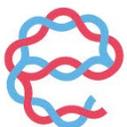


euroespes
health

Boletín Médico
Medical Journal
Vol. 50 – Mayo 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 Mayo

Psicopatología Social

Brevialia

La eugenesia está en auge
Medir el Nivel de Bienestar de la Gente
Alarma por cambio climático
La Inteligencia Artificial podría ayudarnos a vivir mejor (pero no todos se lo creen)
Hacia la inteligencia artificial diagnóstica conversacional
Lo que nos hace Humanos
El enigma de las mitocondrias viajeras
25 millones de muertos si Estados Unidos se vuelve tacaño
Hígados de Cerdo para Humanos
El misterioso fósil humano hallado en Taiwán pertenecía a un denisovano
La Genómica da la razón a los Indígenas del Pueblo Picuris
ADN antiguo del Sahara Verde revela linaje ancestral norteafricano
Los pueblos púnicos eran genéticamente diversos y prácticamente carecían de ancestros levantinos
Los Chimpancés salvajes comparten frutas fermentadas
Genómica del alotetraploide *Nicotiana tabacum*
El análisis genómico de 1325 muestras de camelia arroja luz sobre los rasgos agronómicos y metabólicos para la mejora de las plantas de té
Evolución del trigo panificable hexaploide
Los aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* pueden codificar enzimas que degradan plásticos
Biorremediación de contaminantes orgánicos complejos mediante la ingeniería de *Vibrio natriegens*

Cerebro

EuroEspes desarrolla un bioderivado del Cacao con potente actividad anti-inflamatoria cerebral
El mapa cerebral más grande jamás creado
Reconstrucción conectómica de tejido cerebral de mamíferos mediante microscopía óptica
Modelo ensamblado humano de la vía neural sensorial ascendente
La inhibición hipocampal específica de objetivos regula el aprendizaje
Las neuronas pericoeruleares heterogéneas sintonizan la excitación y las conductas exploratorias
La señalización de dopamina D1-D2 en el hipocampo regula la aproximación y la evitación
El aprendizaje motor refina la influencia talámica en la corteza motora
Un implante cerebral que traduce pensamientos al lenguaje
El cuerpo estriado facilita el aprendizaje rápido, pero no la recuperación de la memoria
Los recuerdos de un lugar frío desencadenan respuestas corporales de calentamiento
Un circuito hipotalámico subyacente al control dinámico de la homeostasis social
Espacio de trabajo neuronal y teorías de la información integrada de la conciencia
Regulación de la plasticidad de las interneuronas PV mediante genes codificadores de neuropéptidos
Las entradas de serotonina y neurotensina en el vCA1 determinan valencias sociales opuestas
Una centralita subcortical para estados perseverativos, exploratorios y desvinculados
La dopamina induce la extinción del miedo mediante la activación de las neuronas de la amígdala que responden a la recompensa
El estrés crónico provoca depresión al alterar el mantenimiento celular
Hacia un diagnóstico diferencial preciso con modelos lingüísticos
Crisis de salud mental en investigadores
La percepción del sabor dulce

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

¿Por qué las mujeres experimentan la enfermedad de Alzheimer de forma diferente a los hombres?
Matices genéticos del Alzheimer
Futuro Terapéutico del Alzheimer
El punto de control inmunitario TIM-3 regula la microglía y la enfermedad de Alzheimer
Experimento natural sobre el efecto de la vacunación contra el herpes zóster en la demencia

Enfermedad de Parkinson

Tratamiento experimental con células madre en modelos de enfermedad de Parkinson
Ejercicio como medicina en la enfermedad de Parkinson
Neuroplasticidad en la enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Parkinson "avanzada"
Enfermedad de Parkinson y enfoques mitoterapéuticos para las α -sinucleinopatías

Enfermedad de Huntington

Terapias modificadoras de la enfermedad de Huntington
La ribotoxicidad mediada por poliglutamina altera la proteostasis y las respuestas al estrés en la enfermedad de Huntington
Enfoques farmacológicos emergentes para la enfermedad de Huntington

Esclerosis Múltiple

Neuropatobiología de la esclerosis múltiple
Empeoramiento asociado a la enfermedad latente en la esclerosis múltiple
Esclerosis múltiple y epilepsia

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Criterios diagnósticos para esclerosis lateral amiotrófica
Esclerosis lateral amiotrófica causada por expansiones de repeticiones de hexanucleótidos en *C9orf72*
La esclerosis lateral amiotrófica representa una insuficiencia del sistema corticomotoneuronal

Depresión

Variantes raras de pérdida de función en *HECTD2* y *AKAP11* confieren riesgo de trastorno bipolar
Adolescentes con ansiedad y depresión pasan más tiempo en redes sociales
El estrés modula dinámicamente la autofagia neuronal para controlar la depresión

Esquizofrenia

¿Qué es la esquizofrenia?
Asociación de la modificación de histonas con el desarrollo de la esquizofrenia
Control epigenético en la esquizofrenia
Asimetrías cerebrales en la esquizofrenia

Trastorno de Conducta Alimentaria

Anorexia nerviosa en niños y adolescentes
Biomarcadores periféricos de la anorexia nerviosa
Anorexia nerviosa a lo largo de la vida

Trastorno de Adicción

Adicción al Bronceado en Interiores
Biología de la adicción
Adicción a las redes sociales

Trastorno del Sueño

Nuevos fármacos hipnóticos
La presión del sueño se acumula en una memoria de peroxidación lipídica dependiente de voltaje
Correlaciones neuronales de las características del sueño
Necesidad de dormir

Trastornos del Neurodesarrollo

Hidrolasa PLA2G15 en la enfermedad lisosomal/Niemann-Pick tipo C1
Trastornos de la pubertad y el neurodesarrollo: ¿Una etiología compartida?
El papel de la familia CELF en el neurodesarrollo y sus trastornos

Epilepsia

Nuevas terapias para la epilepsia
Canalopatías en la epilepsia
Comorbilidades de la epilepsia

Trastornos Cerebrovasculares

Accidente Cerebrovascular
Factores de riesgo modificables de ictus, demencia y depresión en la vejez
Guía 2024 para la Prevención Primaria del Accidente Cerebrovascular: Una Guía de la Asociación Estadounidense del Corazón/Asociación Estadounidense del Accidente Cerebrovascular

Cefalea/Migraña

- Características del dolor de cabeza primario
- Identificación de genes diana terapéutica para la migraña mediante aleatorización mendeliana
- Un anticuerpo monoclonal anti-PACAP para la prevención de la migraña
- Migraña vestibular

Psiconeurofarmacología

- Los psicodélicos reducen el miedo al actuar sobre las células inmunitarias que modulan las neuronas

Cáncer

- Complejidad de la mutagénesis inducida por el humo del tabaco en el cáncer de cabeza y cuello
- Vulnerabilidades del cáncer expuestas al encontrar interacciones entre factores de reparación del ADN
- El ciclo de división celular es más rápido en los tipos de células propensos a desarrollar cáncer
- Programas, orígenes y funciones inmunomoduladoras de las células mieloides en el glioma
- Conectoma del circuito neuronal a nivel cerebral del glioblastoma humano
- Metabolismo lipídico impulsado por PIKfyve en el cáncer de páncreas
- El sistema de puntuación inmunológica espacial predice la recurrencia del carcinoma hepatocelular
- La aspirina previene la metástasis al limitar la supresión plaquetaria TXA2 de la inmunidad de las células T
- Tiempo y trayectoria de la leucemia mieloide crónica inducida por *BCR-ABL1*
- Una pequeña molécula que degrada lípidos destruye células cancerosas mediante ferroptosis
- Las aberraciones oncogénicas impulsan la progresión del meduloblastoma, no su inicio

Enfermedades Cardiovasculares

- Etiología de la insuficiencia cardíaca
- Arquitectura genética de variantes de la insuficiencia cardíaca
- Los daños de un infarto de miocardio son peores por la mañana
- Genética de la dominancia de la arteria coronaria
- Detección de ceramidas por *CYSLTR2* y *P2RY6* para agravar la aterosclerosis

Enfermedades Metabólicas

- Selección de variantes de escape somático en *SERPINA1* en el hígado de pacientes con deficiencia de alfa-1 antitripsina
- La predicción de la escisión de prohormonas descubre un péptido antiobesidad no incretina
- Crisis hiperglucémicas en adultos con diabetes
- Diabetes insípida: Deficiencia de vasopresina

Enfermedades Infecciosas

- Ceremonia de confusión tras la fiebre de las vacunas
- ¿El fin del SIDA o el fin de las ayudas contra el SIDA?
- Nuevas argucias para promover la vacunación anti-COVID
- Un coronavirus de visón similar al MERS-CoV utiliza ACE2 como receptor de entrada

Genómica

- Resuelto el misterio de los guisantes de Mendel
- Los genomas completos de simios ofrecen una visión detallada de la evolución humana
- Complejidades fenotípicas de las deleciones heterocigotas raras de neurexina-1
- Genómica traslacional de la osteoartritis en 1 962 069 personas
- Mapas celulares multimodales como base para la genómica estructural y funcional
- Tasas de mutación *de novo* en humanos
- Secuenciación completa de genomas de simios
- Contribución de mutaciones codificantes *de novo* al meningioma

Farmacogenómica

- Pequeñas moléculas restauran la actividad de la ADN polimerasa mitocondrial mutante
- Farmacogenética de la ototoxicidad relacionada con aminoglucósidos
- Guía del Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica para el Genotipo *CYP2B6* y la Terapia con Metadona
- Farmacogenética de terapias para la artritis reumatoide
- Guía del consorcio (CPIC) para los genotipos *CYP2D6*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRA2C*, *GRK4* y *GRK5* y la terapia con betabloqueantes

Epigenética

- Epitranscriptómica de N6-metiladenosina en el cáncer de próstata primario
- Punto de control de transcripción de ARNe para diversos programas de activación de potenciadores
- Reprogramación de la actividad de retrotransposones en nuevos sitios de ADN
- Los bucles de cromatina son un sello ancestral del genoma regulador animal

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

- La dieta supera al trasplante microbiano para impulsar la recuperación del microbioma
- El uso breve de antibióticos impulsa a las bacterias intestinales humanas hacia una resistencia de bajo costo
- Fusarium foetens*: Hongo del intestino humano que ralentiza la enfermedad hepática en ratones
- Las bifidobacterias contribuyen a una respuesta óptima a las vacunas infantiles

Miscelánea Médica

- La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) presenta etapas epidemiológicas que pueden rastrearse en diferentes regiones del mundo
- La microbiota intestinal promueve el dolor en la fibromialgia
- La enfermedad renal es una causa importante de muerte a nivel mundial
- Exposición a temperaturas extremas
- La sangre de un hombre que sufrió 200 mordeduras de serpiente ayuda a crear un potente antiveneno

Aging

- Envejecimiento ocular: Cataratas y degeneración macular asociada a la edad
- Envejecimiento Reproductivo
- Urolitina A en el envejecimiento humano
- Impacto del consumo de café en el envejecimiento humano

Seminario

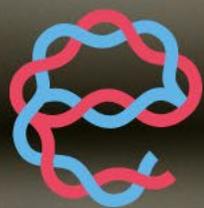
- Seminarios de Epigenética – 9** Epigenética y Farmacoepigenética de los Trastornos Depresivos. *Ramón Cacabelos*

Voces

- Por si las moscas. *Miguel Nieto*
- El Mixterio. *Miguel Nieto*

Sección Promocional

- Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil
- Invitaciones del Editor Jefe en la revista IJMS**
- New Trends in Alzheimer's Disease Research: From Molecular Mechanisms to Therapeutics: 2nd Edition. *Ramón Cacabelos*
- Genomics and Epigenomics in Molecular Neurobiology. *Ramón Cacabelos*
- Pharmacogenomics, 3rd Edition. *Ramón Cacabelos*
- Genomics of Brain Disorders 4.0. *Ramón Cacabelos*



euroespes
health



Editorial

Psicopatología Social

La psicopatología social se encarga de estudiar cómo los factores y procesos sociales influyen en el desarrollo, la manifestación y la evolución de los trastornos mentales, así como en el bienestar psicológico de las comunidades. Entre los factores socioeconómicos y estructurales, la pobreza, el desempleo, la desigualdad y la marginación social pueden aumentar el estrés, la inseguridad y la vulnerabilidad frente a problemas de salud mental. Las condiciones de vida, el acceso a servicios de salud y las políticas públicas influyen en la prevalencia y la gravedad de los trastornos psicológicos.

La influencia cultural y las normativas sociales afectan la psicopatología social. Las creencias, valores y normas de una sociedad determinan cómo se interpretan y se gestionan las emociones y las conductas. La estigmatización o la discriminación basadas en género, raza, orientación sexual, o cualquier otra característica pueden contribuir a la aparición o agravamiento de la psicopatología.

Otros aspectos importantes son las relaciones interpersonales y familiares. La calidad de las relaciones en la familia, la red de apoyo social y la interacción con el entorno son cruciales para la salud mental. Conflictos familiares, abuso o negligencia pueden actuar como factores de riesgo para desarrollar problemas emocionales o de conducta.

También hay efectos de la urbanización y el cambio social. La vida en entornos urbanos, a menudo caracterizada por el aislamiento social, la sobreestimulación y el ritmo acelerado, puede incrementar el estrés y la ansiedad. Los cambios sociales, como la globalización y el avance tecnológico, afectan la identidad y el sentido de pertenencia de las personas, lo que puede influir en la salud psicológica.

Otro elemento de impacto son los medios de comunicación y las redes sociales. La exposición constante a medios de comunicación que promueven ideales poco realistas o fomentan la comparación social puede contribuir a la baja autoestima, ansiedad y depresión. La interacción en redes sociales puede generar tanto apoyo emocional como conflictos y ciberacoso, afectando el bienestar psicológico.

El apoyo comunitario, la cohesión social y las políticas que promueven la igualdad y la inclusión pueden actuar como factores protectores frente a la aparición de trastornos mentales. La capacidad de las personas y comunidades para adaptarse y superar adversidades es esencial para contrarrestar los efectos negativos de los factores de riesgo.

Los acontecimientos políticos, sociales y económicos (como crisis, conflictos o desastres naturales) tienen un impacto significativo en la salud mental colectiva. La historia y la cultura de una sociedad influyen en cómo se conceptualizan y abordan las enfermedades mentales.

La psicopatología social integra tanto factores individuales como colectivos para explicar cómo el entorno social contribuye a la aparición y evolución de los trastornos mentales. Comprender estos aspectos permite desarrollar intervenciones y políticas más efectivas para promover la salud mental en la sociedad.

Las diferencias en la psicopatología social entre Oriente y Occidente se observan a través de varios aspectos epidemiológicos, que reflejan tanto la prevalencia como la forma en que se manifiestan y se abordan los trastornos mentales en cada cultura.

En Occidente, donde los sistemas de salud mental están más desarrollados y la cultura tiende a favorecer la individualidad y la autoexpresión, la prevalencia de trastornos como la depresión y la ansiedad se diagnostica con mayor frecuencia. En cambio, en muchos países orientales, el estigma asociado a los problemas de salud mental y el uso de modelos diagnósticos diferentes (a veces menos basados en categorías estrictas como las del DSM-V) pueden llevar a un subregistro o a la manifestación de síntomas somáticos (por ejemplo, dolores o malestares físicos) en lugar de síntomas emocionales.

En Occidente, la cultura individualista favorece la expresión abierta de emociones y la búsqueda de ayuda profesional, lo que puede resultar en diagnósticos más altos de trastornos de ansiedad y depresión. Por otro lado, en muchas culturas orientales, la orientación hacia el colectivismo y la armonía social puede llevar a que las personas repriman o internalicen sus emociones, manifestándolas a través de síntomas físicos (somatización) o atribuyéndolos a desequilibrios energéticos o espirituales.

Las creencias y normas sobre el comportamiento emocional varían significativamente. En el Occidente moderno se valora la autoafirmación y la búsqueda de autonomía, lo que puede aumentar la presión individual y, en consecuencia, la incidencia de ciertos trastornos. En Oriente, la importancia de la familia y la comunidad, así como la orientación hacia el deber y la conformidad, pueden actuar como factores protectores en algunos casos, pero también pueden contribuir a la aparición de estrés y ansiedad cuando las expectativas sociales son elevadas.

En Occidente, la urbanización avanzada y los entornos laborales competitivos están asociados con altos niveles de estrés, que a su vez pueden incrementar la incidencia de trastornos mentales como la ansiedad y la depresión. En Oriente, aunque la urbanización también está en aumento, la estructura social y las redes familiares robustas pueden mitigar parcialmente estos efectos, aunque en ciudades grandes como Tokio o Shanghái se observan tendencias similares a las occidentales.

La globalización y la modernización han llevado a una convergencia en ciertos aspectos de la psicopatología, especialmente en áreas urbanas donde se adoptan estilos de vida similares. No obstante, las diferencias culturales persisten en cuanto a cómo se perciben, expresan y tratan los síntomas de los trastornos mentales.

La psicopatología social en Oriente y Occidente se diferencia en aspectos como la prevalencia y el diagnóstico de los trastornos mentales, la forma en que se expresan los síntomas (con tendencia a la somatización en Oriente) y la influencia de factores culturales, sociales y económicos. Mientras que en Occidente se observa una mayor tasa de diagnósticos formales y una expresión más abierta de los problemas emocionales, en muchas culturas orientales los síntomas pueden estar menos etiquetados y manifestarse de manera más somática, en parte debido al estigma y a la influencia de valores colectivistas.

La exposición prolongada a ambientes de estrés social, discriminación, marginación, aislamiento o conflictos interpersonales contribuye a aumentar el riesgo de sufrir ciertos trastornos. Algunos de los trastornos mentales más asociados son la depresión, la ansiedad, las conductas adictivas, los trastornos de personalidad y los trastornos somatomorfos.

La soledad, la exclusión social y la presión por cumplir roles sociales pueden desencadenar o agravar estados depresivos. El aislamiento social y la discriminación son factores de riesgo significativos para la depresión. El estrés crónico, la inseguridad y la inestabilidad en las relaciones interpersonales pueden favorecer la aparición de trastornos de ansiedad, como el trastorno de ansiedad generalizada, fobias sociales o trastorno de pánico. Las experiencias de violencia, conflicto o exclusión en contextos sociales pueden desencadenar un trastorno de estrés postraumático, especialmente en comunidades afectadas por guerras, abuso o catástrofes sociales. Las condiciones sociales adversas, la falta de apoyo y el aislamiento pueden aumentar la vulnerabilidad a las adicciones, ya que las sustancias se utilizan a menudo como mecanismos de escape frente al estrés y la exclusión. Experiencias prolongadas de rechazo o relaciones interpersonales disfuncionales pueden contribuir al desarrollo de rasgos de personalidad desadaptativos, como en el trastorno límite o el trastorno de personalidad antisocial. En contextos donde se desvalorizan las expresiones emocionales, algunas personas pueden manifestar sus problemas a través de síntomas físicos sin una causa orgánica aparente, lo que se relaciona con la somatización. La interacción de factores sociales adversos —como la pobreza, el estigma, la discriminación y el aislamiento— con vulnerabilidades individuales crea un entorno que favorece la aparición y el mantenimiento de estos trastornos.

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

La eugenesia está en auge

En 1924, impulsados por el auge del movimiento eugenésico, Estados Unidos aprobó la Ley Johnson-Reed, que limitaba la inmigración para frenar "un flujo de sangre extranjera, con todos sus malentendidos heredados". Un siglo después, en un evento de campaña en octubre pasado, el actual presidente estadounidense, Donald Trump, utilizó un lenguaje eugenésico similar para justificar sus propuestas de políticas migratorias, afirmando que "actualmente tenemos muchos genes malos en nuestro país". Si no se le hace frente, una creciente ola de nacionalismo blanco en muchas partes del mundo podría amenazar el progreso científico, y en la sociedad en general, hacia un mundo más equitativo.

Como científicos y ciudadanos, debemos contrarrestar esta amenaza modificando los enfoques de la educación genética, promoviendo la ciencia, estableciendo y liderando equipos de investigación diversos y garantizando que los estudios adopten y se basen en los conocimientos obtenidos sobre la variación humana.

En una audiencia celebrada en febrero, el ahora confirmado director del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Robert F. Kennedy Jr., reiteró sus comentarios anteriores de que los niños negros deberían recibir esquemas de vacunación diferentes a los de los niños blancos debido a las variaciones en sus sistemas inmunitarios.

Los motivos de Kennedy al respecto no están claros. Pero tras realizar numerosas declaraciones demostrablemente falsas sobre la vacunación, está aportando un nuevo nivel de razonamiento que el científico cuyo trabajo cita Kennedy describió como una "tergiversación de los datos mucho más allá de lo que realmente demuestran", al tiempo que promueve el esencialismo racial: la falsa creencia de que las personas de diferentes "razas" tienen una biología inherentemente distinta.

Mientras tanto, aunque Trump declaró en su discurso inaugural que su administración "forjará una sociedad ciega al color y basada en el mérito", una orden ejecutiva que firmó en marzo condena como "ideología corrosiva" la promoción por parte del Instituto Smithsonian, en sus museos y centros de investigación, de la idea de que la raza no es una realidad biológica, sino una construcción social. Una retórica similar se está incorporando cada vez más al discurso político a medida que los partidos pronativistas y antiinmigración (a veces apoyados por el racismo científico) ganan fuerza en muchas partes del mundo.

Las peligrosas y pseudocientíficas ideas de la eugenesia han ganado popularidad periódicamente durante el último siglo. Pero la última ola de nacionalismo blanco se produce después de décadas en las que dos conceptos interrelacionados ganaron atención y aceptación en la comunidad científica. Por un lado, existe un amplio consenso entre los investigadores de que las construcciones sociales de la identidad basada en la descendencia, como la raza y la etnia, no se alinean con los grupos genéticos. Por otro lado, existe una creciente conciencia de que la diversidad es importante para una ciencia sólida y una política eficaz, incluso en el ámbito de la atención médica. Juntos, estos dos conceptos han fortalecido la ciencia y aumentado los beneficios para la salud.

Décadas de datos sociológicos demuestran que las identidades raciales y étnicas, ya sean autoidentificadas o no, son construcciones que se definen y se aplican en contextos sociopolíticos específicos. Un ejemplo de ello son las modificaciones que se han producido en las categorías raciales y étnicas en los últimos dos siglos y medio en el Censo de EE. UU., en respuesta a las necesidades políticas y los cambios sociales. El término «hispano», que ahora se utiliza para referirse a las personas con ascendencia hispana, se introdujo por primera vez en el censo de 1970, como respuesta a la presión de grupos de defensa de los derechos de los latinos. Ante los cambios en las normas sociales, el término «afroamericano» se añadió al censo del año 2000 como alternativa a «negro» y «negro» (este último se eliminó en 2013, justo a tiempo para el censo de 2020). Junto con los análisis de datos sociológicos, la investigación genética ha demostrado repetidamente que los constructos de identidad basados en la descendencia, como la raza y la etnia, no se corresponden con grupos biológicos específicos. También ha demostrado que su uso puede excluir a quienes no encajan en una categoría específica y oscurecer la subestructura de las poblaciones, con implicaciones para la salud humana.

Por ejemplo, la probabilidad de que las personas presenten hemoglobinopatías (trastornos hereditarios que afectan a los glóbulos rojos) varía considerablemente según el lugar del mundo donde vivan. En algunas regiones de la India, se estima que las tasas de portadores del trastorno sanguíneo β -talasemia superan el 8%, mientras que en zonas de China pueden ser tan bajas como el 2.7%. Esta heterogeneidad pasaría desapercibida si los investigadores simplemente agruparan a los participantes del estudio como «asiáticos», un término que se refiere a casi el 60% de la población mundial. De igual manera, usar la categoría «hispano» sin considerar otros factores no revelaría que la variante genética asociada con el síndrome de Steel, un trastorno óseo genético poco común, es más común en personas de Puerto Rico que en las de República Dominicana o México.

Muchos cuestionan ahora el uso de la raza como indicador apropiado de cualquier aspecto, desde las hipotéticas diferencias biológicas hasta las influencias ambientales. De hecho, investigadores y profesionales de la salud se han ido alejando de la "medicina basada en la raza", en la que las diferencias biológicas percibidas modifican la estimación del riesgo clínico y la atención médica al paciente según su origen étnico (negro, blanco, asiático, hispano, etc.).

Junto con la creciente aceptación de la idea de que las identidades sociales relacionadas con la ascendencia no se alinean con los grupos genéticos, múltiples estudios realizados durante la última década han demostrado los beneficios de incluir participantes diversos en la investigación.

Dos genomas humanos son, en promedio, más del 99% idénticos. Sin embargo, millones de variantes en los genomas de las personas, incluidas las relevantes para la salud, difieren en frecuencia en diversos grados como resultado de procesos demográficos (tanto aleatorios como no aleatorios) que se desarrollan a lo largo de siglos e incluso milenios. Aumentar la diversidad de participantes en los estudios aumenta las posibilidades de los genetistas de encontrar variantes importantes para la salud y reduce la probabilidad de que extraigan conclusiones erróneas sobre los factores genéticos o de otro tipo que impulsan las enfermedades.

La disponibilidad de datos multimodales a gran escala y herramientas estadísticas y computacionales avanzadas facilita más que nunca a los investigadores dejar de depender de la raza o la etnia como indicadores biológicos o de los determinantes estructurales y sociales de la salud. En su lugar, pueden analizar los efectos de numerosas variables bien definidas, desde la genética y la ubicación geográfica de las personas hasta su dieta e ingresos.

En los últimos años, se han desarrollado marcos multidisciplinarios para orientar a los investigadores y, por lo tanto, facilitar el diseño de estudios y la interpretación adecuada de los hallazgos. Informes de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina de EE. UU., por ejemplo, enfatizan la necesidad de incluir grupos de participantes más diversos en la investigación genética y genómica, así como en la investigación biomédica en general. También destacan la importancia de una fuerza laboral diversa, que se ha demostrado sistemáticamente que resulta en una mayor productividad, así como en un trabajo con un mayor impacto en la vida de las personas.

En Estados Unidos, un movimiento político reaccionario ha llegado al poder aprovechando la ola populista, utilizando una retórica engañosa sobre la raza. Esto ha ocurrido justo cuando los científicos cuentan con el conocimiento y las herramientas para avanzar hacia un mundo más equitativo. Los genetistas y otros profesionales deben oponerse al auge global del nacionalismo blanco, que busca aprovechar el racismo científico con fines eugenésicos, e impedir que sus argumentos se incorporen al discurso político dominante.

Un área de interés público son los servicios de pruebas de ascendencia directas al consumidor. Estos utilizan algoritmos computacionales para modelar la similitud genética entre individuos y poblaciones de referencia y extraer conclusiones sobre el origen geográfico de las personas. Muchos han señalado que estos servicios, que se basan en categorías geopolíticas y étnicas, podrían estar exacerbando el esencialismo racial.

Tendencias más preocupantes son la persistencia de revistas académicas que dan cabida al racismo científico y la apropiación indebida de estudios que examinan la distribución geográfica de las variantes genéticas para dar al nacionalismo blanco un barniz de respetabilidad académica. En tan solo los últimos tres años, por ejemplo, la genética se ha utilizado para justificar el asesinato de personas negras e hispanas en Estados Unidos.

Los genetistas y los científicos en general deben denunciar la utilización de esta investigación "abhorrible", realizada específicamente para promover la "nueva ciencia genómica de la raza", y luchar contra ella, además de considerar la posibilidad de que su propio trabajo sea objeto de apropiación indebida.

La educación es clave para inmunizar a las futuras generaciones contra las ideas no científicas y corregir las creencias actuales. La investigación sobre la educación en los niveles de secundaria y universidad ha demostrado que ciertos enfoques de enseñanza, incluidos los que se centran en la herencia multifactorial y la ascendencia genética, pueden ayudar a proteger contra el racismo científico y el esencialismo genético.

Estas conversaciones deben extenderse a la interacción de los investigadores con el público para educar y promover la ciencia de forma más amplia. Las iniciativas comunitarias podrían ser útiles, como *Science Homecoming*, una iniciativa para animar a los científicos a escribir artículos de opinión en sus periódicos locales.

Quienes ocupan puestos de liderazgo deben proteger al profesorado, personal y estudiantes en prácticas marginados, quienes seguirán siendo objeto de persecución en los próximos años. Si bien muchos programas de financiación centrados en la diversidad, la equidad, la inclusión y la accesibilidad (DEIA) ya no están disponibles, los ideales de DEIA, fundamentales para el progreso científico, deben defenderse.

No existe un refugio seguro, especialmente para quienes sufrimos las consecuencias de las agendas del nacionalismo blanco, ya sea a través de ataques personales o barreras estructurales. Pero si queremos defender los principios de la investigación basada en la evidencia, no hay vuelta atrás.



Medir el Nivel de Bienestar de la Gente

El bienestar —un estado en el que todos los aspectos de la vida de una persona son buenos— debería ser el objetivo de las personas y las naciones de todo el mundo. Además de abarcar experiencias personales de felicidad, salud, sentido de la vida, prosocialidad, relaciones y seguridad financiera, el bienestar se extiende a comunidades sólidas y entornos favorables. Sin embargo, para algo tan fundamental en nuestras vidas, las investigaciones sobre el bienestar han sido, hasta ahora, lamentablemente insuficientes. No se debe solo a la falta de intentos. Es difícil construir infraestructura para recopilar datos a nivel nacional, y mucho menos global, sobre tantos aspectos de la vida de las personas. Y existen muchos desafíos para analizar estos datos de forma significativa y utilizarlos para fundamentar las políticas.

No existe una única pregunta que pueda formularse para evaluar el bienestar. Por ejemplo, indicadores económicos como el producto interior bruto (PIB) no nos dicen cómo les va a las personas en un país determinado: la soledad, la división social y la falta de sentido pueden ser comunes incluso en los países más ricos. Los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas pueden apoyar los factores generales del bienestar, como la salud pública y el acceso al agua y la energía. Sin embargo, no incluyen evaluaciones personales subjetivas sobre el propósito o la esperanza de las personas.

Para que las políticas estén encaminadas a ayudar a las personas a prosperar, los gobiernos deben establecer sistemas para recopilar datos sólidos sobre el bienestar de sus ciudadanos. Es necesario realizar investigaciones rigurosas para rastrear las poblaciones y orientar nuestra comprensión de los determinantes del florecimiento. Ninguna de las dos cosas será fácil.

Como primer paso, destacamos los primeros resultados de una gran encuesta multinacional, el Estudio Global sobre el Florecimiento (GFS), que ha recopilado datos de más de 200 000 personas en 22 países, lo que representa aproximadamente la mitad de la población mundial.

La recopilación de datos globales sobre el florecimiento se ve obstaculizada por cinco factores: **Múltiples dimensiones.** En primer lugar, si el florecimiento abarca todos los aspectos de la vida, la lista de posibles medidas es interminable. Además, la felicidad, el sentido de la vida, la calidad de las relaciones, los ingresos y la salud no están perfectamente correlacionados. Por ejemplo, las personas en países de altos ingresos tienden a evaluar su calidad de vida como superior, pero su sentido de la vida como inferior, en comparación con quienes viven en países de bajos ingresos. Se necesitan evaluaciones exhaustivas para comprender estos matices; sin embargo, ninguna encuesta puede abarcarlo todo por sí sola.

En general, la clasificación global del Informe Mundial de la Felicidad se basa en una pregunta de una encuesta de recopilación de datos llamada *Gallup World Poll*, que utiliza la Escala de Autoanclaje de Cantril (Escalera de Cantril). La pregunta es: “Imagina una escalera con escalones numerados del cero en la parte inferior al diez en la superior. La parte superior de la escalera representa la mejor vida posible para ti, y la parte inferior representa la peor vida posible. ¿En qué escalón de la escalera dirías que te encuentras personalmente en este momento?” Sin embargo, un estudio publicado el año pasado indicó que esta pregunta suele incitar a las personas a pensar más en el estatus y el dinero que en otros aspectos del bienestar, como las relaciones personales. Además, una sola pregunta no puede revelar las sutilezas y las diferentes dinámicas en los distintos aspectos del bienestar. Por ejemplo, en Estados Unidos, durante la pandemia de COVID-19, la percepción de felicidad, salud y seguridad financiera disminuyó más que la de significado y conexión social. Sin embargo, pocas encuestas van más allá de la evaluación y la satisfacción con la vida.

Elementos objetivos y subjetivos. Las evaluaciones del bienestar deben abarcar tanto la situación objetiva de la vida de una persona (sus ingresos, entorno, trabajo, etc.) como su sensación subjetiva de bienestar (por ejemplo, cuán feliz, segura y conectada se siente). El primero se mide con mayor frecuencia, con datos nacionales a menudo disponibles sobre ingresos, alfabetización, empleo, esperanza de vida y una serie de otras medidas objetivas. El segundo se explora con menos frecuencia, pero es crucial. Dos personas pueden pasar la misma cantidad de tiempo con otras en el trabajo o la escuela, y una podría sentirse conectada y la otra, sola. Se necesita más investigación sobre estos aspectos subjetivos para comprender mejor la experiencia humana. Otra cuestión difícil

es cómo priorizar los elementos objetivos frente a los subjetivos al diseñar políticas. Existe abundante evidencia de que los elementos objetivos afectan a los subjetivos, y viceversa. Por ejemplo, las personas felices tienen más éxito en sus relaciones, ingresos y rendimiento laboral. Sin embargo, no existe una forma definitiva de juzgar estas compensaciones entre lo objetivo y lo subjetivo. Los investigadores aún deben examinar si orientar las políticas hacia el bienestar objetivo tiene, en última instancia, un mayor efecto sobre el bienestar subjetivo, o viceversa.

Traducción e interpretación. En cualquier encuesta global, las personas que viven en diferentes países y hablan distintos idiomas tendrán distintas interpretaciones de las preguntas. Las palabras se traducen e interpretan de forma distinta en distintos contextos. Incluso las percepciones en escalas de respuesta numeradas pueden variar según el país. Por ejemplo, en algunos países del este asiático, las personas podrían preferir reportar resultados en la mitad de la escala, ya que los extremos pueden parecer presuntuosos o indeseables. Los investigadores necesitan saber: ¿realmente estamos midiendo lo mismo? ¿Son comparables los resultados entre países? De no ser así, las clasificaciones de bienestar deben interpretarse con cautela. Una mejor comprensión de las diferencias en la interpretación mediante entrevistas cognitivas puede proporcionar un mayor contexto, ayudar a situar los resultados y aumentar la conciencia de las limitaciones.

Prioridades diferentes. Distintas sociedades pueden valorar la autonomía, las relaciones y la prosperidad financiera en distintos grados. Cualquier conjunto de preguntas implica necesariamente establecer un conjunto de valores que podrían no ser igualmente aplicables a todos. La autonomía podría recibir mayor énfasis en las sociedades occidentales. El equilibrio, la paz y la armonía, aunque se podría decir que son universalmente valorados, podrían recibir mayor énfasis en las culturas orientales. Debemos respetar las prioridades y los valores de cada nación y cultura. Sin embargo, esto dificulta la recopilación de datos estandarizados y requiere un conjunto más amplio de medidas.

Desafíos metodológicos. Además de los obstáculos ya mencionados, los investigadores tienen dificultades para obtener datos longitudinales a lo largo del tiempo para discernir la causalidad, lograr tamaños de muestra adecuados y obtener datos que puedan servir de control para discernir los verdaderos impulsores del florecimiento. Asociación no es causalidad, y se necesitan datos longitudinales del mismo grupo de individuos vinculados a lo largo del tiempo para intentar separar la causa del efecto. Controlar los factores de confusión requiere aún más datos. Por lo tanto, es esencial contar con muestras de gran tamaño para ayudar a identificar asociaciones. Los investigadores también deben prestar atención a los problemas relacionados con la medición. En las respuestas autoinformadas de las encuestas, entran en juego sesgos de deseabilidad social (los encuestados desean dar respuestas más atractivas) y sesgos de autoengaño (los encuestados se consideran a sí mismos mejor de lo que deberían), que pueden variar según el país. La recopilación de datos sobre evaluaciones más objetivas del bienestar puede contrarrestar parcialmente estos problemas.

Una perspectiva mundial. El GFS2 es un ambicioso proyecto que busca abordar algunos de estos desafíos mediante la inclusión de muestras de gran tamaño, una amplia gama de preguntas, muestras representativas a nivel nacional para comprender la dinámica a nivel de país y la recopilación de datos longitudinales. Recopila datos anualmente durante cinco años, de 2022 a 2027. La encuesta se basó en las aportaciones de académicos de todo el mundo e incluye 109 preguntas, incluyendo algunas sobre comunidad, economía, política, experiencias de la infancia y espiritualidad o religión. Los datos están disponibles gratuitamente a través del Centro para la Ciencia Abierta (véase www.cos.io/gfs). La primera ronda (principalmente datos de 2023) se publicó en febrero de 2024, y la segunda ronda (datos de 2024) en abril de este año. Entre las perspectivas que han surgido se encuentra la relación entre la edad y el florecimiento personal, de modo que el florecimiento personal (en términos de felicidad, salud, sentido de la vida, carácter, relaciones y seguridad financiera) tiende a aumentar con la edad en muchos países (incluidos Argentina, Australia, Brasil, Alemania, México, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos). Esto pone de relieve la necesidad de prestar mayor atención a la mejora del bienestar de los jóvenes.

También hemos encontrado evidencias de la importancia de la religión y la espiritualidad para el florecimiento personal. Al agrupar los datos por países, el florecimiento personal fue mayor para quienes asisten a un servicio religioso con más frecuencia que una vez a la semana, en casi un punto en una escala de 0 a 10, que para quienes nunca asisten (7.7 frente a 6.9).

Las personas en diferentes países prosperan de diferentes maneras. Quienes viven en países de altos ingresos suelen reportar mayores niveles de satisfacción con la vida y seguridad financiera que quienes viven en países de bajos y medianos ingresos. Sin embargo, quienes viven en países de ingresos medios suelen reportar mayores niveles de significado, calidad de relaciones o comportamientos prosociales que benefician a los demás, como el cuidado y el voluntariado, que quienes viven en países de ingresos altos. Por ejemplo, de los 22 países del GFS, Suecia reportó la segunda evaluación de vida más alta, pero ocupó el puesto 19 en significado. Esto plantea importantes preguntas sobre cómo las naciones pueden lograr el desarrollo económico sin comprometer el sentido de vida, las relaciones y la prosocialidad de las personas.

A pesar de estos hallazgos, las limitaciones del GFS resaltan la necesidad de realizar más esfuerzos de recopilación de datos específicos para cada país y relevantes para las políticas. En primer lugar, el estudio del GFS abarcó solo 22 países, dejando 173 sin representación. En segundo lugar, las preguntas no se adaptaron a cada país y contexto, ni se seleccionaron para reflejar las prioridades centrales y los valores culturales de cada país. En tercer lugar, las preguntas pueden interpretarse de diferentes maneras según el contexto. En cuarto lugar, si bien las preguntas abarcaron una amplia gama de temas, solo hubo una pregunta (en lugar de muchas) sobre conceptos generales como la gratitud, la paz y la esperanza, lo que limita el alcance, la validez y la fiabilidad de la encuesta. Y, por último, aunque la encuesta se esté repitiendo, la muestra, debido al desgaste, inevitablemente perderá gradualmente su representatividad con el tiempo.

Todas las sociedades necesitan una recopilación de datos floreciente y de alta calidad, centrada en las prioridades de cada nación y cultura, en todo el mundo. Los gobiernos deberían comenzar, al menos anualmente, a recopilar datos representativos a nivel nacional sobre los aspectos del florecimiento que consideren más importantes para su país y contexto. Por ejemplo, como parte de su Encuesta Anual de Población, en 2011 el Reino Unido comenzó a recopilar datos sobre satisfacción con la vida, actividades valiosas, felicidad y ansiedad. Una recopilación de datos similar, pero más extensa, ayudaría a las naciones a comprender diversos aspectos: qué va bien y qué no; quién necesita ayuda y de qué manera; cómo cambian las cosas con el tiempo; y qué está mejorando y qué no.

Estas encuestas integrarían con mayor firmeza las consideraciones sobre el florecimiento en las políticas públicas. Mediante muestras transversales repetidas, la recopilación de datos podría superar la limitación de la deserción de las EFP. Las preguntas de la encuesta sobre florecimiento adaptadas a las necesidades y prioridades de cada país también superarían las limitaciones de la falta de personalización de las EFP.

Cuando se disponga de recursos suficientes, los países también deberían comenzar a establecer sus propios estudios longitudinales representativos a nivel nacional que involucren a las mismas personas. Estos estudios son necesarios no solo para comprender la distribución del bienestar, sino también para aportar evidencia sobre sus determinantes y qué intervenciones y medidas políticas podrían contribuir a promoverlo y de qué manera.

Si bien es sumamente valioso elegir preguntas sobre bienestar adaptadas a las necesidades, prioridades y valores de cada sociedad, también lo es contar con mediciones comunes. El Informe Mundial de la Felicidad ha logrado un logro notable utilizando una única pregunta de evaluación de la vida en más de 150 países.

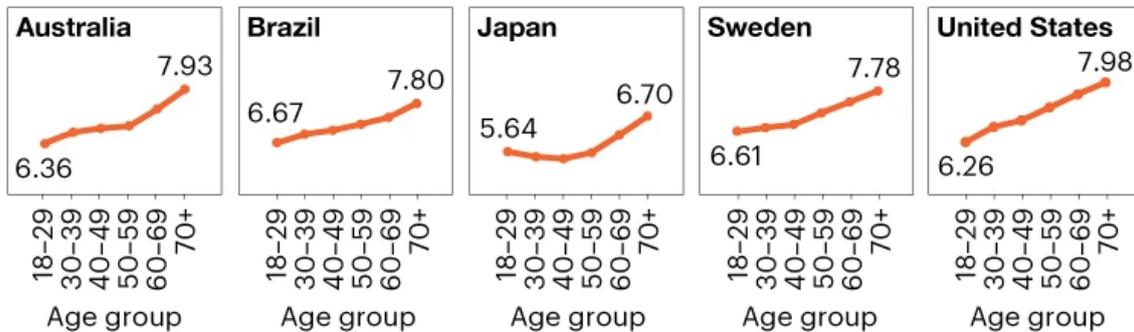
Un paso sencillo sería incorporar una pregunta sobre el significado en la Encuesta Mundial de Gallup, como: «En general, ¿hasta qué punto considera que las cosas que hace en su vida valen la pena?» (con opciones de respuesta: cero para nada valioso y diez para completamente valioso). Esta pregunta ha sido utilizada por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, en la Encuesta Anual de Población del Reino Unido, en varios estudios de cohorte longitudinales y, al menos una vez, por la Encuesta Mundial de Gallup.

Aún queda mucho por hacer. Pero si cada país impulsara la recopilación, el uso y el estudio de datos, todos estaríamos mejor preparados para afrontar los desafíos que enfrentamos.

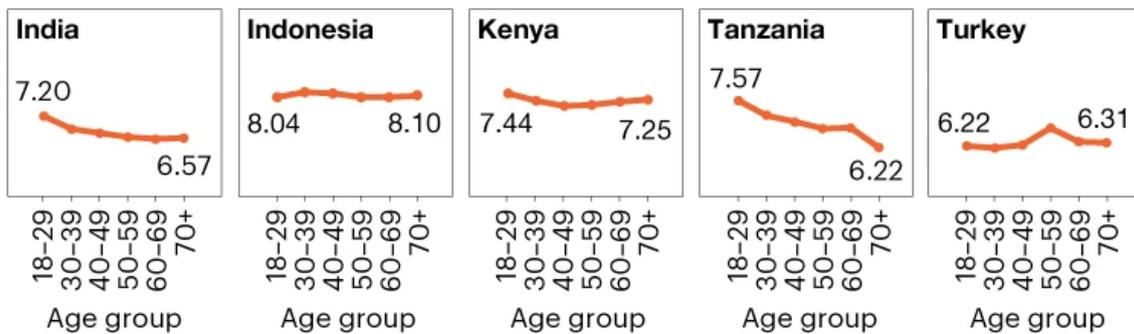
FLOURISHING BY AGE

In a global survey, people in various countries and regions reported different rates of well-being, on a scale of 0 to 10, by age group*.

Countries and regions in which older generations report highest flourishing



Countries and regions with various flourishing patterns that vary across age group



*These are a selection of regions to illustrate patterns; see Supplementary information for the full set (go.nature.com/4trjvd9).

©nature

Tyler J. VanderWeele & Byron R. Johnson. *Why we need to measure people's well-being — lessons from a global survey.* *Nature* 641, 34–36 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01254-1>

Alarma por cambio climático

Un Editorial de *Nature* insiste en que “es hora de que los adultos finalmente actúen como adultos ante el cambio climático”. Un informe que detalla cómo la inacción climática condenará a las personas nacidas hoy a una vida de condiciones climáticas extremas debe despertar un sentido de responsabilidad.

"Me han robado mis sueños y mi infancia con sus palabras vacías". Esta reprimenda a los delegados de la Cumbre de Acción Climática de las Naciones Unidas en la ciudad de Nueva York en 2019 provino de una llorosa Greta Thunberg, fundadora del movimiento climático infantil *Fridays For Future*. Con 16 años, instó a los asistentes a infundir mayor urgencia en mantener el calentamiento global por debajo de 1.5 °C con respecto a los niveles preindustriales. Desde entonces, cientos de miles de niños de todo el mundo han hecho llamamientos igualmente apasionados a los adultos para que presten atención a la abrumadora evidencia de los peligros del cambio climático. Pero hasta ahora, falta un sentido de responsabilidad adulto.

Cuantificar lo que el cambio climático significará para quienes nacen ahora es un tema de investigación activo. Recientemente en *Nature*, un grupo de investigadores del clima presenta hallazgos (L. Grant et al. *Nature* 641, 374–379; 2025) que sin duda harán que los adultos presten más atención a lo que dicen los jóvenes. Basándose en un estudio anterior (W. Thiery et al. *Science* 374, 158–160; 2021), Luke Grant, investigador del clima de la *Vrije Universiteit Brussel*, y sus colegas informan que los niños y jóvenes nacidos en la presente década se enfrentan a olas de calor, malas cosechas, inundaciones, sequías, incendios forestales y ciclones tropicales, de una forma que sus padres y abuelos nunca sufrieron, y que esto se aplica prácticamente a cualquier parte del mundo.

Por ejemplo, se proyecta que las personas nacidas en 1960 que viven en Bruselas experimentarán tres olas de calor a lo largo de su vida. Las personas nacidas en 2020 que viven en Bruselas experimentarán un promedio de 11 olas de calor, suponiendo que el calentamiento global se mantenga en 1.5 °C para 2100. Se proyecta que esa misma cohorte experimentará 18 olas de calor si el calentamiento global alcanza los 2.5 °C, y 26 olas de calor si el calentamiento global alcanza los 3.5 °C. (Si se implementan todas las políticas climáticas existentes, se espera que las temperaturas globales sean 2.7 °C más altas que en la era preindustrial para 2100).

Los investigadores han realizado este análisis para cada país, y los resultados son devastadores. Unos 111 millones de niños nacidos en 2020 vivirán lo que los autores denominan "una vida sin precedentes" de exposición a olas de calor en un mundo donde las temperaturas aumentan a 3.5 °C. Los investigadores afirman que esto representa el 92% de esa cohorte de nacimiento. Alrededor de 62 millones de niños nacidos en 2020 seguirán experimentando una exposición sin precedentes a olas de calor, incluso con un calentamiento global de 1.5 °C. La mayoría de los afectados viven en países tropicales, donde los efectos del calentamiento serán notablemente peores que en otras regiones y donde existe una infraestructura comparativamente escasa para la resiliencia climática. La cantidad de niños que sobreviven a sequías, malas cosechas, inundaciones e incendios forestales es igualmente preocupante. "Cuanto más joven es una persona, mayor es la probabilidad de una exposición sin precedentes a fenómenos climáticos extremos", afirman los autores.

Conscientes de su responsabilidad con las generaciones futuras, el coautor Wim Thiery declaró a *Nature* que no se conformaron con informar sobre estos hallazgos. Los científicos llevaron su investigación a la organización benéfica *Save the Children*, que defiende y apoya a niños vulnerables en todo el mundo. Martina Bogado Duffner, asesora principal sobre clima de la organización, afirma que los Estados miembros de la ONU deben ahora tomar medidas más urgentes y ambiciosas para alcanzar el objetivo de 1.5 °C y asignar 300 000 millones de dólares anuales en financiación climática, como se acordó en la conferencia sobre el clima de la ONU COP29 del año pasado, celebrada en Bakú.

Junto con investigadores de *Save the Children*, los autores del estudio han redactado un informe más extenso (véase go.nature.com/3yzshuu) que se basa en los hallazgos del estudio de *Nature*, pero también incorpora las voces de los niños, quienes no escatiman esfuerzos al afirmar que los adultos los están defraudando. "La gente afirma que la crisis climática será un problema grave en el futuro", afirma Vesa, de 14 años y originaria de Albania. "Lo que no saben es que está sucediendo ante sus ojos".

Todos los que trabajan hoy en día en el ámbito del cambio climático deben ser conscientes de que muchos de los nacidos en 2020 seguirán vivos en 2100, cuando se pronostican algunos de los impactos más alarmantes. Vesa tiene un mensaje simple y contundente: los adultos deben reconocer que existe una emergencia y actuar en consecuencia. "Actualmente, ustedes son los adultos en este mundo. Así que controlen sus emociones y actúen como adultos de verdad".

Editorial. *Nature* 641, 282 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01380-w>

La Inteligencia Artificial podría ayudarnos a vivir mejor (pero no todos se lo creen)

¿Mejorará la IA tu vida? Esto es lo que opinan 4000 investigadores. Los investigadores que trabajan a la vanguardia de la inteligencia artificial (IA) son mucho más optimistas que el público en general sobre el futuro de la IA, según revela una encuesta a 4260 científicos del sector: el 54% cree que la tecnología aportará más beneficios que riesgos, en comparación con el 13% del público del Reino Unido. Sin embargo, los investigadores comparten la preocupación del público sobre el papel de la tecnología en la desinformación, el uso de datos y la ciberdelincuencia. En la encuesta, el 77% de los investigadores y el 68% del público afirmaron que la IA convierte la desinformación en un problema, y el 65% de los investigadores y el 71% del público expresaron su preocupación por que las empresas tecnológicas utilicen datos de las personas sin su consentimiento. Esto significa que las opiniones de los investigadores contradicen los planes de algunos gobiernos de implementar un mecanismo que permita a las personas optar por no permitir que sus datos se utilicen para el entrenamiento de la IA, afirma **Cian O'Donovan**, autor principal del estudio y especialista en innovación del *University College* de Londres. Por ejemplo, el gobierno del Reino Unido propone una política similar para los titulares de derechos de autor.

Para regular eficazmente, «necesitamos realizar una enorme cantidad de investigación, por ejemplo, para comprender cómo se pueden aplicar los sistemas de IA para fortalecer las ciberdefensas y los ecosistemas de información», afirma Robert Trager, director de la Iniciativa de Gobernanza de IA Oxford Martin en la Universidad de Oxford, Reino Unido.

El estudio, publicado el 1 de abril en el servidor de preimpresión Zenodo, encuestó a investigadores de todo el mundo, incluyendo Estados Unidos, India y China, y comparó sus respuestas con las del público británico recopiladas previamente por la Oficina Nacional de Estadística del Reino Unido.

Al preguntarles cómo la IA podría tener un impacto positivo en la vida de las personas, el 75% de los investigadores cree que la tecnología aumentará el acceso de las personas al aprendizaje y el 57% cree que mejorará el acceso a la atención médica. El hallazgo más sorprendente es que menos de un tercio de los científicos especializados en IA cree que las tecnologías deberían desarrollarse lo antes posible, afirma Trager. "Parecen querer un enfoque de desarrollo más meditado para mitigar los riesgos".

El uso de los datos personales para entrenar modelos de IA preocupa especialmente a los investigadores. Millones de libros y artículos científicos han sido pirateados y utilizados para entrenar modelos de IA, lo que genera inquietudes sobre la propiedad intelectual. Solo el 25% de los investigadores en IA afirma que se debería permitir a las empresas entrenar sus modelos con datos públicos. Y casi la mitad opina que las personas deberían dar permiso explícito a las empresas de IA para que utilicen sus datos en el entrenamiento, una proporción mayor que la del público en general.

La encuesta reveló que la mayoría de los investigadores de IA ven la necesidad de la participación pública en la IA, pero creen que esta debería relacionarse principalmente con los impactos y la regulación de la IA, más que con la capacitación y el desarrollo en IA. Ekaterina Hertog, especialista en IA y sociedad de la Universidad de Oxford, afirma que la encuesta muestra un amplio consenso para que los investigadores trabajen más estrechamente con el público para crear tecnologías de IA que "reflejen la realidad de los usuarios".

