células inmunitarias de la piel "cauterizan" las heridas abiertas y crean curas para prevenir la propagación de bacterias dañinas y moléculas extrañas desde las zonas lesionadas. El estudio muestra que los neutrófilos, glóbulos blancos, forman anillos pegajosos ricos en proteínas alrededor de las zonas de la piel perforada. Estos anillos atrapan los patógenos, impidiendo que penetren en tejidos más profundos.

Los científicos saben desde hace tiempo que los neutrófilos libran una guerra química liberando toxinas para matar a los microorganismos invasores. Pero el nuevo trabajo, publicado en *Nature*, revela "un papel adicional de los neutrófilos en este contexto que no habíamos apreciado", afirma Niki Moutsopoulos, inmunóloga clínica de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) en Bethesda, Maryland. Los hallazgos demuestran que los neutrófilos contribuyen a la cicatrización de heridas y que no son solo guerreros inmunitarios.

El estudio también destaca una nueva táctica de defensa que el sistema inmunitario despliega para proteger al organismo más allá de la destrucción de gérmenes. Para sorpresa de los autores, los neutrófilos "previenen el conflicto antes de entrar en esta guerra bioquímica. Construyen las estructuras

para separar lo propio de lo ajeno, para mantener alejados a los patógenos", afirma el coautor del estudio, Andrés Hidalgo, inmunólogo de la Facultad de Medicina de Yale en New Haven, Connecticut.

Se sabe que los neutrófilos envenenan a los microbios invasores y los absorben. Sin embargo, estas estrategias causan "daños colaterales" al organismo al matar a las células sanas presentes, afirma Hidalgo. Para investigar si los neutrófilos tienen otra ventaja, los investigadores examinaron muestras de piel, pulmones e intestino de ratones, órganos que tienen contacto con el entorno externo y están recubiertos de capas protectoras que ayudan a protegerse de patógenos y sustancias extrañas. Hidalgo y sus colegas descubrieron que un alto porcentaje de neutrófilos en estos tejidos produce colágeno y otras proteínas importantes para la formación de la «matriz extracelular», un andamiaje que rodea las células y da estructura a los tejidos. En cambio, los neutrófilos en sangre no liberan colágeno.

Para comprobar si estas células contribuyen al mantenimiento de la estructura de la piel, los investigadores crearon ratones con niveles anormalmente bajos de neutrófilos, una afección conocida como neutropenia. El equipo descubrió que estos ratones tenían fibras de colágeno más delgadas en la piel que los ratones con niveles normales de neutrófilos, y que su piel era más frágil y permeable. «La consecuencia fue que la piel pierde mucha menos capacidad de barrera, como debería ser», afirma Hidalgo.

A continuación, los investigadores analizaron la función de los neutrófilos productores de colágeno en la cicatrización de heridas. Pincharon la piel de las orejas de ratones con una aguja y monitorearon la evolución de las heridas a lo largo de nueve días. Observaron una primera oleada de neutrófilos que llegó a la herida, despejó los residuos y murió en 24 horas. Al segundo día de la lesión, apareció una segunda oleada de neutrófilos en la herida, capaces de producir colágeno, formando anillos visibles de matriz extracelular alrededor de los puntos de punción. Un anillo podía medir hasta un milímetro de diámetro. Es "como una especie de curita de neutrófilos, que impide la entrada de microbios", afirma Moutsopoulos.

Al tercer día, los investigadores aplicaron *Staphylococcus aureus*, una bacteria potencialmente peligrosa, a las heridas y midieron su propagación. En ratones con niveles normales de neutrófilos y anillos de colágeno intactos, las bacterias permanecieron cerca de la superficie de la herida y no penetraron el tejido subyacente. Sin embargo, en ratones con neutropenia, las bacterias se propagaron más profundamente en la carne y formaron más colonias.

Los hallazgos abren nuevas vías para comprender las afecciones de salud derivadas de la neutropenia. Las personas con neutropenia pueden presentar "heridas orales recurrentes, úlceras y retraso en la cicatrización de heridas en la piel", lo cual se ha atribuido a problemas con la regulación inmunitaria, realizada por los neutrófilos, afirma Moutsopoulos. Sin embargo, el último trabajo muestra otra vía, además de la regulación inflamatoria, por la cual los niveles insuficientes de neutrófilos pueden contribuir a la mala cicatrización de las heridas.



Los neutrófilos (coloreados artificialmente) pueden expulsar una sustancia viscosa en un anillo alrededor de una herida punzante. Crédito: Steve Gschmeissner/SPL.

Miryam Naddaf. *Nature* 639, 850 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00796-8>

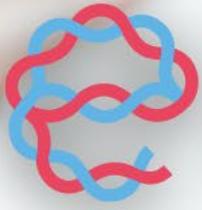
Vicanolo, T. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08741-5> (2025).

Husos de sueño como predictores de la disociación cognitivo-motora y la recuperación de la consciencia tras una lesión cerebral aguda

La disociación cognitivo-motora (DCM) puede mejorar la precisión para predecir la recuperación de pacientes con lesión cerebral aguda que no responden al comportamiento, pero la adquisición y el análisis de datos basados en tareas electroencefalográficas (EEG) presenta un desafío técnico. Los patrones de sueño N2, como los husos de sueño en el EEG, se han asociado con buenos resultados, dependen de redes talamocorticales similares a las de la consciencia y podrían proporcionar predictores de resultados complementarios menos complejos técnicamente. En un estudio de **Elizabeth E. Carroll, Qi Shen, Vedant Kansara, Nicole Casson, Andrew Michalak, Itamar Niesvizky-Kogan, Jaehyung Lim, Amy Postelnik, Matthew J. Viereck, Satoshi Egawa y colegas**, en una cohorte observacional prospectiva de 226 pacientes con lesión cerebral aguda, los husos de sueño bien formados (WFSS) fueron más probables en aquellos con TMC que en aquellos sin TMC, a menudo precediendo a la detección de TMC. Los WFSS se asociaron con un tiempo más corto hasta la recuperación de la consciencia, y tanto la TMC como los WFSS predijeron de forma independiente la recuperación de la independencia, controlando la edad, el estado neurológico al ingreso y el tipo de lesión. Los WFSS se observan en aproximadamente uno de cada tres pacientes con conducta insensible después de una lesión cerebral aguda, con frecuencia preceden a la detección de TMC y son un predictor complementario prometedor para la recuperación de la consciencia y la independencia funcional.

Carroll, E.E., Shen, Q., Kansara, V. et al. Sleep spindles as a predictor of cognitive motor dissociation and recovery of consciousness after acute brain injury. Nat Med (2025).

<https://doi.org/10.1038/s41591-025-03578-x>



euroespes
health



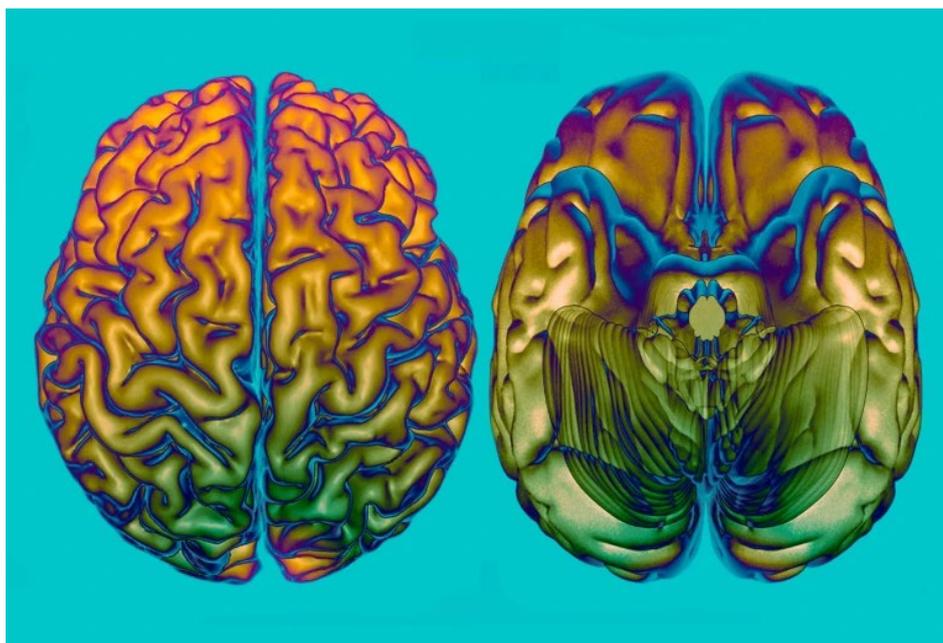
Aging

El envejecimiento del cerebro en 64 genes

La velocidad del envejecimiento cerebral se ve afectada por 64 genes. Los científicos también identificaron fármacos antienvjecimiento y compuestos experimentales que podrían actuar sobre los genes para revertir el deterioro. Los investigadores han identificado 64 genes que contribuyen a la velocidad del envejecimiento cerebral, en uno de los mayores intentos por identificar los factores genéticos que influyen en el deterioro de este órgano. El estudio, publicado en *Science Advances* el 12 de marzo, también identificó 13 posibles fármacos que ya se han explorado en ensayos clínicos por sus efectos antienvjecimiento y que podrían utilizarse para actuar sobre estos genes. "Los hallazgos son significativos porque podrían sentar las bases para nuevos tratamientos que mantengan el cerebro sano durante más tiempo", afirma Agustín Ibáñez, neurocientífico del *Trinity College* de Dublín. "Sin embargo, se necesita mucha más investigación antes de que estos hallazgos puedan aplicarse en la práctica".

Los autores buscaban comprender mejor y encontrar nuevas formas de ralentizar el envejecimiento cerebral. Analizaron escáneres cerebrales de 38 961 personas de la base de datos del Biobanco del Reino Unido utilizando un modelo de aprendizaje profundo entrenado para estimar la edad cerebral. Calcularon la diferencia entre la edad cerebral prevista de cada persona y su edad cronológica, conocida como brecha de edad cerebral (BAG), utilizada por los investigadores como marcador del envejecimiento cerebral. A continuación, el equipo realizó análisis en un subconjunto de 31 520 participantes sanos con datos genéticos disponibles para determinar qué genes impulsaban las diferencias en la BAG. Para identificar cuáles de los genes vinculados a la BAG eran objetivos adecuados para fármacos nuevos o reutilizados, los autores combinaron sus análisis con datos de actividad de 2682 genes en células sanguíneas y 2915 genes en tejido cerebral. Esto identificó 64 genes con vínculos confirmados con la BAG. Algunos de estos genes intervienen en la coagulación sanguínea y la muerte celular, y siete de ellos mostraron, mediante pruebas genéticas, tener vínculos más fuertes con la BAG.

El equipo también encontró 466 compuestos, ya sea aprobados como fármacos o en fase de prueba en estudios clínicos, que actúan sobre 29 de estos genes y podrían ayudar a revertir el envejecimiento cerebral. Trece de estos compuestos actúan sobre algunos de estos 64 genes o sus productos proteicos, y ya se han probado, o se están probando, en ensayos clínicos antienvjecimiento. Estos incluyen la rapamicina, un fármaco que se encuentra en fase de prueba para ralentizar el envejecimiento ovárico. Otros 28 compuestos actúan sobre cuatro de los genes identificados, pero aún no se han estudiado como posibles candidatos para ralentizar el envejecimiento cerebral. "El estudio representa un paso importante hacia el desarrollo de tratamientos genéticos para el envejecimiento cerebral acelerado", afirma Ibáñez. "Se necesitarán estudios experimentales para comprobar si los fármacos propuestos pueden ralentizar el envejecimiento cerebral". Ibáñez señala que la mayoría de los participantes en el estudio pertenecen a poblaciones europeas, y "no está claro si los hallazgos son aplicables a grupos con mayor diversidad genética".



Miryam Naddaf. *Nature* 639, 557-558 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00766-0>.
Yi, F. y col. *Ciencia. Adv.* 11, editorial 3757 (2025).

La desregulación del glicocáliz altera la barrera hematoencefálica durante el envejecimiento y la enfermedad

La barrera hematoencefálica (BHE) está altamente especializada para proteger el cerebro de factores circulantes dañinos en la sangre y mantener la homeostasis cerebral. La capa del glicocáliz endotelial cerebral, una red rica en carbohidratos compuesta principalmente por proteoglicanos, glicoproteínas y glicolípidos que recubre el lumen de la BHE, es un componente estructural clave de la BHE. Esta capa forma la primera interfaz entre la sangre y la vasculatura cerebral; sin embargo, se conoce poco sobre su composición y su papel en el mantenimiento de la función de la BHE en estados homeostáticos y patológicos. **Sophia M. Shi, Ryan J. Suh, D. Judy Shon, Francisco J. Garcia, Josephine K. Buff, Micaiah Atkins, Lulin Li, Nannan Lu, Bryan Sun, Jian Luo, Ning-Sum To, Tom H. Cheung, M. Windy McNerney, Myriam Heiman, Carolyn R. Bertozzi y Tony Wyss-Coray** observaron que el glicocáliz endotelial cerebral presenta una alta desregulación durante el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas. Identificaron una perturbación significativa en una clase poco explorada de proteínas densamente O-glicosiladas, conocidas como glicoproteínas del dominio mucina. Demostraron que las aberraciones asociadas al envejecimiento y a la enfermedad en las glicoproteínas del dominio mucina del endotelio cerebral provocan una desregulación de la función de la BHE y, en casos graves, hemorragia cerebral en ratones. Finalmente, demostraron que puede mejorar la función de la barrera hematoencefálica (BHE) y reducir la neuroinflamación y los déficits cognitivos en ratones de edad avanzada mediante la restauración de O-glicanos de tipo mucina del núcleo 1 en el endotelio cerebral mediante virus adenoasociados. En conjunto, estos hallazgos proporcionan un mapeo detallado de la composición y la estructura de la capa de glicocáliz endotelial cerebral envejecida y revelan importantes consecuencias de la desregulación del glicocáliz asociada al envejecimiento y a enfermedades en la integridad de la BHE y la salud cerebral.

Shi, S.M., Suh, R.J., Shon, D.J. et al. Glycocalyx dysregulation impairs blood–brain barrier in ageing and disease. Nature 639, 985–994 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08589-9>

Empoderar a las familias para que lideren el diseño de la atención médica de sus seres queridos mayores

En lugar de asumir que los familiares de las personas mayores intervendrán para cubrir las deficiencias sistémicas en la atención médica, las comunidades necesitan investigación y políticas que se ajusten a las rutinas familiares existentes. Las Naciones Unidas estiman que, para 2050, una de cada seis personas en todo el mundo tendrá 65 años o más, en comparación con una de cada diez en 2021. Se prevé que algunos países de ingresos bajos y medios experimenten el aumento más rápido en estas cifras. Las naciones con recursos limitados deben adaptarse rápidamente para atender las complejas necesidades de salud de sus poblaciones envejecidas.

Como investigador de salud conductual en Singapur, **Shahmir H. Ali** evalúa programas destinados a la prevención y el manejo de enfermedades crónicas. Una y otra vez, escucha que la fuerza más poderosa para el éxito o el fracaso de una iniciativa es la familia del paciente. En su opinión, dicha participación debe convertirse en una parte integral de los planes de atención médica para las personas mayores.

Detrás de muchos programas de salud para adultos mayores hay un ejército de hijos, hijas, cónyuges y otros familiares. Pueden gestionar la logística, hablar con los médicos y garantizar el cumplimiento de los planes de tratamiento. Pero también pueden agravar involuntariamente los problemas de salud. La hipertensión arterial de una persona mayor puede deberse a la sopa de fideos salada que suele cocinar su pareja o a la comida para llevar poco saludable que su hijo trae a casa.

La mayoría de las iniciativas de atención médica familiar se centran en que los profesionales puedan colaborar mejor con las familias o en ayudar tanto a los pacientes como a sus familiares a gestionar una enfermedad. Mucho menos frecuentes son los enfoques dirigidos por la familia, que dotan a los familiares de las habilidades y los conocimientos necesarios para ayudar a sus seres queridos. Sin embargo, estos enfoques podrían beneficiar a muchos adultos mayores, que pueden enfrentarse a retos sociales, culturales, tecnológicos y logísticos para acceder a la atención médica o adoptar hábitos más saludables.

Actualmente Ali está probando una formación en línea que ofrece a los jóvenes adultos de Singapur estrategias basadas en la evidencia para ayudar a sus familias a controlar la cantidad de sal en sus dietas. Aunque el programa aún está en marcha, los primeros indicios indican que funciona y que requiere relativamente poco tiempo y esfuerzo por parte de los participantes. De forma similar, un estudio en Tailandia probó una aplicación educativa para apoyar a los familiares de adultos mayores con diabetes (P. Poonprapai et al. *Int. J. Clin. Pharm.* 44, 680–688; 2022). Se animó a los familiares a compartir lo aprendido con sus familiares, así como a recordarles que tomaran sus medicamentos. La aplicación mejoró significativamente la capacidad de los pacientes para controlar su enfermedad y adherirse a sus planes de medicación.