El estudio también revela que los investigadores de IA están divididos sobre si los científicos lograrán la inteligencia artificial general (IAG). La mitad de los encuestados no lo cree así, y solo el 21% cree firmemente que la IAG es inevitable. Esto difiere del optimismo del sector tecnológico, que afirma que la IAG podría estar a solo unos años de distancia.

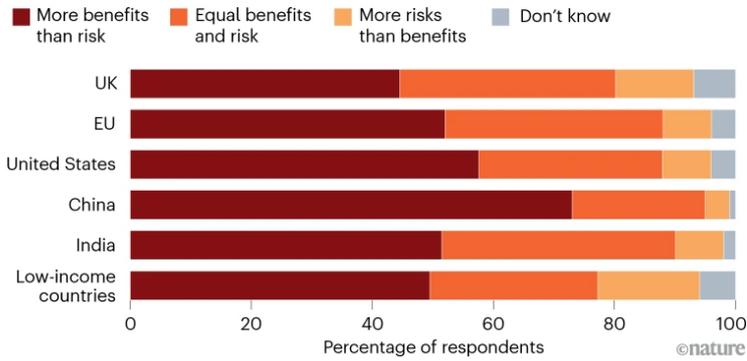
Sin embargo, la IAG está mal definida, por lo que no está claro a qué se refieren líderes tecnológicos como Sam Altman, director ejecutivo de OpenAI, la empresa con sede en San Francisco, California, creadora del chatbot ChatGPT, cuando afirman que OpenAI "sabe cómo construir IAG" o una IA "superinteligente" en algunas tareas.

Otros en el campo son más escépticos respecto a que la revolución en los grandes modelos lingüísticos sea suficiente para la IA general. Algunos, como la empresa tecnológica china Huawei, afirman que la verdadera IA general requiere un cuerpo capaz de interactuar con el entorno para poseer todas las sensaciones y la flexibilidad cognitiva de los humanos, proezas tecnológicas aún por alcanzar.



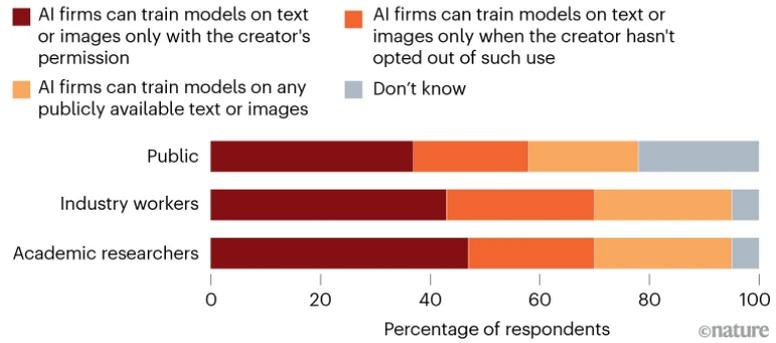
VIEWS ON AI RISKS VARY BY COUNTRY

Artificial intelligence (AI) researchers report different views on the benefits and risks of AI depending on where they live. Researchers in China are much more likely than not to think there are more benefits than risks.



DATA CONCERNS

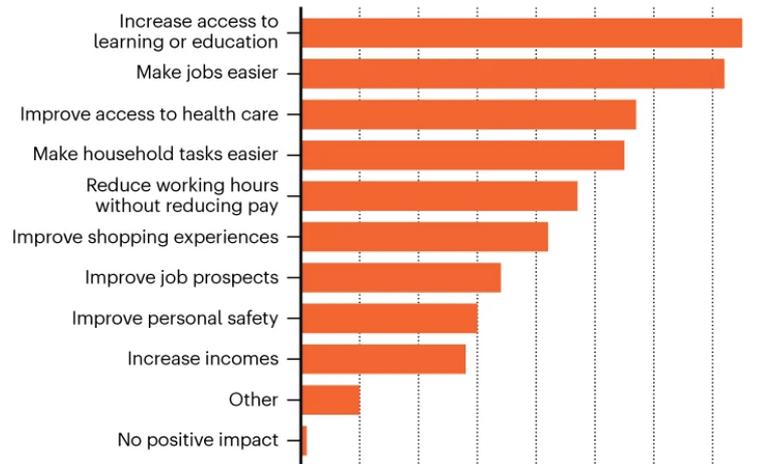
Only one in four AI researchers thinks that firms should be allowed to train their models on any publicly available content.



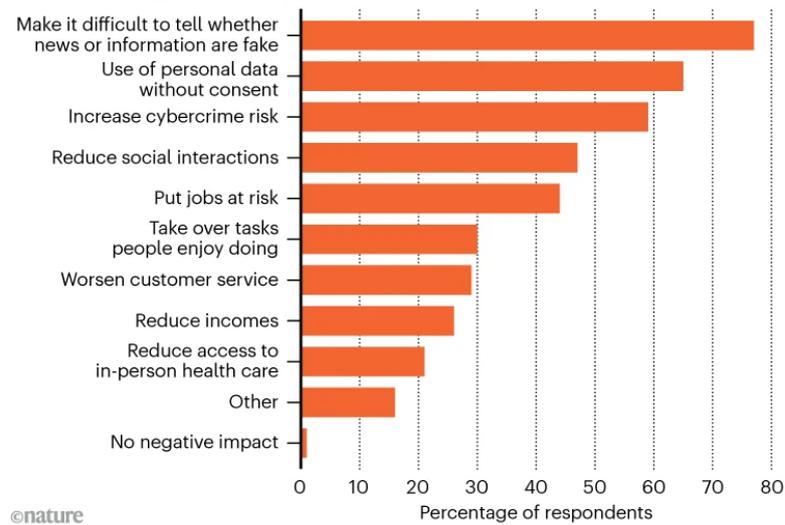
HOW WILL AI CHANGE YOUR LIFE?

Most researchers think AI will transform access to learning and health care, but will have negative consequences for disinformation. AI researchers were more optimistic about the benefits than were members of the UK public.

How could AI benefit people's lives?



How could AI negatively affect people's lives?



Hacia la inteligencia artificial diagnóstica conversacional

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

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

Lo que nos hace Humanos

¿Qué nos hace humanos? Las secuencias de ADN de chimpancé, orangutanes y otros animales ayudarán a los científicos a determinar qué distingue a los humanos de otros simios. Tras más de dos décadas de trabajo, los investigadores han logrado un hito genético: han secuenciado con éxito los genomas completos de seis especies de simios, una hazaña que parecía imposible hace tan solo unos años.

Se espera que los resultados, publicados en *Nature* por un equipo de 123 investigadores de varios países, contribuyan a los esfuerzos de conservación de los simios y promuevan la comprensión científica sobre cómo los humanos se diferencian de otros simios.

"Nunca pensé que esto se lograría en mi vida", afirma Kateryna Makova, genetista evolutiva de la Universidad Estatal de Pensilvania en *University Park* y coautora del estudio, quien lleva casi 25 años trabajando para ensamblar secuencias completas de genomas de simios.

Un genoma es el conjunto completo de instrucciones de ADN que se encuentran en una célula, y secuenciarlo significa determinar la identidad y el orden de los componentes básicos de cada molécula de ADN. Tras secuenciar con éxito el genoma humano en 2001, los científicos comenzaron rápidamente a trabajar en los genomas de otros simios, los parientes genéticos más cercanos a los humanos.

Comprender los genomas de los simios no humanos es crucial, ya que proporciona a los genetistas información sobre la evolución humana y los factores genéticos que nos diferencian de otros simios. En medicina, por ejemplo, los científicos estudian con frecuencia las variaciones en el ADN de los simios que los hacen resistentes a ciertas enfermedades, como el SIDA.

Anteriormente, los científicos habían descifrado segmentos de genomas de simios no humanos, pero nunca habían logrado ensamblar una secuencia completa para ninguna especie. Sin embargo, en el estudio actual, Makova y sus colaboradores utilizaron técnicas y algoritmos de secuenciación avanzados que les permitieron leer largos segmentos de ADN y ensamblarlos en una secuencia que se extendía de un extremo a otro de cada cromosoma, sin espacios vacíos. Utilizando estas técnicas, los autores decodificaron los genomas de seis especies de simios: chimpancé, bonobo, gorila, orangután de Borneo, orangután de Sumatra y gibón siamang. Los científicos descubrieron entre 770 y 1482 posibles genes nuevos para cada especie. También encontraron estructuras de ADN inusuales ocultas en regiones previamente inaccesibles del genoma.

“Este es un momento muy importante”, afirma la bióloga evolutiva Liliana Cortés Ortiz, de la Universidad de Michigan en Ann Arbor. Los genomas completos deberían permitir un estudio más detallado “que nos ayudará a comprender la evolución de diferentes linajes de primates”, explica Cortés Ortiz.

Los resultados serán especialmente importantes para analizar la diversidad genética de las poblaciones de simios en riesgo; las seis especies secuenciadas están clasificadas como en peligro de extinción o en peligro crítico de extinción. En el futuro, las secuencias podrían ayudar a los científicos a identificar poblaciones de simios con genes que deben preservarse para la supervivencia de la especie.

Los datos obtenidos por Makova y sus colegas están a disposición de científicos de todo el mundo. "Es un recurso maravilloso", afirma el biólogo molecular Henrik Kaessmann, de la Universidad de Heidelberg (Alemania). Los Científicos buscan continuamente genes exclusivos de los humanos o específicos de ciertos primates, así como genes compartidos entre especies pero con funciones diferentes. Para lograrlo, explica Kaessmann, los genetistas se basan en genomas de referencia de alta calidad sobre los que pueden mapear sus propios conjuntos de datos genómicos. Los hallazgos de Makova, señala, proporcionan "los mejores genomas disponibles para los simios".



Humberto Basilio. *Nature* 640, 582 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01079-y>
Yoo, D. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08816-3> (2025).

El enigma de las mitocondrias viajeras

Las células están intercambiando sus mitocondrias. ¿Qué significa esto para nuestra salud?

Los investigadores están estudiando por qué las fábricas de energía se desplazan entre las células y si este proceso puede aprovecharse para tratar el cáncer y otras enfermedades.

Hay un movimiento inesperado en el mundo de la biología celular, específicamente en las fábricas de energía conocidas como mitocondrias. Desde su descubrimiento a mediados del siglo XIX, las mitocondrias se han conocido como orgánulos que residen dentro de las células. Pero esa imagen clásica ahora parece ser errónea. Un auge de investigaciones está cuestionando la imagen tradicional de las mitocondrias como orgánulos exclusivamente celulares. "Podrían ser un orgánulo multicelular", afirma Jonathan Brestoff, inmunólogo que estudia el metabolismo en la Universidad de Washington en San Luis, Misuri. En otras palabras, las fábricas de energía, supuestamente estáticas, ahora parecen ser expertas viajeras, saltando de una célula a otra según las necesidades. Esta "transferencia mitocondrial" se ha observado en una amplia variedad de células y en organismos tan diversos como levaduras, moluscos y roedores. "Es realmente emocionante observarlo", afirma Jeffrey Spees, biólogo de células madre de la Universidad de Vermont en Burlington.

Aún no está claro por qué las mitocondrias son tan móviles. Algunos estudios han sugerido que las células donan sus mitocondrias a sus vecinas en momentos de necesidad. En emergencias celulares, las mitocondrias recién llegadas podrían impulsar la reparación tisular, activar el sistema inmunitario o rescatar de la muerte a células en peligro. Otras investigaciones sugieren que la transferencia mitocondrial puede ser un arma letal que las células cancerosas utilizan para obtener ventaja. Pero lo que esto significa para la salud humana sigue siendo un misterio. Los investigadores aún no han captado el proceso dentro del cuerpo humano y, por lo tanto, no saben con certeza si ocurre en personas, afirma Daniel Davis, inmunólogo del *Imperial College* de Londres. "Aún no disponemos de la tecnología para presenciar este proceso", añade. Este hecho no ha impedido que los investigadores exploren cómo aprovechar la transferencia mitocondrial para tratar diversas enfermedades, como el cáncer y los accidentes cerebrovasculares.

Durante las últimas tres décadas, la investigación ha revelado que las mitocondrias son mucho más que centrales eléctricas celulares que convierten los nutrientes de los alimentos en energía. Son actores clave en múltiples procesos del cuerpo: guían el funcionamiento celular y contribuyen a la respuesta inmunitaria contra invasores dañinos. Además, son sorprendentemente diversas. El año pasado, investigadores descubrieron que las mitocondrias se dividen en dos formas distintas para ayudar a las células a sobrevivir a la carencia de nutrientes. Otro estudio, publicado en marzo, modeló la densidad y el tipo de mitocondrias en todo el cerebro humano. Se cree que todas las mitocondrias, en cualquier organismo y en cualquier parte del cuerpo, provienen de la misma bacteria ancestral. Hace unos 1500 millones de años, esta bacteria errante fue absorbida por el microbio que finalmente dio origen a los eucariotas, el gran grupo de organismos, incluyéndonos a nosotros, cuyas células tienen un núcleo cerrado. Tras varios altibajos evolutivos, esta bacteria prestada se convirtió en el orgánulo que impulsa el metabolismo. El origen microbiano de las mitocondrias probablemente explica por qué son más dinámicas de lo que parecen a primera vista, afirma Kazuhide Hayakawa, neurocientífico del Hospital General de Massachusetts en Boston, quien estudia cómo la transferencia mitocondrial podría ayudar en el tratamiento del ictus. "Es posible que las mitocondrias conserven la antigua capacidad de propagarse de una célula a otra, como las bacterias", afirma.

En 2006, Spees y sus colegas captaron por primera vez el paso de las mitocondrias de una célula a otra. El equipo había estado intentando comprender el desconcertante comportamiento de las células madre en placas de laboratorio. Estas células parecían compartir información física que les indicaba cómo diferenciarse, y se creía que las mitocondrias estaban implicadas. Para investigar la función de las mitocondrias, los investigadores cultivaron células de cáncer de pulmón humano, que carecían de orgánulos, con células madre procedentes de la médula ósea. Con las mitocondrias de las células madre marcadas con proteínas fluorescentes, el equipo grabó un video time-lapse de lo que sucedió a continuación. La filmación granulada en blanco y negro mostró cómo las células madre expulsaban

sus mitocondrias, que luego fueron absorbidas por las células pulmonares defectuosas. Tras la donación, las células pulmonares recuperaron rápidamente su capacidad de dividirse y transformar la glucosa en energía. "Observarlo fue como un milagro", afirma Spees. Desde entonces, los investigadores han observado el desplazamiento rápido de las mitocondrias entre varios tipos de células: pulmón, corazón, cerebro, grasa, hueso y más. En ocasiones, las mitocondrias viajan por vías efímeras conocidas como nanotubos tunelizadores que se forman entre las células y transportan otra carga celular. En otros casos, las mitocondrias realizan su viaje en vesículas con forma de burbuja o flotan libremente en la sangre. La forma en que se desplazan las mitocondrias está en gran medida aclarada, pero lo que no está tan claro es por qué. Los investigadores están descubriendo que este proceso suele ser una forma de control del daño celular, afirma Clair Crewe, bióloga celular de la Universidad de Washington.

Algunos estudios sugieren, por ejemplo, que la transferencia mitocondrial podría ayudar a las células a superar las dificultades neurológicas. En 2016, Hayakawa y sus colegas descubrieron que, en ratones que habían sufrido un ictus, las células de apoyo llamadas astrocitos transportaban sus mitocondrias a las neuronas con problemas. Con este impulso mitocondrial, las neuronas se ramificaban y reiniciaban sus procesos metabólicos, lo que mejoraba sus posibilidades de supervivencia. Cuando los investigadores inhibieron la transferencia mitocondrial, sobrevivieron menos neuronas, lo que sugiere que los orgánulos donados fueron clave para la recuperación de las células. Sin embargo, se desconoce qué parte de la estructura o función de las mitocondrias protegía a las células, afirma Hayakawa.

Las células pulmonares también podrían beneficiarse de un refuerzo mitocondrial durante una crisis, afirma Jahar Bhattacharya, de la Universidad de Columbia en la ciudad de Nueva York, especializado en una enfermedad inflamatoria grave conocida como lesión pulmonar aguda. Él y sus colegas han descubierto que, en ratones con esta inflamación, las células del estroma (que componen los tejidos conectivos que dan soporte a los órganos) transfieren sus mitocondrias a las células pulmonares. Las células con orgánulos prestados presentaron mayores concentraciones de ATP, el combustible celular que finalmente se distribuyó a las células cercanas que no recibieron nuevas mitocondrias. Estos pulmones enfermos mostraron más signos de recuperación que aquellos que no recibieron mitocondrias externas. Bhattacharya se sorprendió al presenciar con su equipo la transferencia mitocondrial en acción.

Otras investigaciones sugieren que la transferencia de mitocondrias podría acelerar la cicatrización de heridas. En 2021, Anne-Marie Rodriguez, bióloga celular de la Universidad de la Sorbona en París, y sus colegas descubrieron que las plaquetas aisladas de sangre humana transportaban sus mitocondrias a células madre cuando los investigadores colocaban ambos tipos de células juntas en una placa de cultivo. Tras absorber las mitocondrias, las células madre liberaban moléculas que participan en la formación de nuevos vasos sanguíneos. Cuando las células se colocaron sobre heridas cutáneas en ratones, estas cicatrizaron más rápido que las de roedores que habían recibido solo células madre o plaquetas.

Los investigadores sospechan que las células con mitocondrias disfuncionales podrían incluso tener formas de solicitar mitocondrias sanas a sus vecinas, aunque los mecanismos exactos que subyacen a este proceso siguen siendo inciertos. "Apenas estamos empezando a comprender la señalización implicada", afirma Crewe.

Más allá de su papel en la recuperación, los investigadores quieren saber si la transferencia mitocondrial es una parte esencial de la biología cotidiana. La evidencia inicial sugiere que podría ayudar a mantener los tejidos sanos. El año pasado, Minghao Zheng, biólogo regenerativo de la Universidad de Australia Occidental en Perth, y sus colegas descubrieron que algunos tipos de astrocitos donan sus mitocondrias a las células que recubren los vasos sanguíneos del cerebro de ratones. Cuando los investigadores interrumpieron este proceso, la barrera hematoencefálica se volvió permeable, lo que sugiere que la transferencia mitocondrial ayuda a mantener esta membrana protectora. Zheng y su equipo ya habían informado que la transferencia mitocondrial en los huesos de ratones puede acelerar la formación de nuevos vasos sanguíneos.

En ratones sanos, Brestoff y sus colegas informaron que los glóbulos blancos transfieren sus mitocondrias a los macrófagos (glóbulos blancos que absorben los restos celulares). El número de orgánulos transportados se redujo en los ratones obesos. Los ratones obesos también quemaron menos energía que sus contrapartes sanas. Estos orgánulos podrían ayudar a los macrófagos a funcionar cuando su metabolismo se ve alterado, afirma Brestoff.

En el complejo mundo del sistema inmunitario, las mitocondrias donadas podrían tener un efecto antiinflamatorio, especialmente cuando son absorbidas por los linfocitos T (glóbulos blancos que previenen infecciones y enfermedades). En estudios con cultivos celulares, Patricia Alejandra Luz-Crawford, inmunóloga de la Universidad de los Andes en Santiago de Chile, y sus colegas descubrieron que algunos tipos de linfocitos T que reciben mitocondrias de células madre producen menos moléculas inflamatorias. Las células madre cultivadas de personas con artritis reumatoide transfieren menos mitocondrias a los linfocitos T que las células madre de individuos sanos, lo que, según Luz-Crawford, podría contribuir a la inflamación crónica asociada con la enfermedad. Sin embargo, existen muchas preguntas sin respuesta sobre la transferencia mitocondrial, incluyendo qué podrían estar haciendo los orgánulos después de entrar en las células y cuánto duran, afirma Luz-Crawford. «Aún hay mucho misterio».

La falta de detalles sobre por qué las células transfieren sus mitocondrias dificulta saber qué papel específico podrían tener estos intercambios celulares en afecciones como las enfermedades cardiovasculares y la obesidad, afirma Rodríguez. Estudios *in vivo* han rastreado las mitocondrias solo en unos pocos tipos de tejidos, lo que dificulta obtener una visión más amplia de los impactos más amplios que estas transferencias tienen en la salud.

La mayoría de los estudios existentes se centran en las correlaciones: documentan cómo las células se diferencian de otras tras recibir los orgánulos donados. Sin embargo, no llegan a demostrar que las mitocondrias transferidas sean la causa de los cambios celulares, afirma José Antonio Enríquez Domínguez, biólogo molecular del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares de España en Madrid.

Y los investigadores tienen otras preguntas sobre las transferencias. Aunque pueda parecer un acto de caridad, los estudios sugieren que algunas células desechan las mitocondrias como desecho. En otros casos, las células podrían absorber mitocondrias externas para obtener una ventaja. Aún se desconoce qué impulsa exactamente a las células a expulsar sus mitocondrias y qué permite que otras las absorban, añade Enríquez Domínguez. También se necesita más investigación para analizar los posibles efectos nocivos, afirma. Varios estudios han sugerido que las células cancerosas pueden robar mitocondrias de otras células del cuerpo. En esta interpretación más perversa, la transferencia mitocondrial parece ayudar a las células cancerosas a evadir el sistema inmunitario y volverse más invasivas y resistentes a los tratamientos. Estudios también han sugerido que las células cancerosas proliferan más rápidamente tras absorber mitocondrias de otras células.

Aunque aún no se ha confirmado fuera de cultivos celulares, existen indicios de que la transferencia mitocondrial podría estar ocurriendo en humanos. Hace una década, investigadores detectaron mitocondrias flotando libremente en la sangre humana. Y en enero, un estudio que tomó muestras de mitocondrias de un pequeño grupo de personas con cáncer reveló que, en algunos participantes, las células inmunitarias que atacaban tumores contenían mitocondrias genéticamente mutadas provenientes de células cancerosas, lo que parecía dificultar su capacidad para combatir la enfermedad.

Los obstáculos para detectar y comprender la transferencia mitocondrial se deben, al menos en parte, a limitaciones tecnológicas. Las etiquetas de proteínas fluorescentes, que pueden resaltar las mitocondrias, se consideran el método de referencia, pero dado que pueden alterar la función mitocondrial, su uso en humanos es demasiado arriesgado, afirma Brestoff. El análisis de secuencias de ADN mitocondrial (ADNmt) de células donantes y receptoras es el único método viable para inferir la transferencia mitocondrial dentro del cuerpo humano. Sin embargo, el movimiento del material genético no significa que todo el orgánulo haya viajado, añade Brestoff.

A pesar de las incógnitas, muchos investigadores que estudian la transferencia mitocondrial confían en que ocurre, al menos en ocasiones, en humanos. Su investigación sobre la biología básica del proceso está motivada en gran medida por el deseo de aprovecharlo para mejorar la salud humana. Si la transferencia mitocondrial resulta ser un factor biológico clave en el organismo, podría abrir varias vías de tratamiento potenciales, afirma Jeremy Baldwin, inmunólogo oncológico del Instituto Leibniz de Inmunoterapia en Ratisbona, Alemania. "Las posibilidades son ilimitadas".

Durante años, los investigadores han estado probando la idea de trasplantar mitocondrias sanas directamente a las células para tratar afecciones relacionadas con la disfunción mitocondrial. Estas incluyen enfermedades genéticas raras como el síndrome de Leigh, en el que la muerte de las células nerviosas causa convulsiones y retrasos en el desarrollo, pero también enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares. Otros investigadores han estado probando un enfoque llamado aumento mitocondrial, que consiste en introducir mitocondrias sanas en las células madre enfermas de una persona en placas de laboratorio antes de reinyectarlas.

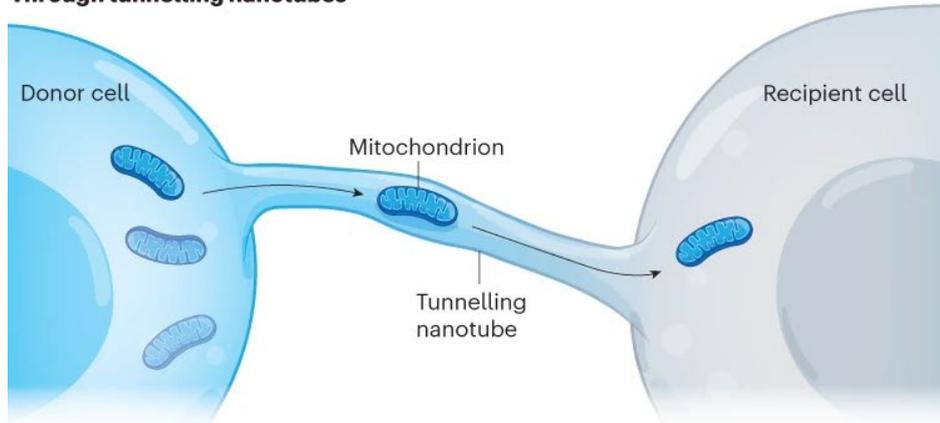
Un grupo de investigadores ha comenzado a desarrollar tratamientos que aprovecharían la capacidad del propio organismo para transferir mitocondrias. El proceso, por ejemplo, podría aprovecharse algún día para mejorar las terapias actuales con linfocitos T, que utilizan las propias células inmunitarias de una persona para combatir el cáncer. El año pasado, Baldwin y sus colegas cultivaron células estromales con linfocitos T en una placa de cultivo. Las células estromales transportaron sus mitocondrias a los linfocitos T a través de nanotubos, lo que mejoró su capacidad metabólica. Estos linfocitos T, potenciados, se descompusieron en tumores en ratones con mayor eficiencia que en aquellos que no recibieron una donación de mitocondrias y mostraron menos signos de agotamiento.

Otros investigadores buscan persuadir a las células para que donen sus mitocondrias. El año pasado, Brestoff y sus colegas trasplantaron médula ósea de ratones sanos a ratones con síndrome de Leigh. El trasplante provocó que las células madre sanguíneas liberaran sus mitocondrias, las cuales, tras salir de la médula ósea, ingresaron a células de varios órganos. La transferencia mitocondrial se asoció con una mejor función neurológica y mayores tasas de supervivencia en los ratones. No está claro cómo se logró esto, pero los hallazgos sugieren que podría ser un tratamiento viable, afirma Brestoff. Sin embargo, antes de que estos tratamientos puedan llegar a la práctica clínica, los investigadores necesitarán comprender mejor la transferencia mitocondrial, añade. Tendrán que identificar los mecanismos específicos involucrados. Y necesitarán desarrollar métodos para rastrear las mitocondrias terapéuticas a medida que viajan de una célula a otra, y quizás a otros órganos y tejidos. "Probablemente se necesiten décadas de trabajo para desentrañar toda esa biología", afirma Brestoff.

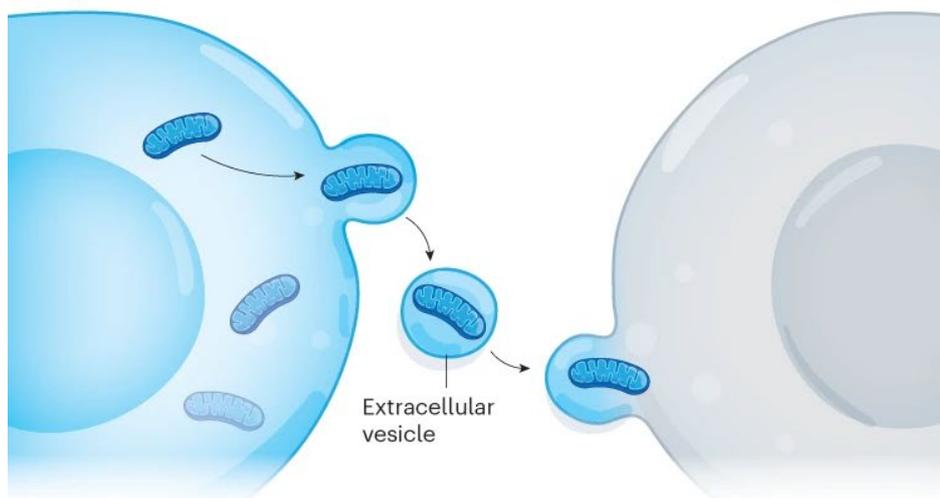
THREE WAYS TO GO

Studies have identified three routes by which mitochondria are moving between cells.

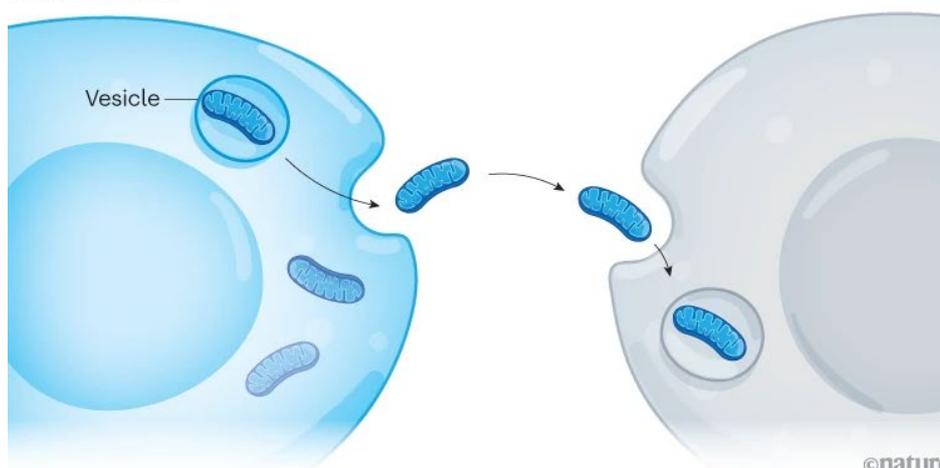
Through tunnelling nanotubes



Through extracellular vesicles



Freely floating



©nature

Gemma Conroy. *Nature* 640, 302-304 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01064-5>

Ryu, K. W. et al. *Nature* 635, 746-754 (2024).

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

25 millones de muertos si Estados Unidos se vuelve tacaño

Estados Unidos gastó aproximadamente 12 000 millones de dólares en salud mundial en 2024. Sin ese gasto anual, aproximadamente 25 millones de personas podrían morir en los próximos 15 años, según modelos que han estimado el impacto de dichos recortes en los programas de tuberculosis, VIH, planificación familiar y salud materno-infantil.

Estados Unidos ha sido durante mucho tiempo el mayor donante para iniciativas de salud en países pobres, representando casi una cuarta parte de toda la asistencia sanitaria mundial de los donantes. Estas inversiones han contribuido a avances constantes en salud pública durante más de una década. Las muertes por VIH, por ejemplo, se redujeron un 51% a nivel mundial entre 2010 y 2023, y las muertes por tuberculosis un 23% entre 2015 y 2023. Sin embargo, la administración del presidente estadounidense Donald Trump ha recortado miles de millones de dólares del gasto en salud global, incluyendo el desmantelamiento de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) y la congelación de las contribuciones a la ayuda exterior, algunas de las cuales se han restablecido temporalmente.

Los investigadores han estado estudiando el posible impacto de los recortes de financiación. **John Stover**, modelador de enfermedades infecciosas en *Avenir Health*, una organización de salud global en Glastonbury, Connecticut, y **sus colegas** utilizaron modelos matemáticos para estimar los resultados en salud en caso de que se recortara toda la financiación

estadounidense para la salud global y no se reemplazara, en comparación con los resultados si la financiación proporcionada en 2024 se mantuviera hasta 2040. Los resultados se publicaron en el servidor de preimpresión SSRN a principios de este mes. Los investigadores “utilizan una combinación de modelos matemáticos robustos, bien establecidos y probados, y enfoques analíticos para estimar el impacto”, afirma Andrew Vallely, epidemiólogo clínico del Instituto Kirby de la Universidad de Nueva Gales del Sur en Sídney, Australia. “Sus hallazgos son devastadores” y “una llamada de atención para todos los que trabajamos en salud global”.

James Trauer, modelador de enfermedades infecciosas de la Universidad de Monash en Melbourne, Australia, añade: “Estos modelos son probablemente los mejores que tenemos disponibles actualmente para predecir los efectos directos de los recortes de financiación en estos diversos programas”.

El 28 de marzo, Marco Rubio, secretario de Estado de EE. UU., declaró que el gobierno estaba reorientando sus programas de asistencia exterior para alinearlos con las prioridades del país. “Continuamos con programas esenciales para salvar vidas y realizamos inversiones estratégicas que fortalecen a nuestros socios y a nuestro propio país”. Los investigadores modelaron el impacto de recortar el Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos para el Alivio del SIDA (PEPFAR) en los 55 países que apoya, incluyendo la interrupción de la administración de tratamientos, pruebas e intervenciones que previenen la transmisión. El programa se ha visto afectado por congelaciones de fondos. Sin PEPFAR, habría 15 millones más de muertes por SIDA para 2040 que si el programa continuara. Más del 60% de esas muertes se producirían en seis países africanos, entre ellos Mozambique, Nigeria y Uganda. Aproximadamente 14 millones de niños adicionales quedarían huérfanos como resultado de esas muertes por SIDA, una tendencia que se esperaba que disminuyera en los próximos 15 años. Y 26 millones más de personas podrían infectarse con el VIH sin PEPFAR.

El impacto varía considerablemente según la dependencia de un país del apoyo del gobierno estadounidense, afirma Stover. En Uganda, por ejemplo, el 65% de la financiación para la investigación del VIH proviene de Estados Unidos. Algunos modelos estimaron los efectos de un escenario de financiación parcial; en este caso, la financiación continuada para el tratamiento por sí sola podría evitar el 97% de las muertes adicionales y el 90% de las nuevas infecciones por VIH.

También se prevé que el número global de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* (la bacteria que causa la enfermedad infecciosa más mortal del mundo) aumente sin la ayuda estadounidense. Los investigadores analizaron el impacto de los recortes en las contribuciones de USAID y Estados Unidos al Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria en 79 países de ingresos bajos y medios, aunque aún no está claro en qué medida se reducirán las contribuciones estadounidenses al fondo en los próximos años. Esto contribuiría a 69 millones más de infecciones por *M. tuberculosis* y 2 millones más de muertes para 2040. Estas estimaciones coinciden en gran medida con otros esfuerzos para evaluar el impacto, afirma Trauer. "Se han logrado enormes avances en la salud mundial en las últimas dos décadas y corremos el riesgo de perder mucho de eso", afirma Katherine Horton, epidemióloga de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, quien contribuyó al modelo sobre la tuberculosis.

Estados Unidos gasta unos 600 millones de dólares al año en servicios de planificación familiar, y los recortes a estos programas, tan solo en 2025, podrían resultar en 17 millones de embarazos no deseados, 5 millones de abortos inseguros y 34 000 muertes maternas. La interrupción de las compras de anticonceptivos por parte de USAID durante los próximos 5 años podría provocar hasta 55 millones de embarazos no deseados.

Los recortes en los servicios para embarazadas y niños en 25 países, incluyendo el apoyo a la atención neonatal, el diagnóstico de enfermedades infantiles, la asistencia al parto y la atención obstétrica de emergencia, podrían provocar 8 millones de muertes infantiles adicionales para 2040, cifras comparables a las de 2010. Al menos medio millón de embarazadas podrían morir por falta de acceso a servicios de salud, y dos millones de bebés podrían nacer muertos.

El estudio destaca el papel desproporcionado de Estados Unidos en la salud mundial y la necesidad de diversificar las fuentes, afirma Horton. "Muestra el peligro de que nos hayamos vuelto demasiado dependientes de un solo donante". Otros países donantes importantes, como Suiza y el Reino Unido, también han anunciado recortes en sus gastos de ayuda exterior. Algunos financiadores privados y gobiernos han aumentado sus contribuciones, pero en cantidades menores.

Smriti Mallapaty. Nature 641, 17-18 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01191-z>

Stover, J. et al. Preimpresión publicada en SSRN <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.5199076> (2025).

Hígados de Cerdo para Humanos

Cuatro personas con insuficiencia hepática serán conectadas a un órgano externo de cerdos modificados genéticamente. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha aprobado el primer ensayo para evaluar si los hígados de cerdo modificados genéticamente pueden usarse de forma segura para tratar a personas con insuficiencia orgánica. Como parte del ensayo, las personas con insuficiencia hepática grave que no son elegibles para recibir un órgano humano serán conectadas temporalmente a un hígado de cerdo externo que filtrará su sangre.

El ensayo representa un gran avance para el campo de los xenotrasplantes (el uso de órganos animales en personas) y para las personas con una forma grave de insuficiencia hepática con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 50%, afirma Wayne Hawthorne, cirujano de trasplantes de la Universidad de Sídney (Australia). Esto demuestra que décadas de investigación han valido la pena. Un hombre clínicamente fallecido en Estados Unidos fue la primera persona en ser conectada a un hígado de cerdo fuera de su cuerpo a finales de 2023. Aproximadamente media docena de personas en Estados Unidos y China han recibido otros órganos de cerdos modificados genéticamente. Estas cirugías fueron aprobadas para personas con enfermedades terminales por razones humanitarias, y la mayoría no sobrevivió más allá de unos pocos meses.

Cuatro personas participarán en la fase inicial del ensayo con hígado de cerdo, que comenzará a finales de este año, según las empresas que lo llevan a cabo: eGenesis, una empresa de bioingeniería con sede en Cambridge, Massachusetts, y OrganOx, una empresa de biotecnología con sede en Oxford, Reino Unido. Tanto eGenesis como OrganOx también participaron en la cirugía de 2023. El

ensayo incluirá a personas de entre 18 y 70 años con insuficiencia hepática crónica aguda, un empeoramiento repentino de la enfermedad hepática crónica y encefalopatía hepática, un trastorno cerebral causado por el deterioro de la función hepática. Durante un período de dos semanas, los participantes estarán conectados al hígado de cerdo durante 72 horas. Su sangre se enviará a través del órgano para eliminar los desechos dañinos que se acumulan durante la insuficiencia hepática. Los participantes serán monitoreados durante un año para evaluar su seguridad y detectar cambios en la función hepática. Los órganos han sido modificados genéticamente para hacerlos más compatibles con los humanos.

Hawthorne, expresidente de la Asociación Internacional de Xenotrasplantes, afirma que el hígado de cerdo actuará como un injerto puente para mantener con vida a las personas con insuficiencia hepática grave y, con suerte, dar tiempo a sus hígados para que recuperen parte de su función.

eGenesis afirma que un comité de monitoreo revisará los datos de seguridad de los dos primeros participantes, antes de que los dos siguientes reciban el tratamiento. Posteriormente, otra revisión de seguridad decidirá si el ensayo debe ampliarse a un máximo de 20 personas. Hawthorne afirma que el tratamiento podría eventualmente administrarse a personas que están muriendo de insuficiencia hepática, mientras esperan un trasplante convencional o se recuperan lo suficiente como para recibirlo.

Otra compañía, United Therapeutics en Silver Spring, Maryland, recibió la aprobación de la FDA a principios de este año para un ensayo que evalúa la seguridad del trasplante de riñones de cerdo a personas con enfermedad renal terminal. Ese ensayo también comenzará a finales de este año, con una cohorte inicial de seis participantes.

Sin embargo, es probable que los equipos de investigación se enfrenten a desafíos al evaluar la viabilidad a largo plazo de estos tratamientos, incluyendo el posible rechazo de órganos y el riesgo de infecciones.



Rachel Fieldhouse. *Nature* 640, 870 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01209-6>

El misterioso fósil humano hallado en Taiwán pertenecía a un denisovano

Una mandíbula fosilizada, hallada frente a las costas de Taiwán hace más de 20 años, pertenecía a un grupo de humanos antiguos, los denisovanos, identificados por primera vez en una cueva siberiana. El hallazgo, publicado en *Science*, es el resultado de un minucioso trabajo para extraer proteínas antiguas del fósil. Además, amplía el rango geográfico conocido del grupo, desde regiones más frías y de gran altitud hasta climas más cálidos.

La mandíbula inferior, con cuatro dientes intactos, se llama Penghu 1 y fue extraída por equipos de pesca del canal de Penghu, a 25 kilómetros de la costa oeste de Taiwán. Penghu 1 fue donado al Museo Nacional de Ciencias Naturales de Taiwán en Taichung después de que los investigadores reconocieran su importancia al provenir de un antiguo pariente humano. Sin embargo, la identidad de ese pariente desconocido seguía siendo un misterio hasta ahora.

Los investigadores dedicaron más de dos años a perfeccionar cuidadosamente las técnicas para extraer proteínas antiguas de huesos de animales extraídos del canal. Posteriormente, utilizaron ácido para aislar fragmentos de proteína de la superficie de un molar de Penghu 1 y enzimas para extraerlos de la mandíbula.

El equipo identificó varios fragmentos degradados, dos de los cuales presentaban variaciones específicas en la secuencia de aminoácidos que coincidían con las observadas en las secuencias genéticas de un hueso de dedo de un denisovano hallado en la cueva de Denisova, en el sur de Siberia, en 2008. Los investigadores también pudieron determinar que la mandíbula provenía de un denisovano macho.

Este es el segundo lugar donde la evidencia molecular de proteínas antiguas ha vinculado definitivamente los restos fósiles con los denisovanos. El primero se encontró en una cueva en Xiahe, Tíbet, donde se determinó que las proteínas de una mandíbula y posteriormente de una costilla pertenecían a denisovanos.

Determinar la edad exacta del fósil de Penghu es un desafío, ya que los científicos no disponen de muestras del sedimento donde fue enterrado. "Solo se puede decir que tiene más de 50 000 años", afirma Rainer Grün, geocronólogo de la Universidad Nacional Australiana en Canberra, quien dató el fósil en 2015 y posteriormente volvió a analizar los datos.

La mandíbula de Xiahe tiene al menos 160 000 años, y el material de la cueva de Denisova indica que los denisovanos vivieron en Siberia hace entre 200 000 y 50 000 años. En aquella época, el nivel del mar era más bajo y China continental estaba conectada con Taiwán.

Enrico Cappellini, biólogo molecular de la Universidad de Copenhague, afirma que el descubrimiento de restos denisovanos más al este que el Tíbet no es sorprendente. Las poblaciones humanas modernas del Pacífico albergan secuencias genéticas denisovanas procedentes del mestizaje entre denisovanos y *Homo sapiens*. De hecho, una de las variantes de secuencia que marcó a Penghu 1 como denisovano está presente en más del 20% de la población actual de Filipinas. Kelso afirma que los rastros de ADN denisovano encontrados en poblaciones humanas modernas sugieren la existencia de múltiples poblaciones del antiguo homínido. Los datos más recientes también muestran ligeras diferencias en las secuencias de proteínas entre los fósiles denisovanos taiwaneses, tibetanos y siberianos.

Futuros descubrimientos podrían ampliar aún más el área de distribución geográfica conocida de los denisovanos. Se desconoce si los denisovanos se aventuraron alguna vez más al oeste que las montañas de Altái en Siberia, o al sur, hacia el subcontinente indio. Más huesos también aclararían el aspecto de los denisovanos. Existen varios candidatos para este tipo de huesos. Entre ellos se incluyen un diente del norte de Laos y un gran cráneo, conocido como el Hombre Dragón, hallado en Harbin, en el norte de China.

Dyani Lewis. Nature, 10 April 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01090-3>

Tsutaya, T. et al. Ciencia 388, 176–180 (2025).

La Genómica da la razón a los Indígenas del Pueblo Picuris

El ADN de miembros antiguos y actuales del Pueblo Picuris confirma las historias orales que vinculan a la tribu con el famoso centro del Cañón del Chaco. Los miembros del Pueblo Picuris, una tribu indígena americana asentada cerca de Taos, Nuevo México, sabían que estaban conectados con antiguos asentamientos en el Cañón del Chaco, 275 kilómetros al oeste. Las historias orales y los artefactos de los Picuris muestran un vínculo con el sitio arqueológico, un centro antaño próspero, famoso por sus "grandes casas", que fue misteriosamente abandonado hace unos 900 años. Ahora, una colaboración sin precedentes entre miembros del Pueblo Picuris y uno de los laboratorios de genómica antigua más importantes del mundo ha descubierto evidencias genéticas que vinculan al pueblo Picuris con los antiguos habitantes del Cañón del Chaco. El estudio, publicado el 30 de abril en *Nature*, ofrece un modelo para la colaboración equitativa entre comunidades indígenas y científicos. El proyecto fue iniciado por los líderes del Pueblo Picuris, quienes determinaron cómo se llevó a cabo y presentó la investigación. Los investigadores que deseen utilizar los datos generados en el estudio deben obtener la autorización de la tribu.

"Creo que es un gran paso en la dirección correcta", afirma Katrina Claw, genetista del Campus Médico Anschutz de la Universidad de Colorado en Aurora, de origen diné o navajo. Craig Quanchello, vicegobernador del Pueblo Picuris y uno de los autores principales del artículo, espera que las conclusiones del estudio convenzan a la población, incluido el gobierno estadounidense, de que su tribu merece tener voz y voto en el futuro del Cañón del Chaco. "Siempre hemos dicho que tenemos una profunda conexión con el Cañón del Chaco", declaró en una rueda de prensa.

Una restricción del gobierno estadounidense para 2023 a nuevas perforaciones de petróleo y gas en los alrededores del Cañón del Chaco se enfrenta a una impugnación legal por parte de la Nación Navajo. Una revisión del gobierno estadounidense del presidente Donald Trump también amenaza con derogar la restricción. Este mes, un juez federal autorizó a otras dos tribus de Nuevo México a oponerse a la demanda de los navajos. "Nosotros dirigimos el barco", declaró Quanchello en la sesión informativa, con la esperanza de que, al "utilizar la tecnología al estilo occidental, ahora nos escucharán". Añadió: "Hemos estado contando nuestras historias desde tiempos inmemoriales, pero esto es algo en sus propios términos, algo que pueden entender".

La tribu Picuris, compuesta por unas 300 personas, ha estado trabajando con arqueólogos profesionales desde la década de 1960. La investigación se centra en la ocupación humana de la región cercana a Taos desde aproximadamente el año 900 d. C. Los restos humanos descubiertos durante las excavaciones fueron devueltos a la tribu en la década de 1990, tras la aprobación de una ley de repatriación estadounidense.

En 2018, arqueólogos de la Universidad Metodista del Sur en Dallas, Texas —que tiene un campus en Taos— identificaron un conjunto de restos de Picuris que se habían omitido de los esfuerzos de repatriación e informaron a la tribu. Con la esperanza de utilizar los restos como evidencia de la conexión entre Picuris y el Cañón del Chaco, los líderes de la tribu buscaron colaborar con Eske Willerslev, paleogenómico de la Universidad de Copenhague. Su equipo había trabajado previamente con grupos nativos americanos para estudiar restos humanos antiguos, pero esta era la primera vez que una tribu solicitaba su ayuda. "No fue una decisión fácil", declaró el gobernador de Picuris, Wayne Yazza, en la rueda de prensa. Establecer una conexión genética con el Cañón del Chaco "era algo que pensábamos que beneficiaría a nuestra comunidad". Tras negociar un acuerdo que otorgaba a los Picuris una participación considerable en el estudio y control sobre los datos resultantes, Willerslev y sus colegas secuenciaron los genomas de los restos de 16 antiguos habitantes del pueblo Picuris, que datan de entre 500 y 700 años atrás, así como los genomas de 13 miembros modernos de la tribu. Las comparaciones mostraron una clara conexión genética entre los antiguos y modernos pueblos Picuris, así como con los antiguos habitantes del Cañón del Chaco, cuyos restos se secuenciaron para un controvertido estudio de 2017. Los restos se conservaron en un museo de la ciudad de Nueva York y se clasificaron como no afiliados a ninguna tribu. Ni el museo ni el equipo de investigación responsable

del estudio de 2017 consultaron significativamente con grupos nativos americanos antes de su publicación, lo que molestó a muchas tribus que afirman tener vínculos con el Cañón del Chaco.

Deborah Bolnick, antropóloga biológica de la Universidad de Connecticut en Storrs, afirma que el estudio y la colaboración "representan avances importantes en la historia de la investigación genómica con comunidades indígenas". Elogia el artículo resultante por su tono respetuoso con el conocimiento del pueblo Picuris. Otro aspecto positivo del estudio y la colaboración es la forma en que se consideraron los datos generados, afirma Ripan Singh Malhi, antropólogo genómico de la Universidad de Illinois en Urbana-Champaign. Los Picuris decidieron que los datos genómicos se conservarían en un repositorio restringido llamado Archivo Europeo de Genomas y Fenomas. Los investigadores interesados en reutilizar los datos, incluidos Willerslev y su equipo, deben obtener la autorización del pueblo Picuris. El uso comercial está prohibido.

Yazza y Quanchello manifestaron en la sesión informativa su interés por ver que su pueblo se beneficiaría de futuras investigaciones sobre sus datos genómicos; por ejemplo, trabajos para abordar problemas de salud que afectan a los Picuris, como la diabetes y el cáncer.

Ewen Callaway. Nature, 30 April 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01362-y>

Pinotti, T. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08791-9> (2025).

ADN antiguo del Sahara Verde revela linaje ancestral norteafricano

Aunque es una de las regiones más áridas de la actualidad, el desierto del Sahara fue una sabana verde durante el Período Húmedo Africano (PAH), 14 500 y 5000 años antes del presente, con masas de agua que promovieron la ocupación humana y la expansión del pastoralismo en el Holoceno medio. El ADN rara vez se conserva bien en esta región, lo que limita el conocimiento de la historia genética y el pasado demográfico del Sahara. **Nada Salem, Marieke S. van de Loosdrecht, Arev Pelin Sümer, Stefania Vai, Alexander Hübner, Benjamin Peter, Raffaella A. Bianco, Martina Lari, Alessandra Modi, Mohamed Faraj y colegas** muestran datos genómicos antiguos del Sahara Central, obtenidos de dos individuos femeninos del Neolítico Pastoral de aproximadamente 7000 años de antigüedad enterradas en el abrigo rocoso de Takarkori en el suroeste de Libia. La mayoría de la ascendencia de los individuos de Takarkori proviene de un linaje genético norteafricano previamente desconocido que divergió de los linajes del África subsahariana aproximadamente al mismo tiempo que los humanos actuales fuera de África y permaneció aislado durante la mayor parte de su existencia. Ambos individuos de Takarkori están estrechamente relacionados con la ascendencia documentada por primera vez en recolectores de 15 000 años de antigüedad de la cueva de Taforalt, Marruecos, asociados con la industria lítica Iberomaurusiana y anteriores al PAH. Los individuos de Takarkori y los asociados a Iberomaurusianos presentan un parentesco igualmente distante con linajes subsaharianos, lo que sugiere un flujo genético limitado desde África subsahariana hacia el norte durante el PAH. A diferencia de los individuos de Taforalt, quienes presentan la mitad de la mezcla neandertal de los no africanos, Takarkori muestra diez veces menos ascendencia neandertal que los agricultores levantinos, pero significativamente mayor que los genomas subsaharianos contemporáneos. Estos hallazgos sugieren que el pastoreo se extendió por difusión cultural hacia un linaje norteafricano profundamente divergente y aislado que probablemente se había extendido por el norte de África durante el Pleistoceno tardío.

Salem, N., van de Loosdrecht, M.S., Sümer, A.P. et al. Ancient DNA from the Green Sahara reveals ancestral North African lineage. Nature 641, 144–150 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08793-7>

Los pueblos púnicos eran genéticamente diversos y prácticamente carecían de ancestros levantinos

La civilización fenicia marítima del Levante transformó todo el Mediterráneo durante el primer milenio a. C. Sin embargo, el alcance del movimiento humano entre la patria fenicia levantina y los asentamientos fenicio-púnicos en el Mediterráneo central y occidental no ha sido claro debido a la ausencia de estudios exhaustivos de ADN antiguo. **Harald Ringbauer, Ayelet Salman-Minkov, Dalit Regev, Iñigo Olalde, Tomer Peled, Luca Sineo, Gioacchino Falsone, Peter van Dommelen, Alissa Mittnik, Iosif Lazaridis, Davide Pettener y colegas** generaron datos genómicos de 210 individuos, incluyendo 196 de 14 yacimientos tradicionalmente identificados como fenicios y púnicos en el Levante, el norte de África, Iberia, Sicilia, Cerdeña e Ibiza, y un individuo de la Edad de Hierro temprana de Argelia. Los fenicios levantinos hicieron poca contribución genética a los asentamientos púnicos en el Mediterráneo central y occidental entre los siglos VI y II a. C., a pesar de la abundante evidencia arqueológica de vínculos culturales, históricos, lingüísticos y religiosos. En cambio, estos herederos de la cultura fenicia levantina derivaron la mayor parte de su ascendencia de un perfil genético similar al de Sicilia y el Egeo. Gran parte de la ascendencia restante se originó en el norte de África, lo que refleja la creciente influencia de Cartago. Sin embargo, este fue un contribuyente minoritario a la ascendencia en todos los yacimientos muestreados, incluida la propia Cartago. Distintos yacimientos púnicos del Mediterráneo central y occidental muestran patrones similares de alta diversidad genética. Existen relaciones genéticas en todo el Mediterráneo, lo que refleja procesos demográficos compartidos que moldearon el mundo púnico.

Ringbauer, H., Salman-Minkov, A., Regev, D. et al. Punic people were genetically diverse with almost no Levantine ancestors. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08913-3>

Los Chimpancés salvajes comparten frutas fermentadas

El consumo de alimentos y bebidas fermentados por parte de los humanos está tan extendido que es considerado ubicuo, con su uso en gran medida vinculado a beneficios dietéticos y vínculos sociales. El descubrimiento de una adaptación molecular en una enzima alcohol deshidrogenasa que aumentó en gran medida el metabolismo del etanol en el ancestro común de los simios africanos sugiere que la incorporación de fruta fermentada en la dieta humana tiene orígenes antiguos. Sin embargo, se sabe poco sobre la inclusión de alimentos etanólicos en la dieta de los grandes simios no humanos. **Anna C. Bowland, Elena Bersacola 1, Marina Ramon, Matthew A. Carrigan, Xavier A. Harrison, Kimberley J. Hockings y colegas** documentaron por primera vez la ingestión repetida y el intercambio de fruta del pan africana fermentada naturalmente (*Treculia africana*) con etanol (alcohol) confirmado, por chimpancés salvajes (*Pan troglodytes verus*) en el Parque Nacional Cantanhez, Guinea-Bissau. El intercambio generalizado de alimentos vegetales en grandes simios y la reciente confirmación de la presencia de etanol en diversas especies de frutas sugieren que el intercambio y la incorporación dietética de alimentos que contienen etanol es extenso y puede haber jugado un papel de larga data en las sociedades de homínidos.

Anna C. Bowland et al. Current Biology, 35, Issue 8, R279-R280. April 21, 2025

Genómica del alotetraploide *Nicotiana tabacum*

Nicotiana tabacum es un híbrido alotetraploide de *Nicotiana sylvestris* y *Nicotiana tomentosiformis* y un organismo modelo en genética. Sin embargo, las características de la evolución del subgenoma, la coordinación de la expresión, la diversidad genética y la regulación de rasgos complejos de *N. tabacum* permanecen sin resolver. **Yanjun Zan, Shuai Chen, Min Ren, Guoxiang Liu, Yutong Liu, Yu Han, Yang Dong, Yao Zhang, Huan Si, Zhengwen Liu, Dan Liu, Xingwei Zhang, Ying Tong, Yuan Li, Caihong Jiang, Liuying Wen y colegas** presentan ensamblajes a escala cromosómica para las tres especies, y datos genotípicos y fenotípicos para 5196 germoplasmas de *N. tabacum*. Los reordenamientos cromosómicos y las modificaciones epigenéticas están asociadas con la evolución del genoma y la coordinación de la expresión después de la poliploidización. Dos subgenomas y genes sesgados hacia un subgenoma contribuyeron desigualmente a la variación de rasgos complejos.

Usando 178 asociaciones marcador-rasgo, un mapa de referencia genotipo-fenotipo fue construido para 39 rasgos morfológicos, de desarrollo y de resistencia a enfermedades, y un nuevo gen que regula el ancho de la hoja fue validado. Se detectaron firmas de selección positiva y poligénica durante el proceso de mejoramiento selectivo. Este estudio proporciona información sobre la evolución del genoma, la regulación de rasgos complejos en *N. tabacum* alotetraploide y el uso de recursos a escala de GeneBank para avanzar en la investigación genética y genómica.

Zan, Y., Chen, S., Ren, M. et al. *The genome and GeneBank genomics of allotetraploid Nicotiana tabacum provide insights into genome evolution and complex trait regulation. Nat Genet 57, 986–996 (2025).* <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02126-0>

El análisis genómico de 1325 muestras de camelia arroja luz sobre los rasgos agronómicos y metabólicos para la mejora de las plantas de té

La planta del té es un cultivo de bebidas no alcohólicas apreciado a nivel mundial, pero los fundamentos genéticos de importantes rasgos agronómicos y metabólicos siguen en gran medida inexplorados. **Weilong Kong, Xiangrui Kong, Zhongqiang Xia, Xiaofeng Li, Fang Wang, Ruiyang Shan, Zhihui Chen, Xiaomei You, Yuanyan Zhao, Yanping Hu, Shiqin Zheng, Sitong Zhong, Shengcheng Zhang y colegas** resecuenciaron *de novo* en profundidad 802 plantas de té y sus accesiones relativas a nivel mundial. Mediante la integración de accesiones públicas de *Camellia*, construyeron un mapa completo de variación genética de todo el genoma y anotaron mutaciones deletéreas para 1325 accesiones. Los análisis genéticos de poblaciones proporcionaron información sobre la divergencia genética de sus parientes, diferentes cuellos de botella evolutivos, introgresión interespecífica y conservación de parientes silvestres. Estos hallazgos sugieren el papel fundamental del suroeste de China como el origen de las plantas de té, revelando la diversidad genética y el estado de domesticación de las antiguas plantas de té. Los estudios de asociación de todo el genoma identificaron miles de asociaciones sustanciales con la forma de la hoja y los rasgos de metabolitos, señalando genes candidatos para rasgos agronómicos y de sabor cruciales. Este estudio ilumina la evolución de la planta de té y proporciona referencias para el mejoramiento del diseño de plantas de té.

Kong, W., Kong, X., Xia, Z. et al. *Genomic analysis of 1,325 Camellia accessions sheds light on agronomic and metabolic traits for tea plant improvement. Nat Genet 57, 997–1007 (2025).* <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02135-z>

Evolución del trigo panificable hexaploide

El ensamblaje completo de genomas vegetales extensos y complejos, como el del trigo panificable hexaploide, sigue siendo un desafío. **Shoucheng Liu, Kui Li, Xiuru Dai, Guochen Qin, Dongdong Lu, Zhaoxu Gao, Xiaopeng Li, Bolong Song, Jianxin Bian, Da Ren, Yongqi Liu, Xiaofeng Chen, Yunbi Xu, Weimin Liu, Chen Yang y colegas** presentan CS-IAAS, un genoma completo de *Triticum aestivum* L. sin gaps de telómero a telómero (T2T), que abarca 14.51 mil millones de pares de bases y presenta los 21 centrómeros y 42 telómeros. La anotación reveló 90.8 Mb adicionales de arreglos satélite centroméricos y 5611 unidades de ADNr. Los reordenamientos de todo el genoma, los elementos centroméricos, la expansión de elementos transponibles y las duplicaciones segmentarias se descifraron durante la tetraploidización y la hexaploidización, lo que proporcionó una comprensión integral de la evolución del subgenoma del trigo. Entre ellos, las inserciones de elementos transponibles durante la hexaploidización influyeron en gran medida en los equilibrios de la expresión génica, aumentando así la plasticidad genómica de los niveles transcripcionales. Además, generaron 163 329 secuencias de ADNc de longitud completa y datos proteómicos que ayudaron a anotar 141 035 genes codificantes de proteínas de alta confianza. El genoma de referencia T2T completo (CS-IAAS), junto con su transcriptoma y proteoma, representa un paso significativo en nuestra comprensión de la complejidad del genoma del trigo y proporciona información para futuras investigaciones y mejoramiento del trigo.

Liu, S., Li, K., Dai, X. et al. *A telomere-to-telomere genome assembly coupled with multi-omic data provides insights into the evolution of hexaploid bread wheat. Nat Genet 57, 1008–1020 (2025).* <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02137-x>

Los aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* pueden codificar enzimas que degradan plásticos

Se han aislado del medio ambiente múltiples bacterias que codifican enzimas que degradan plásticos. Dado el uso generalizado del plástico en la atención médica, **Sophie A. Howard, Rubén de Dios, Evgenia Maslova, Antonis Myridakis, Thomas H. Miller y Ronan R. McCarthy** plantearon la hipótesis de que los aislados clínicos bacterianos también podrían degradar el plástico. Esto podría hacer que los dispositivos médicos que contienen plástico sean susceptibles a la degradación y al fallo, y potencialmente ofrecer a estos patógenos un sustrato que sustente su crecimiento, permitiéndoles persistir en el entorno hospitalario. Los autores analizaron los genomas de patógenos prevalentes e identificaron varias especies que codifican enzimas homólogas a enzimas degradantes de plásticos conocidas. Identificaron un aislado clínico de *Pseudomonas aeruginosa* que codifica una enzima que le permite degradar un plástico de importancia médica, la policaprolactona (PCL), en un 78% en 7 días. Además, esta degradación permite a la bacteria utilizar PCL como única fuente de carbono. También demostraron que la codificación de enzimas que degradan plásticos puede mejorar la formación de biopelículas y su patogenicidad. Dado el papel fundamental del plástico en la atención médica, la evaluación de la capacidad de degradación de plásticos en bacterias nosocomiales debería ser una consideración importante en el futuro.

Howard et al., 2025, *Cell Reports*, 115650, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115650>

Biorremediación de contaminantes orgánicos complejos mediante la ingeniería de *Vibrio natriegens*

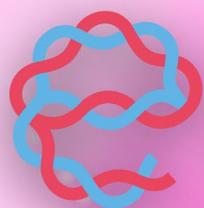
Las aguas residuales industriales, la contaminación por petróleo y la contaminación por plásticos representan amenazas significativas para la bioseguridad marina global debido a su naturaleza tóxica, mutagénica y persistente. El uso de microorganismos en la biorremediación se ha visto limitado por la complejidad de los contaminantes orgánicos y su limitada tolerancia al estrés salino. **Cong Su, Haotian Cui, Weiwei Wang, Yong Liu, Zhenyu Cheng, Chen Wang, Mengqiao Yang y colegas** utilizaron biología sintética para diseñar una cepa de *Vibrio natriegens* capaz de biorremediar contaminantes orgánicos complejos en aguas residuales salinas y suelos. El gen regulador maestro de competencia, *tfoX*, se insertó en el cromosoma 1 de la cepa Vmax de *V. natriegens* y se sobreexpresó para mejorar la captación e integración del ADN. Los grupos de genes de degradación se sintetizaron químicamente y ensamblaron en levadura. Desarrollaron un método de ingeniería genómica (transformación natural iterativa basada en Vmax con efecto amplificado de *tfoX*) para transferir cinco grupos de genes (43 kb en total) a Vmax. La cepa modificada tiene la capacidad de biorremediar cinco contaminantes orgánicos (bifenilo, fenol, naftaleno, dibenzofurano y tolueno), que abarcan una amplia gama de sustratos, desde compuestos monocíclicos hasta multicíclicos, en muestras de aguas residuales industriales de una planta cloroalcalina y una refinería de petróleo.

Los contaminantes orgánicos complejos (como el petróleo y las aguas residuales de refinerías de petróleo) abarcan hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) e hidrocarburos monoaromáticos. Estos hidrocarburos aromáticos se encuentran a menudo como una mezcla de varios componentes que ingresan a los océanos a través de la deposición atmosférica o el vertido de petróleo crudo, lo que representa una grave amenaza para la salud humana y los delicados ecosistemas. Estos compuestos pueden ser biorremediados por bacterias. Si bien estas bacterias no suelen poder tratar contaminantes orgánicos complejos debido a que generan enzimas catabólicas específicas para un solo componente o para unos pocos componentes con estructuras químicas similares, el uso de consorcios microbianos ha demostrado ser eficaz en la biorremediación de agua de mar o agua salina contaminada por mezclas complejas de contaminantes orgánicos. La tasa de crecimiento y la tolerancia a fases líquidas o sólidas agresivas, como un pH alto o bajo y una alta salinidad, también son factores que influyen en los microorganismos que participan en la remediación de aguas residuales industriales, suelos salinos, agua marina y otros sitios. El creciente campo de la biología sintética ha dado lugar a enfoques innovadores para el desarrollo de cepas degradantes para la biorremediación de sitios contaminados.

Vibrio natriegens es una especie de chasis prometedora que se ha utilizado en biología sintética. Es la especie bacteriana documentada de más rápido crecimiento, con una tolerancia adecuada a niveles elevados de sal y la capacidad de convertir eficientemente diversas fuentes de carbono en bioproductos valiosos. Se han desarrollado diversas herramientas de ingeniería genómica para *V. natriegens*, como SWAPnDROP13, NT-CRISPR14 y la edición genómica multiplex por transformación natural. Este microorganismo se ha caracterizado fenotípica y genómicamente como un agente biológico generalmente seguro, apto para su uso en biotecnología.

El objetivo del estudio fue establecer una cepa de *V. natriegens* capaz de remediar una gama de contaminantes (desde benceno monocíclico hasta compuestos bicíclicos y multicíclicos), mediante la integración de varios grupos de genes de degradación. Para mejorar la eficiencia de transformación de *V. natriegens* Vmax, los autores construyeron una cepa que alberga un gen *tfoX* foráneo en el cromosoma 1. Posteriormente, se sintetizaron nueve grupos de genes de degradación *in vitro*, se ensamblaron en levadura y se integraron en el genoma de Vmax para generar cepas candidatas capaces de remediar los contaminantes objetivo. Se seleccionaron cinco grupos de genes de un grupo de cepas candidatas según su rendimiento de remediación. Desarrollaron el método de transformación natural iterativa basado en Vmax con efecto *tfoX* amplificado (INTIMATE) e integraron los cinco grupos de genes de degradación en una cepa chasis final. Luego evaluaron la cepa resultante para la remediación simultánea de cinco contaminantes orgánicos en agua de mar, aguas residuales industriales y suelo salino.

Su, C., Cui, H., Wang, W. et al. *Bioremediation of complex organic pollutants by engineered Vibrio natriegens*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08947-7>



euroespes
health



Cerebro

EuroEspes desarrolla un bioderivado del Cacao con potente actividad anti-inflamatoria cerebral

La inflamación crónica aberrante es un paso crucial en la mediación de patologías cerebrovasculares y neurodegenerativas, incluyendo las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Debido a sus excepcionales propiedades antioxidantes y su capacidad para alterar el metabolismo desequilibrado y la respuesta inflamatoria reactiva, los flavonoles derivados del cacao se están investigando como posibles sustancias bioactivas para modular y revertir estos trastornos asociados a la inflamación. **Iván Carrera, Lola Corzo, Olaia Martínez-Iglesias, Vinogran Naidoo y Ramón Cacabelos** crearon un nuevo producto derivado del Cacao y estudiaron los posibles efectos beneficiosos de este bioderivado, enriquecido con otros fitoquímicos bioactivos como la espirulina y la piña, sobre biomarcadores seleccionados de los procesos inflamatorios, metabólicos y neurodegenerativos. En un modelo murino de inflamación se obtuvieron datos biomoleculares mediante análisis inmunohistoquímicos y bioquímicos. Los resultados muestran que el extracto derivado del cacao mitiga los procesos neuroinflamatorios y previene la escalada de patologías neurodegenerativas que siguen a las reacciones neuroinflamatorias del cerebro. Los resultados basados en hipovitaminosis, neuroinflamación y análisis inmunorreactivo sugieren que el extracto derivado del cacao es un poderoso bioproducto para mejorar los procesos neuroinflamatorios que median enfermedades metabólicas y cerebrovasculares.

La Organización Mundial de la Salud reconoce que la nutrición es uno de los pilares de la salud y el desarrollo. Para personas de todas las edades, una mejor nutrición les permite fortalecer el sistema inmunitario, contraer menos enfermedades y disfrutar de una salud más robusta. Este es un concepto clásico que relaciona una dieta adecuada con un estado nutricional correcto, un buen funcionamiento del individuo y una mejor recuperación de las enfermedades. Está bien establecido que una mala alimentación desempeña un papel activo en la exacerbación de muchas enfermedades inflamatorias crónicas. Nuestra comprensión de cómo el sistema inmunitario impulsa la inflamación crónica y la patogénesis de las enfermedades ha evolucionado en los últimos años. La inflamación crónica es un proceso central involucrado en un gran número de trastornos metabólicos (p. ej., obesidad, síndrome metabólico, diabetes, dislipidemia, etc.), incluyendo enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer), enfermedades malignas y enfermedades autoinmunes. En la mayoría de las enfermedades inflamatorias crónicas, si no en todas, se observa una resolución deficiente de la inflamación con una alta afluencia de leucocitos. Estos, en su esfuerzo por resolver la inflamación, estimulan la síntesis de moléculas proinflamatorias y establecen un microambiente altamente inflamatorio, lo que provoca fibrosis extensa y daño tisular.

Es bien sabido que el cacao, al igual que el té, el café, las verduras y las frutas, es rico en polifenoles. Este complejo grupo de compuestos ha recibido gran atención debido a sus propiedades antioxidantes, lo que promueve posibles efectos beneficiosos para la salud humana. Por ello, el contenido de flavonoides de bajo peso molecular, como la epicatequina, se considera de especial importancia. *Theobromacacao L.*, un árbol de cacao perenne, es reconocido por sus granos sin tostar (cacao). Sus efectos sobre la modulación del comportamiento, que afectan principalmente al estado de ánimo, el hambre y la relajación, son particularmente conocidos. Sin embargo, un gran número de estudios muestran los beneficios mostrados por los extractos de cacao y sus componentes en los procesos de inflamación o las funciones inmunes deterioradas, el envejecimiento, la regulación de la presión arterial, la aterosclerosis o el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Se ha demostrado que los compuestos del cacao influyen en la activación plaquetaria, las actividades dependientes del óxido nítrico (NO), la presión arterial y la resistencia a la insulina, así como en la producción de citocinas. Existe alguna evidencia sobre cómo el consumo de alimentos ricos en cacao puede reducir la inflamación, principalmente al disminuir la activación de monocitos y neutrófilos, aunque su eficacia depende de la magnitud de la carga inflamatoria basal. Por lo tanto, el trasfondo inflamatorio en el desarrollo de la enfermedad, como el punto de partida de la liberación de citocinas proinflamatorias y la producción de metabolitos, es un objetivo central para las acciones preventivas. Entre los efectos más discutidos de la absorción del cacao se encuentran las interferencias con la función vascular, la reactividad plaquetaria y los procesos inflamatorios, lo que sugiere propiedades vasculares protectoras de algunos de sus

componentes. La inflamación crónica se produce por la acumulación de lípidos en la pared arterial, lo que induce su engrosamiento y endurecimiento, reduciendo su flexibilidad y afectando el flujo sanguíneo. Al reducir los procesos de oxidación o interferir con las vías de señalización celular, una ingesta dietética alta en sustancias antioxidantes puede reducir el riesgo de aterosclerosis.

Investigaciones recientes han demostrado que una gama de fitoquímicos presentes en frutas, verduras, hierbas, especias y algas inducen efectos antiinflamatorios y antioxidantes sinérgicos, lo que podría explicar las ventajas para la salud de las dietas basadas en plantas. En particular, se ha demostrado que los fitocomponentes presentes en la espirulina (*Arthrospira maxima*) y la piña (*Ananas comosus*) poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias beneficiosas, comprobadas tanto en modelos animales *in vitro* como *in vivo*, así como en pacientes clínicos. Además de ser ricos en macro y micronutrientes, son una fuente importante de compuestos fenólicos, como flavonoides y fenólicos no flavonoides, carotenoides, esteroides y estanoles, así como fibra dietética. Las diversas acciones biológicas de estos compuestos bioactivos (antioxidantes, inmunomoduladores, antiinflamatorios y antihipertensivos) son las que han despertado interés por ellos. Los flavonoides previenen la neuroinflamación y los parámetros de deterioro cognitivo. El compuesto bioderivado del cacao, enriquecido con espirulina y piña, reduce la neuroinflamación y mejora las condiciones metabólicas del cerebro. Estudio financiado por CDTI.

Carrera I, Corzo L, Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos R. Preventive Role of Cocoa-Enriched Extract Against Neuroinflammation in Mice. *Neurology International*. 2025; 17(4):47. <https://doi.org/10.3390/neurolint17040047>

El mapa cerebral más grande jamás creado

Se ha creado el diagrama de cableado cerebral más grande y detallado hasta la fecha de un mamífero, al mapear células en un milímetro cúbico de tejido cerebral de ratón. En un logro histórico, el diagrama también detalla la actividad de neuronas individuales a gran escala, una primicia en neurociencia.

El mapa 3D de alta resolución contiene más de 200 000 células, de las cuales alrededor de 82 000 son neuronas. También incluye más de 500 millones de puntos de conexión neuronal llamados sinapsis y más de 4 kilómetros de cableado neuronal, todos ellos ubicados en un pequeño bloque de tejido en una región cerebral relacionada con la visión. El único mapa cerebral de escala comparable es el de un milímetro cúbico de cerebro humano, que incluía 16 000 neuronas y 150 millones de sinapsis. El nuevo mapa también capturó la actividad de decenas de miles de neuronas que emiten señales e interactúan entre sí para procesar información visual.

Este mapa de actividad cerebral, combinado con el diagrama de cableado, marca un hito en la conectómica, un campo que busca mostrar cómo el cerebro procesa y organiza la información. Detrás de este enorme esfuerzo se encuentran más de 150 investigadores del proyecto Inteligencia Artificial a partir de Redes Corticales (MICrONS), quienes describieron su trabajo en ocho artículos publicados en *Nature* y *Nature Methods*. El proyecto MICrONS ha puesto sus recursos a disposición de la comunidad neurocientífica en línea, y otros equipos ya los están explorando en diferentes estudios.

"Lograron algo que no hemos hecho como comunidad neurocientífica en prácticamente toda nuestra historia: mapear la actividad de las neuronas en el cableado de una población neuronal muy grande", afirma Mariela Petkova, neurocientífica de la Universidad de Harvard en Cambridge, Massachusetts. "Nunca lo habíamos visto a esta escala".

Los datos son "realmente impresionantes", afirma Forrest Collman, neurocientífico del Instituto Allen de Ciencias del Cerebro en Seattle, Washington, coautor de los estudios. "Observarlos realmente te maravilla ante la complejidad del cerebro, algo muy similar a observar las estrellas en la noche".

Para crear este mapa innovador, los investigadores primero registraron la activación de casi 76 000 neuronas en la corteza visual de un ratón mientras este veía varios vídeos, incluyendo fragmentos de la película *Matrix*, durante dos horas. Después, dividieron un milímetro cúbico del cerebro del ratón en miles de cortes de tejido, cada uno de aproximadamente unas cuatrocientas partes del grosor de un cabello humano.

Los científicos crearon imágenes de cada corte y ensamblaron las imágenes en un mapa 3D. Finalmente, utilizaron inteligencia artificial y algoritmos de aprendizaje automático para anotar las neuronas, sus proyecciones de ramificación y sus sinapsis. El equipo también comparó las neuronas del mapa con sus grabaciones de células cerebrales en acción. Moritz Helmstaedter, neurocientífico del Instituto Max Planck para la Investigación del Cerebro en Fráncfort, Alemania, afirma que «la combinación de función y estructura a esa escala» no tiene precedentes. Es «un esfuerzo y un éxito impresionantes».

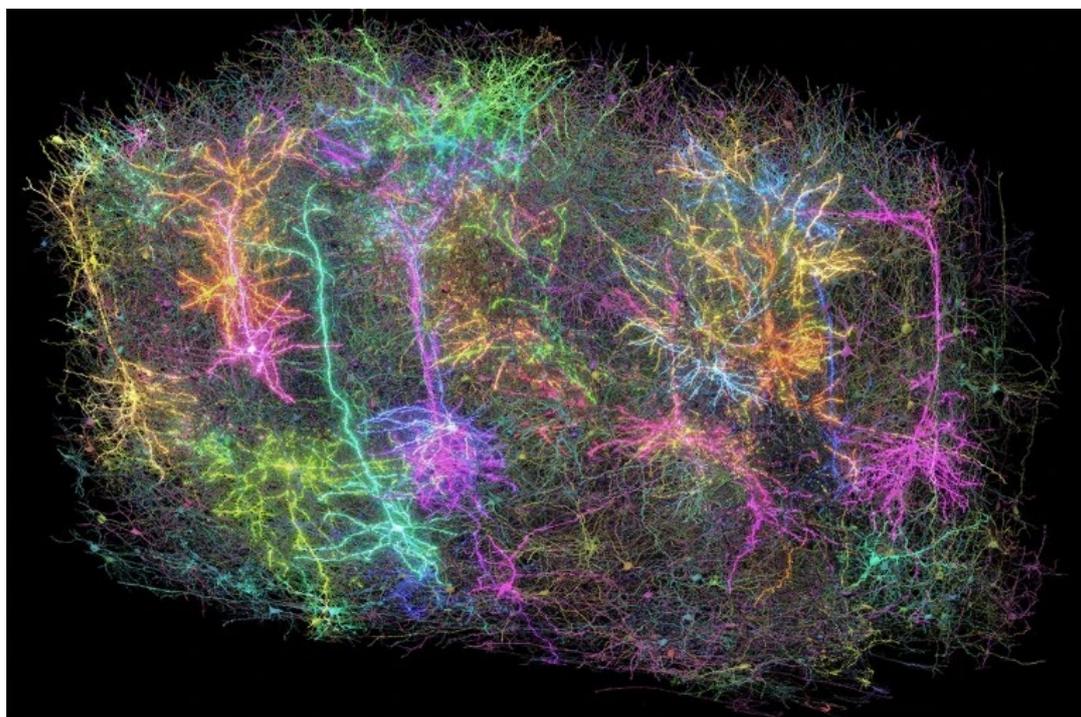
El trabajo arrojó información sobre las reglas básicas que configuran los circuitos neuronales en el cerebro del ratón. Por ejemplo, los autores descubrieron que las neuronas de la corteza que responden a características visuales similares, como ciertas formas o direcciones de movimiento, suelen formar más conexiones entre sí, independientemente de la distancia entre ellas, que con neuronas especializadas en características diferentes.

Los resultados aportan un nuevo giro a una teoría largamente arraigada en neurociencia, afirma Collman: que "las neuronas que se activan juntas se conectan entre sí". Estudios previos han probado esta teoría solo en un número limitado de neuronas y sinapsis. El estudio actual muestra que "existe una diversidad en la aplicación de esta regla en todos los diferentes componentes de la corteza", añade.

Los investigadores de MICrONS esperan que su conjunto de datos pueda ayudar a revelar diversas características y procesos en el cerebro. "Existen todo tipo de áreas corticales que comprendemos con diferentes niveles de detalle y de diferentes maneras. Y creo que esto es solo el comienzo de la relación entre estructura y función", afirma Clay Reid, neurobiólogo del Instituto Allen y coautor de los artículos de MICrONS.

Helmstaedter afirma que los investigadores pueden utilizar los mapas de cableado para estudiar cómo el cerebro almacena y evoca recuerdos visuales, como "nuestro recuerdo de la última fiesta de cumpleaños o de nuestros abuelos". Estas son "las grandes preguntas abiertas sobre la corteza cerebral de los mamíferos que aún son fundamentales", añade.

El mapa recién publicado abarca alrededor del 0.2% del cerebro del ratón, pero el equipo de MICrONS probará las tecnologías para mapear todo el cerebro del animal, afirma Nuno Maçarico da Costa, neuroanatomista del Instituto Allen y otro coautor de los artículos de MICrONS.



Miryam Naddaf. *Nature*, 9 April 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01088-x>
MICrONS. *Nature*: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08790-w> (2025).

Reconstrucción conectómica de tejido cerebral de mamíferos mediante microscopía óptica

La capacidad de procesamiento de información de la red celular cerebral depende del patrón de cableado físico entre neuronas y de sus características moleculares y funcionales. El mapeo de neuronas y la resolución de sus conexiones sinápticas individuales se pueden lograr mediante imágenes volumétricas a nanoescala con marcado celular denso. La microscopía óptica ocupa una posición privilegiada para visualizar moléculas específicas, pero la reconstrucción de circuitos densos a nivel de sinapsis mediante microscopía óptica ha estado fuera del alcance debido a limitaciones de resolución, contraste y capacidad de obtención de imágenes volumétricas. **Mojtaba R. Tavakoli, Julia Lyudchik, Michał Januszewski, Vitali Vistunou, Nathalie Agudelo Dueñas, Jakob Vorlauffer, Christoph Sommer y colegas** describen la conectómica basada en microscopía óptica (LICONN). Integraron la incrustación y expansión de hidrogeles, específicamente diseñados, con una segmentación y análisis de conectividad exhaustivos basados en aprendizaje profundo, incorporando así directamente información molecular en las reconstrucciones a nivel de sinapsis del tejido cerebral. LICONN permitirá la fenotipificación a nivel de sinapsis del tejido cerebral en experimentos biológicos de una manera fácilmente adoptable.

El cerebro está compuesto por una disposición increíblemente densa, compleja y de grano fino de neuronas con células de soporte, que juntas constituyen una red funcional que permite la función cerebral. Los métodos de imagen ocupan una posición privilegiada para decodificar la organización espacial del cerebro. Determinar cómo se conectan las neuronas y reconstruir los circuitos que subyacen al procesamiento de la información —es decir, determinar los conectomas— exige un rastreo preciso de los componentes del circuito celular, incluyendo axones y espinas dendríticas, la resolución de las conexiones sinápticas y su asignación a neuronas específicas.

La microscopía óptica posee un potencial considerable para unificar la reconstrucción de circuitos a nivel de sinapsis con una caracterización molecular exhaustiva. Sin embargo, su resolución se limita convencionalmente a varios cientos de nanómetros (en el mejor de los casos, 200-300 nm lateralmente, y típicamente mucho peor (alrededor de 1000 nm) a lo largo del eje óptico (z)); demasiado burda para distinguir estructuras celulares densamente marcadas. La microscopía electrónica (ME), con su resolución nanométrica y su completo contraste estructural, es actualmente la única tecnología que permite el análisis conectómico denso (es decir, la reconstrucción completa de los componentes del circuito celular). Se han logrado enormes avances en su uso para mapear la conectividad en organismos tan diversos como gusanos, moscas, ratones y humanos. Estos avances se vieron facilitados por el progreso tecnológico en la recopilación automatizada de datos y el análisis de aprendizaje profundo, que ha simplificado el reto de anotar densamente todas las estructuras celulares. La preparación y la lectura de muestras de ME no son directamente compatibles con la visualización de moléculas específicas en la reconstrucción del circuito y requieren correlación con la microscopía óptica para obtener información molecular. Las reconstrucciones de ME permiten inferir la conectividad a través de sinapsis químicas a partir de características estructurales. Sin embargo, las sinapsis no pueden diferenciarse molecularmente, y sigue faltando información relacionada con la señalización intercelular, como la distribución de moléculas receptoras que desempeñan funciones clave más allá de la transmisión sináptica clásica.

Las imágenes ópticas de súper resolución ofrecen una resolución más allá del límite de difracción al aumentar la resolución del instrumento o al expandir las muestras para aumentar las distancias entre las características, pero se han limitado principalmente a subconjuntos dispersos de células o distribuciones de moléculas desprovistas de contexto celular. Por ejemplo, el etiquetado multicolor "Brainbow" con expansión y detección de marcadores sinápticos permitió inferir la conectividad de subconjuntos celulares. Para visualizar el tejido cerebral vivo de forma integral, se han aplicado fluoróforos extracelularmente, proyectando "sombras" celulares súper resueltas cuando se obtienen imágenes con microscopía de agotamiento de emisión estimulada (STED) en imágenes de sombras

de súper resolución (SUSHI). La combinación de esto con el aprendizaje automático de dos etapas permitió la reconstrucción a una resolución tridimensional (3D) a nanoescala con LIONESS (nanoscopia optimizada con información en vivo que permite la segmentación saturada). El marcaje extracelular compatible con la fijación con CATS (análisis exhaustivo de tejidos a través de escalas) visualizó la arquitectura tisular mediante STED o microscopía de expansión (ExM). Sin embargo, LIONESS y CATS no han proporcionado la trazabilidad ni la precisión necesarias para la reconstrucción de circuitos a nivel sináptico. ExM aumenta la resolución efectiva al incrustar el tejido en un hidrogel hinchable, lo que altera su cohesión mecánica y lo expande. El factor de expansión (exF) y la correspondiente mejora de la resolución se han incrementado de aproximadamente cuatro veces a aproximadamente ocho a diez veces en enfoques de un solo paso, y a aproximadamente 16 veces y más con la aplicación iterativa de dos hidrogeles hinchables. El marcaje indiscriminado («pan-») para la densidad proteica mediante derivados fluoróforos aminorreactivos, como los ésteres de N-hidroxisuccinimidilo (NHS), reveló la ultraestructura celular con expansión en un solo paso e iterativa, y visualizó la complejidad del tejido cerebral. Sin embargo, no ha sido posible obtener imágenes de microscopía óptica con la resolución y la relación señal-ruido necesarias para la reconstrucción conectómica densa.

Tavakoli, M.R., Lyudchik, J., Januszewski, M. et al. Light-microscopy-based connectomic reconstruction of mammalian brain tissue. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08985-1>

Modelo ensamblado humano de la vía neural sensorial ascendente

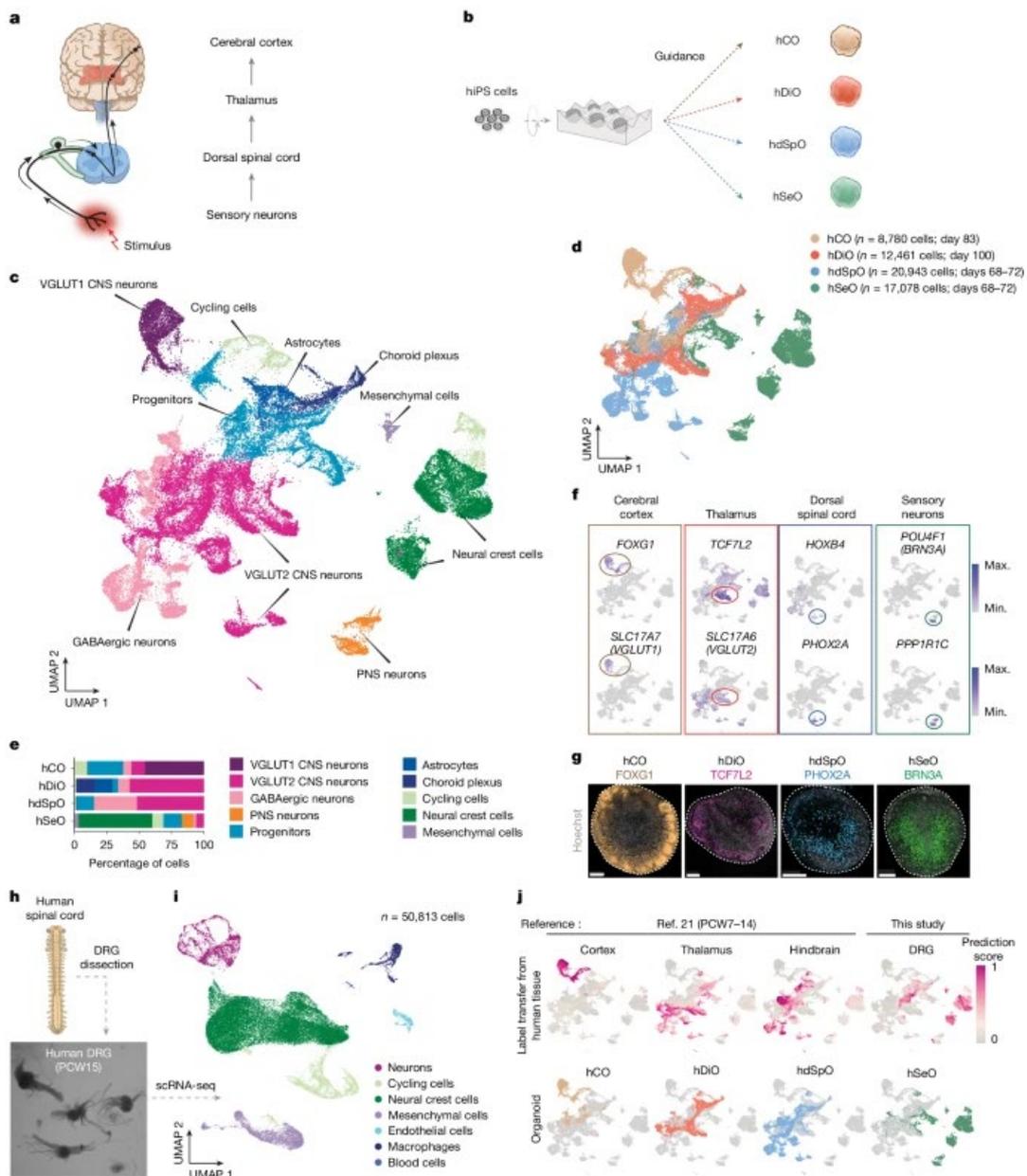
Las vías somatosensoriales transmiten información crucial sobre el dolor, el tacto, el prurito y el movimiento de las partes del cuerpo desde los órganos periféricos hasta el sistema nervioso central. A pesar de la gran necesidad de comprender cómo se ensamblan estas vías y de desarrollar terapias para el dolor, la traducción clínica sigue siendo un desafío. Esto probablemente se deba a las características específicas de cada especie y a la falta de modelos *in vitro* de la vía polisináptica. **Ji-il Kim, Kent Imaizumi, Ovidiu Jurjuț, Kevin W. Kelley, Dong Wang, Mayuri Vijay Thete, Zuzana Hudacova, Neal D. Amin, Rebecca J. Levy, Grégory Scherrer y Sergiu P. Pașca** establecieron un ensamblaje somatosensorial ascendente humano (hASA), un ensamblaje de cuatro partes generado a partir de células madre pluripotentes humanas que integra organoides somatosensoriales, espinales, talámicos y corticales para modelar la vía espinotalámica. El perfil transcriptómico confirmó la presencia de tipos celulares clave de este circuito. El rastreo de la rabia y las imágenes de calcio mostraron que las neuronas sensoriales se conectan con las neuronas de la médula espinal dorsal, que a su vez se conectan con las neuronas talámicas. Después de la estimulación química nociva, las imágenes de calcio de hASA demostraron una respuesta coordinada. Además, los registros e imágenes extracelulares revelaron actividad sincronizada a través del ensamblaje. Notablemente, la pérdida del canal de sodio NaV1.7, que causa insensibilidad al dolor, interrumpió la sincronía a través del hASA. Por el contrario, una variante de SCN9A con ganancia de función asociada con el trastorno de dolor extremo indujo hipersincronía. Estos experimentos demostraron la capacidad de ensamblar funcionalmente los componentes esenciales de la vía sensorial humana, lo que podría acelerar nuestra comprensión de los circuitos sensoriales y facilitar el desarrollo terapéutico.

Las vías somatosensoriales ascendentes son responsables de transmitir información sensorial ambiental y corporal desde los órganos periféricos hasta el sistema nervioso central. Las neuronas somatosensoriales, cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal (GRD) y los ganglios trigéminos (GT), son células pseudounipolares que inervan órganos periféricos, incluida la piel, para detectar señales somatosensoriales y transmitir las a la médula espinal y al rombencéfalo. Las neuronas de la médula espinal dorsal o del rombencéfalo transmiten esta información monosinápticamente a diversas estructuras cerebrales, incluido el tálamo, que a su vez retransmiten estas señales a la corteza cerebral. Las alteraciones genéticas o ambientales de estas vías pueden provocar o contribuir a diversos trastornos neurológicos, como el dolor crónico y el trastorno del

espectro autista, y causar tanto aumento como disminución de las funciones sensoriales. A pesar de su importancia clínica, aún se desconoce cómo se forman las vías sensoriales ascendentes durante el desarrollo humano y cómo surgen defectos funcionales en condiciones patológicas durante el desarrollo. Se cree que los desafíos en la traducción de la investigación del dolor y la sensibilidad desde el laboratorio hasta la práctica clínica se relacionan, al menos en parte, con las diferencias entre especies. Fundamentalmente, el descubrimiento de nuevos tratamientos y su traducción se ve obstaculizado por la falta de modelos experimentales humanos fiables que reconstituyan la vía sensorial ascendente. De hecho, aún no se ha logrado el sondeo concomitante de todos los componentes de estos circuitos mediante imágenes o grabaciones en modelos animales, lo que limita nuestra comprensión de las consecuencias de diversas manipulaciones sensoriales a nivel de circuito.

Los avances recientes en tecnologías organoides y ensamblados son prometedores para la generación de modelos autoorganizados basados en células madre para estudiar y manipular circuitos neuronales humanos *ex vivo* en el contexto del desarrollo y las enfermedades. Previamente, los autores desarrollaron ensamblados de tres partes para recapitular la vía descendente corticoespinomuscular que conecta las neuronas glutamatérgicas corticales de capa profunda con las neuronas motoras colinérgicas de la médula espinal y el músculo. Aún no se ha logrado la generación de circuitos funcionales en ensamblados con más de tres componentes, lo que permitiría el ensamblaje de la vía sensorial ascendente desde las neuronas sensoriales hasta la corteza cerebral.

En este estudio se centraron en las vías espinotalámica y trigéminotalámica, que son particularmente prominentes en humanos y cruciales para transmitir el dolor y otra información somatosensorial a través de la médula espinal y el tálamo. En este circuito, las neuronas sensoriales del DRG o TG se conectan con neuronas de la médula espinal dorsal o el rombencéfalo. Estas neuronas transmiten información al tálamo a través de conexiones monosinápticas y, posteriormente, a la corteza somatosensorial y otras áreas corticales. Para reconstruir estas vías a partir de sus componentes, generaron por separado organoides somatosensoriales, organoides de la médula espinal dorsal, organoides diencefálicos (talámicos) y organoides corticales cerebrales a partir de células madre pluripotentes y luego los ensamblaron funcionalmente para crear ensamblados somatosensoriales ascendentes humanos (hASA) de cuatro partes. Demostraron que la estimulación química o la liberación de glutamato de las neuronas sensoriales provocaron respuestas dentro de hASA. Las imágenes de calcio y los registros electrofisiológicos del ensamblado revelaron actividad sincronizada a lo largo de la vía ascendente. Finalmente, aplicaron esta plataforma para estudiar las consecuencias a nivel de circuito de las variantes patogénicas de pérdida y ganancia de función en el canal de sodio NaV1.7 codificado por el gen SCN9A, que se han asociado con la insensibilidad congénita al dolor y el trastorno de dolor extremo, respectivamente. Descubrieron que la pérdida de NaV1.7 interrumpió la actividad sincronizada en el hASA de cuatro partes, mientras que la mutación de ganancia de función resultó en hipersincronía en toda la vía sensorial en el hASA.



Kim, Ji., Imaizumi, K., Jurjuţ, O. et al. Human assembloid model of the ascending neural sensory pathway. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08808-3>

La inhibición hipocámpal específica de objetivos regula el aprendizaje

La navegación dirigida a objetivos en un nuevo entorno requiere la rápida identificación y explotación de ubicaciones importantes. La identificación de nuevas ubicaciones de objetivos depende de cálculos neuronales que representan rápidamente las ubicaciones y conectan la información de ubicación con resultados clave como la comida. Sin embargo, los mecanismos que desencadenan estos cálculos en ubicaciones relevantes para el comportamiento no se comprenden bien. **Nuri Jeong, Xiao Zheng, Abigail L. Paulson, Stephanie M. Prince, Victor P. Nguyen, Sherina R. Thomas, Caroline E. Gilpin, Matthew C. Goodson y Annabelle C. Singer** demostraron que las interneuronas positivas a la parvalbúmina (PV) en el CA3 del hipocampo de ratón desempeñan un papel causal en la identificación y explotación de nuevas ubicaciones de alimentos, de modo que la disminución de la actividad inhibitoria en torno a los objetivos permite la reactivación para vincular las ubicaciones de los objetivos con los resultados de los alimentos. Las interneuronas PV en el CA3 reducen sustancialmente la activación al acercarse y llegar a las ubicaciones objetivo, mientras que los ratones

privados de alimento aprenden a encontrar alimento. Estas disminuciones inhibitorias anticipan las ubicaciones de recompensa a medida que los ratones aprenden y son más prominentes en los ensayos correctos. La escasa estimulación optogenética para prevenir las disminuciones relacionadas con el objetivo en la activación de las interneuronas PV afectó el aprendizaje de las ubicaciones objetivo. La interrupción de las disminuciones relacionadas con el objetivo en la actividad de las interneuronas PV afectó la reactivación de nuevas ubicaciones objetivo tras la recepción de alimento, un proceso que asocia ubicaciones previas con resultados alimenticios, de modo que los ratones saben dónde buscar alimento posteriormente. Estos resultados revelan que las disminuciones selectivas y predictivas de objetivos en la actividad inhibitoria permiten el aprendizaje, las representaciones y las asociaciones de resultados de ubicaciones cruciales.

La supervivencia de un animal depende de la precisión en la identificación y navegación hacia nuevas ubicaciones de alimento. El aprendizaje espacial rápido depende de la región hipocampal CA3, donde las células piramidales recurrentemente conectadas forman asociaciones rápidas, incluyendo asociaciones entre ubicaciones y otra información, como resultados. En nuevos entornos, estas células piramidales forman rápidamente campos de activación específicos de la ubicación que recubren el espacio para representar múltiples posiciones, con más células piramidales activando las ubicaciones objetivo. Para asociar la ubicación con resultados cruciales como el alimento, los patrones de activación piramidales que representan rutas hacia y desde las ubicaciones de alimento se reactivan cuando un animal se detiene a comer. Esta reactivación, esencial para el aprendizaje espacial y la memoria, impulsa a las células a activarse conjuntamente en escalas de tiempo cortas y promueve la plasticidad entre las células piramidales recurrentemente conectadas. Por lo tanto, las células piramidales sobrerrepresentan y reactivan ubicaciones cruciales; sin embargo, los mecanismos por los cuales estos cambios ocurren selectivamente en ubicaciones importantes no están claros. Las señales que indican que una ubicación es crucial para el animal podrían actuar directamente sobre las células excitadoras o a través de una actividad inhibitoria que las afecta significativamente. Los autores plantearon la hipótesis de que las interneuronas hipocampales desempeñan un papel clave en la identificación y el recuerdo de las ubicaciones objetivo mediante disminuciones selectivas de la actividad inhibitoria en torno a las ubicaciones de los alimentos. Las disminuciones de la inhibición tras una recompensa serían muy adecuadas para mejorar las representaciones y la reactivación de las ubicaciones de recompensa, y las disminuciones de la inhibición que predicen una recompensa facilitarían el aprendizaje de las ubicaciones que conducen a la recompensa.

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

Las neuronas pericoeruleas heterogéneas sintonizan la excitación y las conductas exploratorias

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

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

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

El hipocampo, así como los circuitos dopaminérgicos, coordinan la toma de decisiones en situaciones que generan ansiedad. Sin embargo, se sabe poco sobre cómo la dopamina modula las representaciones hipocámpales de estímulos emocionalmente relevantes para orientar la resolución adecuada de los conflictos entre aproximación y evitación. **Arthur Godino, Marine Salery, Angelica M. Minier-Toribio, Vishwendra Patel, John F. Fullard y colegas** estudiaron neuronas dopaminoceptivas en el hipocampo ventral del ratón macho (vHipp), molecularmente distinguidas por su expresión de receptores de dopamina D1 o D2. Estas neuronas son transcripcionalmente distintas y están organizadas topográficamente a través de subcampos y tipos celulares de vHipp. En el subículo ventral donde están enriquecidas, tanto las neuronas D1 como las D2 son reclutadas durante la exploración ansiogénica, aunque con perfiles distintos relacionados con la investigación y la selección conductual. A su vez, median respuestas opuestas de aproximación-evitación, y son moduladas diferencialmente por la transmisión dopaminérgica en esa región. En conjunto, estos resultados sugieren que la dinámica de la dopamina en vHipp controla las conductas exploratorias bajo incertidumbre contextual, lo que implica a la dopaminocepción en el complejo cómputo involucrado en vHipp para gobernar los estados emocionales.

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

El aprendizaje motor refina la influencia talámica en la corteza motora

La corteza motora primaria (M1) es fundamental para el aprendizaje y la ejecución de habilidades motoras diestras, y su capa superficial (capas 2 y 3; en adelante, L2/3) es un punto clave de plasticidad relacionada con el aprendizaje. Se desconoce cómo el aprendizaje motor influye en la forma en que las regiones anteriores activan los circuitos M1 para ejecutar los movimientos aprendidos. **Assaf Ramot, Felix H. Taschbach, Yun C. Yang, Yuxin Hu, Qiyu Chen, Bobbie C. Morales, Xinyi C. Wang, An Wu, Kay M. Tye, Marcus K. Benna y Takaki Komiyama**, mediante imágenes axónicas longitudinales de las principales entradas a M1 L2/3 en ratones, demostraron que el tálamo motor es la fuente clave de entrada que codifica los movimientos aprendidos en animales expertos (entrenados durante dos semanas). Posteriormente, utilizaron la optogenética para identificar el subconjunto de neuronas M1 L2/3 que se ven fuertemente impulsadas por las entradas talámicas antes y después del aprendizaje. Observaron que la influencia talámica en M1 cambia con el aprendizaje, de modo que el tálamo motor activa preferentemente las neuronas M1 que codifican los movimientos aprendidos en los expertos. La inactivación de las entradas talámicas a M1 en los expertos afecta los movimientos aprendidos. Este estudio muestra que el aprendizaje motor reconfigura la influencia talámica en M1 para permitir la ejecución fiable de los movimientos aprendidos.

Ramot, A., Taschbach, F.H., Yang, Y.C. et al. Motor learning refines thalamic influence on motor cortex. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08962-8>

Un implante cerebral que traduce pensamientos al lenguaje

Las mejoras en las interfaces cerebro-computadora están acercando la tecnología a la velocidad de una conversación natural. Un implante que lee el cerebro y traduce señales neuronales en voz audible ha permitido a una mujer con parálisis escuchar lo que quiere decir casi al instante. Los investigadores mejoraron el dispositivo, conocido como interfaz cerebro-computadora (ICC), con algoritmos de inteligencia artificial (IA) que decodificaban las frases a medida que la mujer las pensaba y luego las pronunciaban en voz alta utilizando una voz sintética. A diferencia de los esfuerzos anteriores, que podían producir sonidos solo después de que los usuarios terminaran una frase completa, el enfoque actual puede detectar palabras simultáneamente y convertirlas en voz en 3 segundos. Los hallazgos, publicados en *Nature Neuroscience* el 31 de marzo, representan un gran paso hacia las ICC de uso práctico.

Las BCI generadoras de voz más antiguas son similares a una conversación de WhatsApp, afirma Christian Herff, neurocientífico computacional de la Universidad de Maastricht (Países Bajos). Las BCI que transmiten la voz en tiempo real son un avance en la investigación porque permiten a los usuarios transmitir el tono y el énfasis característicos del habla natural, añade.

Ann, participante del estudio, perdió la capacidad de hablar tras un derrame cerebral en el tronco encefálico en 2005. Unos 18 años después, se sometió a una cirugía para colocarle un rectángulo delgado como el papel con 253 electrodos en la superficie de la corteza cerebral. El implante puede registrar la actividad combinada de miles de neuronas simultáneamente. Los investigadores personalizaron la voz sintética para que sonara como la de Ann antes de su lesión, entrenando algoritmos de IA con grabaciones del vídeo de su boda.

Durante el último estudio, Ann articuló en silencio 100 frases de un conjunto de 1024 palabras y 50 frases que aparecieron en una pantalla. El dispositivo BCI capturó sus señales neuronales cada 80 milisegundos, comenzando 500 milisegundos antes de que Ann empezara a decir las frases en silencio. Produjo entre 47 y 90 palabras por minuto (una conversación natural se produce a unas 160 palabras por minuto).

Los resultados representan una mejora notable en comparación con una versión anterior de la tecnología que Ann probó en un estudio previo y con el dispositivo de comunicación asistida que utiliza actualmente, que tarda más de 20 segundos en reproducir una sola frase.

Herff afirma que, aunque el BCI funciona con frases cortas, sigue operando con un retraso considerable en comparación con una conversación natural. «En esta situación nos encontramos ahora mismo», afirma el coautor del estudio, Edward Chang, neurocirujano de la Universidad de California en San Francisco. «Pero, como es de esperar, con más sensores, mayor precisión y un procesamiento de señales mejorado, todo esto solo cambiará y mejorará».



Actividad en la corteza del lenguaje, una parte del lóbulo frontal involucrada en la producción del habla. Crédito: Instituto Neurológico de Montreal/Science Photo Library

Miryam Naddaf. *Nature* 640, 295-296 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01001-6>.