Los enfoques dirigidos por la familia pueden requerir menos recursos que los programas de atención médica convencionales, lo que los hace ideales para regiones con escasos recursos. Sin embargo, a los críticos podría preocuparles que exijan demasiado a los familiares. Incluso pequeñas tareas, como controlar la toma de medicamentos o coordinar citas, pueden acumularse, especialmente para quienes ya comparten el trabajo, el cuidado de los niños y otras responsabilidades.

Es necesario desarrollar y evaluar formas escalables y sostenibles de involucrar a las familias como socios en la atención médica. Hasta el momento, la investigación se ha limitado a programas a pequeña escala. Para ampliar estos programas, los científicos necesitan comparar modelos de participación familiar. Estas pueden ser sencillas o más intensas, desde preguntar si un ser querido está tomando sus pastillas durante una visita regular hasta recibir capacitación que les permita crear un plan personalizado que apoye la salud cardíaca de un familiar.

Las comparaciones entre regiones y grupos demográficos pueden revelar los métodos más adecuados para diversos contextos. Por ejemplo, si las familias viven cerca, la interacción en persona podría ser más efectiva. Por el contrario, en entornos rurales o de bajos recursos, donde los costos o las grandes distancias hacen que las visitas sean poco prácticas, podría ser mejor usar teléfonos. Las intervenciones deben alinearse con las rutinas existentes, no interrumpirlas.

Las innovaciones digitales podrían ayudar. Los profesionales de la salud ya utilizan plataformas de redes sociales, como WhatsApp y WeChat, para difundir información. Los investigadores deberían investigar cómo se pueden utilizar estas plataformas para interactuar con los familiares. Un ejemplo prometedor es el estudio piloto «Let's Chat», en el que se capacitó a jóvenes adultos de familias vietnamitas estadounidenses como promotores de la salud (H. T. Duong y S. Hopfer *Health Educ. Behav.* 48, 208-219; 2021). Los participantes compartieron mensajes sobre los beneficios de las pruebas de detección del cáncer en sus chats familiares privados, lo que propició un aumento en la aceptación de las pruebas de detección y la vacunación.

Los financiadores deben apoyar tanto los estudios comparativos como la investigación que explore cómo integrar los modelos de participación familiar en los sistemas de salud. Consideraciones cruciales incluyen comprender la logística y los recursos necesarios, cómo las intervenciones interactúan con las infraestructuras de salud existentes y las iniciativas de salud pública, y qué cargas imponen estos modelos a los familiares.

Los gobiernos deben estar preparados para tomar la evidencia de dicha investigación y traducirla en políticas. Podría ser necesaria capacitación formal, asistencia financiera y apoyo social o laboral para que los familiares puedan cuidar a los adultos mayores sin una presión excesiva.

Algunas iniciativas muestran cómo lograr esto. En Bogotá, la política de "sistema de cuidados" proporciona a los cuidadores de algunos barrios capacitación, apoyo para la salud mental y beneficios, como servicios de lavandería. En China, los adultos mayores reciben entregas de comidas y transporte subsidiados, además de apoyo financiero y de recursos para los cuidadores de bajos ingresos.

Independientemente de la política, es crucial que las familias reciban apoyo y no se espere que llenen las brechas sistémicas. Si se implementa correctamente, la participación familiar puede ayudar a los profesionales de la salud a llegar a las comunidades marginadas, mejorar los resultados de salud y construir sistemas de salud más resilientes.

Shahmir H. Ali. 26 March 2025. Nature 639, 840 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00893-8>

La piel de los residentes en asilos de ancianos es una fuente de microbios dañinos y resistentes a los fármacos

La secuenciación genómica ha revelado que cepas individuales de bacterias potencialmente mortales y resistentes a los antibióticos, así como de hongos del tipo *Candida auris*, residen en la piel humana y pueden transmitirse comúnmente entre residentes de residencias de ancianos.

Candida auris es una especie de hongo que causa enfermedades humanas. Fue descubierta en 2009 y ha causado brotes de infección potencialmente mortales y sistémicos en todo el cuerpo en personas de todo el mundo. Esta especie es inusual entre los hongos patógenos por su capacidad de provocar brotes asociados a hospitales. En un artículo publicado en *Nature*, **Proctor et al** revelan que *C. auris* está presente en la piel y puede propagarse entre personas en entornos clínicos como residencias de ancianos.

La mayoría de las infecciones fúngicas invasivas provienen de la exposición a hongos en el ambiente, como es el caso de las infecciones fúngicas causadas por especies del género *Coccidioides*, que causan la fiebre del valle. Algunas infecciones fúngicas pueden surgir internamente en el organismo, como cuando el hongo intestinal *Candida parapsilosis* se desplaza al torrente sanguíneo y causa una infección en todo el cuerpo. Por el contrario, las personas generalmente contraen *C. auris* por exposición en entornos sanitarios, especialmente en residencias de ancianos especializadas donde reciben cuidados intensivos temporales en lugar de cuidados a largo plazo, y en el contexto de cuidados agudos a largo plazo en hospitales. Este patrón de propagación recuerda al de las bacterias dañinas comunes, especialmente las descritas como patógenos ESKAPE (abreviatura de los nombres de las especies infecciosas *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies del género *Enterobacter*, incluida *Escherichia coli*).

Proctor y colegas utilizaron una técnica de secuenciación de ADN para generar secuencias genómicas denominadas genomas ensamblados por metagenoma (MAG) con el fin de identificar la compartición de múltiples cepas patógenas entre individuos, incluyendo patógenos bacterianos multirresistentes y *C. auris*. Los autores proponen que la colonización cutánea a largo plazo por estos organismos sirve como fuente de propagación cuando las personas se desplazan entre residencias de ancianos y hospitales. Este estudio presenta un panorama alarmante: las residencias de ancianos son un reservorio de resistencia antimicrobiana a los tratamientos de primera línea, y la compartición de cepas de estos peligrosos microorganismos está generalizada. La investigación futura sobre esta dinámica de transmisión será crucial para desarrollar medidas específicas para prevenir la infección y evitar la propagación de estos patógenos resistentes a los fármacos en los sistemas de salud.

Proctor et al observaron previamente signos de coocurrencia entre *C. auris*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, pero no pudieron determinar si esto se debía a la compartición de cepas entre individuos. En el enfoque estándar para rastrear la transmisión microbiana en entornos clínicos, los microbios se recolectan de una persona, se cultivan *in vitro* y se secuencian. Esto requiere mucho trabajo y, dado que no todos los microbios son fáciles de cultivar con éxito, las especies que crecen mejor *in vitro* tienen mayor probabilidad de ser identificadas.

Para abordar este problema, Proctor et al utilizaron un método integral de secuenciación (metagenómica con resolución de cepas) para reconstruir los genomas completos de todos los microbios de la muestra. Este enfoque permitió la identificación de cepas, incluyendo múltiples cepas de la misma especie en personas individuales. Esta información es necesaria para determinar si se comparten cepas específicas entre las personas en residencias de ancianos. Además, este enfoque puede determinar si los genes que posibilitan características de interés, como la resistencia a los antibióticos, están asociados con una cepa microbiana específica.

Los autores tomaron muestras de piel en diversas partes del cuerpo y secuenciaron muestras tomadas de 42 individuos durante 3 meses para generar datos de colonización a lo largo del tiempo y el espacio. De este modo, Proctor y sus colegas identificaron la colonización por *C. auris*, así como la colonización por al menos un patógeno ESKAPE en la piel de la mayoría de los individuos, lo que demuestra que la piel es un reservorio común para estos microbios.

La presencia de estos patógenos se detectó de forma constante durante el período de muestreo de tres meses y puede atribuirse tanto a una colonización persistente como a una recolonización repetida. La evidencia de eventos de colonización múltiple reside en la identificación de algunos residentes con reemplazo de cepas o infección con múltiples cepas diferentes del mismo patógeno. En otros casos, se observó un claro predominio de una sola cepa compartida entre los residentes. Por ejemplo, los autores identificaron la propagación de un único linaje genético (clonal) de *C. auris* en varias instalaciones del área metropolitana de Chicago, Illinois, y una propagación a través de la donación de órganos desde Chicago, lo que resultó en la transmisión de la infección a una persona en Massachusetts.

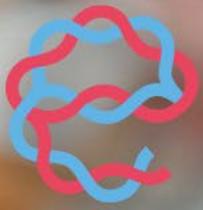
De igual manera, al examinar datos públicos de análisis de secuencias metagenómicas, los autores hallaron evidencia que sugiere la compartición de cepas de ESKAPE entre residentes de diferentes residencias de ancianos. Los científicos también deberían explorar si las cepas bacterianas normales no patógenas (comensales) presentes en la piel también se comparten y, de ser así, si la dinámica de transmisión difiere entre patógenos y no patógenos. Una ventaja de las MAG es que la identificación de cepas permite encontrar asociaciones interesantes entre microbios. Por ejemplo, *C. auris* se encuentra frecuentemente junto con *Staphylococcus pettenkoferi*, pero no con *P. aeruginosa*. De igual manera, *C. auris* no se encontró junto con especies del género de hongos *Malassezia*. Estudiar la dinámica entre diferentes tipos de microbios en estas zonas del cuerpo será una vía interesante para futuras investigaciones.

Los autores observaron una colonización cutánea consistente con patógenos, incluyendo especies cuya asociación con la piel no se conocía previamente. Una posible explicación es que, aunque no se detecta la presencia de los microbios estudiados al analizar muestras de heces, estos podrían estar en el intestino y ser transportados a la zona perianal por la materia fecal, desde donde pueden propagarse a otras zonas de la piel. Los autores examinaron la distribución de las 48 especies más abundantes encontradas en muestras perianales. De hecho, las bacterias que no requieren oxígeno para sobrevivir (anaerobios) y, por lo tanto, pueden sobrevivir en el ambiente desoxigenado del intestino, se encontraron con mayor frecuencia en las regiones perianales y en el pliegue inguinal cercano, en comparación con su prevalencia en otras zonas de la piel. Sin embargo, los microbios capaces de proliferar tanto en niveles bajos como altos de oxígeno (anaerobios facultativos), entre los que se incluyen los patógenos ESKAPE, fueron más comunes en las yemas de los dedos, las membranas interdigitales y las fosas nasales (narinas) que en otras zonas. Esto sugiere que las yemas de los dedos, las membranas interdigitales y las fosas nasales podrían actuar como reservorios de transmisión y, por lo tanto, conviene incluirlas en los muestreos para la vigilancia de infecciones microbianas.

Con base en sus datos de secuenciación, los autores identificaron la presencia de genes en la piel que confieren resistencia al antibiótico carbapenémico. Estos genes estaban presentes incluso meses después de que las pruebas clínicas detectaran inicialmente signos de microbios con este tipo de resistencia a fármacos. Esto sugiere una colonización persistente o repetida por patógenos resistentes a fármacos. Esta firma genética se encontraba en todo el cuerpo, no solo en las zonas perianales, lo que sugiere que la piel es un importante reservorio de microbios que albergan genes de resistencia a fármacos. Se necesitan más análisis epidemiológicos para determinar si la presencia de este reservorio cutáneo aumenta la probabilidad de que una persona desarrolle una infección resistente a carbapenémicos.

A pesar de la similitud de secuencia entre las cepas clonales identificadas, sus características clínicas podrían seguir siendo variables. Muchas de las cepas de *C. auris* resistentes a fármacos surgen debido a cambios de un solo nucleótido en los genes necesarios para la producción de la molécula ergosterol, un componente de la membrana celular fúngica. Esto pone de relieve las consecuencias de una mutación de un solo nucleótido en los resultados clínicos. Además, el análisis de Proctor y colegas se centra en el genoma central y no evaluó otros tipos de variación genética, como la presencia o el número de ADN circular (plásmidos) o las variaciones en el número de copias de cromosomas en las MAG de *C. auris*. Incluso si no hay mutaciones en el genoma central, estas otras variaciones genéticas podrían influir en el comportamiento de la cepa.

Las investigaciones futuras se centrarán, sin duda, en comprender las variaciones genéticas en cepas de especies y sus efectos sobre las características microbianas. La alta prevalencia de patógenos como *C. auris* y ESKAPE en la piel de residentes de residencias de ancianos proporciona una gran reserva de variación genética sobre la que la evolución puede actuar, lo que aumenta el riesgo de aparición de cepas peligrosas y resistentes a los fármacos.



eurospes
health



Seminario

Seminarios de Epigenética – 8

Epigenética y Farmacoepigenética de Esclerosis Múltiple, Esclerosis Lateral Amiotrófica y enfermedad de Huntington

Ramón Cacabelos

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
15165-Bergondo, Coruña

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central con una tasa de concordancia modesta en gemelos monocigóticos, lo que sugiere firmemente la participación de factores epigenéticos. Se observaron metilomas de células mononucleares de sangre periférica muy similares en 45 gemelos monocigóticos discordantes con EM. Se identificaron 7 posiciones metiladas diferencialmente (DMP) asociadas con EM, incluida una región en el promotor TMEM232 y el potenciador ZBTB16. En las células T CD4⁺, se identificó una región metilada diferencialmente asociada con EM en FIRRE. 45 regiones muestran grandes diferencias de metilación en pares individuales, pero no se asocian claramente con EM. La DMP ZBTB16 es una firma de tratamiento previo con glucocorticoides.

La variación genética y epigenética influye en el fenotipo de la EM, incluyendo el curso clínico, la gravedad, la progresión de la discapacidad y la tasa de recaídas. La mielinización por oligodendrocitos en el sistema nervioso central permite la conducción saltatoria de alta fidelidad desde los cuerpos celulares neuronales hasta las terminales axónicas. Los trastornos desmielinizantes afectan las funciones normales del sistema nervioso. La reprogramación de la cromatina es fundamental para dirigir los procesos de diferenciación específicos de la etapa durante el desarrollo de los oligodendrocitos. Los remodeladores de cromatina dependientes de ATP y los modificadores secuenciales de histonas configuran un panorama regulatorio de la cromatina para la especificación del destino de los oligodendrocitos, la diferenciación de linaje y el mantenimiento de la identidad celular. Los remodeladores de cromatina dependientes de ATP y las histonas desacetilasas son fármacos epigenéticos candidatos para la regeneración de la mielina en enfermedades neurodegenerativas.

La metilación del ADN puede predisponer a la EM. Se ha documentado una metilación diferencial en RUNX3 y CDKN2A, con una metilación máxima en los genes RUNX3, CDKN2A, SOCS1 y NEUROG1. Los patrones de metilación de RUNX3 y CDKN2A pueden ser capaces de distinguir entre pacientes con EM y controles sanos, pero no entre pacientes con EM en recaída y en remisión.

Las células Th17 productoras de IL-17 son factores clave en la patogénesis de la esclerosis múltiple. El microARN (miR)-15b es un factor importante en los efectos asociados a Th17 y la expresión de miR-15b está regulada a la baja en pacientes con EM y en ratones con encefalomiелitis autoinmune experimental. La sobreexpresión de miR-15b alivia la encefalomiелitis autoinmune experimental, mientras que la supresión de miR-15b la agrava. El miR-15b suprime la diferenciación de Th17 y la transferasa de N-acetilglucosamina ligada a O es un objetivo potencial del miR-15b, lo que le permite afectar la regulación transcripcional del receptor huérfano γ T relacionado con el ácido retinoico a través de la glicosilación de N-acetilglucosamina ligada a O de NF- κ B.

Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han identificado 233 variaciones genéticas asociadas con la EM a un nivel significativo en todo el genoma. Los estudios epigenéticos han identificado sitios CpG metilados de forma diferencial en pacientes con EM. Con un modelo de red para integrar las estadísticas resumidas de GWAS de 14 802 casos de EM y 26 703 controles con perfiles de metilación del ADN de 140 casos de EM y 139 controles y el interactoma humano, Manuel et al (2023) identificaron genes metilados de forma diferencial agregando efectos aditivos de sitios CpG metilados dentro de las regiones promotoras. Se detectaron varios SNPs con colocalización

GWAS-mQTL: rs6032663, rs6065926 y rs2024568 del *locus* CD40, rs9913597 del *locus* STAT3 y rs887864 y rs741175 del *locus* CIITA. Se identificaron señales sinérgicas de mQTL y QTL de expresión en CD40, lo que sugiere que la alteración de la expresión génica probablemente fue inducida por cambios epigenéticos. El análisis de enriquecimiento específico de genes por tipo celular (WebCSEA) basado en la Web indicó que la GRN estaba enriquecida en células T auxiliares foliculares. El análisis de enriquecimiento de dianas farmacológicas de las anotaciones de la base de datos de dianas terapéuticas reveló que la GRN también estaba enriquecida con genes diana farmacológica, lo que reveló candidatos reutilizables para el tratamiento de la EM. Estos candidatos incluían vorinostat (inhibidor de HDAC1) y sivelestat (inhibidor de ELANE). El estudio de la metilación del ADN en las células gliales de la EM mostró 1226 posiciones metiladas diferencialmente significativas (DMP) entre los pacientes con EM y los controles. La anotación funcional de los genes DMP alterados reveló alteraciones de los procesos relacionados con la motilidad celular, la dinámica del citoesqueleto, los procesos metabólicos, el soporte sináptico, la neuroinflamación y la señalización, como las vías Wnt y TGF- β . Una fracción de los genes afectados mostró diferencias transcripcionales en el cerebro de los pacientes con EM. La anotación restringida al tipo de célula de los genes DMP atribuyó alteraciones de la reorganización del citoesqueleto y la remodelación de la matriz extracelular a todos los tipos de células gliales, mientras que algunos procesos, incluido el transporte de iones, la señalización Wnt/TGF- β y los procesos inmunes se vincularon más específicamente a los oligodendrocitos, astrocitos y células microgliales, respectivamente. Las células gliales de NAWM están altamente alteradas, incluso en ausencia de lesión, y exhiben colectivamente una reacción multicelular en respuesta a la inflamación difusa.



Es muy probable que los genes *LASP1*, *TUBA1C* y *S100A6* desempeñen un papel biológico en el desarrollo de la EM. Existe un aumento significativo en los niveles de expresión de los genes *LASP1* y *S100A6* en pacientes con EM, acompañado de una importante regulación negativa del gen *TUBA1C*.

La variación en la gravedad de la EM no se explica de forma completa por la genética, lo que sugiere que intervienen interacciones genéticas y ambientales. Las mujeres con EM de inicio en recaída (EMR) leve o grave tienen 1472 DMP en sangre total (839 hipermetiladas, 633 hipometiladas en el grupo grave). La metilación diferencial está enriquecida en genes relacionados con los compartimentos y procesos celulares neuronales y la señalización del receptor de células B. Los niveles de metilación en sangre total en 1708 sitios CpG correlacionados clasifican la gravedad de la enfermedad con mayor precisión que los datos clínicos. De los 1708 CpG seleccionados, 100 se superponen con los DMP del análisis principal a nivel genético. Estos genes superpuestos se enriquecen con la proyección neuronal y la extensión de las dendritas.

La progresión de la EM depende de la edad y la inflamación dentro del SNC. El estudio del envejecimiento epigenético en el tejido cerebral masivo y los núcleos ordenados de pacientes con EM mostró un aumento significativo en los residuos de aceleración de la edad, correspondientes a 3.6 años, en las células gliales, pero no en las neuronas, de los pacientes con EM en comparación con los controles utilizando el reloj cortical.

El embarazo en mujeres con esclerosis múltiple se asocia con una reducción de la progresión de la discapacidad a largo plazo. Se desconoce el mecanismo que impulsa este efecto, pero la evidencia convergente sugiere un papel para los mecanismos epigenéticos que alteran la función inmune y/o del SNC. El estudio de las posibles asociaciones entre la sangre completa y los patrones de metilación de todo el genoma específicos del tipo de célula inmunitaria y la paridad en mujeres con EM de inicio recurrente identificó 2965 posiciones metiladas diferencialmente en la sangre completa, el 68.5% de las cuales estaban hipermetiladas en mujeres que habían tenido hijos, junto con dos regiones metiladas diferencialmente en los cromosomas 17 y 19 que se asignaron a TMC8 y ZNF577, respectivamente. Los genes metilados diferencialmente en la sangre completa se enriquecieron en la estructura neuronal y las vías relacionadas con el crecimiento. El análisis específico del tipo de célula inmunitaria utilizando estimaciones de la proporción de tipo celular a partir de la deconvolución estadística de la sangre completa reveló una metilación diferencial adicional en las células T específicamente (4 en las células T CD4⁺ y 8 en las células T CD8⁺). Se observó una aceleración reducida de la edad de metilación en las mujeres que habían tenido hijos, lo que demuestra un envejecimiento biológico más lento en comparación con las mujeres nuligrávidas.

En la EM, el envejecimiento acelerado del sistema inmunitario (inmunosenescencia) puede estar asociado con la aparición y progresión de la enfermedad. La metilación del ADN (ADNm) es un factor epigenético que varía entre los subtipos de linfocitos, y el ADNm específico de cada célula está asociado con la EM. El ADNm varía a lo largo de la vida y se puede utilizar para estimar con precisión la aceleración de la edad biológica, que se ha relacionado con una variedad de morbilidades. Los estudios sobre la aceleración de la edad epigenética específica de las células (EAA) en la EM indican que los pacientes con EM presentan un aumento de la EAA en comparación con los controles. La deconvolución estadística muestra que la EAA está asociada con la EM de una manera dependiente de las células B, independientemente de las proporciones de células B. El análisis de validación utilizando 3 conjuntos de datos independientes enriquecidos con células B mostró un aumento de la EAA de 5.1 años en los casos con EM en comparación con los controles. La EAA se atribuyó a los sustitutos del ADNm para la beta-2-microglobulina y los paquetes-año de tabaquismo.

La vitamina D ejerce múltiples funciones inmunomoduladoras y se la ha relacionado con la etiología y el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes, incluida la esclerosis múltiple. En ratas jóvenes y adolescentes, la suplementación con vitamina D protege contra la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo de esclerosis múltiple. Este efecto protector se asocia con una menor proliferación de células T CD4⁺ y una menor frecuencia de células T auxiliares (Th) 17 patógenas. La vitamina D afecta a múltiples vías metabólicas y de señalización críticas para la activación y diferenciación de las células T en subconjuntos Th1 y Th17. Los genes de las vías de señalización Jak/Stat, Erk/Mapk y Pi3K/Akt/mTor se regulan a la baja con la suplementación con vitamina D. El efecto protector se asocia con mecanismos epigenéticos (metilación del ADN y modificaciones de histonas, reducción de la metilación del ADN en todo el genoma, regulación positiva de ARN no codificantes, incluidos los microARN, con la consiguiente regulación negativa de sus ARN diana codificantes de proteínas implicados en la activación y diferenciación de las células T). Los ortólogos de casi el 50% de los genes candidatos de riesgo de EM y el 40% de los genes característicos de las células T reactivas a la mielina en la EM cambian su expresión *in vivo* en la EAE tras la suplementación, lo que respalda la hipótesis de que la vitamina D puede modular el riesgo de desarrollar EM.

El tabaquismo afecta significativamente la metilación del ADN en todo el genoma, existe una relación exposición-respuesta y el tiempo transcurrido desde que se dejó de fumar afecta los niveles de metilación. Estos cambios son más relevantes en los casos de EM que presentan los principales factores de riesgo genético (mujeres, haplotipos de riesgo HLA). Los sitios CpG que se asignan a genes con un papel genético o funcional conocido en la enfermedad se metilan de forma diferencial con el tabaquismo. La expresión de AHRR aumenta en los pacientes con EM después de fumar.

Existe una asociación entre la EM y los retrovirus endógenos humanos (HERV) de diferentes familias (HERV-H/F y HERV-W/MSRV). Los genes específicos codificados por HERV y ciertos productos genéticos (proteínas de envoltura, Env) parecen estar fuertemente asociados con la enfermedad y tienen potencial patogénico.

La evidencia acumulada destaca el papel patogénico de los retrovirus endógenos humanos (HERV) en la inducción y el mantenimiento de la EM. Los mecanismos epigenéticos, como los regulados por TRIM28 y SETDB1, están implicados en la activación de HERV en la EM. El embarazo mejora notablemente la evolución de la EM. Tovo et al (2023) exploraron las expresiones de HERV y de TRIM28 y SETDB1 durante la gestación, y compararon los niveles transcripcionales de los genes pol de HERV-H, HERV-K, HERV-W; de los genes env de Syncytin (SYN)1, SYN2 y el retrovirus asociado a la EM (MSRV); y de TRIM28 y SETDB1 en sangre periférica y placenta de madres afectadas por EM. Los niveles de ARNm de HERV fueron significativamente más bajos en mujeres embarazadas que en mujeres no embarazadas. Las expresiones de todos los HERV se regularon a la baja en el corion y en la decidua basal de madres con EM en comparación con madres sanas. El primero también mostró niveles más bajos de ARNm de HERV-K-pol y de SYN1, SYN2 y MSRV en sangre periférica. También surgieron expresiones significativamente más bajas de TRIM28 y SETDB1 en mujeres embarazadas en comparación con mujeres no embarazadas y en la sangre, el corion y la decidua de madres con EM en comparación con madres sanas. En contraste, las expresiones de HERV y TRIM28/SETDB1 fueron comparables entre sus neonatos. La gestación se caracteriza por expresiones alteradas de HERV y TRIM28/SETDB1, particularmente en madres con EM.



Hay diferencias de metilación en el *locus* VMP1/MIR21. Los pacientes con EM muestran niveles más bajos de miR-21 y un enriquecimiento de genes diana de miR-21 sobreexpresados en las células T CD4⁺. Una región de metilación diferencial (DMR) en MHC HLA-DRB1 se asoció en pacientes con EM recurrente-remitente (RRMS) en células T CD4⁺, con DMR hipometilada en HLA-DRB1 y una DMR hipermetilada en HLA-DRB5. Se encontró que una gran DMR independiente en MHC (11 CpG en RNF39) estaba hipermetilada en casos de EM; y también se identificó una DMR de MHC más pequeña en HCG4B, junto con dos DMR no MHC en PM20D1 en el cromosoma 1 y ERICH1 en el cromosoma 8.

La expresión anormal de microARN (miARN) desempeña un papel importante en la patología de la EM. Se investigó la expresión diferencial de los cuatro miRNA (hsa-miR-155-5p, hsa-miR-9-5p, hsa-miR-181a-5p y hsa-miR-125b-5p) en pacientes con EM recurrente-remitente (EMRR) y EM progresiva secundaria (EMSP). Hsa-miR-181a-5p se reguló a la baja y se asoció con un mayor riesgo de EM. Los

otros tres miRNA se regularon al alza y no se asociaron con EM. hsa-miR-181a-5p puede participar en la patología de la EM al dirigirse a los genes MAP2K1, CREB1, ATXN1 y ATXN3 en las vías de inflamación y neurodegeneración. El hsa-miR-181a-5p circulante puede regular genes diana, revirtiendo los mecanismos implicados en patologías de EM como la captación y procesamiento de proteínas, la proliferación y supervivencia celular, la inflamación y la neurodegeneración.

Al menos 5 miRNA (miR-21-5p, miR-26b-5p, miR-29b-3p, miR-142-3p y miR-155-5p) están regulados a la baja en la EM progresiva secundaria (EMSP) y SOCS6 es el objetivo de algunos de estos diez miRNA. La expresión de SOCS6 está regulada al alza en las células T CD4⁺ de EMSP. Más del 95% de los candidatos de miRNA identificados por NGS están regulados a la baja en la EMSP. La regulación negativa de los miRNA y el aumento de la expresión de SOCS6 en las células T CD4⁺ de la EMSP pueden contribuir a la reducción de la actividad del sistema inmunitario en la EM progresiva.

En la EM, las células inmunitarias activadas pueden atacar a los oligodendrocitos y causar daños a la vaina de mielina. Varios mecanismos moleculares son responsables de la autoactivación de las células inmunitarias, como la interferencia del ARN (RNAi) a través de microRNA (miRNA o miR). La expresión génica de miR-155, molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM1), subunidad β 2 de la integrina (ITGB2), perforina y granzima, evaluada después de las modulaciones epigenéticas en células T CD8⁺ aisladas de muestras de sangre de pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (RRMS), mostró que la expresión ectópica de miR-155 resulta en una regulación negativa persistente en todos los genes de interés relacionados con la activación de las células T CD8⁺.

Los ARN circulares (circARN) son una clase de ARN no codificante que emergen cada vez más como actores cruciales en la patogénesis de trastornos autoinmunes y neurodegenerativos. Cardamone et al (2022) exploraron el panorama global de la expresión de circARN en pacientes con EM. El análisis de expresión reveló 166 circARN expresados diferencialmente en EM, 125 de los cuales están regulados a la baja. Uno de los principales circARN desregulados, hsa_circ_0007990, deriva del gen PGAP3, que codifica una proteína relevante para el control de las respuestas autoinmunes. El análisis de eQTL evidenció una asociación significativa entre 89 *loci* asociados a EM y la expresión de al menos un circARN, lo que sugiere que las variantes asociadas a EM podrían afectar la patogénesis de la enfermedad al alterar los perfiles de circARN. También se encontró una correlación significativa entre la metilación de exones y los niveles de expresión de circRNA, lo que respalda la hipótesis de que las características epigenéticas pueden desempeñar un papel importante en la definición del conjunto de circRNA celular.

La microbiota comensal tiene un papel en la patogénesis de la EM. Berer et al compararon la composición microbiana intestinal de 34 pares de gemelos monocigóticos discordantes para la EM. Si bien no hubo diferencias importantes en los perfiles microbianos generales, los autores encontraron un aumento significativo en algunos taxones como Akkermansia en gemelos con EM no tratados. Cuando se trasplantó a un modelo de ratón transgénico de autoinmunidad cerebral espontánea, la microbiota derivada de gemelos con EM indujo una incidencia significativamente mayor de autoinmunidad que la microbiota derivada de gemelos sanos. Las células inmunes de ratones receptores de muestras de gemelos con EM produjeron menos IL-10 que las células inmunes de ratones colonizados con muestras de gemelos sanos. La IL-10 puede tener un papel regulador en la autoinmunidad espontánea del SNC, ya que la neutralización de la citocina en ratones colonizados con muestras fecales de gemelos sanos aumentó la incidencia de la enfermedad. La microbiota derivada de la EM contiene factores que precipitan una enfermedad autoinmune similar a la EM en un modelo de ratón transgénico.

Los pacientes afroamericanos e hispanoamericanos con frecuencia desarrollan una EM más temprana y una evolución más grave de la enfermedad que puede ser resistente a los tratamientos modificadores de la enfermedad. El estudio de la metilación diferencial del ADN genómico (gADN) asociada con la susceptibilidad a la enfermedad y las respuestas al tratamiento en una cohorte de pacientes con EM de poblaciones minoritarias subrepresentadas reveló asociaciones inesperadas con la shigelosis y la amebiasis, una sobrerrepresentación de sondas en regiones potenciadoras y una subrepresentación en promotores, y 10 regiones metiladas diferencialmente (DMR). Cinco de estos

genes (ARID5B, BAZ2B, RABGAP1, SFRP2, WBP1L) están asociados con el riesgo de cáncer y la diferenciación celular y no se han identificado previamente en estudios de EM. En ausencia de correcciones para tratamientos modificadores de la enfermedad, la metilación diferencial en pacientes tratados con dimetilfumarato se asoció con vías de regulación inmunitaria que regulan la señalización de citocinas y quimiocinas, la guía axonal y las uniones adherentes.

Los cambios específicos de la DNAm celular se han asociado con la EM, y algunas terapias para la EM, como el dimetilfumarato, pueden influir en la DNAm. El interferón beta (IFN β) fue una de las primeras terapias modificadoras de la enfermedad en la EM. El tratamiento con IFN β modifica el perfil de metilación de los genes de respuesta al interferón de una manera fuerte, dirigida y reproducible en la EM.

Se han estudiado los efectos del *Bacillus amyloliquefaciens* fermentado en leche de camello (BEY) en un modelo de EM mediada por autoinmunidad utilizando ratones C57BL6j inmunizados con glucoproteína de oligodendrocitos de mielina/adjuvante/toxina pertussis (MCP). Se confirmó la actividad antiinflamatoria en un modelo celular *in vitro*. Las citocinas inflamatorias (IL17, IL6, IFN γ , TGF β) se redujeron significativamente en los ratones tratados con BEY. El miR-218-5P y su diana SOX-5 se identificaron como un marcador potencial de EM. BEY mejoró los ácidos grasos de cadena corta (ácidos butirato y caproico) en el ratón MCP y reguló la expresión de transcripciones inflamatorias en ratones EAE, regulando al alza marcadores neuroprotectores como la neurexina, las moléculas de adhesión endotelial vascular y la proteína de unión a la mielina.