Littlejohn, K. T. et al. *Nature Neurosci.* <https://doi.org/10.1038/s41593-025-01905-6> (2025)

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

Los animales aprenden a realizar acciones motoras en contextos sensoriales específicos para alcanzar objetivos. El cuerpo estriado se ha implicado en la producción de asociaciones sensoriomotoras, pero su contribución a la formación y recuperación de la memoria no está clara. Para investigar la contribución del cuerpo estriado a estos procesos, se enseñó a ratones a asociar una señal, consistente en la activación optogenética de neuronas que proyectan el cuerpo estriado en la corteza visual, con la disponibilidad de una bolita de comida que podían recuperar extendiendo las extremidades anteriores. Como es necesaria para dirigir el aprendizaje, la actividad neuronal estriatal codificó tanto el contexto sensorial como el resultado del alcance. Con el entrenamiento, la tasa de alcance con señales aumentó, pero una breve inhibición optogenética de la actividad estriatal detuvo el aprendizaje e impidió las mejoras en el rendimiento ensayo a ensayo. Sin embargo, la misma manipulación no afectó las mejoras en el rendimiento ya consolidadas en la memoria a corto plazo (menos de una hora) o a largo plazo (días). Por lo tanto, la actividad estriatal es necesaria para las mejoras en el rendimiento ensayo a ensayo, lo que genera plasticidad en otras áreas cerebrales que median la evocación de la memoria.

Las respuestas conductuales se refuerzan si conducen a buenos resultados y se suprimen si conducen a malos resultados. Esta adaptación conductual requiere múltiples procesos cognitivos, como el aprendizaje y la evocación de la memoria. El cuerpo estriado, el principal núcleo de entrada de los ganglios basales, es necesario para el comportamiento adaptativo en humanos y otros animales, pero se desconoce si contribuye a la formación de la memoria (es decir, al aprendizaje) o a la evocación de la memoria (a corto y largo plazo). La parte del cuerpo estriado que recibe información directa de la corteza visual modula las respuestas conductuales a las señales visuales. La lesión de esta área, denominada aquí cola del cuerpo estriado dorsomedial posterior (pDMSt), en monos y roedores altera las conductas que requieren una asociación entre la señal visual y la acción. Sin embargo, las lesiones tienen consecuencias irreversibles y duraderas, por lo que no pueden utilizarse para evaluar las contribuciones puntuales a la conducta, ni pueden dirigirse por separado al aprendizaje y la memoria a corto plazo.

Se desconocen las contribuciones del pDMSt al aprendizaje y la memoria, pero pueden abordarse mediante un enfoque optogenético de pérdida de función reversible y temporalmente preciso. **Kimberly Reinhold, Marci Iadarola, Shi Tang, Annabel Chang, Whitney Kuwamoto, Madeline A. Albanese, Senmiao Sun, Richard Hakim, Joshua Zimmer, Wengang Wang y Bernardo L. Sabatini** desarrollaron este enfoque y comprobaron la hipótesis de que la vía que va de la corteza visual al cuerpo estriado almacena la memoria de una asociación señal-acción, adquirida mediante la práctica y el refuerzo.

En las conductas con señales visuales, el estímulo reforzado activa numerosas vías visuales paralelas, incluyendo vías subcorticales que evitan la corteza visual y su proyección al pDMSt. Por lo tanto, para estudiar la contribución de la corteza visual al pDMSt en el aprendizaje o la evocación de la memoria, diseñaron una estrategia en la que la señal es la activación optogenética de las neuronas que proyectan pDMSt en la corteza visual, asegurando así que la conducta dependa de estas neuronas de proyección corticoestriatal. Combinaron esta señal optogenética con la inhibición optogenética, temporalmente precisa, de las neuronas de proyección estriatal (NPS) para evaluar la contribución del pDMSt a las conductas que requieren una asociación con la activación de la corteza visual.

Los autores descubrieron que, en ratones que aprendieron una asociación entre esta señal optogenética y el alcance de la extremidad anterior para obtener alimento, la vía que va desde la corteza visual a través del cuerpo estriado no almacenaba únicamente la memoria asociativa: la pérdida de la función del pDMSt no afectó la evocación del recuerdo, lo que indica que las colaterales axónicas de las neuronas corticoestriatales que no proyectan al cuerpo estriado probablemente desencadenaron la acción indicada a través de otra vía cerebral. De hecho, la inhibición de la actividad en el colículo superior interrumpió el inicio de las acciones indicadas, lo que sugiere que esta vía alternativa incluye el colículo superior.

Si bien la inhibición del pDMSt no afectó la evocación de la memoria, sí interrumpió el aprendizaje, incluyendo cambios incrementales ensayo a ensayo, dependientes del resultado, en las tasas de alcance. De igual manera, en una tarea de discriminación visual con señales externas, la inhibición del pDMSt interrumpió el aprendizaje, pero no la evocación de la memoria, lo que indica que la señal optogenética se aprende mediante mecanismos análogos a los utilizados en el aprendizaje natural.

Para revelar cómo el pDMSt facilita el aprendizaje, estudiaron la señalización dopaminérgica y la actividad neuronal de los supuestos SPN en el pDMSt durante la conducta. La liberación de dopamina en el pDMSt representó el resultado del alcance. Los SPN en el pDMSt codificaron la combinación de alcance, resultado y contexto del alcance (es decir, si fue con o sin señal). Esta combinación predijo el cambio de comportamiento entre ensayos durante el aprendizaje, en consonancia con una función específica del pDMSt en el aprendizaje ensayo a ensayo.

Para estudiar cómo la zona receptora de señales visuales del cuerpo estriado contribuye a la adquisición y ejecución por ensayo y error de una asociación entre la corteza visual y la acción, entrenaron ratones en una tarea de alcance de las extremidades anteriores con señal. Ratones con restricción de alimento, hambrientos y con la cabeza sujeta aprendieron primero a extender la extremidad anterior derecha para recuperar las bolitas de comida presentadas a intervalos aleatorios de entre 9.5 y 26 s. Los ratones realizaron estos movimientos en una caja oscura y hermética, con estímulos enmascaradores que impidieron la detección sensorial de la bolita, obligándolos a realizar movimientos aleatorios para recuperar la comida. Los movimientos de los animales se registraron con múltiples cámaras de video y se analizaron fuera de línea. Tras 15 días de entrenamiento, 97 de 111 ratones lograron recuperar y consumir 20 o más bolitas en una sesión de una hora.

Una vez que los ratones alcanzaron este criterio, se introdujo una señal predictiva de alimento. Este paradigma separa una primera etapa de aprendizaje motor (cómo recuperar físicamente la bolita) de una segunda etapa que fomenta, pero no exige, el aprendizaje de cuándo alcanzar la bolita. Antes de introducir la señal, la tasa de alcance de referencia era baja (aproximadamente 0.25 Hz), lo que hacía evidente cualquier aumento provocado por la señal.

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

Los recuerdos de un lugar frío desencadenan respuestas corporales de calentamiento

Las neuronas implicadas en la formación de recuerdos de un entorno frío se comunican con la parte del cerebro que regula las respuestas metabólicas al estrés por frío.

La temperatura corporal puede influir en funciones cognitivas como la memoria, el aprendizaje y la atención. Las temperaturas extremas, ya sean altas o bajas, pueden incluso afectar el rendimiento cognitivo. Mantener una temperatura corporal óptima es esencial para la supervivencia y requiere adaptaciones tanto autónomas (es decir, relacionadas con las respuestas fisiológicas involuntarias) como conductuales. En un artículo publicado en *Nature*, **Muñoz Zamora et al** aportan evidencia en ratones de que la memoria del frío (el recuerdo de haber estado expuesto a condiciones de frío en un entorno específico) puede alterar el metabolismo de todo el cuerpo, lo que sugiere que la evocación de la memoria por sí sola puede influir en la regulación de la temperatura y la actividad metabólica.

El papel del cerebro en la regulación térmica está bien establecido, pero los mecanismos por los que las experiencias de temperatura se almacenan, recuperan y traducen en respuestas fisiológicas siguen sin estar claros. Los científicos saben que los recuerdos estresantes pueden desencadenar respuestas fisiológicas como el aumento de la frecuencia cardíaca o la inmovilidad, caracterizada por la falta de movimiento. ¿Pueden los recuerdos de temperatura producir efectos fisiológicos similares?

Muñoz Zamora y sus colegas expusieron repetidamente a ratones a un ambiente frío (4 °C), creando una asociación entre el entorno específico (un contexto) y la exposición al frío: un "recuerdo frío". La exposición al frío activa de forma natural la generación de calor corporal mediante un proceso llamado

termogénesis, que implica un aumento en la degradación de la glucosa y el consumo de oxígeno, principalmente en un tipo de tejido graso llamado tejido adiposo pardo.

Sorprendentemente, los ratones condicionados que posteriormente fueron devueltos al mismo contexto, pero a temperatura ambiente (21 °C), mostraron una tasa metabólica y una temperatura corporal elevadas, sin ningún cambio en la ingesta de alimentos. Esto demuestra que el simple hecho de recordar el contexto asociado al frío fue suficiente para desencadenar una respuesta metabólica fisiológica. Este efecto fue específico del recuerdo frío y no se debió a la novedad del entorno ni al estrés causado por los olores de los depredadores. Además, solo la memoria fría, y no los recuerdos generales ni los recuerdos de un estímulo temido, aumentó la expresión de genes implicados en la termogénesis en el tejido adiposo pardo, lo que sugiere que la memoria fría por sí sola puede activar los procesos termorreguladores.

Los autores también identificaron una interacción clave entre dos regiones cerebrales: el hipocampo, que regula la memoria, y el hipotálamo, un centro importante para mantener condiciones internas estables, también conocido como homeostasis. Los investigadores marcaron las neuronas activadas con proteínas fluorescentes durante el aprendizaje (exposición al frío) y la evocación de recuerdos. En una región hipocampal denominada giro dentado, los autores identificaron representaciones neuronales de la memoria fría. Estas representaciones de la memoria se conocen como engramas. Durante la evocación de recuerdos fríos, la actividad neuronal en el giro dentado se correlacionó fuertemente con la actividad en el hipotálamo lateral, un área cerebral implicada en la regulación térmica y el control metabólico. Fundamentalmente, esta actividad neuronal también se correlacionó con un mayor consumo de oxígeno, lo que indica que la recuperación de recuerdos puede influir directamente en la fisiología metabólica.

Para evaluar con mayor profundidad la función de las neuronas de memoria fría, los autores emplearon un enfoque denominado optogenética, que consistió en introducir proteínas fotosensibles en las neuronas del giro dentado activas durante la exposición al frío. La reactivación artificial de los engramas de memoria fría cuando el animal se encontraba en un entorno neutro replicó las respuestas fisiológicas observadas durante la evocación de la memoria fría: aumento de la tasa metabólica, activación hipotalámica y mayor expresión de los genes implicados en la termogénesis en el tejido adiposo pardo. Por el contrario, cuando los investigadores inhibieron estas neuronas hipocampales sensibles al frío durante la evocación de la memoria, se bloqueó la respuesta metabólica. La estimulación de neuronas hipocampales no relacionadas no produjo ningún efecto. Esto confirma que los engramas de memoria fría en el giro dentado son necesarios y suficientes para impulsar las respuestas metabólicas de todo el cuerpo.

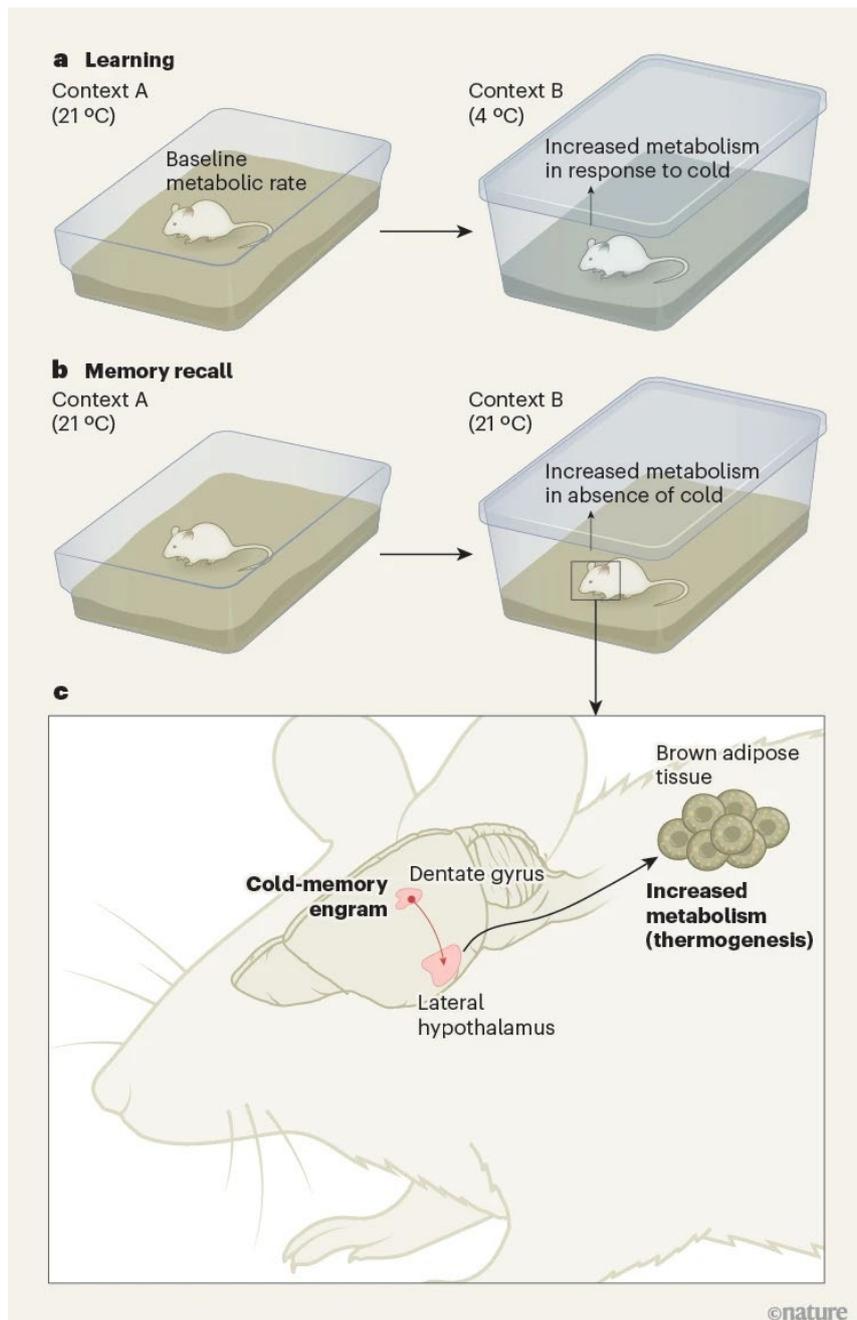
Estos hallazgos proporcionan evidencia de que la evocación de la memoria puede influir en estados fisiológicos más allá de las respuestas emocionales. Aunque investigaciones previas han demostrado que los recuerdos de miedo pueden provocar respuestas corporales como la de lucha o huida, este estudio demuestra que la memoria contextual de la temperatura, por sí sola, puede desencadenar adaptaciones metabólicas.

Los autores también identificaron genes de termogénesis con sobreexpresión en el tejido adiposo pardo, tanto durante la exposición al frío como durante la evocación de recuerdos de frío. El hipotálamo lateral, conocido por regular la actividad del tejido adiposo pardo mediante péptidos de señalización liberados por neuronas, podría mediar estos efectos. Sin embargo, se necesita más investigación para mapear el circuito completo y comprender cómo las regiones cerebrales de orden superior, como la corteza frontal, influyen en la regulación hipotalámica.

Los hallazgos subrayan la notable capacidad del cerebro para integrar la memoria y el control fisiológico, una estrategia esencial de supervivencia en un entorno dinámico. Esta investigación también impulsará investigaciones sobre cómo podrían interactuar diferentes factores estresantes, como el frío y el estrés emocional, y cómo la retroalimentación corporal podría influir aún más en la función hipocampal e hipotalámica.

El estudio de Muñoz Zamora y sus colegas abre nuevas vías para comprender cómo las experiencias ambientales aprendidas pueden moldear la regulación autónoma y la fisiología sistémica. Plantea la cuestión de si podrían existir mecanismos similares impulsados por la memoria en humanos y si podrían aprovecharse para modular la función metabólica en afecciones como la obesidad o los trastornos metabólicos. También destaca la necesidad de explorar más a fondo la compleja relación entre la regulación térmica y la cognición para comprender mejor cómo interactúan el cerebro y el cuerpo en respuesta a experiencias pasadas.

La investigación proporciona información valiosa sobre la estrecha interconexión entre el cerebro, la memoria y el metabolismo. Al comprender los circuitos neuronales que vinculan la memoria con la adaptación fisiológica, los científicos se acercan a una visión integrada de la salud y la homeostasis.



Pamela Toh y Abha Karki Rajbhandari. *Nature*, 23 April 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01132-w>.

Muñoz Zamora, A. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08902-6> (2025).

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 aversivo («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, Seungwon Choi 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 como moderadamente sensibles. Utilizando ambas cepas, descubrieron dos poblaciones neuronales previamente no caracterizadas en el núcleo preóptico hipotalámico que se activan durante el aislamiento social o el rebote social y orquestan la manifestación conductual 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, lo que proporciona importantes perspectivas mecanicistas 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 enfermos asociados al contexto social.

Los humanos forman grupos con facilidad y prosperan en las actividades sociales, mientras que el aislamiento social prolongado provoca mayor ansiedad, sueño fragmentado, deterioro cognitivo, debilitamiento del sistema inmunitario y un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y cáncer. De igual manera, en muchas especies animales, el aislamiento social provoca comportamientos anormales y una mayor susceptibilidad a las enfermedades, mientras que la agrupación disminuye el riesgo de depredación y consumo de energía, y permite comportamientos colaborativos como la crianza y la búsqueda de alimento en grupo. El estado aversivo del aislamiento social podría, por lo tanto, revelar una señal de alarma conservada evolutivamente que promueve la búsqueda social.

Las necesidades fisiológicas esenciales, como la alimentación, el agua y el sueño, están codificadas por circuitos cerebrales conservados que monitorizan el estado interno del organismo e impulsan comportamientos dirigidos a objetivos (comer, beber o dormir) que restablecen la homeostasis. La intensidad de la conducta restauradora se corresponde con la cantidad de privación, lo que lleva a la saciedad cuando se satisfacen las necesidades del organismo. El hipotálamo se ha convertido en un centro cerebral que subyace a la homeostasis fisiológica, donde poblaciones neuronales específicas orquestan distintas necesidades de supervivencia. Algunos ejemplos incluyen neuronas en el núcleo arqueado (Arc) que expresan AgRP y POMC para el control del hambre y la saciedad alimentaria, respectivamente; neuronas en la lámina terminal y MnPO4 para la ingesta de agua; y varias poblaciones para el control del sueño. El aumento de la duración del aislamiento social en roedores desencadena rebotes más fuertes en la interacción social, lo que indica un proceso homeostático provocado por la privación social de forma similar a la de otras necesidades fisiológicas.

Estudios recientes han identificado el papel de los circuitos cerebrales asociados a la dopamina, la oxitocina y la serotonina en la mediación de la motivación social y la recompensa tras la reunión. Sin embargo, los mecanismos neuronales que subyacen a la necesidad social provocada por el aislamiento y la saciedad social tras la reunión siguen estando poco definidos.

Los autores descubrieron dos poblaciones de neuronas genéticamente definidas en el hipotálamo del ratón y los circuitos cerebrales asociados que orquestan la regulación de la necesidad social y la saciedad social, e identificaron el tacto como una modalidad sensorial crucial que informa a los ratones sobre su contexto social. Estos hallazgos proporcionan información significativa sobre la base neuronal del impulso social instintivo y podrían brindar nuevas vías para la comprensión del comportamiento social en contextos normales y patológicos.

Liu, D., Rahman, M., Johnson, A. et al. A hypothalamic circuit underlying the dynamic control of social homeostasis. Nature 640, 1000–1010 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08617-8>

Espacio de trabajo neuronal y teorías de la información integrada de la conciencia

Diferentes teorías explican cómo la experiencia subjetiva surge de la actividad cerebral. Estas teorías han acumulado evidencia de forma independiente, pero no se han comparado directamente. El **Consortio Cogitate, Oscar Ferrante, Urszula Gorska-Klimowska, Simon Henin, Rony Hirschhorn, Aya Khalaf, Alex Lepauvre, Ling Liu, David Richter, Lucia Melloni y colegas** ofrecen una colaboración adversarial de ciencia abierta que yuxtapone directamente la teoría de la información integrada (IIT) y la teoría del espacio de trabajo neuronal global (GNWT) a través de un consorcio neutral en cuanto a la teoría. Los proponentes de la teoría y el consorcio desarrollaron y preregistraron el diseño experimental, las predicciones divergentes, los resultados esperados y la interpretación de los mismos. Los participantes humanos ($n = 256$) vieron estímulos supraumbrales durante duraciones variables mientras se medía la actividad neuronal con imágenes de resonancia magnética funcional, magnetoencefalografía y electroencefalografía intracraneal. Encontraron información sobre el contenido consciente en la corteza visual, ventrotemporal y frontal inferior, con respuestas sostenidas en la corteza temporal occipital y lateral que reflejan la duración del estímulo y la sincronización específica del contenido entre las áreas visuales frontales y tempranas. Estos resultados se alinean con algunas predicciones de IIT y GNWT, al tiempo que desafían sustancialmente los principios clave de ambas teorías. En el caso de la TII, la falta de sincronización sostenida en la corteza posterior contradice la afirmación de que la conectividad de red específica la conciencia. La TGI se ve cuestionada por la falta general de ignición al final del estímulo y la representación limitada de ciertas dimensiones conscientes en la corteza prefrontal. Estos desafíos se extienden a otras teorías de la conciencia que comparten algunas de las predicciones comprobadas. Además de cuestionar las teorías, los autores presentan un enfoque alternativo para el avance de la neurociencia cognitiva mediante la investigación colaborativa, basada en principios y basada en la teoría, y destacan la necesidad de un marco cuantitativo para la comprobación y el desarrollo sistemático de teorías.

Filósofos y científicos han buscado explicar la naturaleza subjetiva de la conciencia (por ejemplo, la sensación de dolor o la visión de un arcoíris colorido) y su relación con los procesos físicos cerebrales. Esta búsqueda ha dado lugar a que diversas teorías de la conciencia evolucionen en paralelo y, a menudo, ofrezcan explicaciones incompatibles de su base neuronal. Además, el respaldo empírico de una teoría determinada suele depender en gran medida de las decisiones metodológicas, lo que apunta a un sesgo de confirmación en la comprobación de teorías. La convergencia en una teoría neurocientífica de la conciencia ampliamente aceptada tendrá profundas implicaciones médicas, sociales y éticas.

Para avanzar en este objetivo, los autores probaron dos teorías de la conciencia mediante una colaboración adversaria de ciencia abierta a gran escala con el objetivo de acelerar el progreso en la investigación de la conciencia mediante el desarrollo de desacuerdos constructivos. Reunieron a defensores de la IIT y la GNWT, además de investigadores neutrales en teorías. El grupo identificó predicciones diferenciales, existentes y novedosas, de ambas teorías y desarrolló un diseño experimental para probarlas. Registraron previamente estas predicciones, incluyendo los criterios de aprobación o rechazo, los resultados esperados y su interpretación. Se centraron en la IIT y la GNWT, entre otras teorías ampliamente debatidas (por ejemplo, la teoría del procesamiento recurrente y las teorías de orden superior), debido a su importancia en la ciencia de la conciencia.

Cogitate Consortium., Ferrante, O., Gorska-Klimowska, U. et al. Adversarial testing of global neuronal workspace and integrated information theories of consciousness. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08888-1>

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

La actividad neuronal debe regularse en una estrecha banda permisiva para el correcto funcionamiento de las redes neuronales. Los cambios en la conectividad sináptica y la actividad de la red —por ejemplo, durante el aprendizaje— podrían alterar este equilibrio, desencadenando

mecanismos compensatorios para mantener la función de la red. En el neocórtex, las células piramidales excitatorias y las interneuronas inhibitoras exhiben formas robustas de plasticidad estabilizadora. Sin embargo, aunque la plasticidad neuronal se ha estudiado exhaustivamente en las células piramidales, se sabe poco sobre cómo las interneuronas se adaptan a los cambios persistentes en su actividad. **Martijn Selten, Clémence Bernard, Diptendu Mukherjee, Fursham Hamid, Alicia Hanusz-Godoy, Fazal Oozeer, Christoph Zimmer y Oscar Marín** describen un proceso celular crítico a través del cual las interneuronas corticales que expresan parvalbúmina (PV⁺) se adaptan a los cambios en sus niveles de actividad. Descubrieron que los cambios en la actividad de las interneuronas PV⁺ individuales impulsan ajustes compensatorios bidireccionales del número y la fuerza de las sinapsis inhibitoras recibidas por estas células, específicamente de otras interneuronas PV⁺. El perfilado de alto rendimiento del ARNm asociado a ribosomas reveló que el aumento de la actividad de una interneurona PV⁺ conduce a la regulación positiva de dos genes que codifican múltiples neuropéptidos secretados: Vgf y Scg2. Experimentos funcionales demostraron que VGF es críticamente necesario para el escalamiento dependiente de la actividad de las sinapsis inhibitoras PV⁺ en las interneuronas PV⁺. Estos hallazgos revelan un papel instructivo para los genes que codifican neuropéptidos en la regulación de las conexiones sinápticas entre las interneuronas PV⁺ en el neocórtex del ratón adulto.

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

Las entradas de serotonina y neurotensina en el vCA1 determinan valencias sociales opuestas

La capacidad de evaluar la valencia de un agente social basándose en la experiencia social es esencial para la supervivencia de un animal en su grupo social. Si bien los circuitos hipocámpales se han implicado en la distinción entre congéneres nuevos y familiares, **Julia M. Zorab, Huanhuan Li, Richa Awasthi, Anna Schinasi, Yoonjeong Cho, Thomas O'Loughlin y Xiaoting Wu** demostraron que el (v)CA1 ventral integra las entradas de serotonina (5-HT) del rafe dorsal y las entradas de neurotensina del núcleo paraventricular del tálamo (PVT) para determinar la valencia positiva o negativa de las representaciones conespecíficas. Específicamente, durante una interacción social apetitiva, la 5-HT se libera en el vCA1 y desinhibe las neuronas piramidales a través de los receptores 5-HT1B, mientras que la neurotensina se libera durante una interacción social aversiva y potencia las neuronas del vCA1 directamente a través de los NTR1. El silenciamiento optogenético de las entradas de 5-HT y neurotensina del rafe dorsal en el vCA1 altera la valencia social positiva y negativa, respectivamente, y la excitación cambia flexiblemente la asignación de valencia. Estos resultados muestran cómo las experiencias sociales aversivas y gratificantes están vinculadas a la identidad conespecífica a través de señales convergentes de neurotensina 5-HT y PVT del rafe dorsal en vCA1 que instruyen la valencia opuesta y representan un interruptor sináptico para el cálculo flexible de la valencia social.

Zorab, J.M., Li, H., Awasthi, R. et al. Serotonin and neurotensin inputs in the vCA1 dictate opposing social valence. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08809-2>

Una centralita subcortical para estados perseverativos, exploratorios y desvinculados

Para sobrevivir en entornos dinámicos con recursos inciertos, los animales deben adaptar su comportamiento con flexibilidad, eligiendo estrategias como perseverar con una opción actual, explorar alternativas o desvincularse por completo. Estudios previos han investigado principalmente cómo las regiones del prosencéfalo representan los costos y valores de la elección, así como las estrategias óptimas durante dichas decisiones. Sin embargo, los mecanismos neuronales mediante los cuales el cerebro implementa estrategias conductuales alternativas, como perseverar, explorar o desvincularse, siguen siendo poco conocidos. **Mehran Ahmadi, Maryam Yasamin Shirazi, Pan Zhang, Isaac L. M. Rogers, Julia Dziubek, Margaret Young y Sonja B. Hofer** identificaron un centro neuronal crítico para el cambio flexible entre estrategias conductuales: el núcleo del rafe medio (NMR). Mediante

manipulaciones optogenéticas específicas para cada tipo de célula, fotometría de fibra y rastreo de circuitos en ratones que realizan diversos comportamientos instintivos y aprendidos, descubrieron que los principales tipos celulares del NMR (neuronas GABAérgicas [que expresan ácido γ -aminobutírico], glutamatérgicas [VGluT2⁺] y serotoninérgicas) tienen funciones complementarias y regulan la perseverancia, la exploración y la desconexión, respectivamente. La supresión de las neuronas GABAérgicas del NMR (por ejemplo, a través de la entrada inhibitoria del hipotálamo lateral, que transmite una fuerte valencia positiva al NMR) conduce a un comportamiento perseverativo. Por el contrario, la activación de las neuronas VGluT2⁺ del NMR impulsa la exploración. La actividad de las neuronas serotoninérgicas del NMR es necesaria para la participación general en la tarea. La entrada de la habénula lateral, que transmite una valencia negativa, suprime las neuronas serotoninérgicas del NMR, lo que conduce a la desconexión. Estos hallazgos establecen al MRN como un conmutador conductual central, con una posición única para controlar con flexibilidad las estrategias conductuales. Por lo tanto, estos circuitos también podrían desempeñar un papel importante en la etiología de patologías mentales graves, como los trastornos depresivos u obsesivo-compulsivos.

Ahmadlou, M., Shirazi, M.Y., Zhang, P. et al. *A subcortical switchboard for perseverative, exploratory and disengaged states. Nature* 641, 151–161 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08672-1>

La dopamina induce la extinción del miedo mediante la activación de las neuronas de la amígdala que responden a la recompensa

La capacidad de extinguir las asociaciones de miedo que ya no son relevantes es crucial para la supervivencia. Comprender los circuitos neuronales y los neuromoduladores que regulan la extinción del miedo es necesario para mejorar el tratamiento de muchos trastornos de salud mental relacionados con el miedo, como el trastorno de estrés postraumático (TEPT). La nueva memoria de extinción se forma y almacena en la amígdala basolateral (ABL). Sin embargo, se desconocía cómo se inicia el aprendizaje de la extinción en la ABL. **Xiangyu Zhang, Katelyn Flick, Marianna Rizzo, Susumu Tonegawa y colegas**, mediante una combinación de registros de dopamina *in vivo* y manipulaciones funcionales, demostraron que la dopamina actúa de forma diferencial en distintas subpoblaciones de la ABL para controlar el aprendizaje de la extinción del miedo.

La extinción de las respuestas condicionadas al miedo es crucial para la conducta adaptativa, y su deterioro es un sello distintivo de los trastornos de ansiedad, como el trastorno de estrés postraumático. La extinción del miedo se produce cuando los animales forman una nueva memoria que suprime la memoria original del miedo. En el caso de la memoria del miedo dependiente del contexto, la nueva memoria se forma dentro del subconjunto posterior de la amígdala basolateral (ABL) que responde a la recompensa, marcado genéticamente por neuronas Ppp1r1b⁺. Estas células de memoria suprimen la actividad de las células originales del engrama Rspo2⁺ que responden al miedo presentes en la BLA anterior, de ahí la extinción del miedo. Sin embargo, se desconoce la naturaleza neurológica de la señal de enseñanza que instruye la formación de la memoria de extinción del miedo en las neuronas Ppp1r1b⁺. Xiangyu Zhang et al demuestran que la señalización dopaminérgica del área tegmental ventral (VTA) impulsa la extinción del miedo en distintas poblaciones neuronales de la BLA. Muestran que las poblaciones neuronales de miedo y extinción de la BLA reciben entradas topográficamente divergentes de las neuronas dopaminérgicas del VTA a través de receptores de dopamina expresados diferencialmente. Los registros de fotometría de fibra de la actividad dopaminérgica en la BLA revelan que la actividad de la dopamina (DA) está bloqueada en el tiempo hasta el cese de la congelación en las neuronas de extinción del miedo de la BLA, pero no en las neuronas del miedo de la BLA. Además, esta actividad dopaminérgica en las neuronas de extinción del miedo de la BLA se correlaciona con el aprendizaje de la extinción. Finalmente, mediante manipulación optogenética específica de proyección, observaron que la activación de las proyecciones DA del VTA hacia las neuronas de recompensa y miedo de la BLA aceleró o deterioró la extinción del miedo, respectivamente. En conjunto, este trabajo demuestra que la actividad dopaminérgica controla bidireccionalmente la extinción del miedo mediante patrones distintivos de actividad en las neuronas de miedo y extinción de la BLA.

La capacidad de extinguir las asociaciones de miedo es fundamental para mantener un equilibrio entre las valencias negativas y positivas, y su deterioro es perjudicial para la salud mental. La extinción del miedo es una forma de nuevo aprendizaje que permite el control adaptativo de las conductas de miedo y se estudia comúnmente mediante tareas simples de condicionamiento pavloviano. La amígdala basolateral (BLA) es una estructura cerebral clave para la extinción del miedo, con poblaciones de neuronas anatómica, genética y funcionalmente distintas que controlan el condicionamiento del miedo frente a la extinción del miedo. Las neuronas del miedo de la BLA, ubicadas principalmente en la BLA anterior (aBLA), son genéticamente accesibles mediante el marcador *Rspo2*, mientras que las neuronas de extinción de la BLA, ubicadas principalmente en la BLA posterior (pBLA), son genéticamente accesibles mediante el marcador *Ppp1r1b*. Las neuronas aBLA *Rspo*⁺ codifican valencia negativa e impulsan conductas aversivas, mientras que las neuronas pBLA *Ppp1r1b*⁺ codifican valencia positiva e impulsan conductas apetitivas. Durante la extinción del miedo, la nueva memoria se forma y se almacena en la población neuronal BLA *Ppp1r1b*⁺.

Para que se produzca el aprendizaje de extinción, la ausencia de estímulos aversivos debe detectarse y transmitirse a las estructuras cerebrales que median la formación de la memoria de extinción, incluida la población neuronal BLA *Ppp1r1b*⁺. La omisión de los estímulos aversivos esperados señala un resultado mejor de lo esperado, lo que puede generar una señal de aprendizaje que impulsa el cambio del circuito de miedo a extinción del miedo en la BLA. El sistema dopaminérgico del área tegmental ventral (VTA) tiene un papel bien establecido en la codificación de resultados imprevistos y la dirección del aprendizaje en todo el cerebro. Durante la extinción del miedo, una subpoblación de neuronas dopaminérgicas del VTA responde tempranamente a la omisión de las descargas eléctricas en las patas y esta actividad es necesaria para el aprendizaje y la recuperación de la extinción. Trabajos recientes han identificado un interruptor dopaminérgico para la transición de miedo a seguridad basado en el circuito del VTA al núcleo accumbens y un circuito del VTA a la corteza prefrontal que se opone a la transición.

Sin embargo, aún se desconoce el objetivo de la actividad dopaminérgica del ATV que inicia el aprendizaje de extinción.

Si bien la evidencia del papel de la señalización de la dopamina (DA) en la amígdala proviene de mediciones del aumento de dopamina en la BLA en respuesta a eventos apetitivos y aversivos, el papel funcional de la vía del ATV a la BLA ha recibido poca atención. Estudios recientes sugieren que las proyecciones del ATV a la BLA se activan en respuesta a estímulos apetitivos y aversivos, y durante la extinción de la memoria contextual del miedo. En este estudio se examina el papel de las proyecciones del ATV a las neuronas BLA *Rspo2*⁺ que responden a estímulos aversivos y a las neuronas BLA *Ppp1r1b*⁺ que responden a estímulos apetitivos en el contexto del miedo y la memoria de extinción del miedo. Se plantea la hipótesis de que la omisión de las descargas eléctricas esperadas aumenta la actividad dopaminérgica del ATV en las neuronas de recompensa BLA *Ppp1r1b*⁺, y que esta actividad es necesaria para iniciar la extinción del miedo. Para comprobar esta hipótesis, los autores utilizaron trazados anatómicos, registros de la actividad de la DA mediante fometría de fibra, manipulaciones optogenéticas específicas de proyección y manipulaciones del receptor de dopamina en ratones con comportamiento para examinar el papel de la dopamina en las poblaciones neuronales de la BLA durante la extinción del miedo.

Xiangyu Zhang et al. Dopamine induces fear extinction by activating the reward-responding amygdala neurons. PNAS, April 28, 2025; 122 (18) e2501331122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2501331122>

El estrés crónico provoca depresión al alterar el mantenimiento celular

El estrés modifica la actividad neuronal en regiones del cerebro, como la hipófisis lateral (LHb), asociadas con estados emocionales negativos. El estrés prolongado o intenso puede desencadenar adaptaciones celulares que aumentan la vulnerabilidad al trastorno depresivo mayor. En un artículo publicado en *Nature*, **Yang et al** informan que el estrés crónico dificulta un proceso esencial de mantenimiento celular llamado autofagia, que las células utilizan para degradar y reciclar sus

componentes. Los autores demuestran que, en ratones, la alteración de la autofagia provoca hiperactividad de las neuronas en la LHB, pero los antidepresivos la estimulan, suprimiendo la actividad de la LHB y protegiendo contra la depresión.

Yang y sus colegas descubrieron que el estrés agudo y crónico tienen efectos opuestos sobre la autofagia. En ratones expuestos a estrés agudo, los autores observaron características distintivas de flujo autofágico activo, una medida de la degradación y el reciclaje de proteínas. Estas características incluyen la formación mejorada de estructuras unidas a la membrana llamadas autofagosomas, que engullen materiales celulares para degradarlos, así como una mayor expresión de genes relacionados con la autofagia y niveles elevados de la proteína promotora de la autofagia, Beclin-1. Por el contrario, el estrés crónico disminuyó los signos de autofagia; de hecho, el grado de reducción de la autofagia estuvo estrechamente relacionado con la gravedad de los comportamientos relacionados con la depresión en ratones con estrés crónico.

Dos fármacos, la paroxetina y la ketamina, se utilizan para tratar la depresión; ambos son clínicamente eficaces, pero actúan de maneras completamente diferentes. En ratones con estrés crónico, ambos fármacos estimularon la autofagia en la LHB, pero no en otras regiones cerebrales relacionadas con la depresión. El efecto promotor de la autofagia de la paroxetina y la ketamina se acompañó de una disminución de la capacidad de respuesta de las neuronas LHB a las entradas excitatorias de otras regiones cerebrales, que llegan a las uniones neuronales llamadas sinapsis. También se observó una menor tendencia de las neuronas LHB a activarse en ráfagas rápidas. Se cree que estos cambios celulares contribuyen a los efectos terapéuticos de estos fármacos.

A continuación, Yang y sus colegas investigaron las cascadas moleculares desencadenadas por el estrés agudo y crónico. Descubrieron que el estrés agudo activaba la enzima AMPK, que estimula la autofagia, sin afectar a la proteína mTOR, un inhibidor de la autofagia. El estrés agudo también reforzó transitoriamente la entrada sináptica excitatoria a las neuronas LHB, que se disipó después de unos tres días. Cabe destacar que la inhibición de la señalización de AMPK en ratones con estrés agudo impidió la disipación del fortalecimiento sináptico en la LHB y aumentó las conductas relacionadas con la depresión. Por el contrario, el estrés crónico activó mTOR pero no AMPK, y la inhibición de mTOR mediante un compuesto llamado rapamicina restauró selectivamente la autofagia, creando un pronunciado efecto antidepresivo.

Los investigadores se preguntaron entonces si la autofagia tiene un papel causal en las adaptaciones celulares inducidas por el estrés en la LHB. Para responder a esta pregunta, utilizaron estrategias genéticas para eliminar una proteína llamada Atg7, esencial para la formación de autofagosomas. La deficiencia de Atg7 provocó un aumento similar al estrés en la propensión de las neuronas a disparar en ráfagas, e incrementó la respuesta de la LHB a estímulos estresantes en ratones que se movían libremente. Fundamentalmente, la deficiencia de Atg7 no solo eliminó las acciones antidepresivas de la rapamicina, la paroxetina y la ketamina, sino que también provocó comportamientos relacionados con la depresión incluso en ausencia de estrés.

Los hallazgos de Yang y sus colegas apuntan a una relación directa entre la autofagia y las adaptaciones celulares subyacentes al trastorno depresivo mayor, pero ¿cómo interviene exactamente la autofagia en estas adaptaciones? El estudio proporciona evidencia intrigante que vincula la autofagia con la eliminación de los receptores AMPA de la membrana celular de las neuronas LHB. Estos receptores responden al neurotransmisor glutamato, lo que permite la transmisión excitatoria a través de la sinapsis. Se observaron autofagosomas cerca de los receptores AMPA expresados en la superficie de las neuronas LHB, y el estrés crónico alteró esta asociación, lo que resultó en la acumulación de receptores AMPA superficiales. Se cree que esta acumulación contribuye a la elevada actividad de las neuronas LHB observada en animales con estrés crónico.

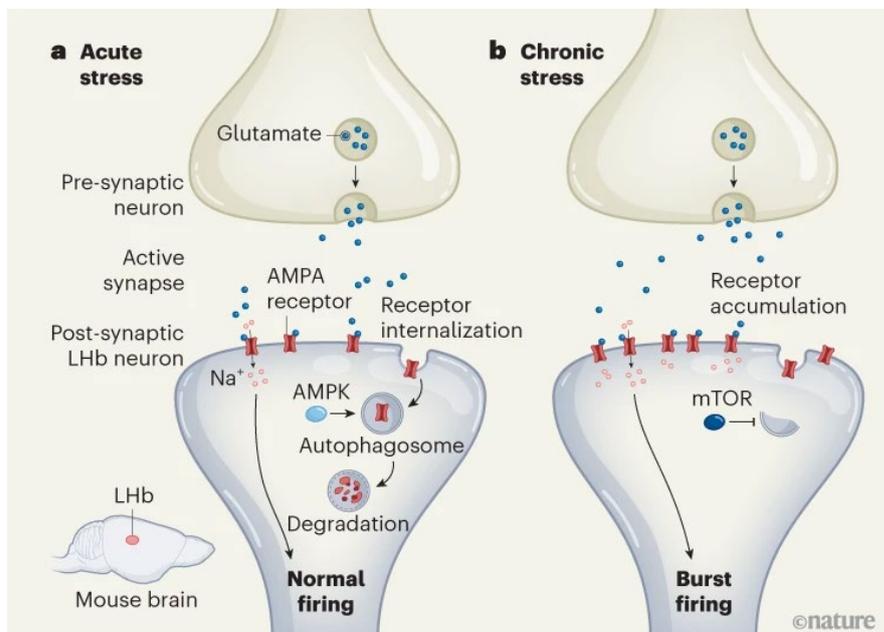
Cuando los autores estimularon la autofagia en la LHB mediante la infusión directa a ratones de un activador de la proteína Beclin-1, el péptido TAT-beclin-1 (tBP), se revirtieron los efectos sinápticos y conductuales observados en ratones con estrés crónico. La aplicación de tBP a cortes cerebrales de animales estresados normalizó rápidamente la renovación del receptor AMPA y redujo la descarga en ráfagas de neuronas LHB. Sin embargo, el bloqueo de la endocitosis, el proceso mediante el cual los

receptores AMPA se internalizan desde la superficie celular, contrarrestó los efectos antidepresivos del tBP. En conjunto, los experimentos revelan una interacción notablemente dinámica entre la autofagia y los mecanismos de reciclaje de receptores en las neuronas LHB.

El estudio de Yang y sus colegas sugiere firmemente que la autofagia desempeña un papel crucial en las adaptaciones celulares de la LHB inducidas por el estrés y abre varias vías para futuras investigaciones. Por ejemplo, algunos estudios han demostrado que las células llamadas astrocitos, que dan soporte a las neuronas, regulan la activación explosiva de las neuronas LHB y la expresión de comportamientos relacionados con la depresión mediante la eliminación de iones de potasio del espacio extracelular, lo que limita la excitabilidad neuronal. Dado que los astrocitos suministran energía a las neuronas y que los niveles de energía regulan el flujo autofágico, es probable que los astrocitos también influyan en la autofagia en las neuronas LHB. Investigar si los astrocitos y otras células no neuronales modulan la autofagia en las neuronas LHB en condiciones de estrés podría ser muy informativo.

Es destacable que el estrés y los antidepresivos alteren selectivamente la autofagia en la LHB sin afectar a otras regiones cerebrales relacionadas con el estrés, lo que sugiere que los procesos autofágicos en la LHB podrían diferir fundamentalmente de los de otras regiones. La paroxetina y la ketamina actúan a través de diferentes mecanismos farmacológicos; sin embargo, ambas estimularon la autofagia en las neuronas LHB bajo estrés, lo que plantea la posibilidad de que múltiples cascadas moleculares converjan en la autofagia en la LHB. Finalmente, la regulación dinámica de los niveles superficiales del receptor AMPA por la autofagia apunta a mecanismos previamente desconocidos de adaptabilidad sináptica en la LHB que vinculan directamente la excitabilidad neuronal con el recambio energético de las proteínas de superficie.

Este estudio demuestra de forma convincente que el estrés agudo puede activar transitoriamente la autofagia como mecanismo adaptativo, pero que el estrés crónico suprime este proceso, lo que provoca cambios desadaptativos en la actividad celular intrínseca y las funciones sinápticas que impulsan los comportamientos relacionados con la depresión. El inhibidor de mTOR, la rapamicina, un compuesto antibiótico originalmente presente en bacterias del suelo y que ahora tiene múltiples usos clínicos, restableció la autofagia y tuvo un efecto similar al de los antidepresivos en ratones. Otras intervenciones que restablecen el flujo autofágico en la LHB podrían representar una estrategia completamente nueva para el tratamiento de los trastornos depresivos.



Alberto Corona y Paul J. Kenny. *Nature*, 9 April 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00910-w>

Yang Y, Cui Y, Sang K, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*. 2018;554(7692):317-322. doi:10.1038/nature25509

Hacia un diagnóstico diferencial preciso con modelos lingüísticos

Un diagnóstico diferencial completo es fundamental en la atención médica y a menudo se logra mediante un proceso iterativo de interpretación que combina la historia clínica, la exploración física, las pruebas diagnósticas y los procedimientos. Las interfaces interactivas impulsadas por grandes modelos de lenguaje presentan nuevas oportunidades para asistir y automatizar aspectos de este proceso. **Daniel McDuff, Mike Schaekermann, Tao Tu, Anil Palepu, Amy Wang, Jake Garrison, Karan Singhal, Yash Sharma, Shekoofeh Azizi, Kavita Kulkarni, Le Hou, Yong Cheng, Yun Liu y colegas** presentan *Articulate Medical Intelligence Explorer (AMIE)*, un gran modelo de lenguaje que está optimizado para el razonamiento diagnóstico y evalúan su capacidad para generar un diagnóstico diferencial solo o como una ayuda para los médicos. Veinte médicos evaluaron 302 casos médicos desafiantes del mundo real provenientes de informes de casos publicados. Cada informe de caso fue leído por dos médicos, quienes fueron asignados aleatoriamente a una de dos condiciones de asistencia: asistencia de motores de búsqueda y recursos médicos estándar; o asistencia de AMIE además de estas herramientas. Todos los médicos proporcionaron un diagnóstico diferencial de referencia, sin asistencia, antes de usar las respectivas herramientas de asistencia. AMIE exhibió un rendimiento independiente que superó al de los médicos sin asistencia (precisión del top-10 59.1% versus 33.6%, $P = 0.04$). Al comparar los dos brazos de estudio asistidos, la puntuación de calidad del diagnóstico diferencial fue mayor para los médicos asistidos por AMIE (precisión top-10 51.7%) en comparación con los médicos sin su asistencia (36.1%; prueba de McNemar: 45.7, $P < 0.01$) y los médicos con búsqueda (44.4%; prueba de McNemar: 4.75, $P = 0.03$). Además, los médicos asistidos por AMIE llegaron a listas diferenciales más completas que aquellos sin asistencia de AMIE. Este estudio sugiere que AMIE tiene el potencial de mejorar el razonamiento diagnóstico y la precisión de los médicos en casos difíciles.

McDuff, D., Schaekermann, M., Tu, T. et al. *Towards accurate differential diagnosis with large language models. Nature (2025)*. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08869-4>

Crisis de salud mental en investigadores

Comunidades de investigadores de todo el mundo están combatiendo las culturas de investigación tóxicas que impulsan la mala salud psicológica entre los académicos. En 2019, en una conferencia en Alemania, Wendy Ingram habló sobre un proyecto comunitario destinado a concienciar sobre los problemas de salud mental entre los investigadores estadounidenses. Al hablar con otros asistentes, se dio cuenta de que los problemas eran "sistémicos en el ámbito académico: en todos los campos, en todos los países".

Estudios de investigadores a nivel mundial sugieren que existe una crisis de salud mental en el mundo académico. La depresión y la ansiedad son particularmente agudas para los investigadores que inician su carrera, quienes cambian sus vidas cada pocos años, tienen pocas perspectivas laborales a largo plazo y deben lidiar con la constante presión de la cultura científica de "publicar o morir".

Impulsados por la falta de apoyo en sus instituciones, estudiantes de posgrado y posdoctorados han comenzado a construir sus propios movimientos para encontrar soluciones. Actualmente, muchos centros de investigación ofrecen servicios de salud mental basados en la evidencia para ayudar a los investigadores, a menudo mediante talleres y acceso a apoyo clínico. Según los investigadores, las iniciativas están comenzando a desafiar las estructuras fundamentales que refuerzan lo que muchos llaman la cultura tóxica de la investigación. "No solo existen tácticas basadas en la evidencia que funcionan, sino que se están implementando y todos pueden aprovecharlas", afirma Ingram, fundadora y directora ejecutiva de *Dragonfly Mental Health*, una organización global sin fines de lucro con sede en Bradenton, Florida. "El cambio cultural es el gran desafío, y la pregunta es cómo pasar de la narrativa de sobrevivir en la academia a una de prosperar. La única manera de que suceda es mediante la acción colectiva de muchos", afirma Karin Jensen, investigadora en educación en ingeniería que realiza investigaciones para apoyar la salud mental y el bienestar del profesorado de la Universidad de Michigan en Ann Arbor.

En la conferencia de 2019, Ingram se dio cuenta de que las iniciativas de base que intentaban ayudar estaban desconectadas. "Ingenieros y biólogos celulares intentaban abrirse camino a través de la investigación en psicología. Constantemente reinventaban la rueda", afirma.

Así, Ingram cofundó Dragonfly para integrar la sabiduría de las iniciativas comunitarias que se desarrollan en institutos aislados en estructuras formalizadas. La organización se ha convertido en una coalición de más de 450 académicos voluntarios de todo el mundo que ofrecen talleres, programas de formación y campañas para concienciar sobre las prestaciones de salud mental en el ámbito académico. Ha impartido más de 375 programas a unos 60 000 académicos en 32 países, "con un 96% de los participantes recomendando nuestros programas a sus colegas", afirma Ingram.

Los esfuerzos se centran en cinco áreas: reducir el estigma, mejorar la alfabetización en salud mental, mejorar las habilidades de apoyo, fomentar redes de apoyo entre pares y crear estructuras en toda la investigación para asumir la responsabilidad de la salud mental.

Además de colaborar con centros de investigación individuales como la Universidad de California (UC), Berkeley, Dragonfly ha impartido talleres a investigadores de agencias de financiación científica como la Fundación Alfred P. Sloan en la ciudad de Nueva York y *Pew Charitable Trusts* en Filadelfia, Pensilvania. Los programas de Dragonfly se basan en la evidencia, afirma Ingram. "Contamos con estudios; nada superficial. Ofrecemos medidas que pueden y deben implementarse". Y cuando falta evidencia, la organización colabora en la investigación para buscar soluciones. Ingram copublicó un estudio de 2024 que reveló que ver un cortometraje sobre los problemas de salud mental en el ámbito académico redujo el estigma en torno al tema para el 92% de los 149 académicos participantes. El documental muestra a profesores de alto nivel hablando sobre sus experiencias con afecciones de salud mental o neurodiversidad. Kevin Mark, quien vio el documental durante sus estudios posdoctorales en UC Berkeley, afirma que fue la primera vez que vio a investigadores de alto nivel revelar sus dificultades personales. Mark, ahora biólogo celular en el Centro Médico de la Universidad de Texas Southwestern en Dallas, afirma que ver el documental le ayudó a aprender a ser un mentor científico. "Dragonfly anima a los estudiantes académicos a buscar el consejo de los profesores y a sentir camaradería con ellos en desafíos similares que hayan enfrentado". Peter Hinshaw, psicólogo de UC Berkeley, afirma que la evidencia demuestra que simplemente concienciar sobre los desafíos de la salud mental ayuda a romper un "círculo vicioso de estigma y falta de recuperación", no solo a nivel individual, sino también en la comunidad.

Pero para lograr un verdadero progreso, es necesario cambiar la cultura de investigación tóxica, afirma Zoë Ayres, química analítica y cofundadora de *Voices of Academia*, un espacio para que académicos compartan experiencias de bienestar. Algunos de los factores problemáticos que requieren reforma escapan al control directo del mundo académico, afirma, como la cultura de "publicar o morir" y la "falta de voluntad de algunas universidades para exigir responsabilidades a académicos destacados" por acoso.

Para contribuir a un cambio sistémico, Dragonfly trabaja para establecer estructuras en "todas las unidades académicas, como revistas científicas y entidades financiadoras", que asuman la responsabilidad de la salud mental.

Michael Eisen, miembro de la junta directiva de Dragonfly, era editor jefe de la revista *eLife* cuando esta convirtió la salud mental del mundo académico en un elemento central de su proceso de revisión. Ese fue uno de los factores que impulsaron a la revista a pasar del modelo de "aceptación-rechazo" de artículos a un sistema que publica los envíos junto con los comentarios de los revisores; *eLife* describió esta medida como una forma de liberar a los autores de la "espada de Damocles" que pesa sobre sus cabezas al interactuar con los revisores.

A pesar del progreso, los cambios estructurales no serán fáciles, ya que "no comprendemos cómo sostener estos esfuerzos e integrarlos de forma más sistemática en el tejido académico", afirman Jennifer Bekki, investigadora sobre bienestar en ciencia, tecnología, ingeniería y matemáticas (STEM) en la Universidad Estatal de Arizona en Tempe, y Kerrie Wilkins, investigadora de salud mental en la Universidad de Massachusetts Boston, quien codirige un programa estadounidense llamado la Convención Nacional sobre el Estado de la Salud Mental en STEM. Su objetivo es concienciar sobre

el bienestar en la investigación a nivel nacional, centrándose en el profesorado y la administración como personas con el poder para dismantelar prácticas que contribuyen a culturas problemáticas. “Nos encontramos en un punto en el que los líderes académicos están más abiertos a considerar la salud mental”, afirman Bekki y Wilkins.

Fred Schwaller. Nature 640, 579-580 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01083-2>

Devendorf, A. R., Wilson, S. e Ingram, W. M. Psychol. Serv. <https://doi.org/10.1037/ser0000908> (2024).

La percepción del sabor dulce

La estructura tridimensional de la proteína lingual que detecta el dulzor podría guiar el diseño de alimentos en el futuro.

El azúcar ha seducido durante mucho tiempo el paladar humano y ha causado estragos en la salud pública. Ahora, los investigadores han dado un paso decisivo para comprender cómo. Un equipo de la Universidad de Columbia en la ciudad de Nueva York ha mapeado por primera vez la estructura molecular del receptor humano del sabor dulce y ha demostrado cómo dos de los edulcorantes artificiales más consumidos se unen al receptor y lo activan. El descubrimiento, publicado hoy en *Cell*, ofrece una visión detallada de cómo nuestra lengua percibe el dulzor y podría allanar el camino para bebidas gaseosas, chicles y otros dulces más saludables.

“Este receptor es responsable de nuestra insaciable e inagotable atracción por el azúcar”, afirma el neurocientífico de Columbia Charles Zuker, quien dirigió el estudio. “Y ahora que conocemos esta estructura, quizás podamos encontrar maneras de modular su función”. Por ejemplo, los compuestos que actúan sobre el receptor podrían alterar la forma en que las papilas gustativas de la lengua perciben los azúcares naturales.

Desde la fruta madura hasta el yogur rico en sacarina, los alimentos que contienen azúcares o sus sustitutos activan el receptor del sabor dulce, desencadenando una cascada de señales que el cerebro interpreta como una señal de recompensas energéticas.

Zuker y sus colegas identificaron por primera vez el receptor en 2001, demostrando que se trata de un complejo molecular compuesto por dos proteínas, TAS1R2 y TAS1R3. Una se une a la molécula dulce y la otra proporciona soporte estructural. Sin embargo, a pesar de más de 20 años de estudio, la arquitectura precisa del receptor del sabor dulce seguía siendo difícil de descifrar, incluso cuando los científicos descubrían las estructuras de otros receptores gustativos, como el del sabor amargo. Ahora, el equipo de Zuker finalmente ha descifrado la estructura. Los investigadores estabilizaron el frágil complejo proteico en su conformación activa, un paso crucial para la obtención de imágenes de alta resolución. Mediante criomicroscopía electrónica, capturaron imágenes a nivel atómico del receptor unido a dos edulcorantes sintéticos: sucralosa (comercializada como Splenda) y aspartamo (presente en NutraSweet). Ambos se unen al receptor con mayor fuerza que el azúcar natural, lo que ayuda a fijarlo para el análisis estructural de los autores.

Las imágenes revelaron que la subunidad TAS1R2 tiene un espacio que tanto la sucralosa como el aspartamo pueden ocupar. Sin embargo, cada uno se une a él de forma ligeramente diferente, lo que sugiere un mecanismo flexible que permite al receptor reconocer una amplia gama de compuestos de sabor dulce. La subunidad TAS1R3, por su parte, aunque no participa en la unión de las moléculas dulces, desempeña un papel de apoyo crucial al ayudar a ensamblar y estabilizar el complejo receptor.

“Esto realmente empieza a esclarecer cómo funciona este receptor”, afirma Kyle Palmer, farmacólogo que cofundó y dirige las operaciones científicas de Opertech Bio, una empresa de evaluación del sabor en Filadelfia, Pensilvania. Los conocimientos estructurales podrían ayudar a explicar por qué algunas personas perciben el dulzor con mayor intensidad que otras, un tema que el científico quimiosensorial Loïc Briand y sus colegas del Centro del Gusto y la Conducta Alimentaria de Dijon (Francia) han explorado mediante la catalogación de variantes genéticas naturales en el receptor. «Ahora, con la estructura, podemos localizar estas mutaciones y empezar a comprender cómo alteran la función del receptor», afirma Briand.

La metodología también podría abrir la puerta a la resolución de la estructura de receptores relacionados, como el del umami, señala Bo Liu, bioquímico de la Universidad Tecnológica de Qilu en Jinan (China).

El diseño del receptor también proporciona a los químicos alimentarios las herramientas necesarias para diseñar edulcorantes sin calorías que sean más seguros y dejen un regusto menos empalagoso en la lengua que los sustitutos actuales. (La Organización Mundial de la Salud ha descrito al aspartamo como "posiblemente cancerígeno").

Además, su estructura podría permitir a los investigadores diseñar compuestos que amplifiquen la sensibilidad del receptor a los sabores dulces naturales. Esto podría impulsar a los consumidores hacia dietas bajas en azúcar sin sacrificar el sabor: una maniobra molecular que podría ayudar a frenar el aumento global de la obesidad y la diabetes.

"Es una herramienta muy importante que puede utilizarse para crear mejores ingredientes", afirma Guy Servant, director de descubrimiento basado en receptores en dsm-firmenich, una empresa suizo-holandesa que desarrolla tecnologías de reducción de azúcar. "La comunidad lleva mucho tiempo esperando esto".

Grant DuBois, veterano de la industria y director científico de Almendra, empresa con sede en Singapur que fabrica el edulcorante stevia, coincide en que «el acceso a la estructura permitirá el diseño racional» de edulcorantes de nueva generación. Sin embargo, advierte que cualquier molécula diseñada en laboratorio enfrentará un desafío ante la creciente demanda de ingredientes totalmente naturales por parte de las empresas de snacks y bebidas.

Elie Dolgin. Nature, 7 May 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01408-1>

Juen, Z. et al. Cell <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.04.021> (2025).



euroespes
health



Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

¿Por qué las mujeres experimentan la enfermedad de Alzheimer de forma diferente a los hombres?

El primer caso registrado de la enfermedad de Alzheimer fue el de Auguste Deter, una mujer que falleció en Fráncfort, Alemania, en abril de 1906, tras sufrir pérdida de memoria y gran angustia. En un artículo de 1907 del médico Alois Alzheimer, que describía los síntomas de Deter, escribió que ella «deliraba por completo, arrastraba la ropa de cama, llamaba a su marido y a su hija y parecía sufrir alucinaciones auditivas. A menudo gritaba durante muchas horas». Alzheimer examinó su cerebro al microscopio después de su muerte y describió lo que ahora se consideran las características distintivas de la enfermedad: depósitos de la proteína amiloide- β , conocidos como placas, y fibrillas densas de la proteína tau, ahora llamadas ovillos neurofibrilares. Deter falleció en una institución psiquiátrica, acurrucada en posición fetal, a causa de sepsis causada por úlceras de decúbito.

El nivel de atención ha mejorado, pero la enfermedad de Alzheimer aún puede reducir considerablemente la calidad de vida, especialmente en las mujeres. Dos de cada tres personas con Alzheimer son mujeres, y el mayor factor de riesgo después de la vejez es ser mujer. Estas discrepancias también van más allá de la prevalencia general: por lo general, las mujeres reciben el diagnóstico más tarde que los hombres y su deterioro cognitivo es más rápido. A pesar de estos patrones claros, las diferencias de sexo y género se han descuidado en el estudio del Alzheimer. "Les debemos a las mujeres un siglo de investigación", afirma Lisa Mosconi, neurocientífica y directora de la Iniciativa del Cerebro de la Mujer Cornell Weill en la ciudad de Nueva York.

Durante la última década, los investigadores han trabajado para corregir esta desigualdad mediante el estudio de los efectos del sexo y el género en el riesgo, la patología y la progresión del Alzheimer. Las investigaciones sobre el papel del cromosoma X y la transición a la menopausia están proporcionando información sobre la resiliencia cognitiva de las mujeres y alimentando nuevas ideas sobre cómo detener la patología del Alzheimer. "Aún tenemos mucho camino por recorrer y mucho más por hacer", afirma Dena Dubal, neuróloga de la Universidad de California en San Francisco (UCSF). Se espera que estos esfuerzos conduzcan a una mejor atención no solo para las mujeres, sino para todas las personas con la enfermedad.

Sin embargo, justo cuando esta investigación comienza a dar frutos, se ha visto amenazada en Estados Unidos. En respuesta a una oleada de órdenes ejecutivas emitidas en enero, la Fundación Nacional de Ciencias de EE. UU. ha comenzado a revisar las subvenciones de investigación en busca de palabras que insinúen que podrían no cumplir con las directivas de la administración Trump de suspender la financiación de la investigación sobre mujeres y grupos minoritarios, que agrupan con otras iniciativas que el gobierno ahora menosprecia como "DEI" (diversidad, equidad e inclusión). A principios de marzo, los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. (NIH) habían cancelado varias subvenciones de investigación relacionadas con la enfermedad de Alzheimer en personas lesbianas, gais, bisexuales, transgénero y otras personas pertenecientes a minorías sexuales y de género (LGBTQ+).

Las mujeres cognitivamente sanas muestran mayor resiliencia a medida que sus cerebros envejecen que los hombres. Hasta que desarrollan Alzheimer u otras formas de demencia, las mujeres tienen mejor memoria, especialmente la verbal y episódica, que los hombres. Esto se mantiene a lo largo de la vida, incluso en la vejez. Y, según se mide por los cambios en el metabolismo de la glucosa y las modificaciones epigenéticas, el cerebro de los hombres envejece biológicamente más rápido que el de las mujeres.

Sin embargo, tras un diagnóstico de Alzheimer, la situación cambia. En comparación con los hombres con Alzheimer, las mujeres con la enfermedad experimentan un deterioro cognitivo más rápido, pierden su independencia antes y pasan más tiempo con un mayor nivel de discapacidad. Es probable que las razones de esta disparidad sean tanto biológicas como sociales.

Desde el punto de vista biológico, Eider Arenaza-Urquijo, neurocientífica del Instituto de Salud Global de Barcelona (España), cree que las mujeres podrían ser más capaces que los hombres de resistir la acumulación gradual de proteínas patológicas. "El amiloide y la tau podrían acumularse durante décadas", afirma. Hombres y mujeres parecen acumular niveles similares de β -amiloide, aunque existen evidencias de que las mujeres presentan más ovillos de tau. Sin embargo, Arenaza-Urquijo cree que su mayor

resiliencia al envejecimiento cerebral podría permitirles combatir mejor los efectos de ambas proteínas que los hombres; es decir, acumulan amiloide y tau durante más tiempo antes de presentar síntomas.

Esta resistencia también podría explicar el aparente y rápido deterioro cognitivo de las mujeres tras el diagnóstico: tras años de sobrellevar la situación, simplemente ya no pueden hacerlo. La trayectoria de resiliencia sostenida, seguida de un rápido deterioro, es visible en las comparaciones de la cognición de mujeres y hombres para una carga dada de β -amiloide. En comparación con los hombres, las mujeres mantienen inicialmente una mayor función cognitiva, antes de declinar más rápidamente una vez que se alcanza un punto crítico. Los cambios estructurales en el cerebro siguen una trayectoria similar: las mujeres inicialmente mantienen un mayor volumen hipocámpal que los hombres a medida que acumulan β -amiloide, pero cuando la carga se vuelve demasiado grande, su volumen hipocámpal se desploma más rápidamente que en los hombres.

La forma en que se diagnostica clínicamente el Alzheimer también podría ser un factor en el aparente y rápido deterioro de las mujeres, afirma Antonella Santucci-Chadha, presidenta de la Fundación del Cerebro de la Mujer en Basilea, Suiza. En muchos casos, los hombres reciben sistemáticamente una mejor atención. Por ejemplo, las mujeres son más propensas que los hombres a recibir antipsicóticos y antidepresivos, lo que indica una atención deficiente, afirma Santucci-Chadha. Y dado que las mujeres tienden a tener mejor memoria verbal que los hombres, podrían necesitar ser evaluadas mediante pruebas específicas para cada sexo que puedan detectar signos de demencia de forma más temprana. "Las escalas no están diseñadas para evaluar matices entre hombres y mujeres", afirma Santucci-Chadha. "El sesgo está presente en todas partes".

Algunos investigadores están comenzando a analizar con mayor detenimiento uno de los factores más básicos de las diferencias biológicas entre los sexos: los cromosomas sexuales. El cuerpo y el cerebro femeninos son un mosaico, donde cada célula contiene un cromosoma X activo, ya sea de la madre o del padre; el otro cromosoma X es, en su mayor parte, inactivo. Las células masculinas contienen solo el cromosoma X materno y el cromosoma Y paterno. Las personas intersexuales pueden tener otras combinaciones de estos cromosomas en algunas o todas sus células, como XXY.

El cromosoma X contiene el 5% de nuestros genes y está especialmente enriquecido con genes relacionados con la función cerebral y la cognición, afirma Dubal. Sin embargo, los cromosomas sexuales han sido excluidos durante mucho tiempo de los estudios que buscan asociaciones entre rasgos y variaciones a lo largo del genoma, añade Dubal. La mayoría de los estudios sobre la genética del cromosoma X se han centrado en su papel en las afecciones que afectan la reproducción. El pasado septiembre, investigadores publicaron el primer estudio de asociación del cromosoma X en todo el genoma del Alzheimer, que incluyó a más de un millón de personas. Identificó una porción de un gen del cromosoma X, implicado en el mantenimiento de los mecanismos de limpieza interna de las células, como significativamente asociado con la enfermedad. Esto podría estar relacionado con la acumulación patológica de proteínas amiloide y tau observada en el Alzheimer.

Dubal utiliza modelos murinos para estudiar cómo el cromosoma X podría impulsar las diferencias sexuales en el envejecimiento cerebral. En 2020, su equipo en la UCSF descubrió que, en un modelo murino de Alzheimer, un cromosoma X adicional confería resiliencia cognitiva y ayudaba a los ratones a vivir más tiempo. Independientemente de las gónadas que tuvieran, los ratones con dos cromosomas X eran más resilientes que aquellos con solo un cromosoma X o con una constitución XY.

Desde entonces, Dubal ha comenzado a examinar si el origen del cromosoma X —siempre la madre en los individuos XY— contribuye a la resiliencia de una persona al deterioro cognitivo. La respuesta parece ser afirmativa. En enero, Dubal demostró que ratones hembra modificados genéticamente para tener activo solo el cromosoma X materno mostraron deterioro cognitivo y un envejecimiento cerebral acelerado. Cree que esto podría estar relacionado con que el cromosoma X materno presenta modificaciones epigenéticas que inhiben la expresión de algunos genes.

Sin embargo, el panorama podría ser aún más complejo. Aunque el segundo cromosoma X en las células femeninas debería estar desactivado en el embrión temprano, Dubal afirma que existen evidencias de que "no está totalmente inactivo". Hasta un 30% de sus genes podrían escapar del silenciamiento, y esa duplicación parcial de la función podría ser una fuente de resiliencia cognitiva en las mujeres. Ahora, Dubal investiga si el envejecimiento puede reactivar el cromosoma X silenciado en células femeninas y animales. Los resultados de su laboratorio muestran que el envejecimiento aumenta la transcripción del cromosoma X inactivado en múltiples células del hipocampo de ratones. Un gen que escapa a la inactivación codifica un componente de la mielina, la capa protectora de las

células nerviosas, y podría ser un objetivo para futuras terapias contra el Alzheimer. El equipo encontró evidencia de que esto también podría estar ocurriendo en células de una parte equivalente del cerebro en personas.

La investigación sobre otra diferencia entre individuos biológicos masculinos y femeninos muestra cómo la transición a la menopausia, caracterizada por cambios importantes en los niveles de estrógeno y otras hormonas, podría impulsar las diferencias de género en el riesgo y la resiliencia del Alzheimer. Los libros de texto de medicina describen la menopausia principalmente como el fin de la capacidad reproductiva, afirma Mosconi. Sin embargo, enfatiza que la mayoría de los síntomas de la menopausia son neurológicos: sofocos, falta de sueño, cambios de humor y confusión mental.

Mosconi colaboró con radioquímicos para desarrollar un trazador fluorescente que se une a los receptores de estrógeno en el cerebro. En junio pasado, el equipo demostró que, en las partes del cerebro reguladas por la hormona, existe una mayor densidad de receptores de estrógeno en mujeres peri y posmenopáusicas. Esta mayor densidad se correlacionó con problemas de memoria.

Mosconi cree que esto evidencia un cerebro envejecido, ávido de la hormona cada vez más escasa, que produce más receptores para intentar captar el estrógeno que puede. Esta mayor densidad se observó incluso en la mujer de mayor edad del estudio, de 65 años. Mosconi afirma que estos primeros hallazgos sugieren que vale la pena explorar si la terapia con estrógenos, que ha estado en constante evolución como tratamiento para los síntomas de la menopausia, podría proporcionar beneficios cognitivos y potencialmente prevenir los síntomas clínicos del Alzheimer en mujeres con riesgo.

Aunque los investigadores han dedicado aproximadamente una década a profundizar en el estudio del papel del sexo biológico en el riesgo y la progresión del Alzheimer, apenas están comenzando a desentrañar la contribución del género. Parte del riesgo de padecer enfermedades está relacionado con los roles sociales, que se ven influenciados por cómo el género y la orientación sexual de las personas afectan tanto su comportamiento como el trato que reciben en el mundo. Por ejemplo, las mujeres son más propensas que los hombres a cuidar a familiares enfermos, lo que contribuye a un mayor riesgo de depresión y problemas de sueño, ambos factores de riesgo para desarrollar Alzheimer. "Es realmente difícil separar lo biológico de lo social y conductual", afirma Jason Flatt, investigador de salud pública de la Universidad de Nevada, Las Vegas.

La sexualidad también podría ser un factor de confusión. Los roles sociales se manifiestan de forma diferente en las distintas relaciones. En una pareja homosexual, por ejemplo, uno de los miembros podría asumir el rol de cuidador, junto con los riesgos para la salud asociados. Las tasas de estrés, alcoholismo y depresión, factores de riesgo conocidos para el Alzheimer, también son más altas en las personas LGBTQ+.

Hasta la fecha, los científicos no han recopilado muchos datos sobre cómo las experiencias particulares de las minorías sexuales y de género influyen en el riesgo de padecer Alzheimer. Una revisión de 2024 sobre el deterioro cognitivo en personas LGBTQ+ solo encontró 15 estudios elegibles para su evaluación. La revisión halló que el deterioro cognitivo autodeclarado era mayor entre las personas LGBTQ+, pero la evidencia sobre las diferencias objetivas en el rendimiento cognitivo era heterogénea.

Estudios en parejas mayores han revelado que las personas en relaciones del mismo sexo tienen un riesgo de deterioro cognitivo casi un 80% mayor que las personas en relaciones mixtas. Las parejas del mismo sexo también son más propensas a sufrir depresión, un factor de riesgo para el deterioro cognitivo. Las personas que no se ajustan a las normas sociales en torno al género y la sexualidad también podrían ser más propensas a tener experiencias traumáticas que aumentan el riesgo de padecer Alzheimer. Un estudio de 2024 realizado por Flatt y sus colegas descubrió que las personas trans, no binarias y otras personas de género diverso tienen más probabilidades de haber tenido experiencias adversas en la infancia, las cuales se han vinculado con un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer.

En febrero y marzo, las becas de investigación de Flatt, otorgadas por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIH), por un total de casi 5 millones de dólares estadounidenses, fueron canceladas. Flatt afirma que planea apelar la rescisión, pero que podría verse obligado a despedir a personal y estudiantes de su laboratorio.

Una de las cartas de rescisión, firmada por la administradora de becas, Jessica Kaufman, afirmaba que «muchos de estos estudios ignoran, en lugar de examinar seriamente, las realidades biológicas». Sin embargo, los investigadores que estudian el papel del sexo y el género en la enfermedad de Alzheimer afirman que examinar las realidades biológicas es precisamente lo que intentan hacer, y que las prácticas históricas de recopilación de datos han obstaculizado este proceso.

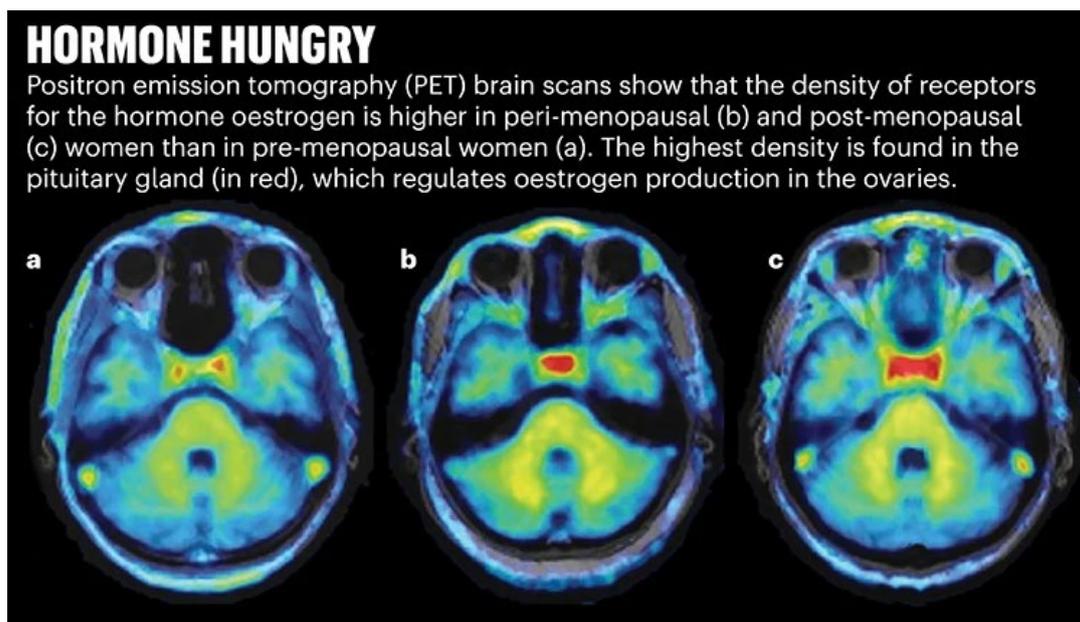
A pesar de las regulaciones estadounidenses que exigen la inclusión de mujeres en los ensayos clínicos financiados por los NIH desde 1993 y que designan a las personas LGBTQ+ como un grupo afectado por la disparidad en salud (una designación adoptada por los NIH en 2016), sigue siendo común que los estudios sobre la enfermedad de Alzheimer en humanos excluyan a mujeres, personas intersexuales, transgénero y no binarias, o que no las registren en los datos. A finales de marzo, se eliminó la página de los NIH que establecía parámetros y definiciones para guiar la investigación sobre la salud y las disparidades de las minorías.

En ocasiones, los investigadores excluyen deliberadamente de sus resultados las diferencias biológicas de género, afirma Mosconi. «La idea preconcebida es que las mujeres son como hombres pequeños», afirma Santuccion-Chadha.

Flatt forma parte de un grupo de interés LGBTQ+ que ha propuesto buenas prácticas para recopilar datos sobre la orientación sexual, el sexo asignado al nacer y la identidad de género de los participantes en estudios, así como para incluir a las personas intersexuales (casi el 2% de la población estadounidense) en la investigación sobre la demencia. El Centro Nacional de Coordinación del Alzheimer, financiado por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento de EE. UU., adoptó estas directrices en su cuestionario demográfico para participantes en enero. Flatt afirma que la principal resistencia proviene de los científicos, preocupados por la posibilidad de que las personas se sientan ofendidas y abandonen los estudios si se les pregunta sobre su orientación sexual e identidad de género. Sin embargo, Flatt añade que no hay evidencia de que esto ocurra.

Santuccion-Chadha afirma que considerar el sexo y el género es el paso más obvio hacia la medicina de precisión en el Alzheimer y muchas otras enfermedades. Un futuro sistema médico centrado en la atención personalizada, afirma, debe incluir el género, el sexo, la condición social y mucho más, además de la genómica. También aboga por que las compañías farmacéuticas incluyan el mismo número de mujeres en los ensayos clínicos o que realicen ensayos clínicos específicamente para mujeres. “Es imperativo que, como Estados Unidos, sigamos forjando el camino en la investigación biomédica y defendamos la atención médica para todos, incluyendo a las personas desatendidas, las minorizadas y las históricamente desatendidas”, afirma Dubal. “Esto incluye impulsar el estudio riguroso del sexo biológico, el género y la salud de las mujeres, entre muchas prioridades cruciales”. En lugar de abandonar este trabajo, como ahora parece posible en Estados Unidos, debería expandirse, afirma Dubal, para mejorar la salud de las personas y salvar vidas.

Este interesante trabajo de Katherine Bourzac tiene importantes sesgos, tanto políticos como de género, y algún que otro error, como que el número de mujeres en los ensayos clínicos es menor que el número de hombres. Independientemente de estas limitaciones -quizá conscientes e intencionadas- es obvio que existen importantes diferencias en la forma de enfermar de hombres y mujeres; y esta circunstancia no debe ser ignorada en el caso particular del Alzheimer.



Matices genéticos del Alzheimer

En 1982, el neurólogo Francisco Lopera y sus colegas de la Universidad de Antioquia en Medellín, Colombia, comenzaron a estudiar a una familia para la cual la enfermedad de Alzheimer era una realidad. Los miembros de esta familia invariablemente desarrollaban deterioro cognitivo leve alrededor de los 45 años. Este solía progresar a demencia hacia los 50 años, a medida que las placas y ovillos proteicos característicos del Alzheimer se acumulaban en sus cerebros, y a la muerte antes de cumplir los 60 años.

La aparición temprana de la enfermedad y su frecuente incidencia en esta extensa familia sugirieron una causa genética. El equipo de Lopera, en colaboración con el neurocientífico Kenneth Kosik, entonces de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts, descubrió que más de 100 personas afectadas —todos parientes consanguíneos— compartían una mutación en el gen presenilina 1 (PSEN1). Las mutaciones en los genes de la presenilina son la causa más común de Alzheimer de inicio temprano, y la cohorte colombiana es el grupo más numeroso afectado, con cerca de 1200 portadores de la mutación identificados hasta la fecha.

Pero en cada familia hay alguien que va a contracorriente. En este caso, se trata de una persona cuya historia desafía la comprensión científica de la patología de la enfermedad de Alzheimer.

En 2019, los investigadores presentaron al mundo a una mujer nacida en la zona rural de Angostura, Colombia, quien, como muchos de sus familiares, era portadora de la mutación PSEN1. Pero a diferencia de ellos, no desarrolló Alzheimer a los 50 años. Incluso a los 72, apenas presentaba síntomas. Su nombre se mantuvo en secreto hasta que falleció de cáncer en 2020, un mes antes de cumplir 78 años. Hoy en día, los investigadores siguen intentando averiguar por qué Aliria Rosa Piedrahita siguió un camino tan diferente y si este podría abrir camino hacia tratamientos que puedan ayudar a otras personas.

Piedrahita solía bromear diciendo que tenía un "cerebro de oro", y una tomografía reveló lo que podría haber querido decir. Su cerebro contenía niveles extremadamente altos de placas de β -amiloide, pero una neuroinflamación mínima. Además, faltaba algo más. "Los ovillos de proteínas tau que invariablemente acompañan a las placas no afectaban la mayor parte del cerebro, en particular las regiones asociadas con la demencia clínica", afirma Kosik, quien ahora trabaja en la Universidad de California en Santa Bárbara. "Enseguida descubrimos algo importante", añade, "que las placas en su cerebro no eran, por sí solas, suficientes para causar problemas cognitivos".

Las pruebas genéticas mostraron que PSEN1 no era su único gen mutado. También portaba una forma mutada del gen APOE. Una forma de este gen, APOE4, es un factor de riesgo importante para la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. Otras dos versiones se asocian con un menor riesgo (APOE2) o generalmente no tienen efecto (APOE3).

Piedrahita tenía dos copias de la versión más común, APOE3. Sin embargo, la suya era una variante rara llamada APOE3 Christchurch o APOE3Ch. Esta mutación afecta la forma en que la proteína APOE se une a un compuesto de azúcar y proteína llamado HSPG, que facilita la propagación de tau por el cerebro. APOE3Ch mostró la menor afinidad por HSPG de todas las formas de la proteína; APOE4, la más alta.

Estudios en animales recrearon el patrón inusual de proteínas observado en el cerebro de Piedrahita. Cuando la mutación APOE3Ch se introdujo en ratones que, de otro modo, desarrollarían una enfermedad similar al Alzheimer, los protegió contra la neurodegeneración. Estos ratones presentaron menos ovillos de tau y menos extendidos, menos daño neuronal y menor deterioro cognitivo. Además, la reducción de la unión de APOE3Ch a HSPG desencadenó la degradación de tau por las células mieloides del cerebro. «Esto podría explicar por qué la siembra y propagación de tau fue menor», afirma David Holtzman, neurólogo y neurocientífico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington en San Luis, Misuri, y autor principal del estudio.

Un equipo dirigido por Yadong Huang, neurocientífico del Instituto Gladstone de San Francisco, California, exploró si APOE3Ch también podría proteger contra el Alzheimer de inicio tardío en diferentes sistemas modelo. Descubrió que la ingeniería de la mutación en el gen APOE4 reduce la acumulación de tau, así como la neuroinflamación y la neurodegeneración que de otro modo se esperarían. «Es realmente sorprendente que la mutación de Christchurch pueda generar una protección tan amplia», afirma Huang.

Los mecanismos que subyacen a los efectos protectores de APOE3Ch sugieren que bloquear la interacción entre APOE y HSPG podría ayudar a tratar la enfermedad de Alzheimer. En 2023, Huang y Lopera formaron parte de un equipo dirigido por Joseph Arboleda-Velásquez, biólogo celular del Massachusetts Eye and Ear en Boston, que desarrolló un anticuerpo mimético de Christchurch llamado 7C11. En ratones, el anticuerpo se une a la ApoE4 e interrumpe su interacción con HSPG, reduciendo la patología de tau. Arboleda-Velásquez cofundó una empresa para continuar el desarrollo y espera que la posible terapia avance a ensayos clínicos para 2027.

Huang y su grupo también están desarrollando anticuerpos para bloquear la interacción APOE-HSPG, analizando moléculas más pequeñas que podrían ser más fáciles de administrar al cerebro y explorando terapias génicas. Holtzman está investigando fármacos inspirados en la mutación de Christchurch, centrándose en las células cerebrales conocidas como microglía.

Las terapias inspiradas en el cerebro de Piedrahita tienen el potencial de ayudar no solo a la mayoría de las personas con Alzheimer de inicio tardío, sino también a aquellas cuya genética las expone a un riesgo de enfermedad de inicio temprano. Esto incluye a miles de personas en Colombia con vínculos familiares con Piedrahita, que se han sumado a la investigación durante décadas gracias a los esfuerzos de Lopera por generar confianza. Kosik espera que estas personas sigan contribuyendo al desarrollo de estos fármacos participando en futuros ensayos clínicos.

Laura Vargas-Parada. *Nature* 640, S7 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01103-1>

Futuro Terapéutico del Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer ha eludido el tratamiento durante mucho tiempo. Los intentos de abordarla atacando la proteína β -amiloide que se acumula en el cerebro de las personas con la enfermedad a menudo han fracasado en las pruebas clínicas. Entre 2004 y 2021, 14 compuestos diferentes que atacan directamente al β -amiloide no lograron superar los ensayos de fase III. Esto llevó a algunos investigadores a cuestionar la teoría detrás del desarrollo de los posibles fármacos: que el β -amiloide es el desencadenante de una cadena de eventos bioquímicos y celulares que conduce a la neurodegeneración y la demencia. Sin embargo, en los últimos años, parece que estos esfuerzos han comenzado a dar sus frutos. Desde 2021, tres fármacos anti-amiloide han recibido la aprobación regulatoria en Estados Unidos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El primero, aducanumab, estuvo envuelto en controversia y fue retirado, pero los ensayos publicados en 2022 y 2023 demostraron claramente que otros dos, lecanemab y donanemab, ralentizaron el deterioro cognitivo.

Estos fármacos son anticuerpos que eliminan las placas de β -amiloide en el cerebro, y para muchos investigadores su éxito desmiente el argumento de que la teoría que ha guiado casi todo el desarrollo de fármacos para el Alzheimer hasta la fecha es incorrecta. "En cierto modo, creo que la hipótesis del amiloide está probada", afirma John Hardy, neurogenetista del *University College* de Londres, pionero de la teoría. "Eliminamos el amiloide y ralentizamos el proceso de la enfermedad".

Sin embargo, persiste la disidencia. Los efectos de los fármacos son modestos, lo que genera debate sobre si los beneficios son lo suficientemente significativos como para justificar el alto coste y el riesgo de efectos secundarios. Los defensores argumentan que esto es solo el principio: ahora hay vías abiertas para reducir los efectos secundarios, aumentar la eficacia y combinar los fármacos con otras terapias. Sin embargo, algunos investigadores aún se preguntan si la eliminación de las placas de β -amiloide será suficiente para detener la enfermedad o si podrían existir otros objetivos potencialmente mejores en el cerebro. "La pregunta es: ¿qué significan realmente estos resultados?", afirma David Rubinsztein, neurogenetista de la Universidad de Cambridge (Reino Unido). "Podría ser la punta del iceberg, o podría ser lo mejor que podamos conseguir. Francamente, no creo que lo sepamos".

Lecanemab fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) en 2023 y donanemab en 2024. Ambos ralentizan el deterioro cognitivo en aproximadamente un 30%. Se ha debatido acaloradamente si esto tiene relevancia clínica; algunos médicos argumentan que las personas no notarán ninguna diferencia, pero otros afirman que incluso una ralentización moderada ofrece un beneficio real para la persona con la enfermedad y su familia. "Una disminución un 30% menos pronunciada sí significa algo", afirma Charlotte Teunissen, neurocientífica del Centro Médico

de la Universidad de Ámsterdam. Incluso seis meses más en un estado coherente, añade, "marca la diferencia entre poder tener conversaciones significativas con tus hijos sobre sus vidas o no".

Los medicamentos también tienen efectos secundarios, que en ocasiones son graves. Reducirlos será clave para inclinar la balanza a su favor. En el ensayo fundamental de lecanemab, el 21.5% de las personas tratadas desarrollaron inflamación o hemorragia cerebral, conocidas colectivamente como anomalías de imagen relacionadas con amiloide (ARIA). Estas anomalías suelen ser asintomáticas, pero alrededor de una cuarta parte de las personas con ARIA experimentan confusión, dolor de cabeza o mareos. Las convulsiones e incluso la muerte son menos frecuentes, pero no inauditas.

Se cree que las hemorragias cerebrales son causadas por anticuerpos que se unen al β -amiloide en los vasos sanguíneos, y la inflamación se debe a reacciones neuroinflamatorias. Desafortunadamente, muchos investigadores creen que estos fármacos funcionan mediante una reacción inflamatoria (cuando las principales células inmunitarias del cerebro, llamadas microglía, entran en un estado proinflamatorio). La microglía activada absorbe las placas, por lo que los beneficios y los efectos secundarios podrían ser difíciles de distinguir. Actualmente, a mayor dosis, mayor riesgo de ARIA, lo que presenta un posible equilibrio entre eficacia y seguridad.

Un método de administración llamado transporte cerebral podría alterar este equilibrio. Esta técnica aprovecha los receptores de la proteína transferrina en las células epiteliales de la barrera hematoencefálica, que normalmente transportan hierro al cerebro. Si una molécula de transferrina se une a un anticuerpo anti-amiloide, estos receptores pueden transportar la molécula combinada a través de la barrera, transportando el fármaco desde la circulación al cerebro con mayor eficiencia de lo que sería posible de otro modo. "Una mayor concentración llega al cerebro, por lo que se puede reducir la dosis para obtener el mismo efecto", afirma Teunissen. Un fármaco que utiliza este mecanismo, el trontinemab, se encuentra en fase inicial de ensayos clínicos. "Los primeros resultados son muy prometedores: tienen tasas de ARIA más bajas y una rápida reducción de amiloide", afirma.

Además de mejorar la seguridad, otro factor importante para maximizar el potencial de los anticuerpos anti-amiloide será ampliar el acceso a los grupos desfavorecidos. "Las personas que reciben tratamiento con estos anticuerpos en las clínicas son, en su mayoría, personas con un alto nivel educativo y adineradas que no representan a la sociedad en su conjunto", afirma Dennis Selkoe, neurólogo del *Hospital Brigham and Women's* de Boston, Massachusetts. Métodos más sencillos de administración de los fármacos serían de gran ayuda. Actualmente, las personas deben desplazarse a las clínicas para recibir infusiones intravenosas una o dos veces al mes, pero varias compañías están formulando versiones que, en su lugar, pueden inyectarse bajo la piel, algo con lo que una enfermera o un familiar podría ayudar en casa, afirma Selkoe. "Esto probablemente ocurrirá en 2025 o 2026".

Los investigadores también están explorando la posibilidad de usar estos fármacos en una etapa más temprana de la enfermedad. El β -amiloide comienza a acumularse en el cerebro entre 20 y 30 años antes de que aparezcan los síntomas. En este punto, los eventos que ocurren posteriormente en la cadena de patología podrían ya haberse desencadenado y podrían continuar independientemente de la eliminación del β -amiloide. Los datos de ensayos fallidos y los éxitos recientes sugieren que los anticuerpos anti-amiloides tienen poco beneficio clínico una vez que una persona ha progresado más allá de la demencia leve, independientemente de la eficacia de la eliminación de las placas.

Dos ensayos en curso —Ahead y Trailblazer-Alz 3— están evaluando si los fármacos pueden prevenir la aparición de síntomas en personas que no experimentan efectos cognitivos, pero en quienes el β -amiloide ha comenzado a acumularse. "La prevención del Alzheimer, al menos en algunas personas, está cerca ahora", afirma Selkoe. "Será un acontecimiento histórico si logramos demostrar que las personas con Alzheimer no progresan a un olvido significativo".

Si los fármacos resultan más eficaces cuando se administran antes de que se desarrollen los síntomas, los avances en la monitorización del desarrollo de la patología mediante biomarcadores sanguíneos podrían ser clave para identificar, de forma económica, a las personas que se beneficiarían de un tratamiento preventivo.

Además de optimizar el uso de los fármacos antiamiloides existentes, los investigadores están desarrollando lo que podría ser la siguiente fase de este enfoque terapéutico. En lugar de administrar anticuerpos ya preparados, una línea de trabajo consiste en estimular al organismo para que produzca los suyos propios mediante una vacuna de β -amiloide. Esta sería fácil de administrar y más económica que las infusiones de anticuerpos. "Para llegar a un gran número de personas que normalmente no acuden a los centros médicos académicos, se necesita algo sencillo y seguro", afirma Selkoe.

Un primer intento de lograr este objetivo se abandonó en 2002 después de que algunos participantes del ensayo desarrollaran inflamación del cerebro y las membranas que lo rodean. Pero ahora, con la comprensión de por qué ocurrió esto (parte de la vacuna provocó una respuesta de un tipo de glóbulo blanco llamado linfocito T) y cómo evitarlo, los investigadores están retomando el concepto. "Aún no está listo para su lanzamiento, pero hay intentos activos de diseñar estudios de vacunación", afirma Selkoe.

Si se desarrollara una vacuna, probablemente se utilizaría para prevenir el Alzheimer familiar en personas portadoras de mutaciones que causan la enfermedad de inicio temprano. Las personas con mutaciones como APOE4, que aumentan el riesgo de la forma esporádica más común de la enfermedad, también podrían ser candidatas.

Otro objetivo es abordar el proceso patológico incluso antes y prevenir la acumulación de placas de β -amiloide desde el principio. La β -amiloide es un fragmento de una proteína más grande llamada proteína precursora amiloide (APP) que atraviesa las membranas celulares. Dos enzimas —primero la β -secretasa y luego la γ -secretasa— dividen la APP en dos partes, creando β -amiloide. Pequeñas moléculas dirigidas a estas enzimas podrían detener la formación de placas.

Los investigadores han intentado inhibir la γ -secretasa, pero bloquear la enzima por completo resultó ser una mala idea porque tiene otras funciones biológicas. "Hubo muchos efectos secundarios", afirma Bart De Strooper, neurocientífico del Instituto de Investigación de la Demencia del Reino Unido en Londres. "Todo el campo entró en pánico y decidió no avanzar con eso". Ahora, en lugar de bloquear la γ -secretasa por completo, el enfoque se centra en influir en cómo y en qué punto la enzima corta la APP. "Los moduladores de la γ -secretasa son el futuro de la terapia amiloide", afirma De Strooper.

Se sabe que las mutaciones en tres genes que pueden causar la enfermedad de Alzheimer familiar afectan el procesamiento de la APP y resultan en la producción de cadenas más numerosas o más largas de β -amiloide. Estas proteínas más largas son más propensas a agruparse en placas que las formas más cortas, lo que lleva a algunos investigadores a pensar que inclinar la balanza a favor de longitudes cortas de β -amiloide podría ser beneficioso. "Las formas largas catalizan la agregación, por lo que necesitamos cambiar la proporción de largas sobre cortas", afirma De Strooper.

Los moduladores experimentales de la γ -secretasa han presentado problemas de toxicidad hepática y renal, pero un fármaco en desarrollo en la farmacéutica suiza Roche se muestra prometedor en ensayos clínicos iniciales. "No se observaron efectos secundarios mecanísticos y la toxicidad parece haberse superado", afirma De Strooper. Si este enfoque resulta eficaz, podría hacer posible una pastilla oral diaria y económica. "Con el tiempo, los moduladores de la γ -secretasa se convertirán en la estatina de la enfermedad de Alzheimer", afirma Selkoe.

Aunque reciben la mayor atención, las placas de β -amiloide no son las únicas dianas de las terapias para el Alzheimer en desarrollo. De hecho, muchos investigadores creen que la estrategia de tratamiento más eficaz será abordar múltiples aspectos de la enfermedad a la vez.

Además de las placas de β -amiloide, el Alzheimer también se caracteriza por ovillos de la proteína tau que se acumulan en el interior de las neuronas. La mayoría de la gente cree que la patología de la proteína β -amiloide desencadena el desarrollo de ovillos de tau, pero eso no significa necesariamente que su eliminación también frene la de la proteína tau. Llegado a cierto punto, la patología de la proteína tau podría autosostenerse y continuar desarrollándose. "Se puede eliminar la proteína amiloide, pero no se detendrá el proceso", afirma De Strooper.

Los análisis de biomarcadores también han demostrado que la ubicación y la cantidad de patología de la proteína tau se correlacionan más estrechamente con el tipo y la gravedad de los síntomas de una persona que con los de las placas de proteína β -amiloide. Por lo tanto, la proteína tau suele considerarse el siguiente objetivo terapéutico más importante. Varias terapias potenciales anti-tau se encuentran en fase inicial de ensayos, incluyendo anticuerpos, una vacuna, moléculas pequeñas y técnicas basadas en ADN.

Ya se están llevando a cabo ensayos de regímenes terapéuticos que combinan estos enfoques con terapias dirigidas a la proteína amiloide. El ensayo de la plataforma tau para el Alzheimer (ATP), por ejemplo, evaluará múltiples terapias dirigidas a tau, tanto solas como combinadas con un fármaco antiamiloide. De igual forma, Roche está combinando su modulador de la γ -secretasa, en desarrollo, con lecanemab.

Todas estas ideas coinciden en gran medida con la hipótesis amiloide del Alzheimer, que afirma que la acumulación de β -amiloide es el primer paso de la enfermedad y el desencadenante inicial de la muerte celular. Sin embargo, otra teoría que comienza a ganar aceptación sugiere que podría existir un objetivo de intervención aún más temprano: la disfunción de los lisosomas, el sistema de eliminación de desechos de las células. «Es una hipótesis alternativa importante que debe formar parte del rompecabezas que intentamos resolver», afirma Rubinsztein.

Varios laboratorios han descubierto que, en la enfermedad de Alzheimer, los lisosomas se agrandan y se vuelven disfuncionales incluso antes de que aparezcan las placas. Lo mismo ocurre con los endosomas, otro componente del sistema de eliminación de desechos de las células. La idea es que esta falla en la eliminación provoca que los desechos, incluyendo el β -amiloide, se acumulen dentro de las células, matándolas y depositando placas prefabricadas en el cerebro. "Quizás lo que ocurre en los ensayos es que se está eliminando un irritante, lo cual tiene un efecto leve", afirma Rubinsztein. "Pero la causa principal de la muerte celular es la disfunción lisosomal, no el β -amiloide".

Un grupo dirigido por Ralph Nixon, neurobiólogo de la Universidad de Nueva York y pionero de esta teoría, ha encontrado evidencias de neuronas abultadas con lisosomas hinchados que depositan desechos en el cerebro, tanto en ratones como en tejido cerebral de personas con enfermedad de Alzheimer. La causa principal de esta disfunción parece ser una regulación deficiente del pH de los lisosomas, lo que los deja con una acidez insuficiente para degradar las moléculas.

Nixon y sus colegas han demostrado en modelos murinos que los fármacos que reacidifican los lisosomas resultan en menos placas de β -amiloide y menos muerte celular. Estos fármacos ya existen para su uso en otros trastornos. Ahora, el grupo de Nixon está desarrollando versiones que pueden llegar al cerebro con mayor facilidad y tienen menos efectos secundarios, lo que significa que podrían ser adecuadas para su uso en personas con Alzheimer.

Los hallazgos de Nixon desafían la idea de que las placas de β -amiloide deberían ser el objetivo principal de las terapias para el Alzheimer. Un descubrimiento clave que sustenta esto es que las mismas mutaciones que afectan la producción de β -amiloide también afectan a los lisosomas. "La mayoría de los genes realizan muchas funciones", afirma Rubinsztein.

Nixon y sus colegas han sugerido que el fragmento de APP que permanece en la membrana celular después de que la β -secretasa escinde la APP, conocido como APP- β CTF, interfiere con las bombas que regulan el pH lisosomal. Las mutaciones en el gen APP, responsable de algunas formas de Alzheimer familiar, provocan una producción excesiva de APP- β CTF. Otra mutación, en el gen PSEN1, que causa ciertos tipos de Alzheimer familiar, también interfiere con estas bombas.

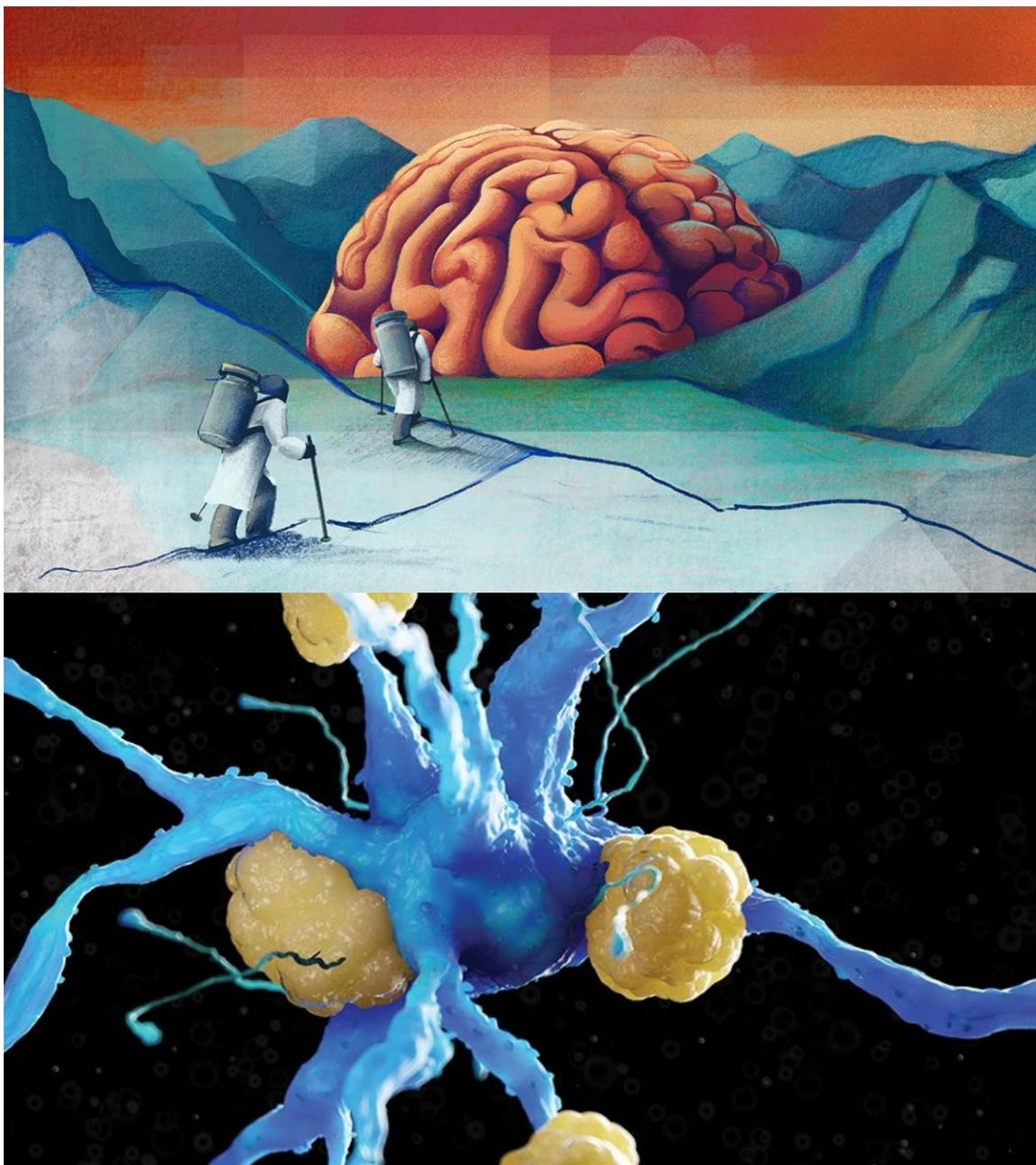
El modelo estándar del Alzheimer asume que las placas de β -amiloide se forman y destruyen neuronas desde el exterior, pero el trabajo de Nixon y sus colegas forma parte de una creciente evidencia que sugiere lo contrario. «Cada vez hay más personas que coinciden en que la enfermedad comienza dentro de la célula, en lugar de fuera», afirma Nixon.

Incluso los defensores incondicionales de la hipótesis amiloide creen que Nixon está en lo cierto. "Lleva mucho tiempo afirmando que hay un problema en la vía endosoma-lisosoma", afirma Hardy. "Con pruebas muy convincentes". Aunque Hardy sigue creyendo que la enfermedad familiar se debe a la sobreproducción de β -amiloide, coincide en que el Alzheimer esporádico se debe principalmente

a un problema de depuración. Sin embargo, mientras que el trabajo de Nixon implica a los lisosomas, Hardy culpa a la microglía, principalmente porque los estudios de asociación genética la implican firmemente en el Alzheimer esporádico. Nixon, sin embargo, sostiene que estas células intervienen más adelante en la evolución de la enfermedad. "La microglía depura el amiloide extracelular, pero diríamos que esto ocurre principalmente después de que las células moribundas lo liberan", afirma.