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad huérfana mortal con un riesgo de por vida de aproximadamente 1/400 personas. La patogénesis de la ELA incluye cambios genéticos y moleculares, epigenética, disfunción inmunológica, reacciones neuroinflamatorias y procesos fibróticos. Se han descrito mutaciones en pacientes con ELA en más de 180 enzimas diferentes de superóxido dismutasa 1 (SOD1). En muestras de ADN de familias con ELA con mutaciones de SOD1 no totalmente penetrantes (p.Asn65Ser, p.Gly72Ser, p.Gly93Asp y p.Gly130_Glu133del), se encontraron niveles globales de metilación del ADN más altos que en portadores asintomáticos/paucisintomáticos o miembros de la familia no portadores de mutaciones de SOD1. Se encontró que los promotores de los genes SOD1, FUS, TARDBP y C9orf72 estaban desmetilados.

Las desregulaciones del sistema TGF- β son una característica común en la ELA. El sistema TGF- β está involucrado en diferentes procesos esenciales del desarrollo y fisiológicos y regula la inmunidad y la fibrosis, afectando ambas a la neurogénesis y la neurodegeneración. Se sugirió un sistema TGF- β regulado al alza con niveles séricos de proteína TGF- β 1 significativamente aumentados, niveles mejorados de ARNm y proteína TGF- β 2, y una fuerte tendencia hacia un aumento de la expresión de proteína TGF- β 1 dentro de la médula espinal. La actividad de las células madre está disminuida, con una expresión reducida de ARNm de los marcadores NSC Musashi-1 y Nestin dentro de las SC, en paralelo con un mayor contenido proteico de Musashi-1. La expresión de ARNm y proteína de doublecortina está reducida, lo que sugiere una neurogénesis detenida en la ELA en etapa tardía. Los análisis de quimiocinas/citocinas sugieren un cambio de una respuesta inmune neuroprotectora a una más neurotóxica. La expresión de quimiocinas/citocinas proinflamatorias está aumentada en sueros de ELA y tejido post mortem de SC. También se ha informado de una expresión aumentada de ARNm y proteína para fibronectina en la corteza motora de pacientes con ELA.

Hamzeiy et al investigaron los niveles globales de 5-metilcitosina (5-mC) en la esclerosis lateral amiotrófica esporádica y familiar (ELAs y ELAf), la ataxia espinocerebelosa tipos 1 y 2 (SCA1 y SCA2), la enfermedad de Huntington, la ataxia de Friedreich y la distrofia miotónica tipo 1, y encontraron niveles aumentados de 5-mC globales en ELA y varias formas de ELAf junto con SCA1 y SCA2. Los pacientes con ELA portadores de la expansión de C9orf72 exhiben los niveles más altos de 5-mC globales con hipermetilación del promotor C9orf72.



Los transcriptomas cerebrales asociados a C9orf72 (c9ELA) y la esclerosis lateral amiotrófica esporádica (ELAs) comprenden miles de defectos, algunos de los cuales pueden contribuir a la patogénesis de la ELA. Los pacientes con ELA c9 y ELA s tienen perfiles de metiloma generalmente distintos pero superpuestos. Los genes y vías afectados por la ELA c9 y la ELA s tienen funciones biológicas similares, lo que indica una patobiología conservada en la enfermedad. SERPINA1 está implicada tanto en portadores de la expansión de repetición C9orf72 como en no portadores, donde los niveles de expresión aumentan considerablemente en ambos grupos de pacientes en la corteza frontal y el cerebelo. La expresión de SERPINA1 es particularmente pronunciada en los portadores de la expansión de repetición C9orf72 para ambas regiones cerebrales, donde los niveles de SERPINA1 están estrictamente regulados a la baja en la mayoría de los tejidos humanos.

La expansión de repetición de hexanucleótido C9orf72 (HRE) es la causa genética más frecuente de ELA y demencia frontotemporal (FTD). El ADN de HRE C9orf72 se une a su proteína asociada DAXX y promueve su separación de fase líquido-líquido, que es capaz de reorganizar las estructuras genómicas. Una acumulación nuclear de DAXX dependiente de HRE impulsa la remodelación de la cromatina y los cambios epigenéticos como la hipermetilación e hipoacetilación de histonas en las células del paciente. Al regular la expresión génica global, DAXX desempeña un papel clave en la supresión de la expresión basal e inducible por estrés de C9orf72 a través de la remodelación de la cromatina y las modificaciones epigenéticas del promotor de la transcripción principal de C9orf72. La regulación negativa de DAXX o el reequilibrio de las modificaciones epigenéticas mitigan la sensibilidad inducida por estrés de las neuronas motoras derivadas de pacientes con C9orf72.

La deslocalización citoplasmática de la proteína nuclear Fused in Sarcoma (FUS) se asocia con ELA y demencia frontotemporal (FTD). La acumulación de FUS citoplasmática se recapitula en la corteza frontal y la médula espinal de ratones heterocigotos $Fus^{\Delta NLS/+}$. En estos ratones, el hipocampo muestra paradójicamente una acumulación nuclear de FUS. FUS se une a un conjunto de genes

caracterizados por la presencia de motivos de unión ETS/ELK, y está involucrado en el metabolismo del ARN, la transcripción, la organización de ribosomas/mitocondrias y cromatina. Los núcleos hipocampales muestran una descompactación de la cromatina neuronal en genes altamente expresados y se observa una respuesta transcriptómica inapropiada después del entrenamiento espacial de ratones *Fus* Δ NLS/+, que carecen de precisión en una tarea de memoria espacial dependiente del hipocampo y muestran una densidad reducida de espinas dendríticas. La mutación FUS afecta la regulación epigenética del paisaje de la cromatina en las neuronas del hipocampo.

FUS es una proteína multifuncional involucrada en la biogénesis y actividad de varios tipos de ARN, y su papel en la patogénesis de la ELA puede involucrar tanto efectos directos de mutaciones asociadas a la enfermedad a través de mecanismos de ganancia y pérdida de función como efectos indirectos debido a la comunicación cruzada entre diferentes clases de ARN dependientes de FUS. Capauto et al realizaron un perfil transcriptómico de ARN pequeños y largos de neuronas motoras (MN) derivadas de células madre embrionarias de ratón que portaban una mutación knock-in FUS-P517L, que es equivalente a la FUS-P525L humana, asociada con una forma grave y de inicio juvenil de ELA. La regulación positiva de miR-409-3p y miR-495-3p, que pertenecen a un subgrupo de miRNA específico del cerebro implicado en varios trastornos del desarrollo neurológico, produjo la regulación negativa de *Gria2*, una subunidad del receptor de glutamato α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA). FUS estuvo involucrado en la mediación de dicha represión de miRNA. Se ha propuesto que la alteración de *Gria2* está implicada en la degeneración de MN, a través de la alteración de la homeostasis de Ca^{2+} , que desencadena una cascada de eventos excitotóxicos dañinos.

La ELA puede ocurrir simultáneamente con la demencia frontotemporal (DFT). La ELA y la DFT forman un continuo neurodegenerativo y comparten características patológicas y genéticas. Las mutaciones en diferentes genes se han relacionado con la ELA/DFT, incluido FUS. La proteína FUS se agrega y forma inclusiones dentro de las neuronas afectadas. Evidencias recientes muestran que la epigenética contribuye a la ELA/DFT. Un mecanismo epigenético principal implica la modificación postraduccional (PTM) de las proteínas histonas. El paisaje de PTM de histonas en un modelo de levadura FUS ALS/FTD muestra un nivel disminuido de acetilación en los residuos de lisina 14 y 56 de la histona H3. La inhibición de las histonas desacetilasas, mediante el tratamiento con tricostatina A, suprime la toxicidad asociada con la sobreexpresión de FUS en levaduras al preservar los niveles de H3K56ac y H3K14ac sin afectar la expresión o agregación de FUS.

Hartung et al (2021) generaron neuronas motoras a partir de células madre pluripotentes inducidas de pacientes con ELA que portaban una mutación en el gen FUS y analizaron la expresión y la metilación del promotor de FUS y la expresión de las metiltransferasas del ADN (DNMT) en comparación con líneas celulares de control sanas. Mientras que las células progenitoras neuronales (NPC) FUS mutantes no mostraron una diferencia en la expresión de FUS y DNMT en comparación con los controles sanos, las neuronas motoras FUS mutantes diferenciadas mostraron una expresión de FUS significativamente menor, una expresión de DNMT mayor y una metilación más alta del promotor proximal del gen FUS. La inmunofluorescencia reveló la proximidad percibida de los agregados citoplasmáticos de FUS en las MN de ELA junto con 5-metilcitosina (5-mC).

La expansión patológica de una repetición G4C2, ubicada en la región reguladora 5' de C9orf72, es la causa genética más común de degeneración lobar frontotemporal (DLFT) y ELA. Los pacientes con C9orf72 tienen edades de inicio muy variables, lo que sugiere la presencia de factores modificadores y/o anticipación. Los resultados de 72 pacientes índice belgas con DLFT, DLFT-ELA o ELA y 61 familiares con una expansión de repetición C9orf72 mostraron que los tamaños de expansión G4C2 variaban en sangre entre 45 y más de 2100 unidades de repetición con expansiones cortas (45-78 unidades) presentes en el 5.6% de los 72 pacientes índice con una expansión. Las expansiones cortas se co-segregaron con la enfermedad en dos familias. Hubo asociación del tamaño de expansión G4C2 con la edad de inicio, probablemente explicada por una asociación del estado de metilación de la isla CpG flanqueante 5' y el tamaño de expansión en sangre y cerebro. En varias transmisiones padre-hijo informativas de C9orf72 se identificó un inicio más temprano, así como tamaños de expansión crecientes y/o estados de metilación crecientes de la isla CpG 5', reminiscentes de la anticipación de la enfermedad. Las repeticiones intermedias (7-24 unidades) mostraron un grado de metilación

ligeramente mayor y una disminución de la actividad del promotor de C9orf72 en comparación con las repeticiones cortas normales (2-6 unidades). La disminución de la actividad transcripcional fue incluso más prominente en presencia de pequeñas deleciones que flanquean G4C2. (Gijssels et al 2016). La alta heterogeneidad fenotípica de los pacientes con C9orf72 incluye un amplio rango en la edad de inicio que puede verse influenciada por factores ambientales y genéticos, los cuales pueden desencadenar cambios en la metilación del ADN en los sitios CpG. La edad de inicio en pacientes con C9orf72 está asociada con algunos SNP comunes que causan una ganancia o pérdida de sitios CpG y, por lo tanto, resultan en alteraciones de la metilación del ADN. La edad de aparición se asoció de forma reproducible con polimorfismos dentro de un bloque de desequilibrio de ligamiento de 124,7 kb marcado por la variación más significativa, rs9357140, y que contenía dos genes superpuestos (LOC101929163 y C6orf10). Un metanálisis de los 331 portadores de C9orf72 reveló que cada alelo A de rs9357140 reducía el riesgo en un 30%; y la edad media de aparición en los portadores de AA fue 6 años más tarde que en los portadores de GG. En pacientes negativos para C9orf72 afectados por demencia frontotemporal y/o esclerosis lateral amiotrófica, el genotipo AA de rs9357140 se asoció con una edad de aparición más tardía. Los análisis de fenotipos detectaron una asociación significativa solo en el subgrupo más grande de pacientes con demencia frontotemporal. Los estudios de expresión génica de los tejidos de la corteza frontal de 25 casos de autopsias afectados por ELA revelaron que el alelo G de rs9357140 está asociado con una mayor expresión cerebral de LOC101929163 (un ARN no codificante) y HLA-DRB1 (involucrado en el inicio de las respuestas inmunitarias), mientras que el alelo A está asociado con una expresión reducida de ambos. Los portadores del genotipo GG de rs9357140 (vinculado a una edad de inicio más temprana) podrían ser más propensos a estar en un estado proinflamatorio que los portadores de AA.

La edad de inicio de la ELA es muy variable (27-74 años en los portadores de la expansión G4C2 en C9orf72). Podría estar influenciada por factores ambientales y genéticos a través de la modulación de la metilación del ADN (ADNm) en los sitios CpG. Algunos SNP comunes en sitios CpG (CpG-SNP) podrían modificar la edad de aparición de ELA. Un análisis de DNAm de todo el genoma sugirió tres CpG-SNP cuyos niveles de DNAm están significativamente asociados con la edad de aparición en 249 pacientes con ELA. El análisis genético validó la asociación de rs4970944 con la edad de aparición en cohortes de ELA. Un metanálisis de las cohortes combinadas mostró que la mediana de aparición en los portadores de AA es dos años más tarde que en los portadores de GG. Se observó una asociación similar con sus SNP de marcado, lo que implica una región de 16 Kb en el *locus* 1q21.3 como modificador de la edad de aparición de ELA. Los genotipos rs4970944 también están asociados con la edad de aparición en los portadores de C9orf72, lo que sugiere que cada alelo A retrasa la aparición en 1.6 años. El análisis de los datos de expresión genotipo-tejido reveló que el alelo protector A está vinculado con la expresión reducida de CTSS en el cerebelo, que es una región cerebral crítica en los circuitos neuronales distribuidos que sustentan el control motor. CTSS codifica la proteína cathepsina S que desempeña un papel clave en la presentación de antígenos. Parece que un *locus* de 16 Kb marcado por rs4970944 es un modificador de la edad de aparición de la ELA.

La alteración de los niveles de d-serina está asociada con la patogénesis de la ELA esporádica y el modelo animal de ELA con SOD1 mutante (G93A). La captación de [3H]d-serina es menor en el modelo de línea celular neuronal motora de ELA (células NSC-34/hSOD1G93A) que en las células NSC-34 de control y NSC-34/hSOD1wt. Por el contrario, la captación de [3H]l-serina, precursora de d-serina, aumenta en las células NSC-34/hSOD1G93A. Tanto la captación de [3H]d-serina como la de [3H]l-serina son saturables en estas células. ASCT2 (SLC1A5) y ASCT1 (SLC1A4) están implicados en la captación de [3H]d-serina y [3H]l-serina en las células NSC-34/hSOD1G93A, respectivamente. La alteración patológica de la captación de d- y l-serina en la ELA está impulsada por el cambio de afinidad del sistema de captación de d- y l-serina.

La ELA es una enfermedad altamente heterogénea, en la que los pacientes presentan fenotipos muy diferentes. A pesar de esta heterogeneidad, más del 97% de los pacientes exhibirán inclusiones citoplasmáticas patológicas de la proteína de unión a TAR-ADN-43 (TDP-43). La TDP-43 es una proteína de unión a ARN expresada de forma ubicua con la capacidad de unirse a más de 6000 dianas de ARN y ADN, en particular las involucradas en el metabolismo del ARN, mitocondrial y lipídico. La TDP-43 actúa en un ciclo de retroalimentación positiva con la transcripción/traducción del ARNm, los

gránulos de estrés, los agregados citoplasmáticos y las proteínas mitocondriales, lo que provoca un ciclo implacable de patología similar a la enfermedad que termina en toxicidad neuronal.

La ELA es esporádica o familiar, y la mayoría de los casos de ELA familiar se presentan con SOD1, C9orf72, FUS y TDP-43. Un análisis transcriptómico y metabólico del modelo de levadura que expresa TDP-43 muestra la desregulación del ciclo del TCA, el metabolismo de un solo carbono, el metabolismo del glutatión y el metabolismo de los ácidos grasos. El análisis transcriptómico de los conjuntos de datos GEO de neuronas motoras que expresan TDP-43 de modelos de ratones con ELA y pacientes con ELA muestra una superposición considerable con los resultados experimentales.

La interacción entre la predisposición genética y las huellas ambientales genera firmas epigenéticas en las células de los tejidos afectados, que luego alteran los programas transcripcionales. En teoría, las modificaciones epigenéticas que surgen de la predisposición genética y las huellas ambientales sistémicas deberían ser detectables no solo en el tejido del SNC afectado, sino también en la periferia. Se ha identificado una firma epigenética asociada a la ELA ('epiChromALS') mediante el análisis de accesibilidad de la cromatina de las células sanguíneas de pacientes con ELA. A diferencia de la firma del transcriptoma sanguíneo, epiChromALS también incluye genes que no se expresan en las células sanguíneas; se enriquece en las vías neuronales del SNC y está presente en la corteza motora de la ELA. Los cambios epigenéticos asociados con la ELA se pueden encontrar en la periferia. La desregulación mitocondrial y los mecanismos epigenéticos aberrantes se han descrito con frecuencia en la ELA. Las familias con mutaciones en los principales genes causantes de la ELA (C9orf72, SOD1, FUS, TARDBP) muestran niveles reducidos de metilación de la región reguladora del ADNmt (D-loop) solo en los linfocitos periféricos de los portadores de SOD1. Los niveles de metilación del D-loop son significativamente más bajos en la ELA, y se observó una correlación inversa significativa entre los niveles de metilación del D-loop y el número de copias del ADNmt. La estratificación de los pacientes con ELA en diferentes subtipos reveló que tanto los pacientes con ELA esporádica como los mutantes de SOD1 mostraron niveles de metilación del bucle D más bajos en comparación con los controles, mientras que los pacientes con ELA C9orf72 mostraron niveles de metilación del bucle D similares a los controles. En los controles sanos, los niveles de metilación del bucle D disminuyeron con el aumento de la edad y fueron más altos en los hombres que en las mujeres.

Dos modificaciones asociadas con la activación transcripcional, a saber, la dimetilación de la lisina 4 en la cola H3 (H3K4me2) y la fosfoacetilación de la serina 10 y la lisina 14 en la cola H3 (H3K14ac-S10ph), y dos modificaciones asociadas con la represión transcripcional, a saber, la trimetilación de la lisina 9 en la cola H3 (H3K9me3) y la metilación del ADN, se alteran selectivamente en el modelo celular y animal de ELA.

Se ha establecido un papel patológico de la hipoacetilación de histonas y la activación anormal de NF- κ B/RelA que implica la desacetilación de lisinas, con exclusión de la lisina 310, en la ELA. El estado de acetilación patológico de NF- κ B/RelA y la histona 3 (H3) que se produce en el modelo murino SOD1(G93A) de ELA se puede corregir mediante la combinación sinérgica de dosis bajas del activador de la vía de la quinasa activada por AMP (AMPK)-sirtuina 1, resveratrol, y los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), MS-275 (entinostat) o valproato. La combinación de fármacos epigenéticos, al rescatar el estado de acetilación de RelA y H3, promueve un efecto beneficioso y sexualmente dimórfico sobre la aparición de la enfermedad, la supervivencia y la degeneración de las neuronas motoras.

El estudio de la metilación del ADN mediante matrices EPIC en pares de gemelos monocigóticos (MZ) discordantes para ELA encontró un sitio CpG que mostraba hipermetilación intrapareja en los gemelos afectados, que se asigna al gen de la subunidad 1 del receptor ionotrópico de glutamato tipo kainato (GRIK1).



Las mutaciones homoplásmicas (el genoma mitocondrial total de una muestra se ve afectado) y heteroplásmicas (las moléculas de ADN mitocondrial de tipo salvaje y mutante coexisten) podrían desempeñar un papel en la ELA familiar. Brockmann et al (2023) identificaron un aumento en las mutaciones homoplásmicas de ND5, una subunidad del complejo I de la cadena respiratoria, en la sangre completa de pacientes con ELA que permitía la herencia materna. Este efecto fue más pronunciado en pacientes con inicio bulbar. Las mutaciones heteroplásmicas aumentaron significativamente en diferentes genes mitocondriales en plaquetas de pacientes con posible herencia materna. No se encontró un aumento de la heteroplasmia de bajo nivel en pacientes con ELA materna. Estos resultados indican una contribución de las mutaciones homoplásmicas del gen ND5 a la ELA de inicio bulbar asociada a la madre. Podría ser concebible que mutaciones específicas del ADN mitocondrial transmitidas por vía materna en lugar de mutaciones adquiridas aleatoriamente pudieran contribuir a la ELA. Sin embargo, esto contrasta con las observaciones de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson que muestran una acumulación dependiente de la edad de mutaciones inespecíficas en el ADN mitocondrial.

Estudios sobre la expresión diferencial de 10 miRNAs (miR-9, miR-338, miR-638, miR-663a, miR-124a, miR-143, miR-451a, miR-132, miR-206, y let-7b) basados en hallazgos previos correlacionando ELA con genes hospedadores de miRNA (C1orf61 (miR-9), AATK (miR-338), y DNM2 (miR-638)), revelaron una desregulación aberrante significativa para miR-124a, miR-206, miR-9, let-7b, y miR-638. También hay una regulación positiva del gen AAKT y una regulación negativa del gen DNM2 en ELA. Las mutaciones del gen DNM2 también están presentes en la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth tipo CMT2M, la miopatía centronuclear (CNM) y la paraplejía espástica hereditaria (HSP); y las mutaciones de AATK se han asociado con la demencia frontotemporal (FTD).

Se han evaluado más de 1000 miRNA a través de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcripción inversa (RT-qPCR) en la ELA. miR-7-2-3p, miR-26a-1-3p, miR-224-5p y miR-206 son candidatos potenciales para explicar, en parte, la fisiopatología de la ELA.

La desregulación del metabolismo del ARN dependiente de la edad desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la ELA. El fallo de la edición de ARN en el sitio glutamina/arginina (Q/R) del ARNm de GluA2 causa excitotoxicidad debido a la excesiva entrada de Ca^{2+} a través de los receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico permeables al Ca^{2+} , lo que se reconoce como un mecanismo subyacente de la muerte de las neuronas motoras en la ELA. Los ARN circulares (circARN), una forma circular de ARN cognado generado por empalme inverso, son abundantes en el cerebro y se acumulan con la edad. En consecuencia, se espera que los CircARN puedan contribuir a la neurodegeneración. La desregulación relacionada con la edad de la edición de ARN y los cambios en la expresión de circARN están involucrados en la patogénesis de la ELA.

Las terapias disponibles solo ralentizan moderadamente la progresión de la enfermedad o extienden la esperanza de vida unos pocos meses. Se han vinculado las características epigenéticas a la enfermedad, lo que crea una vía para posibles enfoques terapéuticos. Se ha demostrado que la interferencia con una clase de enzimas epigenéticas, las histonas desacetilasas, afecta la neurodegeneración en muchos modelos preclínicos. Los inhibidores selectivos con alta tolerabilidad

y seguridad y suficiente permeabilidad de la barrera hematoencefálica son una opción para interferir con los objetivos epigenéticos y no epigenéticos involucrados en la patogénesis de la ELA.

La remodelación epigenética está surgiendo como un proceso crítico en la ELA. En las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con ELA familiar (fELA), con mutaciones en el marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9 (C9orf72) o en la superóxido dismutasa 1 (SOD1), una de las moléculas centrales modula los cambios en el transcriptoma de las PBMC en pacientes con ELA con mutación SOD1 es ATF3. También se observó una posible supresión de SNAP25, con señalización ATF3 alterada en la sangre de pacientes con ELA con mutación SOD1.

Choi et al (2022) estudiaron la base de los enfoques terapéuticos para atacar la histona desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1) y dilucidar el papel mecanicista de la vía de señalización LSD1-histona H3K4 en la patogénesis de la ELA. La actividad de LSD1 aumenta mientras que los niveles de H3K4me2, un sustrato de LSD1, disminuyen en modelos celulares y animales de ELA. La administración de espermidina (SD) moduló la actividad de LSD1 y restauró los niveles de H3K4me2 en neuronas motoras ChAT-positivas en la médula espinal lumbar de ratones con ELA. SD previno el daño celular al mejorar la cantidad y el tamaño de las neuronas motoras en ratones con ELA. SD también redujo la astrogliogénesis GFAP-positiva en la materia blanca y gris de la médula espinal lumbar, mejorando la neuropatología de ratones con ELA. Además, SD mejoró el rendimiento en rotarod y el análisis de la marcha de ratones con ELA, y retrasó la aparición de la enfermedad y prolongó la vida útil de ratones transgénicos con ELA (G93A).

Los músculos esqueléticos y las neuronas motoras (MN) se degeneran en la ELA. Martin et al (2022) estudiaron ratones transgénicos (tg) con superóxido dismutasa-1 humana (hSOD1) que expresaban el tipo salvaje incondicional (WT) y las variantes mutantes G93A y G37R o las formas WT y G93A y G37R mutadas restringidas al músculo esquelético. Los ratones mutantes hSOD1 tenían una mayor actividad de la enzima ADN metiltransferasa en la médula espinal y el músculo esquelético y mayores niveles de 5-metilcitosina (5mC). El perfil de metilación del ADN del promotor CpG de todo el genoma en el músculo esquelético de ratones con ELA identificó una hipermetilación notablemente en los genes del citoesqueleto. 5mC se acumuló en las MN de la médula espinal y las células satélite del músculo esquelético en ratones. Se produjeron aumentos significativos en los niveles de ADN metiltransferasa-1 (DNMT1) y ADN metiltransferasa-3A (DNMT3A) en los extractos nucleares y unidos a la cromatina de la médula espinal de las diferentes líneas de ratones hSOD1. La hSOD1 mutante interactuó con DNMT3A en el músculo esquelético. La metilación del ARN de 6-metiladenosina (6mA) aumentó o disminuyó notablemente en la médula espinal de ratones según el modelo hSOD1-G93A, mientras que la proteína asociada a la masa grasa y la obesidad se agotó y la proteína similar a la metiltransferasa 3 aumentó en la médula espinal y el músculo esquelético. La médula espinal de los pacientes con ELA humana tenía un mayor número de neuronas MN e interneuronas con 5mC nuclear, la corteza motora tenía un mayor número de neuronas 5mC-positivas, mientras que 6mA estaba gravemente agotada. El tratamiento de ratones hSOD1-G93A con un inhibidor de DNMT mejoró la función motora y prolongó la esperanza de vida en un 25%.

Trastornos de PoliGlutamina

Los trastornos de poliglutamina (poliQ) son un grupo de trastornos neurodegenerativos progresivos e incurables, que son causados por repeticiones inestables de trinucleótidos CAG expandidos en las regiones codificantes de sus respectivos genes causantes. Las expansiones de microsatélites que se encuentran dentro de las secuencias codificantes se limitan a repeticiones de trinucleótidos y tienden a ser de longitud modesta en comparación con las que se producen dentro de las regiones no codificantes. Casi todas las expansiones de regiones codificantes que causan enfermedades consisten en repeticiones CAG que codifican glutamina. La excepción es la expansión de repetición GCG/polialanina en el gen que codifica la proteína de unión a poliA-2, que es la causa de la distrofia muscular oculofaríngea. Otros nueve trastornos neurodegenerativos causados por expansiones de trectos de poliglutamina (poliQ) son la atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA), la enfermedad de Huntington (HD), la atrofia dentatorubropalidolusiana (DRPLA) y seis formas autosómicas dominantes de ataxia espinocerebelosa (SCA1, 2, 3, 6, 7 y 17).

Los trastornos poliQ más prevalentes en todo el mundo son la enfermedad de Huntington y la ataxia espinocerebelosa tipo 3. Se ha sugerido que la desregulación epigenética desempeña un papel fundamental en la patogénesis de los trastornos poliQ.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante, genético y fatal, causado por mutaciones representadas por expansiones de repeticiones de trinucleótidos CAG en el exón 1 del gen de la huntingtina en 4p16. La repetición CAG expandida, traducida en un tracto de glutamina alargado en el extremo amino de la proteína huntingtina, afecta sus propiedades estructurales y actividades funcionales. La huntingtina se expresa ampliamente en diferentes compartimentos celulares y en todos los tipos de células del cuerpo en todas las etapas del desarrollo, de modo que la patogénesis de la EH probablemente comienza en la concepción y es un proceso que dura toda la vida. La desregulación transcripcional es un evento temprano y puede ser un mecanismo patológico importante en la EH. Un mecanismo potencial subyacente a las anomalías transcripcionales en la EH pueden ser las alteraciones epigenéticas que regulan la expresión génica sin cambiar la secuencia de ADN. Las marcas epigenéticas, como la metilación del ADN y las modificaciones postraduccionales de las proteínas histonas, se alteran significativamente en la EH.

La mutación en huntingtina (mHtt) conduce a un espectro de alteraciones en el prosencéfalo en desarrollo de los modelos de ratón con EH. Arteaga-Bracho et al examinaron el papel de la pérdida selectiva de la función de huntingtina (Htt) durante el desarrollo en la vulnerabilidad posnatal a la muerte celular, utilizando ratones que expresaban niveles muy bajos de Htt a lo largo de la vida embrionaria hasta el día posnatal 21 (Hdhd•hyp). Los ratones Hdhd•hyp presentan (i) degeneración neuronal cortical y estriatal en etapas tardías de la vida, (ii) alteraciones neurológicas y del músculo esquelético, y (iii) alteraciones del tracto de la sustancia blanca y degeneración axonal. Los embriones Hdhd•hyp también exhibieron heterotopías subpaliaras, maduración estriatal aberrante y desregulación de la gliogénesis. Los déficits de desarrollo asociados con las funciones de Htt hacen que las células presentes en focos neuronales discretos sean cada vez más susceptibles a la muerte celular, lo que implica la posible existencia de un componente de desarrollo de pérdida de función en la patogénesis de la EH.



La HTT forma un complejo de reparación del ADN acoplado a la transcripción (TCR) con la subunidad A de la ARN polimerasa II (POLR2A), la ataxina-3, la enzima de reparación del ADN polinucleótido-quinasa-3'-fosfatasa (PNKP) y la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (CREB) (CBP). Este complejo detecta y facilita la reparación del daño del ADN durante la elongación transcripcional, pero su integridad funcional se ve afectada por la HTT mutante. La actividad abolida de PNKP da como resultado una acumulación persistente de roturas del ADN, preferentemente en genes transcritos activamente, y una activación aberrante de la señalización de respuesta al daño del ADN por ataxia telangiectasia (ATM) en modelos de células y ratones transgénicos para la EH. Una disminución concomitante en la actividad de la ataxina-3 facilita la ubiquitinación y degradación de la CBP, lo que afecta negativamente la transcripción y la reparación del ADN. El aumento de la actividad de la PNKP en las células mutantes mejora la integridad del genoma y la supervivencia celular. La HTT mutante activa las vías prodegenerativas de respuesta al daño del ADN y altera la transcripción, lo que desencadena neurotoxicidad y deterioro funcional en la EH.

La expresión de huntingtina mutante conduce a un cambio en la actividad de la histona acetiltransferasa (HAT) y sugiere que la actividad aberrante de la HAT puede ser un mecanismo subyacente de la desregulación transcripcional en la EH.

Una de las principales causas de la neurodegeneración en la EH es la desregulación transcripcional que, en parte, es causada por la inhibición de las enzimas de la histona acetiltransferasa (HAT). La patología de la EH se puede aliviar aumentando la actividad de las HAT específicas o inhibiendo las enzimas de la histona desacetilasa (HDAC). Las modificaciones postraduccionales de las histonas (PTM) podrían desempeñar papeles cruciales en la patología de la EH. El estudio de los efectos modificadores del fenotipo de las mutaciones miméticas de PTM de la histona variante H3.3 se ha estudiado en un modelo de EH en *Drosophila*. Las mutaciones (K→Q: acetilada; K→R: no modificada; y K→M: metilada) de los residuos de lisina K9, K14 y K27 de la H3.3 transgénica mostraron que en el caso de la modificación de H3.3K14Q se observó una mejora de todos los fenotipos evaluados (viabilidad, longevidad, neurodegeneración, actividad motora y defectos del ritmo circadiano), mientras que H3.3K14R tuvo el efecto opuesto. La expresión de H3.3K14Q impidió los efectos negativos de la reducción de Gcn5 (una HAT que actúa sobre H3K14) en la patología de la EH, mientras que solo obstaculizó parcialmente los efectos positivos de la heterocigota Sirt1 (una HDAC que actúa sobre H3K14). La acetilación de H3.3K14 dependiente de Gcn5 podría ser un importante contribuyente epigenético a la patología de la EH.

En condiciones normales, la proteína de unión a CREB interactúa con elementos CREB y acetila la lisina 27 de la histona 3 para dirigir la expresión de varios genes. Sin embargo, la Htt mutante provoca la depleción de CBP, que a su vez induce patrones alterados de acetilación de histonas y desregulación transcripcional. El estudio del análisis de expresión diferencial y la variación de H3K27ac en ratones R6/2 de 4 y 6 semanas de edad, como modelo de HD juvenil, reveló reguladores clave involucrados en la cascada de transcripción alterada, con cambios en los niveles de acetilación y expresión génica que están relacionados con un desarrollo neuronal deteriorado.

El Huntington es una enfermedad neurodegenerativa asociada con una extensa regulación negativa de los genes que controlan la función neuronal, particularmente en el cuerpo estriado. Los genes regulados negativamente en el cuerpo estriado del ratón HD se asocian con una disminución selectiva de H3K27ac, una marca de potenciadores activos, y la ARN polimerasa II (RNAPII). Los genes disminuidos en el cuerpo estriado del ratón HD muestran una firma epigenética específica, caracterizada por altos niveles y patrones amplios de H3K27ac y RNAPII. Esta firma es la de los superpotenciadores, una categoría de amplios potenciadores que regulan los genes que definen la identidad y función del tejido. Los superpotenciadores estriatales muestran una acetilación extensa de H3K27 dentro de los cuerpos de los genes, impulsan la transcripción caracterizada por bajos niveles de RNAPII pausada, regulan los genes de función neuronal y están enriquecidos en motivos de unión para los factores de transcripción Gata, como Gata2 que regula los genes de identidad estriatal.