Las consecuencias para futuros tratamientos son significativas. Si Nixon tiene razón, entonces, así como aspirar el polvo de madera del suelo no resuelve el problema de las termitas en la pared, eliminar las placas de β -amiloide nunca detendrá la enfermedad, porque no aborda el problema subyacente. Podría hacer que uno se sienta mejor a corto plazo, afirma, al igual que eliminar el polvo podría ayudar a una persona a respirar mejor, pero nada más. Otros ven la lógica en este razonamiento. «Si los mecanismos de eliminación son los principales factores que fallan, entonces debemos rescatarlos», afirma Rubinsztein.

Los fármacos antiamiloides actuales que eliminan la placa representan un avance valioso y significativo. Pero a medida que aumenta la comprensión de la enfermedad, también aumenta la sensación de que detener el Alzheimer podría requerir tratamientos que hagan más que estos anticuerpos.



El punto de control inmunitario TIM-3 regula la microglía y la enfermedad de Alzheimer

La microglía es la célula inmunitaria residente en el cerebro y desempeña un papel fundamental en el neurodesarrollo y neuroinflamación. **Kimitoshi Kimura, Ayshwarya Subramanian, Zhuoran Yin, Ahad Khalilnezhad, Yufan Wu, Danyang He, Karen O. Dixon, Udbhav Kasyap Chitta, Xiaokai Ding, Niraj Adhikari, Isabell Guzchenko, Xiaoming Zhang, Ruihan Tang, Thomas Pertel, Samuel A. Myers y colegas** investigaron la función de la molécula de punto de control inmunitario TIM-3 (codificada por HAVCR2) en la microglía. Recientemente, se identificó a TIM-3 como un factor de riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío y puede inducir el agotamiento de las células T4. Sin embargo, su función específica en la microglía cerebral aún no está clara. En modelos murinos la señalización de TGF β induce la expresión de TIM-3 en la microglía. A su vez, TIM-3 interactúa con SMAD2 y TGFBR2 a través de su extremo carboxiterminal, lo que potencia la señalización de TGF β al promover la fosforilación de SMAD2 mediada por TGFBR. Este proceso mantiene la homeostasis microglial. La delección genética de *Havcr2* en la microglía provoca un aumento de la actividad fagocítica y un perfil de expresión génica consistente con el fenotipo microglial neurodegenerativo (MGnD), también conocido como microglía asociada a la enfermedad (DAM). Además, la delección de *Havcr2* dirigida a la microglía mejora el deterioro cognitivo y reduce la patología de amiloide- β en ratones 5 \times FAD (un modelo transgénico de la enfermedad de Alzheimer). La secuenciación de ARN de núcleo único reveló una subpoblación de microglía MGnD en ratones 5 \times FAD deficientes en *Havcr2*, caracterizada por un aumento de la expresión de genes profagocíticos y antiinflamatorios, junto con una expresión reducida de genes proinflamatorios. Estos cambios transcriptómicos fueron corroborados por datos de secuenciación de ARN de células individuales en la mayoría de los grupos microgliales en ratones 5 \times FAD deficientes en *Havcr2*. Estos hallazgos revelan que TIM-3 media la homeostasis de la microglía a través de la señalización de TGF β y resaltan el potencial terapéutico de la diana microglial TIM-3 en la enfermedad de Alzheimer.

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han revelado que muchos genes asociados con la enfermedad de Alzheimer (EA) de inicio tardío se expresan específicamente en la microglía, las principales células inmunitarias residentes del sistema nervioso central (SNC), en el cerebro. La microglía puede limitar la toxicidad de las placas de amiloide- β ($A\beta$) al rodearlas y contenerlas. Además, la microglía asociada con las placas de $A\beta$ adopta un fenotipo específico de microglía asociada a la enfermedad (DAM) o fenotipo microglial neurodegenerativo (MGnD), distinto del de las que se encuentran lejos de las placas. Varios genes asociados a MGnD también fueron identificados por GWAS como genes de riesgo para la EA, lo que sugiere que los cambios en el fenotipo microglial contribuyen a la progresión de la enfermedad. Aunque la MGnD expresa genes beneficiosos como *Trem2*, su incapacidad para revertir la enfermedad se ha relacionado con la activación simultánea de vías proinflamatorias. Un gran análisis de GWAS identificó a HAVCR2 como un *locus* de riesgo de EA de inicio tardío. Además, HAVCR2 se encuentra entre las transcripciones más enriquecidas en la microglía de ratones y humanos. Sin embargo, la regulación de la expresión de TIM-3 y su papel en la función microglial en los contextos de la homeostasis y la EA no están claros. TIM-3, junto con otras moléculas de punto de control inmunitario como LAG3, CTLA4 y PD1, inhibe la activación de células T e induce el agotamiento de células T en infecciones crónicas y cáncer. Este conocimiento ha llevado al desarrollo de terapias de bloqueo de puntos de control inmunitario. Las mutaciones en HAVCR2 causan linfoma de células T similar a paniculitis subcutánea con síndrome linfocítico hemofagocítico, que se caracteriza por hiperreactividad de macrófagos. TIM-3 también tiene un papel crucial en la inhibición de la función de las células dendríticas y en la regulación de la inmunidad antitumoral. En conjunto, estos hallazgos resaltan las diversas funciones de TIM-3 en las células mieloides y los linfocitos T.

En este estudio, los autores investigaron la función de TIM-3 en la microglía durante la homeostasis y en el contexto de la patogénesis de la EA. La expresión de *Havcr2* es específica de la microglía en el SNC11 y demostraron que su expresión depende de TGF β y que promueve la señalización de TGF β mediante la unión y fosforilación de SMAD2. La eliminación de *Havcr2* en la microglía disminuye la carga de placa $A\beta$ y reduce el deterioro cognitivo en un modelo murino de EA. Estos hallazgos identifican una función previamente desconocida de TIM-3 en la regulación de la homeostasis microglial y la patología de la EA, lo que mejora nuestra comprensión de las moléculas de punto de control en la microglía y proporciona una diana terapéutica prometedora para la intervención en la EA.

Kimura, K., Subramanian, A., Yin, Z. et al. Immune checkpoint TIM-3 regulates microglia and Alzheimer's disease. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08852-z>

Experimento natural sobre el efecto de la vacunación contra el herpes zóster en la demencia

Los virus del herpes neurotrópico podrían estar implicados en el desarrollo de la demencia. Además, las vacunas podrían tener importantes efectos inmunológicos fuera del objetivo. **Markus Eyting, Min Xie, Felix Michalik, Simon Heß, Seunghun Chung y Pascal Geldsetzer** estudiaron el efecto de la vacunación contra el herpes zóster con virus vivos atenuados en la incidencia de diagnósticos de demencia. Para proporcionar evidencia causal en lugar de correlacional, aprovecharon el hecho de que, en Gales, la elegibilidad para la vacuna contra el zóster se determinó en función de la fecha exacta de nacimiento de la persona. Quienes nacieron antes del 2 de septiembre de 1933 no eran elegibles y continuaron siendo elegibles de por vida, mientras que quienes nacieron el 2 de septiembre de 1933 o después sí lo eran durante al menos un año. Utilizando datos de registros médicos electrónicos a gran escala, demostraron primero que el porcentaje de adultos que recibieron la vacuna aumentó del 0.01% entre los pacientes que tenían solo una semana de edad para ser elegibles, al 47.2% entre los que eran solo una semana más jóvenes. Además de esta gran diferencia en la probabilidad de recibir alguna vez la vacuna contra el herpes zóster, es poco probable que las personas nacidas solo una semana antes del 2 de septiembre de 1933 difieran sistemáticamente de las nacidas una semana después. Utilizando estos grupos de comparación en un diseño de regresión discontinua, demostraron que recibir la vacuna contra el herpes zóster redujo la probabilidad de un nuevo diagnóstico de demencia durante un período de seguimiento de 7 años en 3.5 puntos porcentuales (intervalo de confianza (IC) del 95% = 0.6-7.1; P = 0.019), lo que corresponde a una reducción relativa del 20.0% (IC del 95% = 6.5-33.4). Este efecto protector fue más fuerte entre las mujeres que entre los hombres. Confirmaron con éxito los hallazgos en una población diferente (la población combinada de Inglaterra y Gales), con un tipo diferente de datos (certificados de defunción) y utilizando un resultado (muertes con demencia como causa principal) que está estrechamente relacionado con la demencia, pero que depende menos de un diagnóstico oportuno de demencia por parte del sistema sanitario. Mediante el uso de un experimento natural único, este estudio proporciona evidencia de un efecto de prevención o retraso de la demencia a partir de la vacunación contra el herpes zóster que es menos vulnerable a la confusión y al sesgo que la evidencia asociativa existente.

Eyting, M., Xie, M., Michalik, F. et al. A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia. Nature 641, 438–446 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08800-x>

Enfermedad de Parkinson

Tratamiento experimental con células madre en modelos de enfermedad de Parkinson

Las terapias derivadas de células madre pluripotentes humanas (hPSC) son una posibilidad realista para numerosos trastornos, incluida la enfermedad de Parkinson. Si bien es posible generar neuronas de reemplazo, persisten los desafíos de los fármacos inmunosupresores para prevenir el rechazo. **Chiara Pavan y colegas** adoptaron una línea de hPSC (denominada H1-FS-8IM), diseñada para sobreexpresar ocho transgenes inmunomoduladores y permitir la evasión inmunitaria del trasplante. En cocultivos, las neuronas mesencefálicas derivadas de hPSC H1-FS-8IM evadieron el rechazo de linfocitos T, células asesinas naturales, macrófagos y células dendríticas. En ratones humanizados, los injertos neurales alogénicos H1-FS-8IM evitaron el rechazo, mientras que los injertos neurales control derivados de hPSC provocaron la activación de células inmunitarias humanas, elevaron las citocinas inflamatorias en sangre y líquido cefalorraquídeo, y provocaron esplenomegalia y adenopatías. Los injertos neurales H1-FS-8IM conservaron su funcionalidad, revirtiendo los déficits motores en ratas parkinsonianas. La incorporación adicional de un gen suicida en la línea de hPSC H1-FS-8IM permitió la eliminación de células proliferativas dentro de los injertos. Los hallazgos demuestran la viabilidad

de generar un producto celular disponible en el mercado, seguro y aplicable a toda la población, apto para el tratamiento de enfermedades para las que las terapias celulares son una opción viable.

La terapia celular, que utiliza productos celulares derivados de células madre pluripotentes, es una perspectiva realista para muchas enfermedades, incluida la enfermedad de Parkinson (EP). Estudios preclínicos y clínicos previos, realizados con tejido neural fetal humano, han proporcionado la prueba de principio necesaria para la integración estructural y funcional de nuevas neuronas dopaminérgicas de reemplazo en el cerebro del huésped para revertir los síntomas motores tanto en modelos de EP como en pacientes. Más recientemente, se ha logrado un éxito preclínico similar utilizando progenitores neurales derivados de células madre pluripotentes humanas (hPSC), lo que ha dado lugar a una serie de ensayos clínicos. Si bien estos estudios y ensayos han identificado en gran medida el producto celular funcional y han abordado las preocupaciones de seguridad necesarias, se conoce considerablemente menos sobre la inmunogenicidad de estos injertos alogénicos. El sistema nervioso central (SNC) presenta un sistema inmunitario relativamente privilegiado, con una escasez de células presentadoras de antígenos (CPA) profesionales y vasos linfáticos convencionales, y evidencia de que los progenitores neuronales alogénicos presentan baja inmunogenicidad. Sin embargo, los procedimientos de implantación necesarios para administrar células al cerebro huésped alteran inadvertidamente la barrera hematoencefálica, lo que provoca inflamación local, evidente por el aumento de la reactividad de las células inmunitarias residentes en el cerebro (microglía y astrocitos), así como por la infiltración de células dendríticas y T periféricas. Además, los antígenos y células inmunitarias alogénicas colocadas centralmente pueden drenar desde el SNC a través del sistema glinfático y los vasos linfáticos meníngeos hasta los ganglios linfáticos cervicales e interactuar directamente con el sistema inmunitario periférico. En este punto, los antígenos del injerto pueden presentarse a las células T vírgenes, lo que podría provocar una respuesta inmunitaria periférica que podría dirigir los linfocitos activados al sitio del injerto. En conjunto, estas observaciones resaltan que la respuesta inmunitaria a las neuronas recién implantadas es compleja e involucra a muchos tipos de células inmunitarias, mediante respuestas tanto directas como indirectas. En un esfuerzo por abordar estos desafíos inmunológicos, estudios clínicos exitosos en pacientes con EP han adoptado regímenes farmacológicos inmunosupresores para prevenir el rechazo del injerto neural. Sin embargo, estos fármacos tienen efectos secundarios significativos, incluyendo una mayor susceptibilidad a infecciones, riesgos de cáncer y una plétora de complicaciones que afectan a casi todos los órganos y que culminan en una esperanza de vida más corta. Para abordar esto, se han realizado y se siguen realizando grandes esfuerzos para avanzar en el injerto de células autólogas utilizando las propias células madre de los pacientes. Paralelamente, se han realizado esfuerzos para avanzar y habilitar el injerto alogénico. Actualmente, esto requiere una compatibilidad rigurosa del antígeno leucocitario humano (HLA), con la propuesta de que los "haplobancos" de líneas de hPSC podrían cubrir grandes proporciones de la población. Sin embargo, aunque los HLA más comunes podrían ser el objetivo, estimados en 150 líneas de iPSC para cubrir el 93% del Reino Unido y 50 líneas para cubrir el 91% de las poblaciones japonesas, notoriamente fracasarían en atender a aquellos con HLA menos comunes o cubrir antígenos de histocompatibilidad menores, con evidencia de respuestas inmunológicas residuales observadas luego de un injerto neural compatible con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en un modelo no humano de EP. Más recientemente, se han hecho esfuerzos para generar células donantes que regulen negativamente o eliminen genes de clase I y II altamente polimórficos en el MHC, como HLA-A y -B en humanos, previniendo el ataque de células T. Si bien son prometedoras, estas células aún presentan antígenos menores que se convierten en el objetivo del rechazo. En consecuencia, varios grupos han diseñado células adicionales para suprimir las respuestas inmunes adaptativas, incluyendo, por ejemplo, la sobreexpresión de los factores inmunomoduladores PDL1, HLA-G y/o la señal de macrófagos CD47 para proteger a las células del donante del rechazo.

En busca de una estrategia para producir células universalmente toleradas, se han estudiado células y tejidos exógenos presentes en la naturaleza que han desarrollado mecanismos para ocultarse del sistema inmunitario y evitar el rechazo a pesar de expresar moléculas MHC. Los casos más emblemáticos de evasión inmunitaria se dan en la placenta (que expresa HLA-C y HLA-G diferentes a la madre) helmintos, patógenos como *M. tuberculosis* y algunos cánceres. En estos contextos, las células se "inmuno-encubren" en un microambiente antiinflamatorio al bloquear la expansión y/o la función de lisis de las células T y asesinas naturales (NK), la migración y la actividad coestimuladora de las CPA, la apoptosis inducida por leucocitos y la fagocitosis. Con este conocimiento, los autores diseñaron una línea de hPSC de ratón para sobreexpresar 8 transgenes inmunomoduladores que han demostrado estar sobreexpresados en la placenta y los cánceres para evadir la detección inmunitaria. Estos genes (PDL1, CD200, CD47, HLA-G, FASLG, SERPINB9, CCL21 y MFGE8) regulan las diferentes clases de células inmunitarias implicadas en la respuesta inmunitaria alogénica, denominadas «H1-8IM». Sin embargo, la inducción de tolerancia inmunitaria plantea la preocupación de un mayor riesgo

de tumorigenicidad. Por lo tanto, la línea celular se diseñó adicionalmente para expresar el gen de la timidina quinasa del virus del herpes simple (HSV-TK), vinculado transcripcionalmente al gen de la quinasa I dependiente de ciclina (CDK1), para permitir la ablación FailSafe (FS) de células proliferativas dentro de los trasplantes después de la administración sistémica del profármaco activador, ganciclovir. La línea celular resultante se denominó H1-FS-8IM. En este trabajo, informan sobre la evasión de las neuronas dopaminérgicas (DA) del mesencéfalo ventral (vm) derivadas de PSC H1-FS-8IM del rechazo inmunológico tras el cocultivo *in vitro* (incluidos linfocitos T, células NK, células dendríticas [DC] y macrófagos). *In vivo*, demuestran la capacidad de las neuronas vmDA derivadas de PSC H1-FS-8IM para integrarse estructural y funcionalmente en modelos de EP de roedores y revertir los déficits motores, con evidencia de evasión inmunológica después de la implantación en un modelo de ratón con sistema inmunológico humanizado (HIS).

Chiara Pavan et al. A cloaked human stem-cell-derived neural graft capable of functional integration and immune evasion in rodent models. *Cell Stem Cell*, 9 April 2025.

<https://doi.org/10.1016/j.stem.2025.03.008>

Ejercicio como medicina en la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurológico incurable y progresivo que conlleva consecuencias motoras y no motoras perjudiciales. Actualmente, ningún agente farmacológico puede prevenir la evolución o progresión de la EP, mientras que los tratamientos farmacológicos sintomáticos tienen efectos limitados en ciertos dominios y causan efectos secundarios. Por lo tanto, la identificación de intervenciones que prevengan, ralenticen, detengan o mitiguen la enfermedad es fundamental. El ejercicio es seguro y representa un pilar fundamental en la rehabilitación de la EP, pero el ejercicio puede tener beneficios aún más fundamentales que podrían transformar la práctica clínica. En la EP, el conocimiento existente respalda el ejercicio como (1) un factor protector del estilo de vida que previene la enfermedad (es decir, prevención primaria), (2) una posible terapia modificadora de la enfermedad (es decir, prevención secundaria) y (3) un tratamiento sintomático eficaz (es decir, prevención terciaria). Con base en la evidencia actual, **Martin Langeskov-Christensen, Erika Franzén, Lars Grøndahl Hvid y Ulrik Dalgas** proponen un cambio de paradigma, estableciendo que el ejercicio debe prescribirse individualmente como medicamento a las personas con EP en una etapa temprana de la enfermedad, junto con el tratamiento médico convencional.

Langeskov-Christensen M, Franzén E, Grøndahl Hvid L, Dalgas U. Exercise as medicine in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024 Oct 16;95(11):1077-1088. doi: 10.1136/jnnp-2023-332974. PMID: 38418216.

Neuroplasticidad en la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente, que afecta a millones de personas y ha aumentado rápidamente en las últimas décadas. Si bien aún no existe una intervención para detener esta patología neurodegenerativa, existen numerosos métodos de tratamiento eficaces, incluso para pacientes con EP avanzada. La neuroplasticidad es una propiedad fundamental del cerebro humano para adaptarse tanto a los cambios externos como a las agresiones internas y los procesos patológicos. **Bogdan Ovidiu Popescu, Lucia Batzu, Pedro J Garcia Ruiz, Delia Tulbă, Elena Moro y Patrick Santens** estudian el conocimiento y los conceptos actuales sobre los cambios a nivel de red, celular y molecular como parte de la respuesta neuroplástica a la patología de agregación proteica, la pérdida de sinapsis y la pérdida neuronal en la EP. Analizan los efectos beneficiosos y compensatorios, como el aumento de la eficacia de las neuronas nigrales, así como los efectos negativos y desadaptativos, como la discinesia inducida por levodopa. Se consideran los efectos de la actividad física y los diferentes tratamientos sobre la neuroplasticidad, y se discute la oportunidad de identificar y utilizar biomarcadores.

Popescu BO, Batzu L, Ruiz PJG, Tulbă D, Moro E, Santens P. Neuroplasticity in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2024 Nov;131(11):1329-1339. doi: 10.1007/s00702-024-02813-y. Epub 2024 Aug 5. PMID: 39102007; PMCID: PMC11502561.

Enfermedad de Parkinson "avanzada"

Actualmente no existe una definición consensuada de enfermedad de Parkinson "avanzada" (EPA). La EPA se ha descrito en función de la aparición de características clínicas específicas y de los hitos clínicos de la enfermedad, como las fluctuaciones motoras, el tiempo transcurrido hasta el aumento de las caídas, la aparición del deterioro cognitivo, etc. La carga patológica de la enfermedad se ha utilizado para caracterizar las distintas etapas de la enfermedad. Los marcadores de imagen se han asociado con diversos síntomas motores y no motores de la enfermedad avanzada. **Sana Aslam, Fredric Manfredsson, Ashley Stokes y Holly Shill** presentan una visión general de los marcadores clínicos, patológicos y de imagen de la EPA. También proponen un modelo de definición de enfermedad que implica evaluaciones longitudinales de estos marcadores, así como métricas de calidad de vida para comprender y predecir mejor la progresión de la enfermedad en personas con enfermedad de Parkinson.

Aslam S, Manfredsson F, Stokes A, Shill H. "Advanced" Parkinson's disease: A review. Parkinsonism Relat Disord. 2024 Jun;123:106065. doi: 10.1016/j.parkreldis.2024.106065. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38418318.

Enfermedad de Parkinson y enfoques mitoterapéuticos para las α -sinucleinopatías

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la región de la pars compacta de la sustancia negra del mesencéfalo y la formación de agregados proteicos intracelulares conocidos como cuerpos de Lewy, cuyo componente principal es la proteína α -sinucleína. Diversos estudios han sugerido que las mitocondrias desempeñan un papel central en la patogénesis de la EP, abarcando tanto las formas familiares como las esporádicas de la enfermedad. La disfunción mitocondrial se atribuye al deterioro bioenergético, al aumento del estrés oxidativo, al daño al ADN mitocondrial y a la alteración de la morfología mitocondrial. Estas alteraciones pueden contribuir al funcionamiento inadecuado del sistema nervioso central y, en última instancia, a la neurodegeneración. La alteración de la función mitocondrial la convierte en un objetivo potencial, digno de explorarse para terapias neuroprotectoras y para mejorar la salud mitocondrial en la EP. **Vidhi Bhatt, Halak Shukla y Anand Krishna Tiwari** proporcionan una actualización sobre los enfoques terapéuticos basados en mitocondrias para las α -sinucleinopatías en la EP.

Bhatt V, Shukla H, Tiwari AK. Parkinson's Disease and Mitotherapy-Based Approaches towards α -Synucleinopathies. J Integr Neurosci. 2024 May 29;23(6):109. doi: 10.31083/jjin2306109. PMID: 38940084.

Enfermedad de Huntington

Terapias modificadoras de la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno autosómico dominante causado por la expansión patológica de una repetición de trinucleótidos (CAG) en el exón 1 del gen huntingtina (HTT). La EH se caracteriza por la presencia de corea, junto con hipercinesia, parkinsonismo y una combinación de características cognitivas y conductuales. Actualmente, no existen terapias modificadoras de la enfermedad (TME) para la EH, y las únicas intervenciones con indicación aprobada se dirigen al tratamiento de la corea. **Joseph Saade y Tiago A Mestre** revisan investigaciones recientes sobre el desarrollo clínico de las TME y las herramientas desarrolladas recientemente que mejoran el diseño de ensayos clínicos para el éxito de las TME en el futuro.

La EH se encuentra en una era de desarrollo de fármacos con diana específica, con énfasis en los mecanismos relacionados con la proteína huntingtina mutante (HTT). Algunos ejemplos incluyen oligonucleótidos antisentido (ASO), modificadores de empalme y moléculas de microARN que buscan reducir los niveles de la proteína HTT mutante. Tras los resultados negativos iniciales con las moléculas ASO Tominersen y WVE-120101/WVE-120102, el panorama terapéutico continúa expandiéndose, con varios ensayos actualmente en desarrollo para documentar la prueba de concepto y la seguridad/tolerabilidad. También se han evaluado terapias inmunodirigidas en ensayos clínicos de fase temprana, con prometedores hallazgos preliminares. La posibilidad de cuantificar la mHTT en el LCR, junto con el desarrollo de un sistema integrado de estadificación biológica en la EH, son innovaciones importantes aplicables al diseño de ensayos clínicos que mejoran el proceso de desarrollo de fármacos. Si bien un futuro en la EH con DMT sigue siendo una esperanza para quienes viven con EH, sus cuidadores y sus proveedores de atención, el panorama terapéutico es prometedor, con varios programas de desarrollo de fármacos en marcha siguiendo un enfoque específico respaldado por biomarcadores específicos de la enfermedad y marcos de estadificación.

Saade J, Mestre TA. *Huntington's Disease: Latest Frontiers in Therapeutics. Curr Neurol Neurosci Rep.* 2024 Aug;24(8):255-264. doi: 10.1007/s11910-024-01345-y. Epub 2024 Jun 11. PMID: 38861215.

La ribotoxicidad mediada por poliglutamina altera la proteostasis y las respuestas al estrés en la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo causado por la expansión de una repetición del trinucleótido CAG en el gen huntingtina (HTT), que codifica un tracto de poliglutamina homopolimérica (poliQ). Aunque se sabe que la proteína HTT mutante (mHTT) se agrega, la relación entre la agregación y la neurotoxicidad sigue sin estar clara. **Ranen Aviner, Ting-Ting Lee, Vincent B Masto, Kathy H Li, Raul Andino y Judith Frydman** demostraron que tanto la traducción como la agregación de HTT y mHTT de tipo silvestre están reguladas por un marco de lectura abierto sensible al estrés, y que las expansiones de poliQ causan la terminación abortiva de la traducción y la liberación de fragmentos de mHTT truncados, propensos a la agregación. Cabe destacar que la mHTT agota el factor de elongación de la traducción eIF5A en cerebros de ratones con EH sintomáticos y células de EH cultivadas, lo que provoca pausas generalizadas y colisiones ribosómicas. La pérdida de eIF5A altera los controles homeostáticos y dificulta la recuperación del estrés agudo. Los fármacos que inhiben el inicio de la traducción reducen la terminación prematura y mitigan esta cascada creciente de estrés ribotóxico y disfunción en la EH.

Aviner R, Lee TT, Masto VB, Li KH, Andino R, Frydman J. *Polyglutamine-mediated ribotoxicity disrupts proteostasis and stress responses in Huntington's disease. Nat Cell Biol.* 2024 Jun;26(6):892-902. doi: 10.1038/s41556-024-01414-x. Epub 2024 May 13. PMID: 38741019.

Enfoques farmacológicos emergentes para la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por síntomas cognitivos, motores y psiquiátricos. A pesar de los avances significativos en la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes de la EH, actualmente no existe cura ni tratamiento modificador de la enfermedad. Los enfoques farmacológicos emergentes ofrecen estrategias prometedoras para aliviar los síntomas y ralentizar la progresión de la enfermedad. **Kuldeep Singh, Divya Jain, Pranshul Sethi, Jeetendra Kumar Gupta, Arpan Kumar y colegas** han realizado una revisión exhaustiva que busca ofrecer una evaluación crítica de los últimos avances en intervenciones farmacológicas para la EH. La revisión comienza analizando la patogénesis de la EH, centrándose en el papel de la proteína huntingtina mutante, la disfunción mitocondrial, la excitotoxicidad y la neuroinflamación. A continuación, explora dianas terapéuticas emergentes, como la modulación de la homeostasis proteica, la función mitocondrial, la neuroinflamación y los sistemas de neurotransmisores. Se analizan los agentes farmacológicos que actúan sobre estas vías, incluyendo moléculas pequeñas, terapias génicas y agentes neuroprotectores. En los últimos años, se han realizado varios ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de nuevos compuestos para la EH. Esta revisión presenta una actualización de los resultados de estos ensayos, destacando los resultados prometedores y los desafíos encontrados. Además, analiza el potencial de readaptar fármacos existentes aprobados para otras indicaciones como un enfoque rentable para el tratamiento de la EH. La revisión concluye resumiendo el estado actual de los enfoques farmacológicos para la EH y describiendo las futuras direcciones en el desarrollo de fármacos. La integración de múltiples estrategias terapéuticas, enfoques de medicina personalizada y terapias combinadas se destacan como vías potenciales para maximizar la eficacia del tratamiento.

Singh K, Jain D, Sethi P, Gupta JK, Tripathi AK, Kumar S, Sarker SD, Nahar L, Guru A. Emerging pharmacological approaches for Huntington's disease. Eur J Pharmacol. 2024 Oct 5;980:176873. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176873. Epub 2024 Aug 6. PMID: 39117264.

Esclerosis Múltiple

Neuropatobiología de la esclerosis múltiple

La inflamación crónica leve y la desregulación neuronal son dos componentes de una actividad latente de la enfermedad que impulsa la progresión de la discapacidad en personas con esclerosis múltiple (EM). Si bien existen diversas terapias para atenuar la inflamación aguda que provoca las recaídas de la EM, las opciones terapéuticas para detener la progresión de la discapacidad crónica constituyen una importante necesidad clínica insatisfecha. El desarrollo de dichas terapias se ve obstaculizado por nuestra limitada comprensión de los determinantes neuronales intrínsecos de la resiliencia o la vulnerabilidad a la inflamación. **Marcel S Woo, Jan Broder Engler y Manuel A Friese** ofrecen una visión general, centrada en las neuronas, de los avances recientes en el descifrado de los patrones de respuesta neuronal que impulsan la patología de la EM. Describen el entorno inflamatorio del SNC que inicia la neurotoxicidad mediante la imposición de desequilibrio iónico, excitotoxicidad y estrés oxidativo, así como mediante interacciones neuroinmunes directas, que en conjunto conducen a disfunción mitocondrial y desregulación epigenética. La muerte neuronal se ve amplificada por la interrupción del transporte neuronal, la acumulación de proteínas citosólicas y la activación de las vías de muerte celular. El daño neuronal continuo perpetúa la inflamación del SNC al activar las células gliales circundantes y ejercer toxicidad directa sobre las neuronas vecinas. Además, exploran estrategias para superar la desregulación neuronal en la EM y recopilan una selección de actuadores neuronales que han demostrado tener un impacto en la neurodegeneración en estudios preclínicos. Concluyen analizando el potencial terapéutico de actuar sobre dichos actuadores neuronales en la EM, incluyendo algunos que ya se han probado en ensayos clínicos intervencionistas.

Woo MS, Engler JB, Friese MA. The neuropathobiology of multiple sclerosis. Nat Rev Neurosci. 2024 Jul;25(7):493-513. Doi: 10.1038/s41583-024-00823-z. Epub 2024 May 24. PMID: 38789516.

Empeoramiento asociado a la enfermedad latente en la esclerosis múltiple

A pesar de la supresión terapéutica de las recaídas, los pacientes con esclerosis múltiple (EM) a menudo experimentan un deterioro sutil, que se extiende más allá de la definición de "progresión independiente de la actividad recidivante". **Antonio Scalfari, Anthony Traboulsee, Jiwon Oh, Laura Airas, Stefan Bittner, Massimiliano Calabrese y colegas** proponen el concepto de empeoramiento asociado a la esclerosis latente (EAL), que abarca los síntomas físicos y cognitivos resultantes de procesos patológicos latentes, que siguen siendo objetivos terapéuticos no alcanzados. Proporcionan un marco consensuado de posibles sustratos patológicos y manifestaciones de la EM latente, y analizan biomarcadores clínicos, radiológicos y séricos/de líquido cefalorraquídeo para la posible monitorización del EAL. Finalmente, comparten consideraciones para optimizar la vigilancia de la enfermedad y las implicaciones para los ensayos clínicos con el fin de promover la integración de la EM latente en la práctica clínica habitual y en futuras investigaciones.

Scalfari A, Traboulsee A, Oh J, Airas L, Bittner S, Calabrese M, Garcia Dominguez JM, Granziera C, Greenberg B, Hellwig K, Illes Z, Lycke J, Popescu V, Bagnato F, Giovannoni G. Smouldering-Associated Worsening in Multiple Sclerosis: An International Consensus Statement on Definition, Biology, Clinical Implications, and Future Directions. Ann Neurol. 2024 Nov;96(5):826-845. doi: 10.1002/ana.27034. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39051525.

Esclerosis múltiple y epilepsia

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

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

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Criterios diagnósticos para esclerosis lateral amiotrófica

Hannah C Timmins, Alexandra E Thompson y Matthew C Kiernan analizan la evolución de los criterios diagnósticos para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y las consideraciones sobre biomarcadores. Para abordar las limitaciones de los criterios diagnósticos existentes para la ELA, un consorcio de actores clave desarrolló los criterios de Consenso de Gold Coast (GCC). Los GCC presentan una sensibilidad similar o superior a la de los criterios revisados de El Escorial (rEEC) y Awaji (AC), en particular para los fenotipos atípicos, que se mantienen a lo largo de la duración, la gravedad y el lugar de inicio de la enfermedad. Además de mejorar la sensibilidad diagnóstica, el uso de los GCC en ensayos clínicos podría promover un aumento de la inscripción de hasta el 50% de pacientes con ELA que actualmente no cumplen todos los requisitos de elegibilidad diagnóstica del rEEC. La futura

inclusión de biomarcadores genéticos podría mitigar algunas limitaciones de los GCC y mejorar aún más su utilidad diagnóstica. Previamente a dicho proceso, se requerirá la validación de estos biomarcadores antes de su inclusión como criterios adicionales. Los GCC son más fáciles de usar que los criterios de consenso previos, han demostrado una mayor sensibilidad y permiten un diagnóstico más temprano y definitivo de ELA, facilitando así una mayor inscripción en ensayos clínicos. Actualmente, se está llevando a cabo una implementación más amplia de los GCC en entornos de ensayos clínicos a nivel mundial.

Timmins HC, Thompson AE, Kiernan MC. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol. 2024 Oct 1;37(5):570-576. doi: 10.1097/WCO.0000000000001302. Epub 2024 Jul 22. PMID: 39037015.

Esclerosis lateral amiotrófica causada por expansiones de repeticiones de hexanucleótidos en C9orf72

Sarah Mizielinska, Guillaume M Hautbergue, Tania F Gendron, Marka van Blitterswijk, Orla Hardiman, John Ravits, Adrian M Isaacs y Rosa Rademakers analizan las expansiones de repeticiones GGGGCC en C9orf72, que son una causa genética común de esclerosis lateral amiotrófica en personas de ascendencia europea; sin embargo, la variabilidad sustancial en la penetrancia de la mutación, la edad de inicio de la enfermedad y la presentación clínica pueden complicar el diagnóstico y el pronóstico. La expansión repetitiva se transcribe bidireccionalmente en sentido y antisentido en ARN repetitivos y se traduce en proteínas repetitivas dipeptídicas. Ambas se acumulan en la corteza, el cerebelo y la médula espinal. Además, se observan agregados neuropatológicos de TDP-43 fosforilado en la corteza motora y otras regiones corticales, así como en la médula espinal de pacientes en autopsias. Las expansiones repetitivas de C9orf72 también pueden causar demencia frontotemporal. La repetición GGGGCC induce una compleja interacción de mecanismos patológicos de pérdida y ganancia de función. Los ensayos clínicos con oligonucleótidos antisentido dirigidos al ARN repetido GGGGCC no han tenido éxito, posiblemente porque solo se dirigen a un único mecanismo de ganancia de función. Sin embargo, se vislumbran nuevos enfoques terapéuticos dirigidos a la expansión repetitiva de ADN, múltiples especies de ARN derivadas de repeticiones o dianas posteriores de la disfunción de TDP-43, junto con el desarrollo de biomarcadores de diagnóstico y pronóstico.

Mizielinska S, Hautbergue GM, Gendron TF, van Blitterswijk M, Hardiman O, Ravits J, Isaacs AM, Rademakers R. Amyotrophic lateral sclerosis caused by hexanucleotide repeat expansions in C9orf72: from genetics to therapeutics. Lancet Neurol. 2025 Mar;24(3):261-274. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00026-2. PMID: 39986312; PMCID: PMC12010636.

La esclerosis lateral amiotrófica representa una insuficiencia del sistema corticomotoneuronal

Han transcurrido varias décadas desde que se propuso la hipótesis corticomotoneuronal anterógrada para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En los años transcurridos, se ha visto su creciente respaldo basado en estudios anatómicos, patológicos, fisiológicos, de neuroimagen y de biología molecular. La evolución de un sistema corticomotoneuronal extenso parece restringida a la especie humana, siendo la ELA una enfermedad exclusivamente humana. Si bien algunos primates no humanos muy selectos presentan proyecciones corticomotoneuronales limitadas, estas tienden a estar ausentes en el resto de los animales. Desde una perspectiva general, las características clínicas tempranas de la ELA pueden considerarse un reflejo de la insuficiencia del sistema corticomotoneuronal. La pérdida característica de la destreza motora especializada en las extremidades y el deterioro del habla debido a la disfunción bulbar progresiva afectan específicamente a las unidades motoras con las proyecciones corticomotoneuronales más potentes. Una explicación similar probablemente subyace a los singulares "fenotipos divididos" que se han caracterizado exhaustivamente en la ELA. Las células de Betz grandes y otras neuronas piramidales con proyecciones corticomotoneuronales, con su extensa arborización dendrítica, son particularmente vulnerables a los elementos del exposoma de la ELA, como el envejecimiento, el estrés ambiental y los cambios en el estilo de vida. La insuficiencia

progresiva del proteosoma altera la redistribución nucleocitoplasmática e induce la agregación del TDP-43, tóxico pero soluble, en las corticomotoneuronas. La insuficiencia de las células de Betz se acentúa aún más por la disfunción de sus abundantes arborizaciones dendríticas. Según **Andrew Eisen, Steve Vucic y Matthew C Kiernan**, la clarificación de los genomas y redes neuronales específicos del sistema probablemente promoverá el inicio de enfoques de medicina de precisión dirigidos a apoyar la estructura clave que subyace a las manifestaciones neurológicas de la ELA, el sistema corticomotoneuronal.

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

Depresión

Variantes raras de pérdida de función en *HECTD2* y *AKAP11* confieren riesgo de trastorno bipolar

El trastorno bipolar es un trastorno psiquiátrico con alta heredabilidad; los estudios de asociación genómica del trastorno bipolar han revelado más de 60 *loci* de riesgo que albergan variantes comunes. Para aprovechar la información contenida en las variantes raras de pérdida de función (LOF), que prometen informar sobre la biología subyacente, **Thorgeir E. Thorgeirsson, Vinicius Tragante, Gardar Sveinbjornsson, Gudrun A. Jonsdottir, G. Bragi Walters, Erna V. Ivarsdottir, Gudny A. Arnadottir, Arni Sturluson, Brynjar O. Jensson y colegas** realizaron un análisis de carga de variantes para el trastorno bipolar utilizando la agregación basada en genes de las variantes de LOF en datos de secuenciación del genoma completo de Islandia (4197 casos, más de 200 000 controles) y el Biobanco del Reino Unido (1881 casos, 426 622 controles). Encontraron que *HECTD2* estaba asociado con el trastorno bipolar y lo confirmaron utilizando el conjunto de datos del exoma bipolar. El metaanálisis con el exoma bipolar también reveló que las variantes de LOF en *AKAP11* estaban asociadas con el trastorno bipolar. Ambas asociaciones con el trastorno bipolar son nuevas, pero *AKAP11* se ha asociado previamente con la psicosis y la esquizofrenia. Los productos de *AKAP11* y *HECTD2* interactúan con $GSK3\beta$, una proteína inhibida por el litio, el estabilizador del estado de ánimo más eficaz disponible para tratar el trastorno bipolar.

Thorgeirsson, T.E., Tragante, V., Sveinbjornsson, G. et al. Rare loss-of-function variants in HECTD2 and AKAP11 confer risk of bipolar disorder. Nat Genet 57, 851–855 (2025).

<https://doi.org/10.1038/s41588-025-02141-1>

Adolescentes con ansiedad y depresión pasan más tiempo en redes sociales

Los adolescentes con trastornos de salud mental pasan más tiempo en redes sociales que sus compañeros: un promedio de 50 minutos más en un día típico. También son más propensos a estar insatisfechos con aspectos de la experiencia, como su número de amigos en línea, según revela una encuesta a 3340 adolescentes en el Reino Unido.

El estudio, publicado en *Nature Human Behaviour*, explora cómo los adolescentes con trastornos de salud mental específicos utilizan las redes sociales y descubre que los participantes con trastornos como la ansiedad y la depresión son más vulnerables a las experiencias negativas en línea que aquellos con trastornos como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). “Esta es una pregunta que muy pocos estudios han abordado, especialmente con una muestra tan amplia”, afirma **Luisa Fassi**, coautora del estudio y especialista en salud mental juvenil y uso de redes sociales en la Universidad de Cambridge, Reino Unido.

Los resultados son “una buena advertencia para las familias: si sus hijos jóvenes son vulnerables debido a la ansiedad, la tendencia a la depresión o el bajo estado de ánimo, las redes sociales son algo que realmente debe supervisarse cuidadosamente”, afirma Anne Marie Albano, psicóloga clínica infantil y adolescente del Centro Médico Irving de la Universidad de Columbia en la ciudad de Nueva York.

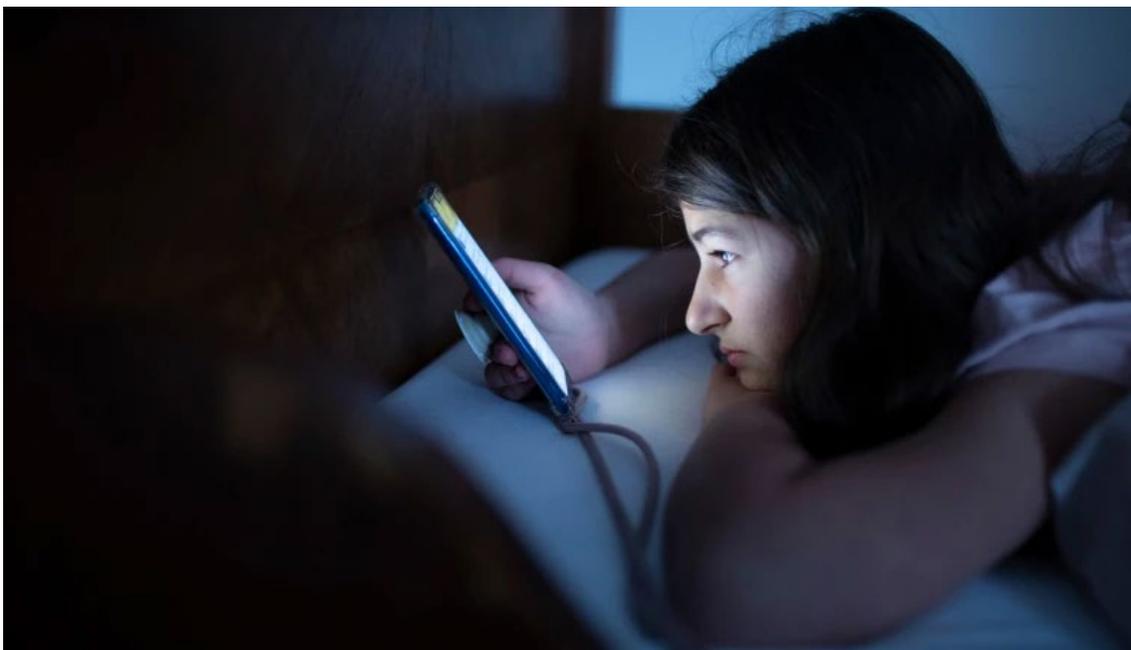
Los investigadores analizaron datos de una encuesta de 2017 a jóvenes de entre 11 y 19 años realizada por el Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido. Los participantes se sometieron a una evaluación clínica exhaustiva y se les preguntó sobre su uso de las redes sociales y su opinión sobre ellas. El 16% de los encuestados tenía al menos un problema de salud mental. De ellos, el 8% presentaba trastornos internalizantes, como depresión y ansiedad (caracterizados por emociones negativas hacia uno mismo), y el 3% presentaba trastornos externalizantes, como el TDAH, caracterizado por emociones negativas hacia los demás.

El análisis reveló que los jóvenes con trastornos de salud mental pasaban más tiempo en redes sociales en general, y quienes presentaban trastornos internalizantes eran más propensos a compararse con otros en línea que quienes presentaban trastornos externalizantes o no presentaban ningún trastorno de salud mental. Quienes presentaban trastornos internalizantes también se veían más afectados por los comentarios o reacciones a sus publicaciones y tenían menos control sobre el tiempo que dedicaban a las plataformas.

Los hallazgos podrían orientar el tratamiento clínico de los adolescentes con diferentes problemas de salud mental. "Pueden usar esta información para pensar en maneras de intervenir, por ejemplo, mediante técnicas que ayuden a los jóvenes a regular su uso de las redes sociales o a reducir las comparaciones sociales", afirma Fassi.

Albano coincide en que los resultados podrían tener implicaciones clínicas. "Realizamos una gran labor en torno a la alfabetización en redes sociales", concluye. Ayudamos a nuestros hijos con trastorno de ansiedad social, por ejemplo, a aprender a responder a los mensajes y a seleccionar sitios que fomenten sus intereses en lugar de sitios que agraven sus sentimientos negativos de autoestima.

Fassi señala que el análisis no puede explicar si las redes sociales causan problemas de salud mental en los adolescentes, un tema de debate continuo entre los investigadores. Abordar este tema requeriría experimentos que asignen aleatoriamente diferentes tipos de uso de las redes sociales a grupos de participantes, o estudios longitudinales que hagan un seguimiento de los participantes a lo largo del tiempo.



Mariana Lenharo. *Nature*, 5 May 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01359-7>
Fassi, L., Ferguson, A. M., Przybylski, A. K., Ford, T. J. y Orben, A. *Nature Hum. Behav.*
<https://doi.org/10.1038/s41562-025-02134-4> (2025).

El estrés modula dinámicamente la autofagia neuronal para controlar la depresión

El estrés crónico remodela la homeostasis cerebral, donde el cambio persistente conduce a trastornos depresivos. Como modulador clave de la homeostasis cerebral, sigue siendo incierto si la autofagia cerebral participa en la dinámica del estrés y cómo lo hace. **Liang Yang, Chen Guo, Zhiwei Zheng, Yiyang Dong, Qifeng Xie, Zijian Lv, Min Li, Yangyang Lu, Xiaonan Guo, Rongshan Deng, Yiqin Liu, Yirong Feng, Ruiqi Mu, Xuliang Zhang, Huan Ma y colegas** descubrieron que el estrés agudo activa, mientras que el estrés crónico suprime, la autofagia principalmente en la habénula lateral (LHb). La administración sistémica de distintos fármacos antidepresivos restaura de forma similar la función autofágica en la LHb, lo que sugiere que la autofagia de LHb es una diana común en los antidepresivos. La ablación genética de la autofagia neuronal de LHb promueve la susceptibilidad al estrés, mientras que la potenciación de la autofagia de LHb ejerce efectos rápidos similares a los de los antidepresivos. La autofagia de LHb controla la excitabilidad neuronal, la transmisión sináptica y la plasticidad mediante la degradación a demanda de los receptores de glutamato. En conjunto, este estudio muestra un papel causal de la autofagia de LHb en el mantenimiento de la homeostasis emocional frente al estrés. La autofagia de LHb alterada está implicada en la mala adaptación al estrés crónico, y su reversión mediante potenciadores de la autofagia proporciona una nueva estrategia antidepresiva.

Yang, L., Guo, C., Zheng, Z. et al. *Stress dynamically modulates neuronal autophagy to gate depression onset. Nature* 641, 427–437 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08807-4>

Esquizofrenia

¿Qué es la esquizofrenia?

La esquizofrenia es un trastorno muy heterogéneo con una variación interindividual sustancial en cómo se experimenta la enfermedad y cómo se presenta clínicamente. El trastorno se compone de grupos de síntomas primarios: síntomas positivos, síntomas negativos, desorganización, déficits neurocognitivos y deterioro cognitivo social. Estos, junto con la duración, la gravedad y la exclusión de otras posibles etiologías, conforman los criterios diagnósticos del trastorno descritos en los dos sistemas de clasificación diagnóstica comúnmente utilizados: el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición, Revisión del Texto, y la Clasificación Internacional de Enfermedades, Undécima Revisión. Estos síntomas primarios, así como los síntomas accesorios (alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, violencia) y las comorbilidades (consumo de sustancias, tendencias suicidas), se interrelacionan en distintos grados e inciden en los resultados funcionales. **Joan M Striebel** presenta dos casos clínicos que ilustran la heterogeneidad clínica de la esquizofrenia, la evolución natural de la enfermedad y el diagnóstico, seguidos del conocimiento actual sobre los grupos de síntomas primarios, los síntomas accesorios y las comorbilidades. Además de observar la prevalencia, el inicio y la evolución de los síntomas a lo largo del tiempo, se presta atención al impacto de los síntomas en los resultados funcionales.

Striebel JM. *What is schizophrenia - symptomatology. CNS Spectr.* 2024 Dec 2;30(1):e12. doi: 10.1017/S1092852924000622. PMID: 39618398.

Asociación de la modificación de histonas con el desarrollo de la esquizofrenia

La esquizofrenia, influenciada por factores genéticos y ambientales, puede implicar alteraciones epigenéticas, en particular modificaciones de histonas, en su patogénesis. **Yun-Zhou Chen, Xiu-Mei Zhu, Peng Lv, Xi-Kai Hou** resumen diversas modificaciones de histonas, como la acetilación, la metilación, la fosforilación, la ubiquitinación, la serotonina, la lactilación, la palmitoilación y la

dopaminilación, y sus implicaciones en la esquizofrenia. La investigación actual se centra principalmente en la acetilación y metilación de histonas, aunque otras modificaciones también desempeñan un papel importante. Estas modificaciones son cruciales para regular la transcripción mediante la remodelación de la cromatina, lo cual es vital para comprender el desarrollo de la esquizofrenia. Por ejemplo, la acetilación de histonas mejora la eficiencia transcripcional al deslaminar la cromatina, mientras que el aumento de la actividad de la histona metiltransferasa en H3K9 y la alteración de la fosforilación de histonas, que reduce la afinidad del ADN y desestabiliza la estructura de la cromatina, son marcadores significativos de la esquizofrenia.

Chen YZ, Zhu XM, Lv P, Hou XK, Pan Y, Li A, Du Z, Xuan JF, Guo X, Xing JX, Liu K, Yao J. Association of histone modification with the development of schizophrenia. *Biomed Pharmacother.* 2024 Jun;175:116747. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116747. Epub 2024 May 13. Erratum in: *Biomed Pharmacother.* 2024 Jul;176:116915. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116915. PMID: 38744217.

Control epigenético en la esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico grave y complejo que se encuentra entre las 15 principales causas de discapacidad a nivel mundial. A pesar de su reconocido componente hereditario, la compleja interacción entre factores de riesgo genéticos y ambientales desempeña un papel clave en el desarrollo de la esquizofrenia y los trastornos psicóticos en general. **Claudio D'Addario y Martina Di Bartolomeo** analizan toda la evidencia clínica que demuestra la relevancia del análisis de la modulación epigenética en la esquizofrenia para comprender su patogénesis, así como su potencial utilidad para el desarrollo de nuevas farmacoterapias.

D'Addario C, Di Bartolomeo M. Epigenetic Control in Schizophrenia. *Subcell Biochem.* 2025;108:191-215. doi: 10.1007/978-3-031-75980-2_5. PMID: 39820863.

Asimetrías cerebrales en la esquizofrenia

Históricamente, las primeras observaciones de una menor prevalencia de pacientes diestros entre sujetos con esquizofrenia llevaron a la hipótesis de que la asimetría cerebral podría desempeñar un papel significativo en la etiopatogenia de la enfermedad. En las últimas décadas, un número creciente de hallazgos obtenidos mediante diversas técnicas, como la electroencefalografía (EEG), la megalometraje (MEG), la resonancia magnética (RM) y la resonancia magnética funcional (RMf), han reportado consistentemente la reducción/pérdida de las asimetrías cerebrales como una característica central de la esquizofrenia, lo que sugiere además que dichas alteraciones desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad. Además, varias dimensiones cognitivas y psicopatológicas han mostrado correlaciones significativas con la reducción del grado de asimetría. En particular, se ha documentado la ausencia o incluso la reversión de asimetrías estructurales en el cerebro relacionadas con el lenguaje, como la cisura de Silvio y el plano temporal. Estos hallazgos se han reprocesado dentro de un marco evolutivo y psicopatológico que apunta a la pérdida de asimetría y el consiguiente deterioro del lenguaje como movimientos primus en la patogénesis de la esquizofrenia. En general, a pesar de la creciente evidencia que demuestra una etiopatogenia heterogénea y multifacética en la esquizofrenia, el "viejo concepto" de asimetría cerebral aún ofrece pistas intrigantes y elementos que invitan a la reflexión para los clínicos e investigadores que tratan la esquizofrenia, según señalan **Francesca Martini, Marco Spangaro, Jacopo Sapienza y Roberto Cavallaro**.