Las modificaciones de histonas se alteran en la EH. Específicamente, la histona monoubiquitilada H2A (uH2A) está presente en los promotores de genes regulados a la baja, lo que llevó a la hipótesis de que uH2A juega un papel en el silenciamiento transcripcional en la EH. El estudio de los sitios de unión de uH2A en todo el genoma en el tejido estriado del modelo de ratón transgénico HD R6/2 mostró que, si bien los niveles de uH2A aumentan globalmente en el genoma en el cuerpo estriado transgénico (TG), la localización de uH2A en un gen no se correlacionó fuertemente con la ausencia de su transcripción. El análisis de la ubiquitinación diferencial en el cuerpo estriado de tipo salvaje (WT) y TG no reveló el enriquecimiento esperado de uH2A en genes con expresión reducida en el cuerpo estriado de TG. La monoubiquitinación de la histona H2A puede no funcionar a nivel del gen individual, sino que puede influir en la transcripción a través de la estructura global de la cromatina.

Se han identificado 75 miRNA expresados diferencialmente en el cerebro HD. Entre los cerebros con EH, 9 miRNAs se asociaron significativamente con el grado de Vonsattel de afectación neuropatológica y tres de estos, miR-10b-5p, miR-10b-3p y miR-302a-3p, se relacionaron significativamente con la puntuación estriatal de Hadzi-Vonsattel después del ajuste por longitud del CAG. Se identificaron cinco miRNA (miR-10b-5p, miR-196a-5p, miR-196b-5p, miR-10b-3p y miR-106a-

5p) que tenían una relación significativa con la edad de inicio ajustada por longitud del CAG, incluido miR-10b-5p, el miRNA más fuertemente sobreexpresado en los casos de EH. Aunque la corteza prefrontal fue la fuente del tejido perfilado en estos estudios, la relación de la expresión de miR-10b-5p con la afectación estriatal en la enfermedad fue independiente de la afectación cortical. La correlación de los microARN con las características clínicas agrupadas por dirección del efecto y los genes diana de los microARN observados mostró asociación con procesos relacionados con el desarrollo del sistema nervioso y la regulación transcripcional.

Se ha descubierto que la posible interacción cruzada entre diferentes capas epigenéticas y actores como la expresión aberrante de ARN no codificantes y alteraciones de la metilación afecta la patogénesis de la EH o media los efectos de la expansión de trinucleótidos en su fisiopatología. Se han evaluado los microARN por sus funciones en la modulación de las manifestaciones de la EH, entre ellos se encuentran miR-124, miR-128a, hsa-miR-323b-3p, miR-432, miR-146a, miR-19a, miR-27a, miR-101, miR-9*, miR-22, miR-132 y miR-214. Se ha sugerido que los ARN largos no codificantes, como DNMT3OS, NEAT1, Meg3 y Abhd11os, están involucrados en la patogénesis de la EH. Una edad de metilación del ADN acelerada es otra característica epigenética descrita en la EH.

Dong et al (2021) analizaron la expresión de lncRNA-DNMT3OS en la EH e identificaron la posible vía DNMT3OS/miR-196b-5p/GAPDH. Se cultivaron células PC12 inducidas por feocromocitoma de rata que expresaba el fragmento del exón 1 del gen HD con 23 o 74 repeticiones de poliglutamina fusionadas a la proteína verde fluorescente (GFP). GAPDH y DNMT3OS se regularon positivamente en células PC12 HD, cuya regulación negativa condujo a la inhibición de la formación de agregados acompañada de una disminución de la tasa de apoptosis y un aumento de los niveles relativos de ROS y la viabilidad celular. El DNMT3OS regulado positivamente disminuyó la expresión de miR-196b-5p por esponjamiento, y GAPDH fue un objetivo directo de miR-196b-5p, desempeñando un papel patogénico importante en la formación de agregados en el modelo celular HD. Una nueva vía DNMT3OS/miR-196b-5p/GAPDH parece estar involucrada en la patogénesis molecular de la EH. Ferraldeschi et al (2021) han informado de una firma específica de la EH, que consiste en la regulación negativa de hsa-miR-98 y la regulación positiva de hsa-miR-323b-3p. Se ha encontrado una sobreconectividad significativa entre el targetoma de hsa-miR-323b-3p y el interactoma de HTT, así como una regulación significativa de la transcripción del interactoma de HTT por el targetoma de miR-323b-3p.

Le Gras et al (2017) investigaron los ARN potenciadores (eARN), una clase de ARN largos no codificantes transcritos a partir de potenciadores activos y descubrieron que los eARN se expresan a partir de muchos potenciadores del cuerpo estriado del ratón, lo que demuestra que un subconjunto de esos eARN está desregulado en el cuerpo estriado del ratón con EH. Las regiones potenciadoras que producen eRNA disminuyeron en el cuerpo estriado de ratones con EH y se asociaron con genes involucrados en la identidad de las neuronas estriatales. Se enriquecieron en los superpotenciadores estriatales. La expresión reducida de eRNA en el cuerpo estriado de ratones con EH se correlacionó con la regulación negativa de los genes asociados. Se perdió una cantidad significativa de sitios de unión de la ARN polimerasa II (RNAPII) dentro de los potenciadores asociados con la disminución de eRNA en el cuerpo estriado de ratones con EH. Esto parece indicar que la pérdida de RNAPII en los potenciadores de ratones con EH contribuye a la transcripción reducida de eRNA, lo que resulta en la regulación negativa de los genes objetivo. En consecuencia, la desregulación de eRNA en el cuerpo estriado de ratones con EH podría ser un mecanismo clave que conduce a la transcripción alterada de los genes de identidad de las neuronas estriatales, a través del reclutamiento reducido de RNAPII en los superpotenciadores.

Las alteraciones de la actividad y la integridad del nucléolo contribuyen a la desregulación de la transcripción del ADN ribosómico (ADNr) en la patogénesis de la EH. Las modificaciones epigenéticas en el nucléolo están asociadas con el daño neuronal en la EH. Las modificaciones postraduccionales del factor de unión ascendente (UBF) se ven afectadas por la histona acetiltransferasa y la histona metiltransferasa, implicadas en la regulación transcripcional del ADNr en la EH.

PGC-1 α es un inductor versátil de la biogénesis mitocondrial y responde a las cambiantes demandas energéticas de la célula. Una fracción de PGC-1 α celular se localiza en el nucléolo, el sitio de transcripción ribosómica por la ARN polimerasa I. Tras la activación, PGC-1 α se asocia con el ADN ribosómico y potencia el reclutamiento de la ARN polimerasa I y el UBF al promotor del ADNr. Esto induce la transcripción de la ARN polimerasa I en diferentes condiciones de estrés en las primeras etapas de la EH.



Los cultivos neuronales de células madre pluripotentes inducidas derivadas de pacientes con EH, utilizados para análisis "ómicos" para identificar mecanismos subyacentes a la neurodegeneración, mostraron genes en la señalización de glutamato y GABA, guía axonal y entrada de calcio cuya expresión disminuyó en los cultivos de EH, con una fuerte correlación entre las marcas de histonas relacionadas con la EH, la expresión genética y los perfiles de picos únicos asociados con genes desregulados, lo que sugiere un programa epigenético coordinado. El tratamiento con isoxazol-9, que se dirige a las vías desreguladas clave, condujo a una mejora de los fenotipos asociados a la repetición de poliglutamina expandida en las células neuronales y del deterioro cognitivo y la patología sináptica en ratones modelo R6/2 de EH. La huntingtina mutante altera las vías del desarrollo neurológico que podrían alterar la homeostasis sináptica y aumentar la vulnerabilidad a la consecuencia patológica de las repeticiones de poliglutamina expandida con el tiempo.

Los genes de reparación del daño del ADN son modificadores del inicio de EH. El estudio de las contribuciones mecanísticas del inhibidor proteico de STAT-1 activado (PIAS1) en ratones con HD y células madre pluripotentes inducidas (iPSC) derivadas de pacientes con EH reveló un vínculo entre PIAS1 y las vías de reparación del daño del ADN. PIAS1 es un componente del complejo de reparación acoplado a la transcripción, que incluye la enzima de procesamiento del extremo del daño del ADN polinucleótido quinasa-fosfatasa (PNKP), y PIAS1 es una ligasa SUMO E3 para PNKP. La inactivación de Pias1 (KD) en ratones con HD tuvo un efecto normalizador sobre la desregulación transcripcional de HD asociada con la función sináptica y los módulos de coexpresión transcripcional asociados a la enfermedad enriquecidos para los mecanismos de reparación del daño del ADN, al igual que la reducción de PIAS1 en neuronas derivadas de iPSC con EH. KD también restauró la actividad enzimática de PNKP perturbada por HTT mutante y moduló la integridad genómica de varios genes normalizados transcripcionalmente.

El daño del ADN se ha relacionado con la EH. El factor de transcripción c-AMP-responsive element binding protein (CREB) tiene un papel relevante en el proceso de plasticidad neuronal regulando la

expresión de varios genes, incluido el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Existe una relación directa entre el daño del ADN y la expresión de genes implicados en la plasticidad neuronal. En las líneas celulares modelo STHdhQ7 (tipo salvaje) y STHdhQ111 (modelo HD), se utilizó el tratamiento con Eto para inducir roturas de doble cadena (DSB) para evaluar la respuesta al daño del ADN (DDR) y la expresión de genes de plasticidad sináptica. El tratamiento con Eto indujo la fosforilación de ATM (p-ATM) y H2AX (γ H2AX), marcadores de DDR, en ambas líneas celulares. Tras el daño del ADN, las células STHdhQ7 mostraron un aumento de la expresión de la proteína asociada al citoesqueleto regulada por la actividad (Arc) y BDNF en comparación con el modelo de línea celular HD. Eto indujo la activación de CREB con una localización diferencial de sus coactivadores en los tipos celulares analizados. Los DSB afectan de manera diferencial los patrones de expresión génica de los genes de plasticidad en la línea celular normal en comparación con el modelo HD. Este efecto está mediado por la localización alterada de la proteína de unión a CREB (CBP) y la acetilación de histonas en el modelo de Huntington.

La estimulación del receptor de adenosina A1 (A1R) ejerce efectos beneficiosos en respuesta a diversas agresiones al cerebro y se encontró que es neuroprotectora en un modelo lesional de EH. Ferrante et al (2014) caracterizaron la expresión, la afinidad y los efectos funcionales de los A1R en ratones R6/2 y en un modelo celular de EH. Los estudios de unión revelaron que la densidad de los A1R se redujo significativamente en la corteza y el cuerpo estriado de los ratones R6/2 en comparación con los ratones de tipo salvaje (WT) de la misma edad, mientras que la afinidad del receptor no varió. El agonista selectivo del A1R, ciclopentiladenosina (CPA), fue significativamente más eficaz en la reducción de la transmisión sináptica en cortes corticoestriatales de ratones R6/2 sintomáticos que en ratones WT de la misma edad. Tal efecto se debió a una inhibición más fuerte de la liberación de glutamato desde la terminal presináptica. Las diferentes actividades funcionales de los A1R en ratones HD se asociaron también a una vía de señalización intracelular diferente implicada en el efecto sináptico del CPA. Mientras que la vía PKA estuvo implicada en ambos genotipos, el inhibidor de p38 MAPK SB203580 previno parcialmente los efectos sinápticos del CPA en R6/2, pero no en ratones WT. El CPA moduló de forma diferente el estado de fosforilación de p38 en los dos genotipos. Los estudios *in vitro* confirmaron un comportamiento diferente de los A1R en HD: el CPA moduló la viabilidad celular en STHdh(Q111/Q111) (células mhHttHD), sin afectar la viabilidad de STHdh(Q7/Q7) (células wtHtt). Este efecto se evitó mediante la aplicación de SB203580.

El neuropéptido Y (NPY) se ha implicado como un objetivo terapéutico potencial en la EH. Fatoba et al (2018) estudiaron los efectos beneficiosos de la activación del receptor Y2 (Y2R) con NPY o el agonista selectivo de Y2R NPY13-36 en los modelos de ratón R6/2 y células PC12 de HD, y también exploraron los efectos del bloqueo farmacológico selectivo de Y2R utilizando el antagonista selectivo de molécula pequeña no peptídica de Y2R SF31 *in vivo* e *in vitro*. La activación de Y2R con NPY intranasal o NPY13-36 condujo a una función motora mejorada en ratones R6/2 como lo reveló el rendimiento en rotarod, la prueba del poste vertical y el comportamiento de agarre de las extremidades traseras. NPY o NPY13-36 intranasal condujo a una disminución en mHtt agregado y un aumento mediado en los niveles de fosfoproteína regulada por dopamina y AMPc, 32kDa (DARPP-32), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y proteína quinasas reguladas por señales extracelulares activadas (pERK1/2) en ratones R6/2. El NPY o NPY13-36 intranasal no tuvo efecto sobre el peso corporal, pero mostró efectos positivos sobre la supervivencia en ratones R6/2. El NPY o NPY13-36 intranasal atenuó la inducción de citocinas proinflamatorias y mediadores inflamatorios en ratones R6/2. Por el contrario, el antagonismo mediante el uso de SF31 exacerba la gravedad fenotípica en ratones R6/2 y los efectos del tratamiento con NPY o NPY13-36 intranasal se bloquearon significativamente. *In vitro*, utilizando células PC12/HttQ103-EGFP inducibles, el tratamiento con NPY o NPY13-36 protegió contra los defectos neuromorfológicos mediados por mHtt (longitud de neuritas y área del soma) y la neurotoxicidad, pero no tuvo efecto sobre la formación de cuerpos de inclusión de mHtt. Por el contrario, el co-tratamiento con SF31 inhibió significativamente estos efectos.

La toxicidad de la HTT mutante (mHTT) está asociada con oligómeros solubles de mHTT intermedios que posteriormente forman inclusiones intranucleares. Por lo tanto, las intervenciones que promueven la eliminación de mHTT soluble se consideran neuroprotectoras. Las neuronas estriatales son particularmente vulnerables en la EH. Su degeneración subyace a los síntomas motores y a la atrofia

estriatal, el sello anatómico de la EH. La autofagia puede ser activada por los agonistas de los receptores D2 y D3 de dopamina (D2R/D3R). Dado que la autofagia desempeña un papel central en la degradación de proteínas mal plegadas, y las neuronas estriatales expresan D2R y D3R, los agonistas D2R/D3R pueden promover la eliminación de mHTT en las neuronas estriatales. El tratamiento de ratones R6/1 con el agonista D2R/D3R pramipexol durante 4 semanas redujo los niveles estriatales de mHTT soluble y aumentó el tamaño de las inclusiones intranucleares en ratones R6/1. Se recuperaron los niveles de DARPP-32 estriatal y las funciones motoras. Estos efectos fueron acompañados por un aumento de LC3-II y una disminución de p62 en el cuerpo estriado. Tollip, un adaptador selectivo de proteínas poliQ ubiquitinadas a LC3, también se redujo en el cuerpo estriado de ratones R6/1 pero no en sus compañeros de camada de tipo salvaje. No se detectaron cambios en la corteza cerebral donde la expresión de D3R es muy baja, y los efectos conductuales y bioquímicos en el cuerpo estriado fueron prevenidos por un antagonista de D3R. PPX protege a las neuronas estriatales al promover la eliminación de mHTT soluble a través de un mecanismo mediado por D3R. La evidencia de marcadores de autofagia sugiere que la autofagia está activada, aunque no es eficiente en la eliminación de todo el mHTT reclutado por la maquinaria autofágica como lo indica el aumento en el tamaño de las inclusiones intranucleares.

El enriquecimiento ambiental se ha utilizado para ralentizar los procesos que conducen al envejecimiento y a enfermedades neurodegenerativas como la EH. También se ha demostrado que los fitoquímicos fenólicos, incluidas las antocianinas, mejoran la función cerebral en el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas. Kreilau et al (2016) estudiaron los efectos de la suplementación dietética con antocianina y el enriquecimiento ambiental sobre los fenotipos conductuales y las alteraciones metabólicas del colesterol cerebral en el modelo de ratón R6/1 de EH. La suplementación dietética con antocianina retrasó la aparición de la disfunción motora en ratones hembra HD. El enriquecimiento ambiental mejoró la función motora y el fenotipo de agarre de las patas traseras solo en ratones macho HD. Estos ratones también tenían niveles más bajos de productos de oxidación del colesterol en la corteza en comparación con los ratones alojados en condiciones estándar. El inflammasoma que contiene la proteína 3 (NLRP3) y que comprende los dominios NACHT, LRR y PYD, NLRP3, ASC y caspasa-1, está involucrado en la activación de IL-1 β e IL-18 y se lo ha relacionado con varias funciones biológicas. Aunque se ha documentado la existencia del inflammasoma NLRP3 en el cerebro, las funciones del inflammasoma NLRP3 en la EH siguen sin caracterizarse en gran medida. MCC950 es un inhibidor de molécula pequeña altamente selectivo y potente de NLRP3 que se ha utilizado para el tratamiento de varias enfermedades, como la enfermedad de Alzheimer. MCC950 también es beneficioso en el modelo de ratón transgénico R6/2 (B6CBA-Tg[HDexon1]62Gpb/1J) de EH, que expresa el exón 1 del gen humano HTT que lleva 120 \pm 5 repeticiones CAG. La administración de MCC950 a ratones R6/2 suprimió el inflammasoma NLRP3, disminuyó la producción de IL-1 β y especies reactivas de oxígeno, y redujo la toxicidad neuronal, según se evaluó en función del aumento de la densidad neuronal y la regulación positiva de las proteínas NeuN y PSD-95. La administración oral de MCC950 aumentó la supervivencia neuronal, redujo la neuroinflamación, prolongó la vida útil y mejoró la disfunción motora en ratones R6/2.

La piroptosis es un tipo de muerte celular que depende de la caspasa-1 (Casp-1), que conduce a una lisis celular rápida, y está vinculada al inflammasoma. La muerte celular piroptótica ocurre en la EH, donde un inhibidor de PARP-1 muestra algún beneficio en modelos experimentales. Paldino et al (2020) investigaron el efecto neuroprotector de Olaparib, un inhibidor de PARP-1, con efectos antineoplásicos, en el modelo de ratón R6/2 de EH. La administración de olaparib a partir de la etapa presintomática de la enfermedad neurodegenerativa aumentó la supervivencia, mejoró los déficits neurológicos y mejoró los resultados clínicos en las pruebas neuroconductuales, principalmente al modular la activación del inflammasoma.

Lim et al (2022) utilizaron la secuenciación de ARN de un solo núcleo para investigar la patología molecular en la corteza y el cuerpo estriado de ratones R6/2 y tejido post mortem de EH. Las firmas específicas del tipo celular y agnósticas sugieren que los oligodendrocitos (OL) y los precursores de oligodendrocitos (OPC) se detienen en estados de maduración intermedios. Los reguladores del linaje de OL OLIG1 y OLIG2 están correlacionados negativamente con la longitud de CAG en los OPC humanos, y el análisis ATACseq de células NeuN-negativas de ratón HD muestra una accesibilidad

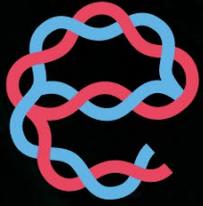
reducida regulada por los genes de maduración de OL. El metabolismo de la glucosa y los lípidos están involucrados en la maduración celular anormal y PRKCE y la tiamina pirofosfoquinasa 1 (TPK1) son genes relevantes. El tratamiento con tiamina/biotina de ratones R6/1 HD compensa la desregulación de TPK1 y restaura la maduración de OL, rescatando la patología neuronal.

El tratamiento con moduladores epigenéticos es beneficioso en varios modelos animales de EH. El fármaco JQ1, que inhibe los bromodominios del lector de acetil-lisina de histonas, ha demostrado ser prometedor para múltiples cánceres y enfermedades neurodegenerativas. Kedaigle et al (2020) probaron si JQ1 podría mejorar los fenotipos conductuales en el modelo de ratón R6/2 de HD y modular los cambios asociados a EH en la transcripción y la epigenómica. En ratones R6/2, JQ1 no tuvo efecto sobre el rotarod o la fuerza de agarre, pero exacerbó la pérdida de peso y empeoró el rendimiento en la prueba del poste. Los cambios en la expresión génica inducidos por JQ1 en ratones NT fueron distintos de los de R6/2 e involucraron principalmente la traducción de proteínas y las vías bioenergéticas. La desregulación de las vías relacionadas con la EH en el cuerpo estriado se vio exacerbada por JQ1 en ratones R6/2, pero no en NT, y JQ1 provocó un aumento correspondiente en la formación de una especie de alto peso molecular dependiente de la proteína huntingtina mutante asociada con la patogénesis. Este estudio sugiere que los fármacos que se prevé que sean beneficiosos en función de su modo de acción y efectos en el tipo salvaje o en otros modelos de enfermedades neurodegenerativas pueden tener un impacto alterado en el contexto de la EH.

La excitotoxicidad del glutamato es causal de la neurodegeneración estriatal subyacente a la disfunción motora y los déficits cognitivos en la EH. El transportador de aminoácidos excitatorios 2 (EAAT2), el transportador de glutamato predominante que representa más del 90% del transporte de glutamato, desempeña un papel clave en la prevención de la excitotoxicidad al eliminar el exceso de glutamato de la hendidura intrasináptica. EAAT2 ha surgido como un objetivo terapéutico prometedor para la prevención de la excitotoxicidad neuronal subyacente a la EH y otras enfermedades neurodegenerativas. Se han diseñado nuevos moduladores alostéricos positivos de EAAT2 GT951, GTS467 y GTS551, con baja eficacia nanomolar en la captación de glutamato y propiedades farmacocinéticas favorables. En un modelo transgénico de *Drosophila* HD que expresa el gen huntingtina humano con repeticiones expandidas (Htt128Q), los 3 compuestos restauraron significativamente la función motora deteriorada bajo patología HD en un amplio rango de dosis. El tratamiento con estos compuestos mejoró el aprendizaje asociativo olfativo asociado a la EH y los defectos de memoria a corto plazo, mientras que GT951 y GTS551 también mejoraron la memoria a medio plazo. El tratamiento con GT951 y GTS551 protegió parcialmente contra la mortalidad temprana observada en el modelo de EH en *Drosophila*. Además, el tratamiento con estos activadores de EAAT2 indujo la expresión epigenética del homólogo de EAAT2 de *Drosophila* y varios genes asociados a la cognición.

Bibliografía

Cacabelos R (Ed). Pharmacoeugenetics. Second Edition. Academic Press/Elsevier, 2025.



europes
health



Voces

El milagro del Ozono Ótico: Cómo un Gas Despertó a Rodrigo. Dr. Juan Carlos Pérez Olmedo y Dra. Betiana González

Todo comenzó con una locura, una de esas ideas que solo alguien apasionado por romper moldes se atreve a probar. Ese alguien somos dos, Juan Carlos Pérez Olmedo, un médico que ha hecho del ozono su bandera, siempre buscando nuevas formas de curar, de aliviar, de transformar vidas. Y luego está la Dra. Betiana González, cómplice en esta aventura, una profesional brillante cuya motivación se disparó al contagiarse del entusiasmo irrefrenable por la ozonoterapia. Sin quererlo, toda la familia de la Dra. Betiana tropezó con un milagro: el día en que mi hermano Rodrigo, atrapado 44 años en un retraso mental severo, en una edad mental de 3 años, nos miró y dibujó el logo de McDonald's diciendo: "McDonald's". Para nosotros, eso no fue un dibujo; fue un Big Bang.

Rodrigo: Una Vida en Silencio

Rodrigo llegó al mundo tras un parto distócico brutal, muy prolongado, con sufrimiento materno, pero sin necesidad de soporte respiratorio. Al principio, todo parecía ir bien: sus hitos motores avanzaban como reloj. Hasta que, al año, las convulsiones lo cambiaron todo. Los estudios fueron un callejón sin salida: ni causas claras, ni un diagnóstico genético profundo (se habló del síndrome X frágil, pero nadie lo investigó). Su mente se detuvo entre los 3 y 4 años. Décadas de fonoaudiólogos, psicólogos y escuelas especializadas apenas lograron que reconociera personas o se ubicara en el espacio. Letras, colores, números: un universo inalcanzable. Su vida era un eco de palabras repetidas, desconexión y una ansiedad que lo llevaba a devorar comida y a depender de risperidona, valproato de sodio y clonazepam en las crisis.

Como pediatra y apasionado de la medicina integrativa, yo buscaba incansablemente algo que lo ayudara. Pero nada —nada— había atravesado esa barrera. Hasta que el ozono se cruzó en nuestro camino.

La Chispa de la Serendipia

La ozonoterapia es nuestro terreno, nuestra obsesión. Siempre estamos explorando, probando, imaginando cómo este gas puede abrir puertas que otros tratamientos ni siquiera ven. Aunque el ozono ótico ya lo veníamos utilizando en procesos infecciosos, tinnitus o vértigo, Betiana, siempre inspirada por la pasión que imprimimos a la ozonoterapia, casi como un juego, dijo: "¿Y si le ponemos ozono en el oído a Rodrigo?". No había manuales ni estudios para respaldarlo en un caso así. Solo teníamos una máquina de ozono médico en casa, una corazonada y ganas de arriesgarnos. Así que lo hicimos: 40 µg/mL, 40 cc, directo al conducto auditivo externo, todos los días. Y entonces, el mundo de Rodrigo explotó en colores. La madre de Betiana fue la gran enfermera.

Cambios "Atómicos": Un Rodrigo Despierto

A los pocos días, algo pasó. Rodrigo, que no podía concentrarse ni cinco minutos, empezó a mostrar una paz mental que nos dejó pasmados. Sus cuidadores lo vieron más tranquilo; su fonoaudióloga, más conectado. De repente, formaba oraciones —¡oraciones! — cuando antes solo repetía palabras sueltas. Relataba hechos, colaboraba en casa y pedía tareas: sacar la basura, darle agua a la mascota, incluso ayudarme en la consulta preparando sueros con una bata de médico que se ponía con una sonrisa de orgullo.

Los que lo conocían flipaban. "Es otro Rodrigo", decían. Dibujó el logo de McDonald's y lo nombró. Aprendió colores, algo imposible en 44 años. Ató los cordones de unas zapatillas nuevas con una precisión que nos hizo llorar. Su ansiedad, esa voracidad que lo dominaba, inflamaba y lo iba enfermando, se esfumó; comía con calma, disfrutando. El psiquiatra empezó a bajarle la medicación, menos risperidona, valproato sódico y clonazepam y cuando sumamos ozono endovenoso tras meses de tratamiento ótico, los avances se volvieron estratosféricos. Rodrigo incluso lo pedía: "Ozono, quiero ozono".

El Tropiezo que Nos Abrió los Ojos

Pero la vida tiene formas de probarte. Un viaje al extranjero y un cambio de casa interrumpieron el tratamiento por un mes. El retroceso fue como un mazazo: la verbosidad volvió, la desconexión se apoderó de él y los colores que había aprendido se desvanecieron. Tuvimos que subirle la medicación otra vez. Fue duro, pero revelador: el ozono no era un capricho, era su necesidad. Al retomarlos, los beneficios regresaron, y entendimos que, para Rodrigo, este gas es un compañero inseparable.

¿Qué Magia es ésta? Las Bases del Despertar

Como médicos, no podemos solo maravillarnos; tenemos que entender. ¿Cómo puede un gas en el oído cambiar tanto a alguien como Rodrigo? No tenemos certezas absolutas —este caso es un unicornio—, pero aquí van nuestras sospechas:

1. El Nervio Vago, el Gran Conector: La Dra. Tetiana Bartkhohina sugiere que el conducto auditivo externo está a un suspiro de las ramas del nervio vago, el maestro del sistema parasimpático dice la Dra. Tetiana, otorrinolaringóloga, que el nervio vago sale afuera por el oído. ¿Y si el ozono, al rozar esas terminaciones casi superficiales, está mandando señales al cerebro que calman la ansiedad, afinan la concentración y despiertan circuitos apagados? Es como si el oído fuera un atajo al alma.
2. Oxigenación a lo Bestia: El ozono mejora la microcirculación y doma el estrés oxidativo. En un cerebro marcado por un parto traumático, donde la hipoxia pudo dejar cicatrices silenciosas, esto podría estar reactivando zonas dormidas, como las del lenguaje o la memoria.
3. Inmunidad en Juego y efecto antiinflamatorio: Aquí va una bomba: el ozono es un modulador inmune de primera. Podría estar regulando una inflamación crónica cerebral —quizás ligada a ese parto distócico— que nadie diagnosticó. Al bajar ese "ruido" inflamatorio, el sistema inmune deja de pelear y le da espacio al cerebro para reconectarse, aprender y brillar.
4. Neuroplasticidad Forzada: Tal vez el ozono, actuando localmente y luego sistémicamente con la vía endovenosa, esté empujando al cerebro a reorganizarse. Es como si le dijera: "¡Despierta, hay trabajo que hacer!".

Una Revolución con Nombre Propio

Rodrigo nos ha demostrado que la ozonoterapia ótica es más que un truco local; es una llave maestra. Sus efectos —calma, conexión, ganas de vivir— son "atómicos", difíciles de encajar en libros de texto, pero imposibles de ignorar para quienes los vemos cada día. No decimos que sea para todos; decimos que es para él, y que merece ser gritado al mundo.

Seguimos con el ozono, más convencidos que nunca. Mientras Rodrigo ata cordones, pide tareas y dibuja con una paz que antes no tenía, nosotros seguimos soñando: ¿qué más puede hacer este gas? Porque si puede abrirle el mundo a alguien que llevaba 44 años esperándolo, entonces el ozono no es solo una terapia. Es un grito de esperanza.

El lobo ha vuelto. *Miguel Nieto*

Que el perro desciende del lobo es cosa conocida. Leo un reportaje que explica nuestras relaciones con los perros, que ahonda en el trato que les dispensamos. El artículo, extenso como casi todos los que últimamente se dedican a las mascotas, expone cómo los perros se han integrado en nuestras vidas y campan, más o menos sujetos, por nuestras ciudades y nuestros corazones. Sesudo de reflexiones, esgrime sus derechos, cuestiona hasta qué punto nos pertenecen y sostiene que ahora la familia la compone más de una especie. Pero lo que más me llama la atención es cómo explica el tránsito de lobo a perro. Sólo se pudo producir porque lobos y humanos somos parejos. Lo han oído bien: porque lobo y hombre nos movemos por intereses comunes. Que en, según qué aspectos, nos comportamos igual. Fascinante teoría que va más allá de la domesticación. ¿Cómo es posible que los perros se lleven tan bien con los humanos? ¿Cómo hemos llegado a que un ser tan distinto confraternice con nosotros? ¿Que andemos juntos por la existencia? La conclusión no puede ser más ingeniosa: en realidad fue el lobo quien nos adoptó y se hizo perro, y no al revés, que el hombre domesticó al lobo y lo convirtió en perro.

Todo empezó hace entre 15.000 y 30.000 años con el lobo gris como protagonista. El perro proviene del lobo gris, de eso no hay duda porque comparten el 99 por ciento de su ADN. Ese lobo y el homo sapiens, en aquellos tiempos de las cavernas y los grandes mamíferos, vivían separados, eran incluso enemigos pero tenían rasgos en común. Lobo y hombre eran depredadores sociales. No cazaban solos a sus presas sino en manadas, en el caso de los lobos, y en grupos, en el de los humanos. Con diferente destreza pero colaboraban en las celadas con objetivos parecidos porque lobo y hombre son... carnívoros. Teníamos una dieta parecida, lo que nos convertía en rivales pero, no se sabe cuándo, algunos lobos empezaron a buscar carroña cerca de los humanos. Sustento fácil. David Howe, antropólogo de la Universidad de Wyoming, señala otra semejanza: «Son más o menos monógamos, en el sentido de que macho y hembra se reproducen y se esfuerzan mano a mano en cuidar de su manada». Como nosotros con nuestra camada. En algún momento de la historia evolutiva algunos lobos abandonaron la manada y se acercaron a los humanos. Fue el principio de una relación en la que el lobo obtenía comida y, luego, cuidados. El hombre aprecia su protección y lo incorpora para ayudar en la caza y el pastoreo. Y daba calor y compañía en las noches, algo que entenderán si piensan en su perro, ése al que ahora acarician con cariño.

Pero no todo fue tan simple. El lobo no perdió su fiereza ni se acercó al hombre por el aroma de los asados en las fogatas. Las condiciones naturales coaccionaron lo suficiente. Se cree que todo el proceso empezó en Siberia, donde el clima los fue reuniendo en la causa común de la supervivencia. Los lobos más agresivos que atacaban a los humanos fueron eliminados y sólo quedaron los más domesticables. Los lobos entendieron que ganaban si se adosaban a unos hombres que les proporcionaban alimento. No tenían que esforzarse en azuzar ciervos. Las flechas y lanzas de los bípedos hacían su trabajo. Ambas especies se complementaban. La interacción fue a más, y estos lobos se convirtieron en perros. De fieras alimañas, a dóciles mascotas.