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

Trastorno de Conducta Alimentaria

Anorexia nerviosa en niños y adolescentes

La incidencia de trastornos de la conducta alimentaria en niños, principalmente anorexia nerviosa, ha aumentado drásticamente en los últimos años. La identificación temprana de la enfermedad se asocia con mayores tasas de recuperación. **Elena Bozzola, Sarah Barni, Maria Rosaria Marchili, Romie Hellmann, Emanuela Del Giudice, Giampaolo De Luca, Vita Cupertino y el Grupo de Estudio de Adolescentes de la Sociedad Italiana de Pediatría** destacan los signos y síntomas que pueden utilizarse para la detección temprana de la anorexia nerviosa en la edad pediátrica. El Grupo de Estudio de Adolescentes de la Sociedad Italiana de Pediatría realizó una revisión exploratoria, siguiendo las directrices de extensión PRISMA para revisiones exploratorias, utilizando el término de búsqueda “anorexia nerviosa” y los filtros “revisión”, “revisión sistemática”, “edad 0-18” y “últimos 4 años”. La búsqueda estratégica arrojó 657 estudios, de los cuales 52 se incluyeron en esta revisión. Se debe considerar una anamnesis fisiológica y patológica precisa, un examen físico y psicológico que incluya la percepción corporal, así como la presencia de comorbilidades, como el dolor abdominal funcional crónico y las enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias. La evidencia sugiere el papel de la predisposición familiar, así como de la morfología y las vías neurológicas, en el desarrollo de la anorexia nerviosa. La microbiota intestinal también se ha incluido entre los posibles factores de riesgo para el desarrollo de anorexia nerviosa debido a las complejas interacciones directas e indirectas entre el intestino y el cerebro. El Grupo de Estudio de Adolescentes de la Sociedad Italiana de Pediatría recomienda realizar una anamnesis familiar y personal precisa, que incluya una evaluación psicológica y un examen físico con parámetros auxológicos, como herramienta de cribado durante las revisiones pediátricas para explorar mejor el riesgo de desarrollar anorexia nerviosa.

Bozzola E, Barni S, Marchili MR, Hellmann R, Giudice ED, De Luca G, Cupertino V; Italian Pediatric Society Adolescent Study Group. Anorexia nervosa in children and adolescents: an early detection of risk factors. Ital J Pediatr. 2024 Oct 26;50(1):221. Doi: 10.1186/s13052-024-01796-6. PMID: 39462405; PMCID: PMC11515207.

Biomarcadores periféricos de la anorexia nerviosa

Se ha planteado la hipótesis de que la patogénesis de la anorexia nerviosa (AN) involucra varios sistemas biológicos. Sin embargo, aún no se han establecido biomarcadores fiables para la AN. **Ya-Ke Wu, Hunna J Watson, Aaron C Del Re, Jody E Finch, Sabrina L Hardin, Alexis S Dumain, Kimberly A Brownley y Jessica H Baker** identificaron biomarcadores periféricos estadísticamente significativos y clínicamente relevantes asociados con la AN. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios publicados en inglés desde su inicio hasta el 30 de junio de 2022. Realizaron metanálisis de efectos aleatorios de dos niveles para examinar la diferencia entre AN y los grupos de comparación en 52 biomarcadores distintos y encontraron que los niveles de grelina acilada, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), enlaces cruzados de colágeno carboxiterminal (CTX), colesterol, cortisol, des-acil grelina, grelina, hormona del crecimiento (GH), obestatina y receptor de leptina soluble fueron significativamente más altos en los casos de AN en comparación con los de los controles sin AN. Por el contrario, los niveles de proteína C reactiva (PCR), CD3 positivo, CD8, creatinina, estradiol, hormona foliculo estimulante (FSH), tiroxina libre, triyodotironina libre, glucosa, insulina, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), leptina, hormona luteinizante, linfocitos y prolactina fueron significativamente menores en pacientes con anorexia nerviosa (AN) que en controles sin AN. Estos hallazgos indican que los biomarcadores periféricos podrían estar relacionados con la fisiopatología de la AN, como los procesos de adaptación a la inanición. La investigación científica sobre biomarcadores periféricos podría, en última instancia, generar avances en la atención clínica personalizada para la AN.

Wu YK, Watson HJ, Del Re AC, Finch JE, Hardin SL, Dumain AS, Brownley KA, Baker JH. Peripheral Biomarkers of Anorexia Nervosa: A Meta-Analysis. Nutrients. 2024 Jun 30;16(13):2095. doi: 10.3390/nu16132095. PMID: 38999843; PMCID: PMC11243150.

Anorexia nerviosa a lo largo de la vida

Nandini Datta, Kristene Hossepián, Isabella Xie, Hazal Yagmur Gurcan, Solveig Behr, Marina Pouliadi y Christina Miranda ofrecen una actualización sobre la comprensión de la anorexia nerviosa (AN) a lo largo de la vida. Centrándose en la literatura clave de los últimos 5 años, resumen las actualizaciones recientes del DSM-5 en el ámbito de la AN, incluyendo la incorporación de un nuevo diagnóstico de AN: la anorexia atípica. En secciones adicionales incluyen mejoras en la comprensión epidemiológica de la anorexia nerviosa (AN) en todo el espectro del desarrollo, enfoques terapéuticos que se han establecido como estándar de referencia, así como nuevas direcciones exploradas recientemente en el tratamiento, y avances recientes en los fundamentos biopsicosociales de la AN.

Datta N, Hossepián K, Xie I, Gurcan HY, Behr S, Pouliadi M, Miranda C. Anorexia Nervosa Across the Lifespan: A Review of Recent Literature. Focus (Am Psychiatr Publ). 2024 Jul;22(3):269-277. doi: 10.1176/appi.focus.20230037. Epub 2024 Jun 28. PMID: 38988469; PMCID: PMC11231474.

Trastorno de Adicción

Adicción al Bronceado en Interiores

Aunque muchas personas que usan camas solares son conscientes de las consecuencias negativas, continúan bronceándose en interiores, posiblemente debido a sus propiedades adictivas. **Olivia C LaMonte y Steven R Feldman** revisan la literatura existente sobre la adicción al bronceado, sus posibles mecanismos biológicos y su asociación con trastornos psicológicos. Se realizó una búsqueda en PubMed utilizando los términos "Adicción al Bronceado", "UVR Y β -endorfina" y "dependencia del bronceado y genes". Los artículos se organizaron según las siguientes categorías: endorfinas, dopamina y cerebro, asociaciones genéticas y asociaciones entre la adicción al bronceado y otros trastornos. La exposición a la radiación ultravioleta induce la síntesis de β -endorfinas en la piel, la liberación de dopamina en el cerebro y un aumento del flujo sanguíneo en las regiones cerebrales asociadas con el refuerzo y la adicción. Entre los genes asociados con la adicción al bronceado se incluyen PTCHD2 y ANKK1. Varios trastornos psiquiátricos son comorbilidades de la adicción al bronceado, y el bronceado artificial excesivo presenta paralelismos con muchos de los patrones de trastornos por consumo de sustancias. En quienes se broncean artificialmente con frecuencia, podría ser necesario un mayor conocimiento del potencial adictivo del bronceado artificial y un mayor desarrollo de intervenciones dirigidas a tratar esta conducta adictiva para abandonar el bronceado artificial.

LaMonte OC, Feldman SR. Indoor Tanning Addiction: Biological Mechanisms and Association with Other Disorders. J Cutan Med Surg. 2024 Dec 16:12034754241303135. doi: 10.1177/12034754241303135. Epub ahead of print. PMID: 39680097.

Biología de la adicción

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

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

Adicción a las redes sociales

Eiman Ahmed y Saad Ahmed analizan la adicción a redes sociales. La rápida proliferación de las redes sociales ha suscitado preocupación por el uso inapropiado de estas plataformas. Las personas que presentan rasgos y trastornos de personalidad específicos pueden ser particularmente vulnerables a los efectos adversos asociados con la adicción a las redes sociales. A pesar de la creciente atención que ha recibido la investigación sobre este tema, la relación entre los rasgos de personalidad, los trastornos de la personalidad y la adicción a las redes sociales sigue siendo fragmentada y poco clara.

La investigación se ha centrado principalmente en la asociación entre los rasgos de personalidad de los modelos de los Cinco Grandes y la Tríada Oscura y la adicción a las redes sociales. Los hallazgos indican que, si bien la mayoría de los rasgos del modelo de los Cinco Grandes varían en importancia, los trastornos de la personalidad y los rasgos de la Tríada Oscura, generalmente asociados con pensamientos y comportamientos desadaptativos, se relacionan positivamente con el uso adictivo de las redes sociales.

Los rasgos y trastornos de la personalidad desempeñan un papel fundamental en el comportamiento de las personas. Las investigaciones muestran discrepancias en la relación entre ciertos rasgos del modelo de los Cinco Grandes y la adicción a las redes sociales, lo que justifica una mayor investigación. Al mismo tiempo, la investigación también subraya el papel de las redes sociales en el posible agravamiento de las afecciones en personas con trastornos de la personalidad.

Ahmed E, Ahmed S. Social media addiction, personality traits, and disorders: an overview of recent literature. Curr Opin Psychiatry. 2025 Jan 1;38(1):72-77. doi: 10.1097/YCO.0000000000000969. Epub 2024 Sep 12. PMID: 39351848.

Trastorno del Sueño

Nuevos fármacos hipnóticos

Se avanza en la búsqueda de nuevos tratamientos para combatir el insomnio. Medicamentos que eliminan la vigilia, moléculas del cannabis y dispositivos portátiles que modulan la actividad cerebral podrían ayudar a quienes padecen esta afección.

Miranda no recuerda un momento en su vida en el que no tuviera insomnio. La joven de 23 años, que pidió no revelar su apellido, empezó a tener dificultades para dormir de niña. Con la edad, la situación solo ha empeorado. Toma "un sinfín de medicamentos" cada noche, comenta, pero por lo general no puede conciliar el sueño hasta la madrugada. "No puedo levantarme y estar funcional hasta la mitad del día", explica. Tuvo que abandonar la universidad porque no podía asistir a clases y no puede mantener un trabajo. Su insomnio también agrava otras afecciones médicas, como las migrañas y la fibromialgia, un trastorno doloroso. "Es sumamente debilitante", afirma. "Afecta a todo".

En Estados Unidos, alrededor del 12% de los adultos han sido diagnosticados con insomnio crónico, es decir, cuando una persona tiene dificultades para dormir más de tres noches a la semana durante al menos tres meses y, como resultado, experimenta angustia diurna. Las investigaciones sugieren que la cifra mundial se sitúa entre el 10% y el 30%. Además, suele coexistir y crear un círculo vicioso con otras afecciones, como el dolor crónico, la depresión y la ansiedad.

Afortunadamente para Miranda y millones de personas con insomnio crónico, están apareciendo nuevos tratamientos. La aparición de una clase de fármacos que inducen el sueño a través de una vía cerebral diferente a la de los fármacos existentes es un avance positivo, y las moléculas del cannabis y los dispositivos médicos especializados para promover el sueño también están mostrando potencial como ayudas para dormir. Pronto, quienes tienen dificultades para dormir podrían disponer de una gama de nuevas opciones para ayudarles.

La terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I) suele ser el primer tratamiento recomendado. Esta terapia de conversación especializada se centra en establecer hábitos de sueño saludables y abordar los pensamientos que pueden interferir con el sueño. Sin embargo, la TCC-I no está cubierta por todos los seguros médicos en Estados Unidos. En el Reino Unido y algunas partes de Europa, los sistemas públicos de salud suelen ofrecerla, pero los tiempos de espera pueden ser largos. Esto se debe a que, en todo el mundo, la disponibilidad de terapeutas es limitada, afirma Andrew Krystal, psiquiatra de la Universidad de California en San Francisco. "Seguimos contratando a nuevos profesionales, pero casi de inmediato sus agendas se llenan y la lista de espera es de un año". La TCC-I tampoco funciona para todos. Miranda la ha probado y ha recibido terapia de conversación convencional durante más de una década, con un éxito limitado.

Las intervenciones farmacológicas son la siguiente línea de defensa, añade Krystal. Las benzodiazepinas y una clase de medicamentos llamados fármacos Z, que incluyen zolpidem (Ambien), se encuentran entre los medicamentos para el insomnio más recetados. Estos hipnóticos sedantes potencian los efectos del neurotransmisor GABA, lo que disminuye la actividad cerebral. También reducen la ansiedad. Sin embargo, pueden provocar un efecto de resaca y aumentar el riesgo de caídas en las personas mayores. Estos fármacos también tienen el potencial de ser mal utilizados y causar dependencia. Algunos estudios incluso han encontrado una asociación entre el consumo prolongado de fármacos Z y benzodiazepinas y un mayor riesgo de muerte.

Miranda probó Ambien, pero afirma que rápidamente desarrolló dependencia química. Con el tiempo, lo dejó gradualmente y cambió a benzodiazepinas, pero también comenzó a desarrollar tolerancia a ellas; en una ocasión, terminó hospitalizada con síntomas de abstinencia tras intentar reducir la dosis. "Son fármacos horribles", afirma. Pero no puede conciliar el sueño sin ellos. Ahora toma dos benzodiazepinas cada noche, además de gabapentina, un anticonvulsivo que a veces se receta fuera de indicación para el insomnio.

Los médicos suelen recetar otros medicamentos fuera de indicación para el insomnio, como la trazodona, que está aprobada para la depresión. También se utilizan productos de venta libre, como los antihistamínicos, para el insomnio. Sin embargo, ninguno es ideal, ya que no se han evaluado como ayuda para dormir, afirma Emmanuel Mignot, investigador de medicina del sueño en la Universidad de Stanford, California.

Miranda tiene experiencia con muchos de estos productos. Cuando de niña desarrolló insomnio crónico, su pediatra le recomendó melatonina, disponible sin receta en Estados Unidos. La ayudó a conciliar el sueño, pero no la mantuvo dormida. Durante su adolescencia, diferentes neurólogos le recetaron antidepresivos fuera de indicación y otros medicamentos para el estado de ánimo, como trazodona y mirtazapina. Sin embargo, estos medicamentos le produjeron lo que ella llama efectos secundarios "tormentosos": se sentía constantemente ansiosa y agotada durante el día, y su memoria se volvió "increíblemente borrosa".

Mignot estudiaba la narcolepsia, un trastorno crónico que afecta los ciclos sueño-vigilia y provoca que las personas se duerman repentinamente, cuando, sin darse cuenta, contribuyó a sentar las bases para el tratamiento del insomnio más avanzado. Descubrió que los perros con narcolepsia presentan una mutación genética que afecta a uno de los dos receptores utilizados por el neurotransmisor orexina, cuya función principal se creía inicialmente que regulaba el apetito. Posteriormente, Mignot descubrió que las personas con narcolepsia carecen de orexina, lo que confirma la función principal de esta sustancia: promover la vigilia. Si se desarrollaran fármacos que impidieran que la orexina se uniera a sus receptores, pensó Mignot, las personas con insomnio quedarían "narcolépticas por una noche".

En 2007, investigadores de la empresa farmacéutica Actelion (parte de la cual ahora es Idorsia Pharmaceuticals en Suiza) demostraron que el bloqueo de los dos receptores de la orexina inducía el sueño en ratas, perros y personas. En 2014, la multinacional Merck recibió la aprobación de la FDA para su primer fármaco antagonista dual del receptor de orexina (DORA), el **suvorexant** (Belsomra). En 2019, se aprobó otro fármaco DORA, el **leborexant** (Dayvigo), seguido, en 2022, por el **daridorexant** (Quviviq).

En comparación con las benzodiazepinas y los fármacos Z, que inhiben la actividad en todo el cerebro, los fármacos DORA afectan únicamente a las neuronas activadas por las orexinas. «Lo mejor de todo es que no hace más que bloquear la estimulación de la vigilia», afirma el neurólogo Joe Herring, director de investigación clínica en neurociencia en Merck en Rahway, Nueva Jersey. «Es una forma fisiológicamente mejor de promover el sueño». Daridorexant es el único fármaco DORA para el que se dispone de datos sobre el funcionamiento diurno, afirma Antonio Olivieri, director médico de Idorsia, empresa productora de daridorexant. En ensayos clínicos, Idorsia demostró que, en comparación con quienes recibieron un placebo, quienes recibieron daridorexant experimentaron mejoras significativas en los síntomas de insomnio diurno al día siguiente. Los datos publicados en la base de datos de aprobaciones de la FDA también indican que daridorexant presenta las puntuaciones más bajas de fatiga y somnolencia de los tres fármacos DORA, posiblemente porque se elimina del organismo con mayor rapidez.

Hasta el momento, no se han realizado comparaciones individuales entre los fármacos DORA. "Idealmente, se contaría con evidencia directa de cómo se comparan estos fármacos entre sí", afirma Daniel Buysse, científico del sueño de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburgh en Pensilvania. "Pero rara vez disponemos de esa evidencia, por lo que debemos recurrir a técnicas estadísticas que permitan realizar comparaciones indirectas". También es difícil determinar con certeza cómo se comparan los fármacos DORA con los tratamientos más antiguos para el insomnio, pero Buysse afirma que los ensayos de registro de fármacos sugieren que los fármacos DORA tienen menos efectos adversos cognitivos o de resaca en comparación con las benzodiazepinas y los fármacos Z, así como un menor potencial de dependencia y abuso. La Guía Europea de Insomnio 2023 situó el daridorexant como el siguiente tratamiento recomendado para el insomnio después de la TCC-I.

El principal inconveniente de los fármacos DORA, afirma Buysse, no es médico, sino económico: su elevado coste los mantiene fuera del alcance de muchas personas que podrían beneficiarse de ellos. "Hay muchos pacientes a los que me gustaría recetar estos fármacos, pero sé que para que puedan obtener uno de estos medicamentos tendremos que realizar ensayos clínicos con varios otros fármacos antes de que se considere la solicitud", añade Buysse. Los fármacos DORA también están disponibles solo en unos pocos países, por ahora.

Dado su largo historial de insomnio, a Miranda le recetaron suvorexant. Su psiquiatra le recomendó el medicamento hace aproximadamente un año. "Era muy escéptica de que un medicamento contra la vigilia fuera diferente a uno que favorece el sueño", afirma. Pero rápidamente notó la diferencia y ahora considera el medicamento como "una salvación". Sin el medicamento, afirma, "probablemente estaría tomando una dosis de benzodiazepina mucho mayor". Espera que su dosis de suvorexant pueda seguir aumentando para poder reducir la dosis de algunos de sus otros medicamentos.

Otros medicamentos que actúan sobre el sistema de la orexina se encuentran en fase clínica. El **seltorexant**, por ejemplo, está siendo desarrollado por la farmacéutica estadounidense Johnson & Johnson para personas con trastorno depresivo mayor e insomnio. Alrededor del 70% de las personas con depresión padecen insomnio, por lo que contar con un medicamento que trate ambos trastornos "tiene el potencial de llenar un vacío importante", afirma Krystal, quien ha sido consultora de Johnson & Johnson sobre este medicamento. En un ensayo de fase III, los participantes que tomaron el fármaco experimentaron una mejora significativa tanto del sueño como de los síntomas depresivos, con un efecto antidepresivo que pareció ser independiente de la mejora del sueño. El seltorexant podría tener un efecto antidepresivo porque está diseñado para bloquear solo uno de los dos tipos de receptores de orexina, añade Krystal, mientras que otros fármacos DORA bloquean ambos tipos de receptores.

Las investigaciones de fármacos DORA ya aprobados también se están expandiendo a otras poblaciones. Merck ha patrocinado estudios de suvorexant dirigidos por investigadores en personas con insomnio, depresión o trastornos por consumo de sustancias, e Idorsia patrocina estudios sobre la seguridad y eficacia de daridorexant en subgrupos de personas con insomnio y otras afecciones.

En 2020, suvorexant se convirtió en el primer medicamento aprobado para el tratamiento de los trastornos del sueño en personas con enfermedad de Alzheimer. El insomnio suele ser precursor y comórbido del Alzheimer, y la enfermedad parece manifestarse de forma diferente en las personas con esta afección. En un estudio que comparó a personas mayores con insomnio con personas con

insomnio y Alzheimer, las personas con ambas afecciones experimentaron una serie de cambios adicionales en sus patrones de sueño, incluyendo menos tiempo en sueño profundo, a veces llamado sueño de ondas lentas, ya que describe el patrón de la actividad eléctrica cerebral durante estos intervalos. Los problemas de sueño en personas con Alzheimer también parecen tener un papel causal en el aumento de los niveles de sustancias tóxicas en el cerebro de estas personas. Datos preliminares sugieren que el suvorexant también podría ayudar a reducir las proteínas cerebrales tóxicas. Se esperan los resultados de un estudio de seguimiento que evalúe este hallazgo en 2026.

El insomnio ya es una de las afecciones más comunes para el uso medicinal del **cannabis**. Miranda, por ejemplo, complementa su régimen farmacéutico nocturno con una tintura de cannabis que contiene algunos de los más de 100 cannabinoides de la planta (vive en un estado donde el consumo de cannabis es legal). "Sin duda, es un componente clave en mi arsenal de medicamentos para dormir", afirma.

Sin embargo, científicamente se sabe poco sobre qué cannabinoides, si los hay, promueven el sueño y cuál es una dosis segura y eficaz. "Decenas de millones de personas en todo el mundo probablemente usan cannabinoides para el insomnio, pero contamos con muy poca evidencia sólida que lo respalde", afirma Iain McGregor, director de la Iniciativa Lambert para la Terapia con Cannabinoides de la Universidad de Sídney (Australia).

McGregor investiga el **cannabinol** (CBN), una molécula que se desarrolla en el cannabis a medida que se oxida el componente psicoactivo **tetrahidrocannabinol** (THC). Su grupo informó que el CBN aumentó el sueño en ratas en un grado similar al del zolpidem, pero sin el conocido efecto secundario negativo del fármaco de suprimir el sueño de movimientos oculares rápidos (SMO). Datos no publicados de un ensayo de una sola noche con 20 personas con insomnio muestran que las personas se durmieron 7 minutos más rápido después de tomar 300 miligramos de CBN en comparación con quienes tomaron un placebo; los participantes también informaron mejoras subjetivas en el sueño y el estado de ánimo. Aunque 7 minutos "no parecen mucho", es comparable a lo que suelen lograr las benzodiazepinas y los fármacos Z, afirma Camilla Hoyos, investigadora del sueño en el Instituto Woolcock de Investigación Médica de Sídney, quien dirigió el trabajo. McGregor, Hoyos y sus colegas pretenden continuar el trabajo con un amplio ensayo comunitario en el que personas con insomnio tomen CBN o un placebo durante seis semanas en casa.

En cuanto al cannabidiol (CBD) y el THC, los cannabinoides más conocidos, las perspectivas de eficacia contra el insomnio son dudosas, al menos para las dosis utilizadas en los ensayos hasta la fecha. Varios estudios pequeños no han encontrado ningún beneficio para el sueño al tomar CBD. En un experimento, los investigadores observaron que los participantes en un estudio que recibieron 10 miligramos de THC y 200 miligramos de CBD durmieron 25 minutos menos en comparación con quienes recibieron un placebo. Varios otros ensayos clínicos patrocinados por compañías con CBD en dosis bajas para el insomnio no se publicaron, añade McGregor, porque no encontraron una mejora significativa. "Ha sido un fracaso tras otro", afirma.

La búsqueda de tratamientos más eficaces para el insomnio continúa también en otros ámbitos. Algunos grupos de investigación están experimentando con diferentes receptores que esperan que puedan dar lugar a nuevas clases de fármacos. Gabriella Gobbi, psiquiatra clínica y neurocientífica investigadora de la Universidad McGill en Montreal, Canadá, por ejemplo, se ha centrado en uno de los dos receptores de **melatonina** del cerebro, el MT2. "Queremos encontrar un mecanismo alternativo sin riesgo de adicción y con menos efectos secundarios, especialmente para su uso en niños y ancianos", afirma. Una molécula que el equipo desarrolló y que se une al MT2 aumentó el tiempo que las ratas pasaron en sueño profundo en un 30%. Gobbi pretende iniciar ensayos clínicos en los próximos dos o tres años.

Algunas empresas y sistemas de salud, como el Departamento de Asuntos de Veteranos de EE. UU. y la Clínica Cleveland en Ohio, también han creado o están desarrollando plataformas digitales para administrar TCC-I. Estas aplicaciones guían a los usuarios a través de regímenes adaptados a sus síntomas. SleepioRx, por ejemplo, es un programa digital de 90 días que se ha evaluado en más de dos docenas de ensayos clínicos y ha demostrado una eficacia de hasta el 76%. Esto incluye ayudar a las personas a conciliar el sueño más rápido, dormir mejor durante la noche y sentirse mejor al día

siguiente. En agosto de 2024, el programa, desarrollado por Big Health en San Francisco, California, recibió la aprobación de la FDA. Un metaanálisis de 2024 de 15 estudios que comparan la TCC-I presencial y electrónica concluyó que ambos enfoques eran igualmente eficaces. La adopción por parte de los médicos ha sido lenta hasta ahora, afirma Krystal. Pero una vez que los profesionales se familiaricen, añade: «Me imagino un mundo donde la atención digital sea la primera opción, y si no funciona, se acude a un terapeuta».

Algunos estudios sugieren que el insomnio puede deberse a un alto nivel de actividad cerebral subyacente durante el sueño. Esto plantea la pregunta de si reducir esta actividad podría tratar el insomnio, afirma Ruth Benca, psiquiatra de la Facultad de Medicina de Wake Forest en Carolina del Norte. Empresas y grupos de investigación académica están comenzando a probar esta propuesta con dispositivos portátiles que utilizan tonos auditivos o estimulación eléctrica leve para aumentar la actividad de ondas lentas en el cerebro. Algunos dispositivos ya están en el mercado, y la evidencia sugiere que pueden aumentar la duración del sueño profundo. El pasado junio, por ejemplo, investigadores de Elemind Technologies en Cambridge, Massachusetts, confirmaron que los estímulos auditivos administrados en sincronía con ritmos específicos de ondas cerebrales generados en una diadema permitieron a personas que habitualmente tienen dificultades para conciliar el sueño durante más de 30 minutos reducir ese tiempo en un promedio de 10.5 minutos.

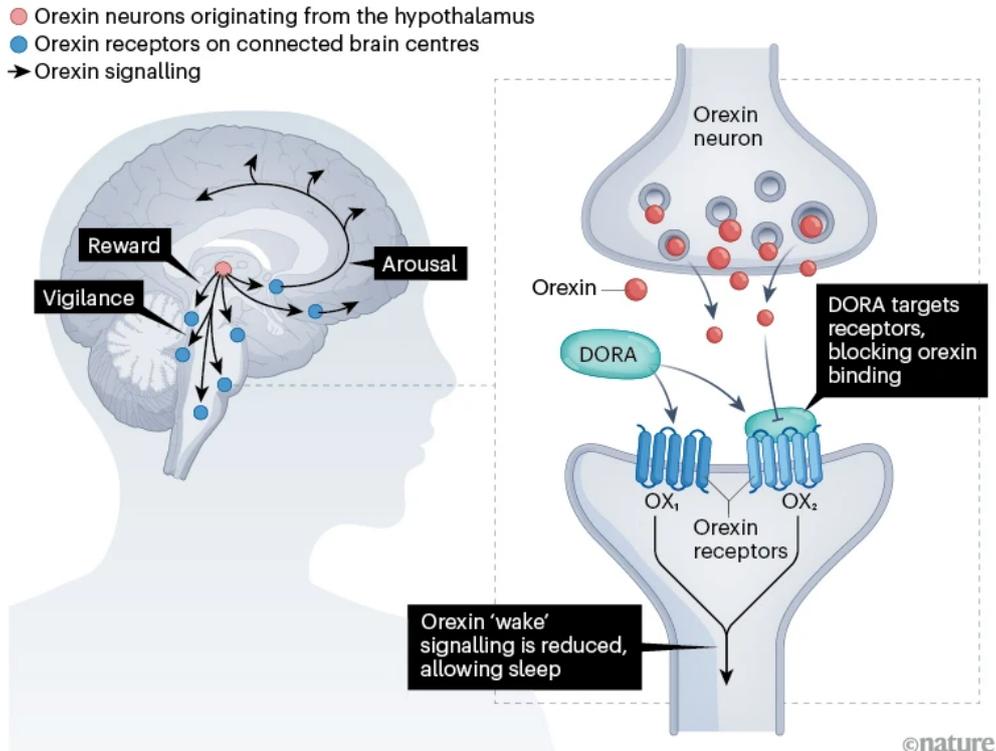
En los próximos años, según Benca, los investigadores esperan aprender lo suficiente sobre las causas y los tratamientos del insomnio para poder recomendar terapias personalizadas basadas en las características demográficas, genéticas y comorbilidades específicas de cada individuo. Estas son las fronteras en las que la gente está trabajando, dice ella.

Incluso después de toda una vida luchando por encontrar ayuda segura y eficaz, Miranda dice que aún mantiene la esperanza de que haya mejores tratamientos para el insomnio en el futuro. "No puedo tomar estos medicamentos para siempre", dice. "Me van a quitar años de vida".



BLOCKING WAKEFULNESS

Dual orexin receptor antagonist (DORA) drugs block two receptors for the neuropeptide orexin, which is produced in the hypothalamus and plays a crucial part in regulating the sleep-wake cycle. This block cuts off orexin signalling in other parts of the brain, causing the person to fall asleep.



Rachel Nuwer. *Nature*, 9 April 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00963-x>

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 Garmendía Sanchez, Anissa Kempf, Stefanie Gerbig, Bernhard Spengler y Gero Miesenböck demostraron 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, extraen un par de electrones. El NADP⁺ permanece bloqueado en el sitio activo de KV β hasta que la despolarización de la membrana permite su liberación y reemplazo con NADPH. Las neuronas inductoras del sueño utilizan este ciclo de la oxidoreductasa dependiente del voltaje para codificar su historial reciente de peroxidación lipídica en los estados binarios colectivos de sus subunidades KV β ; 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 pierden cadenas acilo grasas poliinsaturadas vulnerables tras la vigilia forzada, y la ralentización de la eliminación de sus productos de degradación carbonílicos aumenta la necesidad de dormir.

Las subunidades α formadoras de poros de los canales de potasio dependientes de voltaje de las familias KV1 y KV4 se asocian con subunidades β no integrales de membrana, cuyas secuencias presentan una similitud sorprendente con las aldol reductasas, enzimas que reducen los carbonilos a alcoholes mediante la oxidación acoplada de un cofactor NADPH. Las subunidades β aisladas muestran una actividad reductasa débil hacia una gama de aldehídos modelo *in vitro*, dependiendo del NADPH como donador de electrones, pero se desconoce en qué carbonilos nativos y con qué fin el canal KV ensamblado cataliza reacciones similares *in vivo*. La excepcionalmente firme sujeción de KV β sobre su cofactor, que inhibe la catálisis, profundiza el misterio de por qué un canal iónico estaría limitado por lo que parece ser una enzima deficiente.

Una posible respuesta proviene de estudios en *Drosophila*, donde tanto el canal KV1 Shaker como su subunidad β , Hyperkinetic, son necesarios para mantener niveles normales de sueño. La función reguladora del sueño del complejo de canales se ha mapeado en un pequeño número de neuronas de control del sueño cuyas proyecciones axónicas se dirigen al cuerpo dorsal en forma de abanico en el cerebro central (dFBN). La necesidad de sueño está codificada en la actividad eléctrica de estas neuronas, que fluctúa —en parte— porque Hyperkinetic modula la cinética de inactivación de la corriente Shaker. Durante la vigilia, los electrones que se escapan de las cadenas de transporte saturadas de la membrana mitocondrial interna producen superóxido y otras especies reactivas de oxígeno (ROS), que convierten el reservorio de KV β en la forma unida a NADP⁺. Esto prolonga la constante de tiempo de inactivación de la conductancia de potasio asociada, refuerza la fuerza repolarizante que restablece el potencial de membrana en reposo después de cada pico y, por lo tanto, permite que los dFBN se activen a mayor velocidad.

Aunque se conocen la fuente (la cadena de transporte de electrones mitocondrial) y el receptor (hipercinético en complejo con Shaker) de la señal redox que promueve el sueño, el modo de comunicación entre las mitocondrias y los canales de potasio sigue sin estar definido. El NADPH unido a KV β es un objetivo directo improbable de las ROS, no solo porque la abstracción de hidrógeno inducida por radicales (que implica la transferencia de un solo electrón) no producirá NADP⁺ (que requeriría la pérdida de dos electrones). A medida que las ROS se propagan desde la membrana mitocondrial interna, encuentran muchos socios de reacción potenciales antes de alcanzar la hipercinética en la superficie celular. Entre los objetivos de ROS más abundantes y vulnerables en la vecindad inmediata de su sitio de origen se encuentran las cadenas de ácido graso poliinsaturado (PUFA) de los lípidos de membrana, cuya peroxidación y posterior fragmentación en carbonilos puede crear una funcionalidad química adecuada para el sitio activo de una aldol reductasa. En la estructura cristalina del complejo del canal KV1.2- β 2 de mamíferos, el bolsillo de unión al sustrato está revestido de residuos hidrofóbicos y lleno de densidad electrónica no resuelta, como cabría esperar si un grupo diverso de precursores lipídicos se desintegrara en una mezcla heterogénea de ligandos apolares. Los KV β 1 y KV β 2 recombinantes reducen análogos sintéticos de productos de peroxidación lipídica, como el 4-oxo-2-nonenal (4-ONA), el 1-palmitoil-2-oxovaleril-fosfatidilcolina o el metilglioxal, *in vitro*, pero su recambio es tan lento que el efecto sobre las concentraciones de estas moléculas *in vivo* debe ser mínimo. Aunque KV β no puede, por lo tanto, tener un papel plausible en la depuración enzimática de carbonilos tóxicos, las mismas características que parecen perjudiciales o barrocas en un catalizador (el dominio absoluto de la proteína sobre NADP(H) y su enlace con un canal iónico dependiente de voltaje) podrían ser esenciales si el ensamblaje funcionara como una célula de memoria bioquímica. Imagine que la unión fuerte de NADP(H) hace que la reacción redox se detenga en el paso de intercambio de cofactor. Cada subunidad β registra entonces una única exposición a un sustrato oxidante cambiando de la forma unida a NADPH a la forma unida a NADP⁺ y almacena este bit de información hasta que NADP⁺ se libera y es reemplazado por NADPH. La lógica operativa se asemeja a la de una celda de memoria dinámica de acceso aleatorio (DRAM) de un solo transistor: KV β corresponde al condensador de almacenamiento de una celda DRAM; el estado de oxidación de NADP(H) desempeña el papel de la carga eléctrica en el condensador; y la tasa de reacción basal (baja) equivale a la fuga de carga del condensador, lo que confiere a la memoria una vida útil finita que requiere una actualización periódica.

Rorsman, H.O., Müller, M.A., Liu, P.Z. et al. Sleep pressure accumulates in a voltage-gated lipid peroxidation memory. *Nature* 641, 232–239 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08734-4>

Correlaciones neuronales de las características del sueño

Comprender los mecanismos cerebrales que subyacen a los patrones de sueño en la adolescencia y su impacto en el desarrollo psicofisiológico es complejo. **Qing Ma, Barbara J. Sahakian, Bei Zhang, Fei Li5, Jianfeng Feng, Wei Cheng y colegas** aplicaron un análisis de correlación canónica dispersa (sCCA) a datos de 3222 adolescentes del estudio Desarrollo Cognitivo Cerebral Adolescente (ABCD), integrando las características del sueño con imágenes multimodales. Esto revela dos dimensiones clave del sueño y el cerebro: una que vincula el inicio tardío y la menor duración del sueño con una menor conectividad córtico-subcortical, y otra que asocia una frecuencia cardíaca más alta y un sueño ligero más corto con un menor volumen y conectividad cerebral. La agrupación jerárquica identifica tres biotipos: el biotipo 1 presenta un sueño más tardío y más corto con una frecuencia cardíaca más alta; el biotipo 3 presenta un sueño más temprano y más largo con una frecuencia cardíaca más baja; y el biotipo 2 es intermedio. Estos biotipos también difieren en el rendimiento cognitivo y la estructura y función cerebrales. El análisis longitudinal confirma estas diferencias entre los 9 y los 14 años, donde el biotipo 3 muestra ventajas cognitivas consistentes. Estos hallazgos ofrecen información para optimizar las rutinas de sueño y así lograr un mejor desarrollo cognitivo.

Qing Ma et al. Neural correlates of device-based sleep characteristics in adolescents. Cell Reports, Volume 44, Issue 5115565, 27 May 2025.

Necesidad de dormir

La mayoría de las personas necesitan alrededor de ocho horas de sueño cada noche para funcionar, pero una rara condición genética permite que algunas personas prosperen con tan solo tres horas. En un estudio publicado en las Actas de la Academia Nacional de Ciencias (PNAS), los científicos identificaron una mutación genética que probablemente contribuye a la necesidad limitada de sueño de algunas personas.

Comprender los cambios genéticos en las personas que duermen poco por naturaleza (personas que duermen de tres a seis horas cada noche sin efectos negativos) podría ayudar a desarrollar tratamientos para los trastornos del sueño, afirma la coautora Ying-Hui Fu, neurocientífica y genetista de la Universidad de California en San Francisco. "Nuestros cuerpos continúan trabajando cuando nos acostamos", desintoxicándose y reparando los daños, afirma. "Estas personas, todas estas funciones que nuestros cuerpos realizan mientras dormimos, simplemente pueden realizarlas a un nivel superior al nuestro".

En la década del 2000, **Fu y sus colegas** se pusieron en contacto con personas que dormían seis horas o menos cada noche. Tras analizar los genomas de una madre y su hija, el equipo identificó una mutación poco común en un gen que ayuda a regular el ritmo circadiano humano, el reloj interno responsable de nuestro ciclo sueño-vigilia. Los investigadores sugirieron que esta variación contribuía a la corta necesidad de sueño de ambas. Este descubrimiento impulsó a otras personas con hábitos de sueño similares a contactar con el laboratorio para realizar pruebas de ADN.

El equipo ahora conoce a varios cientos de personas que duermen poco por naturaleza. Fu y sus colegas han identificado hasta ahora cinco mutaciones en cuatro genes que pueden contribuir a este rasgo, aunque cada familia suele tener mutaciones diferentes.

En el último estudio, los investigadores buscaron nuevas mutaciones en el ADN de una persona que duerme poco por naturaleza. Encontraron una en SIK3, un gen que codifica una enzima que, entre otras cosas, está activa en el espacio interneuronal. Investigadores en Japón habían encontrado previamente otra mutación en Sik3 que causaba un sueño inusual en ratones. El equipo modificó genéticamente ratones para que portaran la nueva mutación y descubrió que necesitaban unos 31 minutos menos de sueño al día que los que no la portaban (los ratones suelen dormir unas 12 horas al día). El equipo también descubrió que la enzima mutante era más activa en las sinapsis cerebrales. Esto sugiere que la mutación podría acortar el sueño al favorecer la homeostasis cerebral, una teoría que sostiene que el sueño ayuda a restablecer el cerebro, afirma Fu.

El hecho de que los ratones perdieran solo una fracción de su tiempo de sueño sugiere que la mutación *Sik3* no es una causa importante de la reducción de las necesidades de sueño, afirma Clifford Saper, neurólogo de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts. Las mutaciones en este gen provocan patrones de sueño inusuales en ratones. «Este trabajo concuerda muy bien con lo que se sabe sobre *Sik3* y podría ayudarnos a comprender la base de la somnolencia», añade.

Los investigadores aún están averiguando cómo estos genes y sus variantes podrían afectar el sueño de forma más general. Fu espera que el hallazgo de suficientes mutaciones en personas que duermen poco por naturaleza pueda ayudar a los investigadores a comprender mejor cómo se regula el sueño en las personas.



Freda Kreier. *Nature*, 5 May 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01402-7>

Chen, H. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* <https://doi.org/10.1073/pnas.2500356122> (2025).

Trastornos del Neurodesarrollo

Hidrolasa PLA2G15 en la enfermedad lisosomal/Niemann-Pick tipo C1

Los lisosomas catabolizan lípidos y otras moléculas biológicas, manteniendo la homeostasis celular y del organismo. El bis(monoacilglicero)fosfato (BMP), un componente lipídico principal de las vesículas intralisosomales, estimula las enzimas que degradan los lípidos y se altera en diversas afecciones humanas, incluidas las enfermedades neurodegenerativas. Aunque la sintasa de BMP lisosomal se descubrió recientemente, las enzimas que median el recambio de BMP siguen siendo difíciles de determinar. **Kwamina Nyame, Jian Xiong, Hisham N. Alsohybe, Arthur P. H. de Jong, Isabelle V. Peña y colegas** demostraron que la fosfolipasa lisosomal PLA2G15 es una hidrolasa de BMP fisiológica. La resistencia de BMP a la hidrólisis lisosomal se debe a su posición de esterificación sn2, sn2' y a su estereoquímica únicas, ya que ninguna de estas características por sí sola confiere resistencia. La PLA2G15 purificada cataboliza la mayoría de las especies de BMP derivadas de lisosomas celulares y

tisulares. La PLA2G15 hidroliza eficazmente los estereoisómeros de BMP sintetizados con ésteres primarios, lo que desafía la idea, arraigada, de que la estereoquímica de BMP por sí sola garantiza la resistencia a las fosfolipasas ácidas. Por el contrario, la BMP con ésteres secundarios y estereoconfiguración S,S es estable *in vitro* y requiere la migración de acilos para su hidrólisis en los lisosomas. De acuerdo con estos datos bioquímicos, las células y tejidos deficientes en PLA2G15 acumulan varias especies de BMP, un fenotipo reversible mediante la suplementación de PLA2G15 de tipo silvestre, pero no de su mutante inactivo. La inhibición de PLA2G15 reduce la acumulación de colesterol en fibroblastos de pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C1 y mejora significativamente las patologías de la enfermedad en ratones deficientes en dicha enfermedad, lo que resulta en una mayor esperanza de vida. Estos hallazgos establecieron las reglas que rigen la estabilidad de la BMP en los lisosomas e identificaron a PLA2G15 como una hidrolasa de BMP lisosomal y una posible diana terapéutica para enfermedades neurodegenerativas.

Los lisosomas son vitales para la eliminación de desechos celulares, el reciclaje de nutrientes y el mantenimiento de la homeostasis, en particular mediante la descomposición de lípidos complejos mediante enzimas hidrolíticas. La degradación de lípidos en los lisosomas se ve facilitada por vesículas intraliosomales ricas en un lípido único llamado bis(monoacilglicerol)fosfato (BMP). El BMP mejora significativamente el metabolismo lipídico lisosomal, y su desequilibrio es un sello distintivo de diversas enfermedades asociadas a los lisosomas, como la neurodegeneración relacionada con la edad, las infecciones virales, el cáncer y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Aunque recientemente se identificó la BMP sintasa lisosomal, que posteriormente fue validada como la única BMP sintasa lisosomal en células, aún persisten muchos interrogantes sobre la degradación de la BMP. El BMP es un isómero estructural del fosfatidilglicerol con posiciones simétricas de la cadena acilo en las dos fracciones de glicerol y una estereoconfiguración S,S única. La desacilación parcial de estos fosfolípidos genera un ácido graso y lisofosfatidilglicerol (LPG), mientras que su desacilación completa libera dos ácidos grasos y glicerofosforilglicerol (GPG). La BMP es estable en el entorno lisosomal. Sin embargo, las reglas que rigen su catabolismo siguen sin estar claras. Algunos informes especulan que su estereoquímica única puede conferir resistencia a su degradación por hidrolasas lisosomales, una necesidad para su función propuesta en la estimulación de la degradación lipídica en el lisosoma, mientras que otros indican que la BMP es susceptible a la hidrólisis mediada por enzimas. Debido a su potencial terapéutico, comprender el recambio de la BMP y descubrir sus hidrolasas fisiológicas en el lisosoma son de gran interés. Los autores demostraron que la posición única sn2, sn2' de las cadenas acilo de BMP es necesaria para proteger las BMP S,S de la hidrólisis lisosomal por la abundante fosfolipasa lisosomal A2 (PLA2G15), que establecieron como una hidrolasa de BMP además de su papel como una fosfolipasa ácida general B. En un esfuerzo de cribado genético paralelo, identificaron PLA2G15 como un modificador de la tinción de colesterol y demostraron que la supresión de PLA2G15 reduce la acumulación de colesterol en los fibroblastos de pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C1 (NPC1). Además, la inactivación de PLA2G15 en ratones con NPC1 aumentó su esperanza de vida y redujo la expresión de biomarcadores clave de la enfermedad. Por lo tanto, la diana de PLA2G15 aumenta los niveles de BMP y tiene potencial terapéutico en NPC y posiblemente otras enfermedades de almacenamiento lisosomal.

Nyame, K., Xiong, J., Alsohybe, H.N. et al. PLA2G15 is a BMP hydrolase and its targeting ameliorates lysosomal disease. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08942-y>

Trastornos de la pubertad y el neurodesarrollo: ¿Una etiología compartida?

El control neuroendocrino de la pubertad y la reproducción es fascinantemente complejo, con una regulación positiva y negativa de hormonas reproductivas clave durante los períodos fetal, infantil y posterior de la niñez, que determinan la función correcta del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y el momento de la pubertad. El desarrollo neuronal es un elemento vital de estos procesos, y múltiples trastornos de la pubertad y la reproducción tienen su etiología en la migración o función neuronal anormal. Si bien existen numerosos casos documentados en diversas afecciones donde los pacientes presentan tanto trastornos del neurodesarrollo como anomalías puberales, esto se ha descrito

mayormente de forma puntual y las asociaciones no están claramente documentadas. **Jordan E Read, Alexandru Vasile-Tudorache, Angel Newsome, María José Lorente, Carmen Agustín-Pavón y Sasha R Howard** describen la superposición entre estos dos grupos de afecciones y crean conciencia para asegurar que la pubertad y la función reproductiva se monitoricen cuidadosamente en pacientes con trastornos del neurodesarrollo, y viceversa. Además, esta similitud puede explorarse para obtener pistas sobre los mecanismos de la enfermedad en estos grupos de pacientes y brindar nuevas vías para intervenciones terapéuticas en las personas afectadas.

Read JE, Vasile-Tudorache A, Newsome A, Lorente MJ, Agustín-Pavón C, Howard SR. Disorders of puberty and neurodevelopment: A shared etiology? Ann N Y Acad Sci. 2024 Nov;1541(1):83-99. doi: 10.1111/nyas.15246. Epub 2024 Oct 21. PMID: 39431640; PMCID: PMC11580780.

El papel de la familia CELF en el neurodesarrollo y sus trastornos

Las proteínas de unión a ARN (RBP) se unen al ARN y son cruciales para regular el empalme, la estabilidad, la traducción y el transporte del ARN. Entre estas proteínas, la familia CUGBP Elav-like (CELF) es un grupo altamente conservado, crucial para la regulación postranscripcional mediante la unión a repeticiones CUG. Esta familia, compuesta por CELF1-6, presenta diversos patrones de expresión y funciones. La desregulación del CELF se ha relacionado con diversos trastornos neuronales, que abarcan tanto enfermedades neurodegenerativas como del neurodesarrollo, como la enfermedad de Alzheimer y el autismo. **Siwan Peng, Xinyi Cai, Junpeng Chen, Junjie Sun, Biqin Lai, Min Chang y Lingyan Xing** ofrecen un resumen exhaustivo del papel de la familia CELF en el neurodesarrollo y los trastornos del neurodesarrollo. Comprender los mecanismos del CELF puede ofrecer pistas para posibles estrategias terapéuticas mediante la regulación de sus dianas en los trastornos del neurodesarrollo.

Peng S, Cai X, Chen J, Sun J, Lai B, Chang M, Xing L. The role of CELF family in neurodevelopment and neurodevelopmental disorders. Neurobiol Dis. 2024 Jul;197:106525. doi: 10.1016/j.nbd.2024.106525. Epub 2024 May 8. PMID: 38729272.

Epilepsia

Nuevas terapias para la epilepsia

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

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

Canalopatías en la epilepsia

Las variantes patogénicas en los genes que codifican los canales iónicos son causales de diversas afecciones neurológicas pediátricas y adultas. En particular, se han identificado varios síndromes epilépticos causados por canalopatías específicas. Estas abarcan un espectro que va desde epilepsias autolimitadas hasta encefalopatías del desarrollo y epilépticas, abarcando causas genéticas y adquiridas. Varias de estas canalopatías presentan respuestas excepcionales a medicamentos anticonvulsivos específicos (ASM), mientras que otros ASM pueden resultar ineficaces o incluso agravar las convulsiones. Algunas canalopatías presentan pleiotropía fenotípica y pueden causar otras afecciones neurológicas además de la epilepsia. **Andy Cheuk-Him Ng, Mohamed Chahine, Morris H Scantlebury y Juan P Appendino** exploran exhaustivamente la fisiopatología de la generación de convulsiones, los canales iónicos implicados en la epilepsia y diversas epilepsias genéticas causadas por disfunción de los canales iónicos. Se describe la presentación clínica, la patogénesis y el estado actual de la ciencia básica y la investigación clínica de estas canalopatías. Además, se analizan brevemente los posibles enfoques terapéuticos de precisión emergentes para estos trastornos.

Ng AC, Chahine M, Scantlebury MH, Appendino JP. Channelopathies in epilepsy: an overview of clinical presentations, pathogenic mechanisms, and therapeutic insights. J Neurol. 2024 Jun;271(6):3063-3094. doi: 10.1007/s00415-024-12352-x. Epub 2024 Apr 12. PMID: 38607431.

Comorbilidades de la epilepsia

Mark R Keezer revisa las comorbilidades de la epilepsia e identifica herramientas para incorporar su conocimiento en la práctica clínica. Las comorbilidades de la epilepsia se definen de forma amplia e incluyen afecciones que pueden causar, pero también ser consecuencia de, la epilepsia. Estas pueden dividirse en afecciones somáticas y psiquiátricas. Muchas afecciones se presentan con el doble de frecuencia en personas con epilepsia que en la población general. Las comorbilidades de la epilepsia son un determinante importante de la calidad de vida y la mortalidad en personas con epilepsia. Este artículo se centra en la relación entre la epilepsia y la cognición, los trastornos de salud mental y las enfermedades cardiovasculares. Existen métodos prácticos para adoptar un enfoque que tenga en cuenta la comorbilidad en la atención clínica sin sobrecargar las consultas médicas, que ya están muy ocupadas. Se pueden utilizar instrumentos de cribado para identificar a personas con ansiedad o depresión comórbidas. Las precauciones de seguridad fundamentales son relevantes para todas las personas con epilepsia. La consideración adecuada de las comorbilidades de la epilepsia, especialmente al elegir un medicamento anticonvulsivo, mejora la atención al paciente.

Keezer MR. Epilepsy Comorbidities. Continuum (Minneapolis, Minn). 2025 Feb 1;31(1):232-246. doi: 10.1212/CON.0000000000001529. PMID: 39899103.

Trastornos Cerebrovasculares

Accidente Cerebrovascular

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, la 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.

Hilken NA, Casolla B, Leung TW, de Leeuw FE. *Stroke. Lancet.* 2024 Jun 29;403(10446):2820-2836. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00642-1. Epub 2024 May 14. PMID: 38759664.

Factores de riesgo modificables de ictus, demencia y depresión en la vejez

Al menos el 60% de los accidentes cerebrovasculares, el 40% de las demencias y el 35% de las depresiones en la vejez (DVV) son atribuibles a factores de riesgo modificables, con una gran superposición debido a la fisiopatología compartida. **Jasper Senff y colegas** intentaron identificar los factores de riesgo superpuestos para estas enfermedades y calcular su impacto relativo en un resultado compuesto.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en PubMed, Embase y PsycInfo, entre enero de 2000 y septiembre de 2023. Se incluyeron metanálisis que informaban sobre la magnitud del efecto de los factores de riesgo modificables en la incidencia de ictus, demencia y/o síndrome de Down. Se seleccionaron los metanálisis más relevantes y se calcularon los coeficientes beta (β) ponderados por años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) para un resultado compuesto. Los coeficientes β se normalizaron para evaluar el impacto relativo.

La búsqueda arrojó 182 metanálisis que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales 59 se seleccionaron para calcular los factores de riesgo ponderados por AVAD para un resultado compuesto. Los factores de riesgo identificados incluyeron alcohol (coeficiente β normalizado, categoría más alta: presión arterial (130), índice de masa corporal (70), glucemia plasmática en ayunas (94), colesterol total (22), actividad cognitiva en el tiempo libre (-91), síntomas depresivos (57), dieta (51), pérdida auditiva (60), función renal (101), dolor (42), actividad física (-56), propósito en la vida (-50), sueño (76), tabaquismo (91), interacción social (53) y estrés (55). Este estudio identificó factores de riesgo modificables superpuestos y calculó el impacto relativo de estos factores en el riesgo de un resultado compuesto de ictus, demencia y enfermedad de las extremidades inferiores. Estos hallazgos podrían orientar las estrategias preventivas y servir como base empírica para el desarrollo futuro de herramientas que permitan a las personas reducir el riesgo de estas enfermedades.