El lobo y el hombre. No sé por qué me da a mí, que el lobo ha vuelto. El lobo ancestral y salvaje que tanto cuento alrededor de la lumbre y tanta literatura ha inspirado. Relatos de sangre y muerte. 'La hora del lobo', titula Toni Hill una novela negra de un asesino execrable. 'El día del lobo' es el último libro del gran Antonio Soler, que retrata la maldad que en la Guerra Civil mató a miles de malagueños que huían por la carretera de Almería. Una novela preñada de aullidos, que son humanos. En 'El lobo de Wall Street' Scorsese retrató a Belfort, un turbio broker de Nueva York. Y, siempre en la memoria, el cuento del lobo feroz, las taimadas fauces que acecharon a Caperucita.

Ahora hay otros, que decían halcones, pero que a mí me da tienen asechanzas de lobo de los de antes, de esos de las glaciaciones. Y a los lobos que aullan en guerras y genocidios, que arrasan y bombardean territorios, que tienen alucinaciones imperiales e inmobiliarias, que se reúnen en cumbres aeroportuarias, a esos lobos no hay quien los domestique porque llevan la inquina de fábrica. Nuestros perros dejaron de ser el lobo que fueron pero parece que el hombre ha liberado el lobo que esconde. En el cuento, el niño miente «¡Que viene el lobo, que viene el lobo!», hasta que nadie le hace caso y cuando llega de veras mata el rebaño. Y en el de Caperucita, en el original de Perrault, no se engañen, el lobo la devora junto a su abuelita. No se salvan. Ahora renacen los lobos en hombres sin domesticar ¿Hay alguien capaz de escribir un final feliz en estos tristes tiempos de tragedias y tormento? ¿Alguien se anima? Le presto la pluma.

Agradecidos. Miguel Nieto

Iglesia y convento están en la calle principal del pueblo. Sus dimensiones me hacen dudar y no sabría decirles si me adentro en una iglesia con un convento al lado o en la iglesia del propio convento. El convento es de monjas de clausura y parece más grande que el templo, que es de una sola nave. Un edificio renacentista de mediados del siglo XVI. Adusto, salvo por las capillas interiores de hornacinas recargadas. Una iglesia diferente porque tiene una cripta con la tumba de sor María del Socorro, que espera su beatificación. Parece una habitación pequeña, con las dimensiones de un dormitorio, que está dividida en dos por una verja de hierro, como de coro catedralicio, y un cristal desde el que te asomas a la tumba, que está abajo, como en un sótano. Preside un gran retrato de medio cuerpo de la monja, vestida con hábito de mangas largas y arrugadas. Nació a finales del siglo XVIII y murió en el convento, apenas a los 44 años, en olor de santidad tras haber sufrido «enfermedades casi continuas en el cuerpo» y «tribulaciones y persecuciones del demonio en su alma». Rememoro cuanto se confunde lo de morir en olor y en olor de santidad. El olor a santidad, que dicen dulce, se asocia a los cuerpos que permanecen incorruptos. El olor va asociado a la gloria. Sobre su pecho, una escarapela con la palabra caridad en latín.

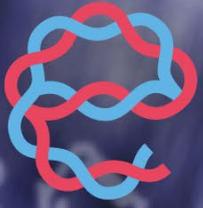
Debajo del cuadro hay una especie de escritorio, con dos cajoncitos y unas baldas, como obra de carpintero de pueblo, donde se exponen varios libros con la misma imagen. Alguno, en italiano. Sobre el escritorio, una cajita fuerte blanca, como una alcancía con una rendija pequeña por la que sólo caben monedas o billetes doblados. Se piden donativos para la causa de beatificación de esta monja, con evidente devoción en la localidad. En el cuarto hay sitio para un reclinatorio.

Pero lo que destaca es una especie de dietario, el Libro de los Agradecimientos y Peticiones. Está forrado, como los libros de la escuela, y viene con manual de instrucciones. Un pos-it indica el modus operandi: «Fecha, María del Socorro te pido..., Intercede a Dios por..., Te doy gracias por..., la firma, y nombres y apellidos legibles». Hay un bolígrafo de cuatro colores atado con una cuerda al pomo de uno de los cajones. Pudiera pensarse que para poder usar el verde esperanza o el rojo urgencia, pero no, casi todas las peticiones y agradecimientos están en negro. La clave del libro es que se puede leer. Quien apela a la intercesión de la futura beata se abre en canal, se expone a la vista de todos. Incluido yo, un intruso que pasaba por allí.

La desnudez del alma humana. Me digo que igual no debería husmear entre sus páginas, que van de cuitas personales, pero están ahí. Reconozco que me siento como un ladrón, pero no me resisto, me puede la curiosidad. Digamos que la de periodista. A ver qué han escrito en el libro. Y quienes lo han hecho. A fin de cuentas, solicitan todos los datos. Se sabe quién, cómo y cuando realizó las peticiones. Lo abro con mimo. Leo. Atentamente pero rápido, como si temiera que me descubran y me acusen de profanador.

¿Cuánto estuve? ¿Cinco minutos? ¿Quizá diez? No mucho más. Lo suficiente para constatar que hay muchos más agradecimientos que peticiones. Sí, la gente da más las gracias que pide cosas, se preocupa más por los demás que por ellos mismos, y da las gracias porque sí, por el simple hecho de vivir, porque los suyos y sus cercanos están bien de salud. ¿Se creen que solicitan dinero, cosas materiales? No. «Salud, amor y amistad», una petición escueta lo resume casi todo. Algo entiendo de grafología y puedo adivinar los autores por los trazos. Algunos se expresan con dificultad y redondean torpe la letra. La primera que leo solicita «Paz de alma y espíritu». Luego, Paco José, con una cursiva preciosa, escribe solo una palabra: «Protégenos». Las hay, ya suponen, cargadas de religiosidad como la que manda bendiciones a la comunidad de las monjas, hoy poco más de media docena. Otras, «Te queremos, madre nuestra» y «Gracias, señor padre celestial». Intuyo mayoría de mujeres. Una joven se explaya media página. El año pasado acudió a pedirle ayuda y fuerza en los estudios y le fue bien. Lo agradece. Ahora anda asustada porque empieza segundo de bachillerato. Pero sobre todo, con esa candidez propia de la edad, pide «ser feliz de verdad». Abajo, la que sin duda es su madre, explica que la niña se angustia, que se le hace difícil.

Algunas peticiones parecen crónicas hospitalarias. Toda una página para agradecer el caso de la hija de una prima, a la que embarazada le detectaron lo que parecía un cáncer, que igual no iba a poder ser madre. La devota concluye gozosa que «al sacar a la niña vieron que estaba completamente limpia». Y que «es preciosa. Gracias sor María del Socorro». Había un «Te encomiendo la situación de España», que ya es mucha encomienda, pero me quedo con un «Gracias señor, por todos los días». Gracias, señor, por todos los días... Ahora, no me cabe ninguna duda, lloverán peticiones por la salud del papa Francisco, con la salud más que maltrecha. La vida escrita entre renglones de fe. Se podrá ser más o menos religioso, pero cuanta bondad desprende ese libro anclado a un bolígrafo de colores. De colores aún por estrenar.



euroespes
health



Publicaciones Científicas

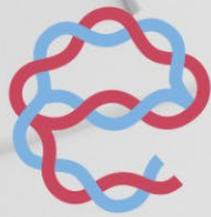
- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative 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. Pharmacoeigenetics of vértigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. 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, "AtreMoline Treatment Regulates DNA Methylation in Neurodegenerative Disorders: Epigenetic and Pharmacogenetic Studies", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 159. <https://doi.org/10.2174/1875692117999201231152800>
- Cacabelos R. Farmacogenómica: Una puerta de acceso a la medicina personalizada. *Medicina Clínica*. 2024; 162 (4): 179-181.
- Cacabelos R. Genomics of Brain Disorders 4.0. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 25;25(7):3667. doi: 10.3390/ijms25073667.
- Cacabelos R, et al. Therapeutic Options in Alzheimer's Disease: From Classic Acetylcholinesterase Inhibitors to Multi-Target Drugs with Pleiotropic Activity. *Life*. 2024, 14.
- Cacabelos R. Progress in Pharmaceutical Sciences and Future Challenges. *Life*. 2024, 14.



eurospes
health

Sección Promocional



euroespes health

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

Director: Dr. Ramón Cacabelos



Medicina Genómica
Medicina Personalizada

Genomic Medicine
Personalized Medicine



Sta Marta de Babío, Bergondo 15165 - A Coruña, Spain

+34 985 780 505

info@eurospes.com

eurospes.com

MYLOGY



Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica

☎ (+34) 981 780 505

International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine

☎ (+34) 981 780 511



www.euroespes.com
info@euroespes.com

MYLOGY



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE

*Tome los **medicamentos** adecuados
en la dosis correcta*

www.mylogygenomics.com
www.euroespes.com info@euroespes.com
(+34) 981 780 505





Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

EuroEspes-Health

Sta. Marta de Babío, 15165-Bergondo, A Coruña, España

Tel.: +34-981-780505

E-Mail: info@eurospes.com

www.eurospes.com



Euroespes Internacional

EuroEspes Health abre Delegación Médica y Comercial en Brasil



Instituto de Neuropsiquiatria
Genômica Cerebral

Av Giovani Gronchi 6.195 Sala 1905
Morumbi - São Paulo-Brasil

INGeC - Cnpj 22.139.608/0001-34.
Zip 05724-003.

Tel.: +551155115811

WhatsApp: +55 11 97697-8497

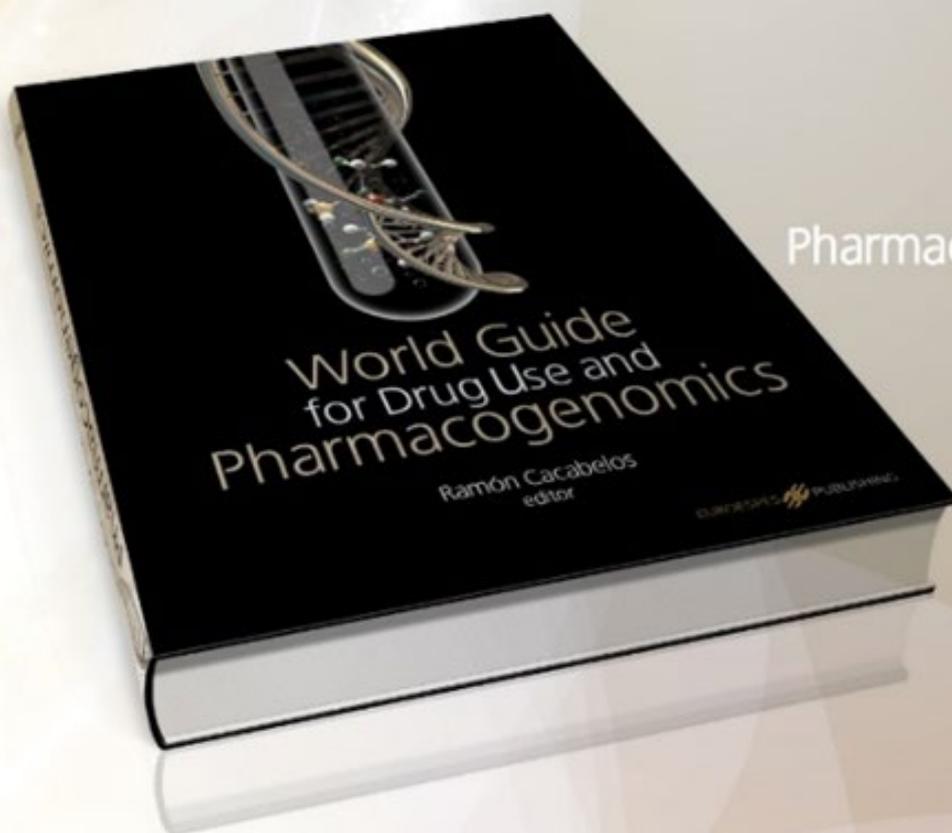
E-Mail: r.segre@euroespes.com



Director: Dr. Reinaldo Segre

World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics

Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M. Sci. (Editor)
Professor of Genomic Medicine



Content

Drugs

(7,750 entries)

Brand Names

(31,750 entries)

Pharmacological Categories

(1,891 entries)

Genes and Aliases

(4,450 entries)

Diseases and

Medical Terms

(9,200 entries)

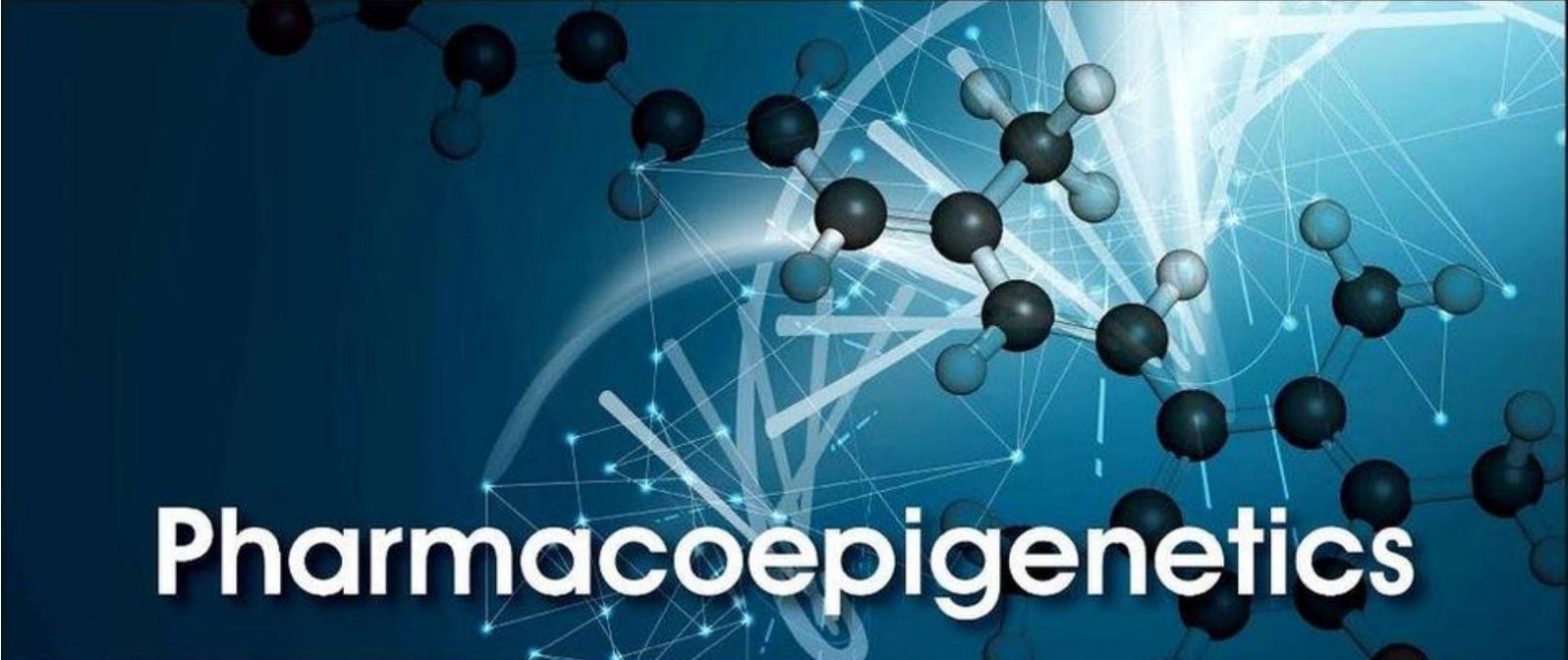
*The essential guide to pharmacogenomics for medical practice
A monumental work to the scientific and medical community*

OVER 20,000 REFERENCES

More Information

www.pharmacogenomicsguide.com

EUROESPES  PUBLISHING

The top half of the cover features a dark blue background with several molecular models. On the left, a ball-and-stick model shows a chain of atoms. In the center and right, there are more complex molecular structures, some appearing as glowing blue spheres connected by lines, resembling a network or a protein structure. The overall aesthetic is scientific and high-tech.

Pharmacoepiggenetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: serviciodocumentacion@eurospes.com



Protégete



E-JUR-94013
100% extracto marino.
Trachurus trachurus.

Ebiotec

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.

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 pharmacoeugenetics.

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

EuroEspes 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

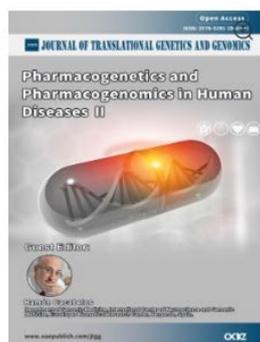
Impact Factor 4.9
CiteScore 8.1
Indexed in PubMed



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)



Topic: Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Human Diseases II

A Special Issue of *Journal of Translational Genetics and Genomics*

ISSN 2578-5281 (Online)

Submission deadline: 31 Oct 2025

Guest Editor

Prof. Ramón Cacabelos

Department of Genomic Medicine, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Spain.

“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. Vinograd 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