Senff J, Tack RWP, Mallick A, et al *Modifiable risk factors for stroke, dementia and late-life depression: a systematic review and DALY-weighted risk factors for a composite outcome. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry Published Online First: 03 April 2025.* doi: 10.1136/jnnp-2024-334925

Guía 2024 para la Prevención Primaria del Accidente Cerebrovascular: Una Guía de la Asociación Estadounidense del Corazón/Asociación Estadounidense del Accidente Cerebrovascular

La "Guía de 2024 para la Prevención Primaria del Accidente Cerebrovascular" reemplaza las "Guías para la Prevención Primaria del Accidente Cerebrovascular" de 2014. Esta guía actualizada pretende ser un recurso para que los profesionales clínicos orienten diversas estrategias de prevención para personas sin antecedentes de accidente cerebrovascular.

Entre mayo y noviembre de 2023, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada desde la guía de 2014, derivada de investigaciones con participantes humanos publicadas en inglés e indexada en MEDLINE, PubMed, la Biblioteca Cochrane y otras bases de datos seleccionadas y relevantes. También se revisaron otros documentos sobre temas relacionados publicados previamente por la Asociación Americana del Corazón.

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos causan discapacidad significativa, pero, lo más importante, son prevenibles. La guía de prevención primaria del ictus de 2024 ofrece recomendaciones basadas en la evidencia actual sobre estrategias para prevenir el ictus a lo largo de la vida. Estas recomendaciones se alinean con los 8 principios esenciales de la vida de la Asociación Americana del Corazón para optimizar la salud cardiovascular y cerebral, además de prevenir la incidencia de ictus. **Cheryl Bushnell y colegas** también han añadido recomendaciones específicas por sexo para la detección y la prevención del ictus, nuevas respecto a la guía de 2014. Se actualizaron numerosas recomendaciones para la prevención de factores de riesgo similares, se revisaron nuevos temas y se crearon recomendaciones respaldadas por datos publicados de suficiente calidad.

Bushnell C, Kernan WN, Sharrief AZ, Chaturvedi S, Cole JW, Cornwell WK 3rd, Cosby-Gaither C, Doyle S, Goldstein LB, Lennon O, Levine DA, Love M, Miller E, Nguyen-Huynh M, Rasmussen-Winkler J, Rexrode KM, Rosendale N, Sarma S, Shimbo D, Simpkins AN, Spatz ES, Sun LR, Tangpricha V, Turnage D, Velazquez G, Whelton PK. 2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2024 Dec;55(12):e344-e424. doi: 10.1161/STR.0000000000000475. Epub 2024 Oct 21. Erratum in: Stroke. 2024 Dec;55(12):e439. doi: 10.1161/STR.0000000000000482. Erratum in: Stroke. 2025 Feb;56(2):e98. doi: 10.1161/STR.0000000000000486. PMID: 39429201.

Cefalea/Migraña

Características del dolor de cabeza primario

La migraña es una afección discapacitante común que, a nivel mundial, afecta al 15.2% de la población. Es la segunda causa de pérdida de salud en términos de años vividos con discapacidad, la primera en mujeres. A pesar de ser tan común, es poco reconocida y, con demasiada frecuencia, infratratada. Los centros especializados y los neurólogos con experiencia específica en cefaleas cuentan con los conocimientos necesarios para brindar atención específica. Sin embargo, quienes no tratan regularmente a pacientes con migraña se beneficiarán de una sinopsis con la información más relevante y actualizada sobre esta afección. **Alberto Raggi** y un amplio grupo de **colaboradores** presentan una visión integral de las características distintivas de la migraña, desde la genética y los marcadores diagnósticos hasta los tratamientos y el impacto social, e informa sobre los elementos que identifican las características específicas de la migraña. La característica distintiva más relevante de la migraña es que presenta características comunes e individuales. Además de las manifestaciones clínicas conocidas, la presentación de la migraña es heterogénea en cuanto a la frecuencia de los ataques, la presencia de aura, la respuesta al tratamiento, las comorbilidades asociadas y otros síntomas, lo que probablemente refleja la heterogeneidad de sus bases genéticas y moleculares. La cantidad de terapias para el tratamiento agudo y profiláctico es muy amplia, y una de las dificultades radica en encontrar el tratamiento óptimo para cada paciente. Además, los pacientes realizan diferentes actividades de la vida diaria y pueden mostrar hábitos de vida que no son totalmente adecuados para el manejo diario de la migraña. La educación será cada vez más importante como estrategia de promoción de la salud cerebral, ya que permitirá reducir el número de personas que requieren atención especializada, dejándola a cargo de quienes la requieren por su condición refractaria o la presencia de comorbilidades. Reconocer las características de la migraña y las características de cada paciente permite prescribir tratamientos farmacológicos y no farmacológicos específicos. La investigación médica sobre cefaleas hoy en día adolece particularmente del síndrome de abordaje de enfermedad única, pero es importante tener una visión transversal y conjunta con otras especialidades cercanas, para poder tratar a nuestros pacientes con el enfoque integral que requiere una condición heterogénea como la migraña.

Raggi A, Leonardi M, Arruda M, Caponnetto V, Castaldo M, Coppola G, Della Pietra A, Fan X, Garcia-Azorin D, Gazerani P, Grangeon L, Grazzi L, Hsiao FJ, Ihara K, Labastida-Ramirez A, Lange KS, Lisicki M, Marcassoli A, Montisano DA, Onan D, Onofri A, Pellesi L, Peres M, Petrušić I, Raffaelli B, Rubio-Beltran E, Straube A, Straube S, Takizawa T, Tana C, Tinelli M, Valeriani M, Vigneri S, Vuralli D, Waliszewska-Prosół M, Wang W, Wang Y, Wells-Gatnik W, Wijeratne T, Martelletti P. Hallmarks of primary headache: part 1 - migraine. J Headache Pain. 2024 Oct 31;25(1):189. doi: 10.1186/s10194-024-01889-x. PMID: 39482575; PMCID: PMC11529271.

Identificación de genes diana terapéutica para la migraña mediante aleatorización mendeliana

Actualmente, el tratamiento y la prevención de la migraña siguen siendo muy complejos. La aleatorización mendeliana (MR) se ha utilizado ampliamente para explorar nuevas dianas terapéuticas. Por lo tanto, **Chengcheng Zhang, Yiwei He y Lu Liu** realizaron una MR sistemática genómica con posibilidad de medicación para explorar las posibles dianas terapéuticas para la migraña. Obtuvieron datos sobre genes susceptibles de tratamiento farmacológico y analizaron genes dentro de los *loci* de rasgos cuantitativos de expresión cerebral (eQTL) y los eQTL sanguíneos. Posteriormente, se sometieron a análisis de RM de dos muestras y a un análisis de colocación con datos de estudios de asociación del genoma completo de la migraña para identificar genes altamente asociados con la migraña. Además, se realizó investigación fenómica, análisis de enriquecimiento, construcción de redes proteicas, predicción de fármacos y acoplamiento molecular para proporcionar una valiosa guía para el desarrollo de fármacos terapéuticos más eficaces y específicos.

Se identificaron 21 genes farmacológicos significativamente asociados con la migraña (BRPF3, CFBF, CDK4, CHD4, DDIT4, EP300, EPHA5, FGFR1, FXN, HMGCR, HVCN1, KCNK5, MRGPRE, NLGN2, NR1D1, PLXNB1, TGFB1, TGFB3, THRA, TLN1 y TP53), dos de los cuales fueron significativos tanto en sangre como en cerebro (HMGCR y TGFB3). Los resultados de la investigación fenómica completa mostraron que HMGCR estaba altamente correlacionado con las lipoproteínas de baja densidad, y TGFB3 se asoció principalmente con los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina 1.

Este estudio utilizó RM y análisis de colocación para identificar 21 posibles dianas farmacológicas para la migraña, dos de las cuales fueron significativas tanto en sangre como en cerebro. Estos hallazgos ofrecen pistas prometedoras para tratamientos más eficaces contra la migraña, lo que podría reducir los costos de desarrollo farmacológico.

Zhang C, He Y, Liu L. Identifying therapeutic target genes for migraine by systematic druggable genome-wide Mendelian randomization. J Headache Pain. 2024 Jun 12;25(1):100. doi: 10.1186/s10194-024-01805-3. PMID: 38867170; PMCID: PMC11167905.

Un anticuerpo monoclonal anti-PACAP para la prevención de la migraña

El polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP) es una nueva vía para el tratamiento de la migraña. La eficacia y seguridad de Lu AG09222 intravenoso, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el ligando PACAP, para la prevención de la migraña no están claras. En un ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, **Messoud Ashina, Ravinder Phul, Melanie Khodaie, Elin Löf y Ioana Florea** inscribieron a participantes adultos (de 18 a 65 años) con migraña, en quienes entre dos y cuatro tratamientos preventivos previos no habían obtenido ningún beneficio. El ensayo incluyó un período de tratamiento de 4 semanas y un período de seguimiento de 8 semanas. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1:2 para recibir una infusión basal de dosis única de 750 mg de Lu AG09222, 100 mg de Lu AG09222 o placebo. El criterio de valoración principal fue la variación media con respecto al inicio en el número de días de migraña al mes, durante las semanas 1 a 4, en el grupo de 750 mg de Lu AG09222 en comparación con el grupo placebo.

De los 237 participantes inscritos, 97 recibieron 750 mg de Lu AG09222, 46 recibieron 100 mg de Lu AG09222 y 94 recibieron placebo. La media de días iniciales con migraña al mes fue de 16.7 en la población general, y el cambio medio con respecto al inicio entre las semanas 1 y 4 fue de -6.2 días en el grupo de Lu AG09222 750 mg, en comparación con -4.2 días en el grupo placebo (diferencia: -2.0 días; intervalo de confianza del 95%: -3.8 a -0.3; $p = 0.02$). Los eventos adversos con mayor incidencia en el grupo de Lu AG09222 750 mg que en el grupo placebo durante el período de observación de 12 semanas incluyeron enfermedad por coronavirus 2019 (7% frente a 3%), nasofaringitis (7% frente a 4%) y fatiga (5% frente a 1%).

En un ensayo de fase 2, una infusión intravenosa única de 750 mg de Lu AG09222 mostró superioridad sobre placebo en la reducción de la frecuencia de la migraña durante las 4 semanas posteriores. (Financiado por H. Lundbeck; número HOPE ClinicalTrials.gov, NCT05133323).

Ashina M, Phul R, Khodaie M, Löf E, Florea I. A Monoclonal Antibody to PACAP for Migraine Prevention. *N Engl J Med.* 2024 Sep 5;391(9):800-809. doi: 10.1056/NEJMoa2314577. PMID: 39231342.

Migraña vestibular

Maria D Villar-Martinez y Peter J Goadsby realizaron una revisión narrativa de los hallazgos recientes en epidemiología, presentación clínica, mecanismos y tratamiento de la migraña vestibular. La migraña vestibular es una afección infradiagnosticada con una alta prevalencia en consultas generales, de cefalea y neuro-otología. Presenta una presentación bimodal, probablemente asociada a un componente hormonal en mujeres. Estos pacientes podrían presentar un fenotipo clínico complejo que incluye afecciones autonómicas, inflamatorias o del tejido conectivo concomitantes con una mayor prevalencia de síntomas psicológicos, lo que podría llevar erróneamente al diagnóstico de un trastorno neurológico funcional. Un alto porcentaje de pacientes con mareo persistente perceptivo postural presentan un fenotipo migrañoso. Independientemente de la presentación clínica y los antecedentes médicos, los pacientes con fenotipo migrañoso vestibular pueden responder a tratamientos preventivos regulares, incluyendo aquellos dirigidos a las vías peptídicas relacionadas con el gen de la calcitonina.

La migraña vestibular es un fenotipo migrañoso infradiagnosticado que comparte los mecanismos fisiopatológicos de la migraña, y cuyo interés ha aumentado en los últimos años. Una anamnesis completa es esencial para aumentar la sensibilidad en pacientes con causa desconocida de mareo, y se debe considerar el tratamiento de la migraña.

Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Vestibular migraine: an update. *Curr Opin Neurol.* 2024 Jun 1;37(3):252-263. doi: 10.1097/WCO.0000000000001257. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38619053; PMCID: PMC11064914.

Psiconeurofarmacología

Los psicodélicos reducen el miedo al actuar sobre las células inmunitarias que modulan las neuronas

Las células inmunitarias potencian las respuestas de miedo relacionadas con el estrés al comunicarse con las neuronas. Una forma en que los psicodélicos reducen dicho miedo es modulando esta interacción.

El miedo y el estrés desempeñan un papel vital, ya que ayudan a los animales a responder de forma adaptativa a las amenazas. Sin embargo, estas respuestas al estrés, que han evolucionado, pueden provocar problemas clínicos como estrés crónico, depresión y ansiedad. Para comprender mejor estas respuestas y mejorar los tratamientos psicológicos, los científicos han dedicado décadas al estudio de los mecanismos cerebrales subyacentes, con especial atención a la amígdala.

El campo emergente de la neuroinmunología también está aportando nuevos conocimientos al revelar cómo el sistema inmunitario puede influir directamente en la actividad cerebral y cómo las señales de las neuronas pueden activar las respuestas inmunitarias. En un artículo publicado en *Nature*, **Chung et al** informan sobre cómo la comunicación entre las células inmunitarias y las neuronas afecta a las respuestas al estrés y cómo estas interacciones se ven influenciadas por las drogas psicodélicas.

El papel de la comunicación entre estas células en la causa del estrés psicológico y cómo se regula esta interacción ha sido en gran parte inexplorado. Chung y sus colegas ahora aportan evidencia de que una red de comunicación tridireccional en el sistema neuroinmune regula el estrés. Esta red

consta de dos tipos de células cerebrales: neuronas y astrocitos. Estas células cerebrales se comunican con células inmunitarias, llamadas monocitos, que se encuentran fuera del cerebro en los vasos sanguíneos. Los hallazgos de los autores sugieren que compuestos psicodélicos como la *psilocibina* y la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), que alteran la señalización mediada por la molécula serotonina, modulan esta interacción neuroinmune. Este descubrimiento podría conducir a estrategias innovadoras para el tratamiento del estrés crónico.

Estudios previos indican que los astrocitos regulan directamente la memoria asociada al miedo. Chung y sus colegas utilizaron la secuenciación de ARN de células individuales para comparar la expresión génica de subtipos de astrocitos de ratones que habían experimentado condiciones estresantes de restricción física con la de ratones control. Los autores identificaron dos poblaciones distintas de astrocitos que disminuyeron la expresión del gen que codifica el receptor EGFR en respuesta a condiciones estresantes. Cabe destacar que estos cambios se observaron en células de la amígdala, que participa en el procesamiento del miedo y el estrés. Los autores también descubrieron que la inflamación aumentó en el cuerpo de los animales que experimentaron el estrés por restricción.

Investigaciones previas vincularon la señalización del EGFR en los astrocitos con la señalización antiinflamatoria en el sistema nervioso central. Chung y sus colaboradores utilizaron un enfoque de edición genética para disminuir selectivamente la expresión del EGFR en los astrocitos *in vivo*. Esto intensificó la respuesta inflamatoria del cerebro al estrés y exacerbó los cambios de comportamiento relacionados con el estrés, en comparación con los animales con niveles normales de expresión del EGFR. De los astrocitos con depleción de EGFR, el gen con el mayor aumento de expresión como resultado de la pérdida del EGFR fue *Ptprs*, que codifica la proteína receptora de tirosina fosfatasa (PTPRS).

En astrocitos cultivados *in vitro*, la expresión de *Ptprs* aumentó tras la depleción de EGFR y la estimulación con la proteína IL-1 β , que promueve la inflamación y es un tipo de molécula de señalización inmunitaria denominada citocina. Los autores informan que la expresión de IL-1 β aumentó en la sangre de ratones con estrés crónico.

Otro gen destacable fue *Slitrk2*. *Slitrk2* codifica una proteína que se une a PTPRS, y la expresión neuronal de *Slitrk2* aumentó cuando los astrocitos sufrieron depleción de EGFR. Esto sugiere que, en condiciones de estrés crónico, los astrocitos con deficiencia de EGFR influyen en la comunicación astrocito-neurona a través de la vía de señalización PTPRS-SLITRK2.

Para profundizar en el efecto de esta interacción PTPRS-SLITRK2, los autores examinaron tres factores de transcripción con alta expresión en neuronas: NR2F2, ETS y C/EBP γ . Mediante un sistema *in vitro* para estudiar neuronas y astrocitos cultivados conjuntamente, los autores observaron que la expresión de *Nr2f2* se reducía específicamente si disminuía la expresión de *Ptprs* astrocítico y *Slitrk2* neuronal. Para evaluar el papel funcional de NR2F2, los autores lo depletaron en neuronas amigdalares de ratones. Esta intervención redujo el miedo inducido por estrés en los animales, y este cambio se asoció con menos conexiones (sinapsis) entre neuronas y una disminución en el número de un tipo de neurona llamada neurona excitadora, que se encuentra en la amígdala.

El examen de la expresión génica en la amígdala reveló dos poblaciones transcripcionalmente distintas de neuronas excitadoras, vinculadas al estrés por restricción y al miedo. Estas neuronas, ubicadas cerca de astrocitos con bajos niveles de expresión de EGFR, presentaban altos niveles de expresión de *Nr2f2*. Curiosamente, estas neuronas presentaban un perfil de expresión génica consistente con la activación por citocinas inflamatorias como IL-1 β e IL-12, a pesar de que no se observó infiltración de células inmunitarias en el cerebro ni citocinas detectables en la amígdala.

Ante estos hallazgos, los autores consideraron el aumento de citocinas en sangre observado en respuesta al estrés, así como los informes que vinculan el sistema inmunitario con el estrés crónico. Esto los llevó a plantear la hipótesis de que un pequeño número de células inmunitarias podría infiltrarse en regiones cercanas al cerebro durante el estrés, pero evadir la detección mediante el método de análisis de expresión génica que utilizaban.

Para investigar más a fondo, los autores analizaron las poblaciones de células inmunitarias en las capas de membrana llamadas meninges que recubren el cerebro y la médula espinal. Chung y sus colegas también examinaron sitios extraencefálicos asociados con las células inmunitarias: los ganglios linfáticos cervicales profundos y el bazo. Chung et al compararon ratones con estrés crónico con controles. Un descubrimiento sorprendente fue el reclutamiento de monocitos del bazo a las meninges durante el estrés, seguido de una disminución del número de monocitos en las meninges tras el estrés. Este hallazgo se confirmó mediante el seguimiento del movimiento de monocitos del bazo a las meninges.

Los autores también demostraron que el estrés crónico en ratones aumenta la cantidad de IL-1 β que atraviesa la barrera hematoencefálica y provoca un aumento de los receptores de IL-1 β en los astrocitos. Chung y sus colegas informan de un aumento en la expresión del receptor de IL-1 β en astrocitos con niveles bajos de EGFR.

La señalización de la serotonina influye tanto en las respuestas neuronales al estrés como en la función de las células inmunitarias. Por lo tanto, Chung et al investigaron el efecto de las drogas psicodélicas que actúan sobre la vía de la serotonina en las células inmunitarias meníngicas. El tratamiento de ratones con la hormona corticosterona, que induce una respuesta al estrés, junto con *psilocibina* o MDMA, resultó en una disminución de la expresión de los receptores de quimiocinas en los monocitos. La *psilocibina* y el MDMA disminuyeron el reclutamiento de monocitos a las meninges sin afectar su distribución en otras partes del cuerpo. Estos hallazgos sugieren que la señalización de la serotonina desempeña un papel directo en la regulación del comportamiento de las células inmunitarias en las fronteras cerebrales durante el estrés.

Para validar sus hallazgos en humanos, los autores compararon tejido cerebral de personas con trastorno depresivo mayor con tejido de individuos sin la afección. En las muestras de personas con trastorno depresivo mayor, se redujo la señalización del EGFR en los astrocitos y se observó un aumento de las neuronas excitadoras que expresaban NR2F2 y SLITRK2, un resultado que refleja fielmente los patrones observados en ratones.

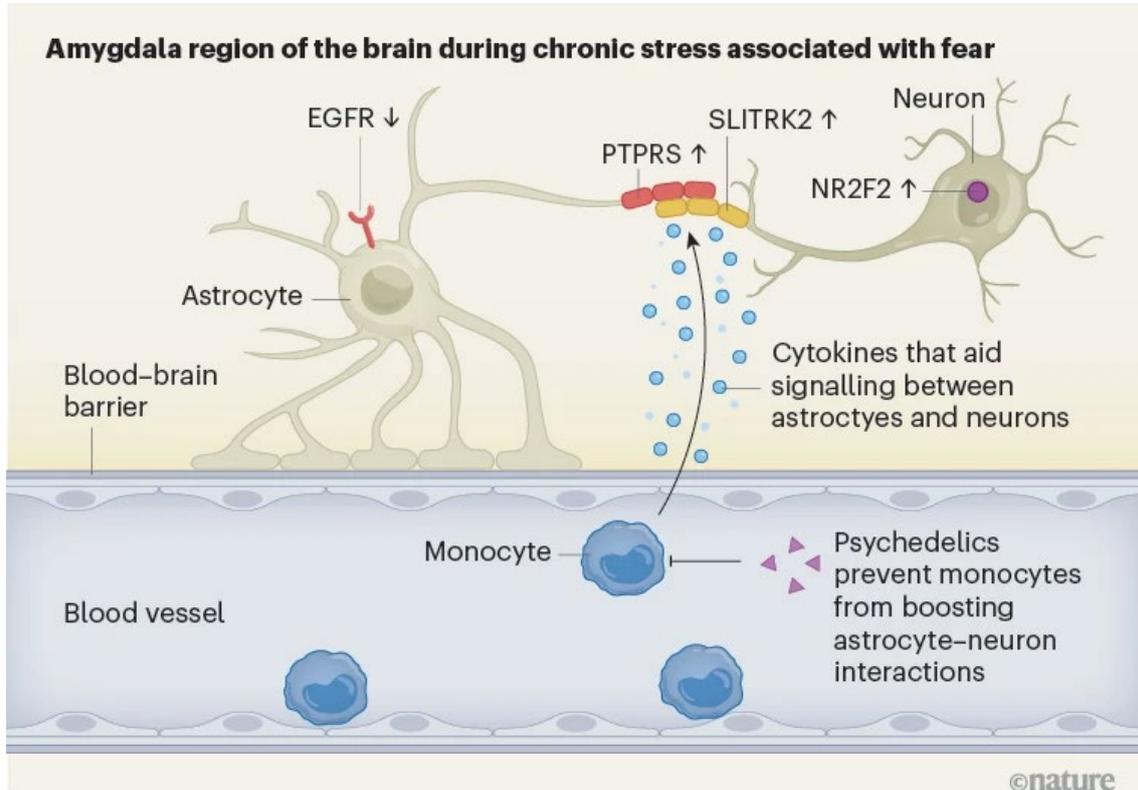
Chung et al presentan un mapa completo de la red que vincula astrocitos, neuronas amigdalares y células inmunitarias, revelando así una comunicación intercelular compleja en el contexto del estrés crónico. Estudios previos examinaron las funciones individuales de los astrocitos y el sistema inmunitario en la regulación de la actividad neuronal amigdalare, pero el estudio de Chung y sus colegas integra estos componentes en un marco unificado.

Un reto futuro clave será determinar las interacciones directas e indirectas entre astrocitos, neuronas y monocitos que infiltran las meninges. Será interesante ver si otras células cerebrales no neuronales, en particular las llamadas microglías, implicadas en los procesos inflamatorios cerebrales, también podrían participar en esta comunicación neuroinmune. La investigación de Chung y sus colegas ofrece una nueva perspectiva sobre el funcionamiento de los compuestos psicodélicos, sugiriendo que modifican la señalización de la serotonina en otros tipos de células, más allá de las neuronas.

Chung y sus colegas han revelado el papel de la señalización del EGFR en los astrocitos y de SLITRK2 y NR2F2 en la regulación de las respuestas al estrés amigdalino. La deficiencia de Nr2f2 se ha relacionado previamente con problemas en la migración celular durante la formación de neuronas. Esto debe tenerse en cuenta al interpretar la contribución de Nr2f2 a la disfunción neuronal relacionada con el estrés. De igual manera, la señalización del EGFR facilita la diferenciación de los astrocitos y las células cerebrales llamadas oligodendrocitos durante el desarrollo cerebral, lo que sugiere que la disminución del EGFR podría alterar estas vías de desarrollo. Esto debe tenerse en cuenta al evaluar los resultados experimentales. Dado que los astrocitos son reguladores clave de la barrera hematoencefálica, las alteraciones de la señalización del EGFR podrían afectar la integridad de esta barrera y promover la entrada de células inmunitarias al cerebro. Esta posibilidad justifica una mayor investigación.

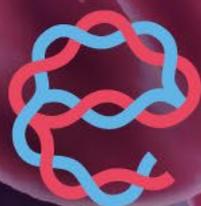
Este estudio de Chung et al sienta las bases para las investigaciones sobre cómo los astrocitos y los monocitos que infiltran las meninges configuran la información neuronal entrante al núcleo lateral,

región cerebral que procesa la información sensorial, así como la información saliente del núcleo central, región cerebral que impulsa las respuestas conductuales y fisiológicas al estrés. Además, dado que las respuestas a las amenazas y la experiencia emocional del miedo podrían implicar mecanismos subyacentes distintos, valdría la pena investigar si la comunicación cruzada entre las neuronas amigdalares y las células cerebrales no neuronales regula de forma diferencial las respuestas asociadas al estrés crónico en comparación con el estrés de corta duración (agudo).



Yun Chen y Marco Colonna. *Nature*, 23 April 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01133-9>.

Chung, E. N. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08880-9> (2025).



euroespes
health



Cáncer

Complejidad de la mutagénesis inducida por el humo del tabaco en el cáncer de cabeza y cuello

El cáncer de cabeza y cuello, incluyendo las neoplasias malignas que afectan la boca, la faringe y la laringe, representa aproximadamente el 4% de la carga mundial de cáncer, con una incidencia anual de aproximadamente 750 000 nuevos casos. La tasa de incidencia del cáncer de cabeza y cuello varía entre países, lo que refleja en gran medida la distribución de sus principales factores de riesgo, como el tabaquismo, el consumo de alcohol y la infección por cepas de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH) para el cáncer de orofaringe. Otros factores de riesgo propuestos incluyen el consumo de bebidas calientes, la obesidad y la mala salud bucodental, aunque la evidencia sobre su papel en el cáncer de cabeza y cuello es limitada. Además, una proporción sustancial de cánceres de cabeza y cuello (alrededor del 42% en mujeres y el 26% en hombres) no puede atribuirse a hábitos de vida o exposiciones conocidos.

Estudios epidemiológicos en Europa y América sugieren que siete de cada diez cánceres de cabeza y cuello son causados por factores de riesgo conductuales prevenibles, siendo el consumo de tabaco, ya sea solo o en combinación con alcohol, el responsable de la mayoría de los casos. Por el contrario, el consumo de alcohol por sí solo es responsable de tan solo aproximadamente el 4% de la carga de enfermedad, lo que sugiere un efecto limitado en la carga de cáncer de cabeza y cuello (CCH). Esto plantea la cuestión de si el alcohol actúa como un carcinógeno independiente o simplemente potencia el efecto carcinógeno conocido del tabaco. Además, la susceptibilidad a estas exposiciones varía según la región anatómica: el tabaquismo supone un mayor riesgo de desarrollar cáncer de laringe y el riesgo asociado al alcohol es mayor en otras sublocalizaciones.

Considerando el papel dominante del tabaco en el desarrollo de CCH, las diferencias de riesgo entre sublocalizaciones y las posibles interacciones con otros factores de riesgo, el CCH ofrece una oportunidad particularmente interesante para investigar los efectos de la exposición al tabaco. En este contexto, el análisis de las firmas mutacionales es una herramienta eficaz para rastrear los complejos patrones mutagénicos vinculados a esta y otras exposiciones a lo largo de la vida de un paciente. Ciertas firmas mutacionales se han relacionado con mecanismos y exposiciones biológicas bien establecidos. Las firmas SBS4, presentes predominantemente en el cáncer de pulmón, y SBS92, en el cáncer de vejiga, capturan dos procesos mutagénicos distintos vinculados al consumo de tabaco. Por el contrario, la firma SBS16 se ha atribuido al consumo de alcohol en el cáncer de esófago y de hígado.

Estudios previos que exploran el panorama genómico del cáncer de cabeza y cuello se han basado principalmente en datos de secuenciación del exoma, los cuales tienen una capacidad limitada para detectar firmas mutacionales, carecen de una representación geográfica y étnica diversa de los casos o se limitan a subsitios anatómicos específicos. Por lo tanto, los mecanismos carcinogénicos que subyacen a este tipo de cáncer en diferentes regiones geográficas y subsitios anatómicos siguen sin estar claros.

Laura Torrens, Sarah Moody, Ana Carolina de Carvalho, Mariya Kazachkova, Behnoush Abedi-Ardekani, Saamin Cheema, Sergey Senkin, Thomas Cattiaux, Ricardo Cortez Cardoso Penha y colegas exploraron cómo la exposición al tabaco contribuye al desarrollo del cáncer mediante el análisis de firmas mutacionales de 265 muestras de CCC secuenciadas del genoma completo de ocho países. Se detectaron seis firmas mutacionales asociadas al tabaco, incluyendo algunas no reportadas previamente. Las diferencias en la incidencia de CCC entre países se correspondieron con las diferencias en las cargas de mutación de las firmas asociadas al tabaco, en consonancia con el papel dominante del tabaco en la causalidad de CCC. Se encontraron diferencias en la carga de firmas asociadas al tabaco entre subsitios anatómicos, lo que sugiere que factores específicos de tejido modulan la mutagénesis. Identificaron una asociación entre el tabaquismo y las firmas relacionadas con el alcohol, lo que indica un efecto combinado de estas exposiciones. El tabaquismo se asoció con diferencias en los espectros mutacionales, el repertorio de mutaciones impulsoras en genes del cáncer y los patrones de cambio del número de copias. Estos resultados demuestran las múltiples vías por las que el humo del tabaco puede influir en la evolución de los clones de células cancerosas.

Torrens, L., Moody, S., de Carvalho, A.C. et al. The complexity of tobacco smoke-induced mutagenesis in head and neck cancer. Nat Genet 57, 884–896 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02134-0>

Vulnerabilidades del cáncer expuestas al encontrar interacciones entre factores de reparación del ADN

Un análisis de las interacciones entre genes implicados en la respuesta celular al daño del ADN ha revelado varias "letalidades sintéticas" no descritas previamente, en las que la alteración de un par de genes, pero no de uno solo, causa la muerte celular. El mapa resultante de interacciones genéticas podría ayudar a identificar dianas terapéuticas para el cáncer.

Este es un resumen de Fielden, J. et al. Análisis exhaustivo de la letalidad sintética en la respuesta al daño del ADN. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08815-4> (2025).

Los mecanismos de "amortiguación" entre genes han evolucionado para dotar a los organismos de la robustez genética necesaria para garantizar su viabilidad, incluso en condiciones adversas. Esta amortiguación se logra mediante interacciones genéticas, ya que los efectos de un gen pueden ser modificados o influenciados por otros genes. La identificación y caracterización de estas interacciones genéticas puede proporcionar información crucial sobre el funcionamiento de un proceso biológico, o incluso de un organismo completo.

Se han descrito previamente interacciones genéticas para el genoma de la levadura de panadería (*Saccharomyces cerevisiae*), lo que ha dado lugar a mapas de interacción de procesos celulares muy esclarecedores. El tamaño y la complejidad del genoma humano hacen que aún no sea posible elaborar mapas equivalentes de interacciones genéticas para células humanas. Sin embargo, los estudios de interacciones genéticas entre diversos genes humanos, o genes que evolucionaron a partir del mismo gen ancestral, han permitido crear mapas de interacción genética para un subconjunto específico de vías.

Explorar las interacciones genéticas entre genes de la respuesta al daño del ADN (DDR), una compleja red de señalización a través de la cual se evalúa y repara el daño del ADN, es una perspectiva prometedora, sobre todo porque las deficiencias en la reparación del ADN se encuentran con frecuencia en los cánceres y pueden abordarse terapéuticamente. Por ejemplo, los cánceres de mama y ovario provocados por mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, que median la reparación del ADN, suelen ser sensibles a fármacos que inhiben las enzimas PARP, que también reparan el ADN. La búsqueda de otras "letalidades sintéticas", en las que las mutaciones específicas de las células cancerosas hacen que el cáncer dependa de otra proteína reparadora del ADN para su supervivencia, se ha centrado principalmente en el cribado de deficiencias individuales de DDR. Los autores decidieron cribar interacciones sintéticas letales en combinaciones por pares de cientos de genes reparadores del ADN y presentan el primer mapa completo de interacción genética de una red de 548 genes humanos centrales de DDR, que abarca aproximadamente 700 000 perturbaciones genéticas distintas. Para cribar esta gran matriz combinatoria de forma imparcial, utilizaron un enfoque previamente desarrollado en el que dos ARN guía se expresan simultáneamente en las células para silenciar la expresión de dos genes definidos. Utilizaron una técnica llamada interferencia CRISPR para inhibir (reducir la expresión) las 149 878 posibles combinaciones de genes por pares. Identificaron numerosas interacciones genéticas no reportadas previamente y desarrollaron un portal web fácil de usar para compartir el mapa. Ofrecen acceso gratuito a este recurso en <https://spidrweb.org> con el fin de acelerar el descubrimiento científico.

Realizaron seguimiento de varias interacciones genéticas mediante estudios mecanísticos centrados en la viabilidad celular durante la división celular. Descubrieron que las células toleran la pérdida de las proteínas WDR48, FEN1 o LIG1 individualmente, pero no la pérdida simultánea de WDR48 y FEN1 o LIG1. Cuando falta FEN1 o LIG1, persiste el daño al ADN que activa una proteína llamada RAD18. WDR48 normalmente revierte las modificaciones proteicas realizadas por RAD18, pero cuando WDR48 también está ausente, la hiperactividad de RAD18 provoca una replicación deficiente del ADN, lo que resulta en la muerte celular.

También descubrieron que las proteínas FANCM y SMARCA1 pueden reemplazarse mutuamente para desmantelar estructuras problemáticas del ADN (una función de FANCM que no está relacionada

con su papel más conocido en la vía de la anemia de Fanconi). Más específicamente, descubrieron que estas proteínas actúan en secuencias de ADN que contienen una gran cantidad de bases de adenina y timina, que son particularmente propensas a formar estructuras complejas debido a su naturaleza altamente repetitiva.

Las deficiencias en la reparación del ADN son muy prometedoras para el desarrollo de terapias de precisión contra el cáncer, ya que confieren a las células cancerosas una dependencia específica de factores de respaldo para su supervivencia. Al actuar sobre estos factores (por ejemplo, mediante inhibidores de moléculas pequeñas), las células cancerosas pueden eliminarse selectivamente, preservando las células sanas. Este trabajo podría servir de trampolín para encontrar nuevas dianas terapéuticas y caracterizar su biología subyacente.

En algunos casos, identificaron interacciones genéticas que vinculan genes frecuentemente mutados en el cáncer con proteínas para las que ya existen inhibidores. Por lo tanto, estas interacciones podrían ser clínicamente viables y merecer una investigación inmediata. Estos inhibidores podrían probarse en modelos de cáncer con las correspondientes deficiencias de DDR. Las bibliotecas de moléculas pequeñas podrían analizarse para detectar inhibidores de otras proteínas candidatas identificadas aquí. Para dianas consideradas "no farmacológicas", podrían probarse estrategias de degradación de proteínas.

En este auténtico descubrimiento, los autores utilizan la interferencia CRISPR para analizar sistemáticamente interacciones letales sintéticas entre los 548 genes implicados en la respuesta al daño del ADN. Se trata de un logro técnico y tecnológico impresionante, que sentará las bases para análisis similares de otros procesos biológicos. Dichos análisis son importantes para identificar perspectivas mecanicistas y para aplicaciones clínicas como el descubrimiento de fármacos contra el cáncer.

Los recientes avances en las tecnologías de cribado CRISPR permitieron explorar sistemáticamente la complejidad de la DDR. Esta complejidad se debe a que las células pueden utilizar múltiples mecanismos, a menudo redundantes, para gestionar el daño del ADN. Un hito notable fue el primer análisis de datos de cribado CRISPR. Fue emocionante ver la lista de coincidencias y formular hipótesis sobre su biología subyacente. Otro avance se produjo cuando utilizaron la unión de la proteína MRE11 a nivel de todo el genoma como indicador de la ubicación del daño del ADN en células que carecían de FANCM y SMARCA1. Los autores sabían que las actividades de remodelación del ADN de estas enzimas eran necesarias para prevenir las roturas del ADN, pero no dónde se formaban. Al identificar secuencias de ADN ricas en adenina y timina como las responsables, no solo identificaron dónde actuaban estas enzimas, sino que también encontraron pistas sobre qué tipo de estructuras de ADN eran la causa principal de la muerte celular.

Una estrategia prometedora para la terapia contra el cáncer consiste en atacar las vulnerabilidades específicas de las células cancerosas. Mediante la interferencia de CRISPR, los autores analizaron exhaustivamente las consecuencias celulares de la inhibición de 150 000 pares diferentes de genes implicados en la respuesta al daño del ADN (DDR). Este enfoque sistemático proporciona información valiosa sobre qué factores podrían ser dianas terapéuticas prometedoras en cánceres provocados por defectos en las vías de la DDR.

Nature, doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01049-4>

Fielden, J., Siegner, S.M., Gallagher, D.N. et al. *Comprehensive interrogation of synthetic lethality in the DNA damage response. Nature (2025).* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08815-4>

El ciclo de división celular es más rápido en los tipos de células propensos a desarrollar cáncer

Algunos tipos de células son más propensos que otros a dar lugar a tumores. Un ciclo celular rápido es un predictor recientemente identificado de la susceptibilidad al cáncer.

El cáncer es sorprendentemente raro: de las decenas de billones de células del cuerpo humano, la mayoría no forma tumores. En un artículo publicado en *Nature*, **Chen et al** revelan que hay mucho que aprender del estudio de las células que nunca forman tumores. Los autores identifican una característica común de las células propensas al cáncer: progresan a través del ciclo de división celular más rápido que las células resistentes al cáncer.

Las células del cuerpo humano acumulan mutaciones que promueven el cáncer a lo largo de su vida; sin embargo, estas mutaciones rara vez impulsan la formación de tumores. Los tumores en un tejido determinado suelen originarse a partir de un tipo celular específico, y es un misterio desde hace mucho tiempo por qué algunos tipos de células son más propensos que otros a volverse cancerosos. Para comprender esto, Chen et al utilizaron un modelo murino de retinoblastoma, un cáncer ocular poco común causado por la pérdida del gen Rb, que codifica Rb, un tipo de proteína anticancerígena conocida como proteína supresora de tumores.

Cuando los autores eliminaron el gen Rb murino y un gen estrechamente relacionado, llamado p107, en la retina del ratón, alrededor del 45% de los animales desarrollaron tumores retinianos. Los autores demostraron previamente que estos tumores retinianos surgen de un tipo celular específico en el ojo en desarrollo, una población celular denominada linaje amacrino. La formación de tumores podría bloquearse manipulando adicionalmente ciertos genes que regulan el ciclo celular, por ejemplo, modificando la pérdida del gen Skp2. Este hallazgo planteó un interrogante: ¿qué impulsaba la formación de tumores en los animales propensos al cáncer con mutaciones en Rb y p107 y qué impedía la aparición de tumores en los ratones resistentes al cáncer con una mutación adicional? Antes de que los tumores retinianos se hagan visibles, la pérdida de Rb induce diversas características distintivas del cáncer en la retina, incluyendo cambios en la diferenciación celular, la organización tisular, la formación de vasos sanguíneos y la infiltración de células inmunitarias. Ninguna de estas características se alteró de forma consistente con ninguna de las mutaciones supresoras de tumores. Los animales resistentes al cáncer presentaban muchas de estas características tempranas, pero nunca desarrollaron tumores completos. La única diferencia consistente que observaron los autores entre ratones propensos a desarrollar tumores y resistentes a estos se encontraba en la duración del ciclo de división celular. La susceptibilidad al cáncer de cada tipo celular se correlacionó con la duración total de su ciclo celular. En animales propensos al cáncer y con depleción de Rb, las células amacrinas, de las que se originan los tumores, presentaban un ciclo celular de 26 horas, en comparación con las más de 70 horas de otros tipos celulares del mismo tejido.

Cada una de las mutaciones supresoras de tumores que Chen y sus colegas analizaron aumentó la duración del ciclo celular. No es del todo inesperado que la pérdida de Rb acelere el ciclo celular. En células sanas, Rb actúa como un «freno» que puede impedir que las células inicien un nuevo ciclo de división. Lo notable es que las diferencias en la duración del ciclo celular se observaron únicamente en las células amacrinas, no en ningún otro tipo de célula retiniana. Por lo tanto, los tipos celulares que se dividían más rápido eran intrínsecamente más susceptibles a la formación de tumores.

¿Es este hallazgo exclusivo del retinoblastoma o se aplica a otros tejidos y tipos de cáncer? Los autores examinaron la duración del ciclo celular en modelos murinos de cáncer de pulmón, impulsada ya sea por la pérdida de Rb o por mutaciones promotoras de cáncer en los genes que codifican las proteínas KRAS y BRAF. En todos los casos, los tipos celulares más propensos al cáncer presentaron el ciclo celular total más corto. Los resultados fueron particularmente sorprendentes porque los tumores en diferentes modelos pulmonares surgen de distintos tipos celulares. El cáncer con depleción de Rb se origina en células neuroendocrinas (NE), mientras que las mutaciones que afectan a KRAS o BRAF impulsan la formación de tumores a partir de células alveolares tipo 2 (AT2). En el tejido con mutación de Rb, las células NE presentaron el ciclo celular más corto, mientras que en los

tumores con KRAS o BRAF mutantes, el ciclo celular fue el de las células AT2. Esto sugiere que un ciclo celular más corto podría ser un predictor general de los tipos celulares con mayor probabilidad de aparición de cáncer en diferentes tejidos.

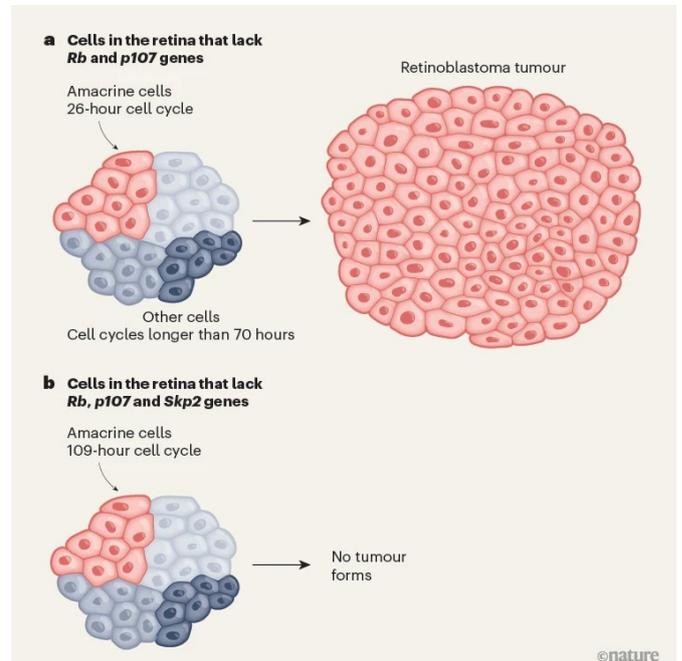
Este estudio plantea preguntas intrigantes. ¿Por qué un ciclo celular más corto se correlaciona con la susceptibilidad al cáncer? ¿Existe una duración mínima del ciclo celular más allá de la cual las células no se vuelven cancerosas, o el factor clave es la longitud relativa de división de los linajes celulares en un tejido determinado?

Quizás los tipos celulares con ciclos más lentos tengan mayor probabilidad de morir o detener permanentemente su crecimiento al abandonar el ciclo de división. Sin embargo, los autores no observaron diferencias en la detención del ciclo celular ni en la muerte celular entre las retinas propensas al cáncer y las resistentes al cáncer. No obstante, la muerte celular es un mecanismo importante en otros contextos de crecimiento tumoral, por ejemplo, cuando los tipos celulares de crecimiento más rápido superan a otros que mueren.

Además, no está claro por qué diferentes tipos de células en el mismo tejido presentan distinta vulnerabilidad a las mutaciones que promueven el cáncer y aceleran el ciclo celular. Este resultado probablemente se deba a una interacción de factores intrínsecos a las células, como los patrones de expresión génica, la identidad celular y la dinámica del ciclo celular, y justifica una mayor investigación. Chen y sus colegas infirieron la dinámica del ciclo celular en tejidos a partir de un único punto temporal, por lo que el uso de métodos para examinar la dinámica del ciclo celular en tiempo real en células vivas de la retina en desarrollo podría proporcionar más información.

Será crucial para el trabajo de seguimiento determinar si estos hallazgos en modelos murinos de cáncer son válidos para los tumores humanos, que son genéticamente más complejos. Los tipos de células a partir de los cuales se originan los tumores en un tejido determinado suelen diferir entre ratones y humanos: por ejemplo, los retinoblastomas humanos se originan en células cónicas de la retina.

Si los tipos de células humanas propensas al cáncer también tienen un ciclo celular más corto que las resistentes, esto plantea la posibilidad de que la manipulación de la duración del ciclo celular pueda ofrecer un beneficio terapéutico. La mayoría de las terapias existentes contra el cáncer funcionan alterando el ciclo celular. El estudio de Chen y sus colegas sugiere que la focalización de las terapias existentes en poblaciones celulares específicas podría explorarse como una forma de prevenir el cáncer en individuos de alto riesgo, como quienes presentan una mutación hereditaria causante de cáncer. Si bien pasará mucho tiempo hasta que se establezca cualquier posible beneficio terapéutico, si se encuentra, el trabajo de los autores demuestra que el estudio de células a partir de las cuales nunca se forman tumores puede revelar verdades fundamentales sobre qué las hace vulnerables a volverse cancerosas.



Helen K. Matthews. *Nature* 30 April 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01138-4>

Chen, D. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08935-x> (2025).

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

Los gliomas son neoplasias malignas incurables que se caracterizan por un microambiente inmunosupresor con abundantes células mieloides, cuyos fenotipos inmunomoduladores son característicos. Algunos de estos fenotipos permanecen poco 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 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, que también se expresan en tumores no cerebrales. Estos programas no dependen del tipo de célula mieloides, 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, 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 640, 1072–1082 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08633-8>

Conectoma del circuito neuronal a nivel cerebral del glioblastoma humano

El glioblastoma (GBM) infiltra el cerebro y puede recibir inervación sináptica de neuronas, lo que impulsa la progresión tumoral. Las entradas sinápticas sobre las células del GBM identificadas hasta la fecha son principalmente de corto alcance y glutamatérgicas. El grado de integración del GBM en el circuito neuronal cerebral aún no está claro. **Yusha Sun, Xin Wang, Daniel Y. Zhang, Zhijian Zhang, Janardhan P. Bhattarai, Yingqi Wang, Kristen H. Park, Weifan Dong, Yun-Fen Hung, Qian Yang, Feng Zhang, Keerthi Rajamani, Shang Mu y colegas** aplican el rastreo transmonosináptico mediado por el virus de la rabia y el virus del herpes simple para investigar sistemáticamente la integración de los circuitos de organoides humanos del GBM trasplantados a ratones adultos. Observaron que las células del GBM de múltiples pacientes se integran rápidamente en diversos circuitos neuronales locales y de largo alcance a lo largo del cerebro. Además de las entradas glutamatérgicas, identificaron diversas entradas neuromoduladoras, incluyendo sinapsis entre neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y células del GBM. La estimulación aguda con acetilcolina induce una elevación duradera de las oscilaciones de calcio y la reprogramación transcripcional de las células del GBM hacia un estado más móvil a través del receptor metabotrópico CHRM3. La activación de CHRM3 promueve la motilidad celular del GBM, mientras que su regulación negativa la suprime y prolonga la supervivencia de los ratones. En conjunto, estos resultados revelan la sorprendente capacidad de las células humanas de GBM para integrarse rápida y robustamente en redes neuronales anatómicamente diversas de diferentes sistemas de neurotransmisores. Estos hallazgos respaldan un modelo en el que la rápida conectividad y la activación transitoria de las neuronas ascendentes pueden conducir a un aumento duradero de la aptitud tumoral.

El GBM, un cáncer cerebral primario mortal en adultos, se caracteriza por su heterogeneidad, su complejo microambiente tumoral y su capacidad invasiva. Cada vez hay más evidencia que sugiere que la integración de los circuitos neuronales del glioma impulsa la progresión e invasión tumoral y conlleva una menor supervivencia del paciente. Dado que muchas células de GBM son altamente infiltrativas, las sinapsis con estas células migratorias serán inevitablemente transitorias. No está claro si las sinapsis transitorias ejercen influencias duraderas en el GBM, ni de qué manera. Además, las entradas sinápticas sobre las células de glioma identificadas hasta ahora se han limitado en gran

medida a proyecciones glutamatérgicas locales, y la arquitectura del circuito y la diversidad de subtipos neuronales de las interacciones neurona-glioma aún están por dilucidar. El rastreo transmonosináptico retrógrado utilizando virus de la rabia modificado es una metodología clásica para mapear sistemáticamente las entradas sinápticas sobre dianas definidas o células iniciadoras.

Para explorar el potencial del GBM para responder a neurotransmisores específicos, los autores realizaron una secuenciación profunda de ARN de una sola célula (scRNA-seq). Para considerar la heterogeneidad intratumoral e intertumoral sustancial, examinaron los GBM de tumores de GBM primarios o recurrentes con isocitrato deshidrogenasa de tipo silvestre (IDH-WT) genéticamente distintos, resecados de tres pacientes. Los GBM se cultivaron durante un período prolongado para diluir las células no malignas del microambiente tumoral. El análisis de aberraciones del número de copias identificó todas las células en estos GBM como malignas, que eran casi todas NESTIN+SOX2+. Las células GBM humanas expresan diversos receptores de neurotransmisores, incluyendo receptores glutamatérgicos ionotrópicos y metabotrópicos, GABAérgicos y colinérgicos, así como receptores serotoninérgicos, adrenérgicos y dopaminérgicos. Sus niveles de expresión fueron comparables con los de las células madre neurales (CMN) en organoides neocorticales cortados (SNO) derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPS) humanas. El análisis de los conjuntos de datos scRNA-seq publicados de GBM IDH-WT primario adulto mostró resultados consistentes. Las células GBM expresaron abundantemente genes de andamiaje postsináptico, como HOMER1 y DLG4. Los niveles de expresión del receptor de neurotransmisores y las puntuaciones de enriquecimiento de los genes de densidad postsináptica fueron en gran medida similares entre las células GBM IDH-WT en todos los estados celulares en todos los conjuntos de datos y en las células madre neurales de los SNO, con un ligero enriquecimiento en los estados no mesenquimales y en las células GBM periféricas infiltrantes en comparación con el núcleo tumoral. Estos resultados revelan la capacidad de las células GBM para recibir y responder a las entradas de diversos neurotransmisores.

Sun, Y., Wang, X., Zhang, D.Y. et al. *Brain-wide neuronal circuit connectome of human glioblastoma. Nature* 641, 222–231 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08634-7>

Metabolismo lipídico impulsado por PIKfyve en el cáncer de páncreas

El adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) subsiste en un microambiente con nutrientes desregulados, lo que lo hace particularmente susceptible a los tratamientos que interfieren con el cáncer. Por ejemplo, el PDAC utiliza y depende de altos niveles de autofagia y otros procesos lisosomales. Si bien la focalización de estas vías ha demostrado potencial en estudios preclínicos, el progreso se ha visto obstaculizado por la dificultad para identificar y caracterizar dianas favorables para el desarrollo de fármacos. **Caleb Cheng, Jing Hu, Rahul Mannan, Tongchen He, Rupam Bhattacharyya, Brian Magnuson, Jasmine P. Wisniewski, Sydney Peters, Saadia A. Karim, David J. MacLean, Hüseyin Karabürk y colegas** caracterizaron PIKfyve, una quinasa lipídica esencial para el funcionamiento lisosomal, como una vulnerabilidad diana en el PDAC. Utilizando un modelo murino modificado genéticamente, establecieron que PIKfyve es esencial para la progresión del PDAC. Además, mediante análisis metabólicos exhaustivos, descubrieron que la inhibición de PIKfyve obliga al PDAC a sobreexpresar un programa transcripcional y metabólico específico que favorece la síntesis *de novo* de lípidos. En el PDAC, la vía de señalización KRAS-MAPK es un impulsor principal de la síntesis *de novo* de lípidos. Por consiguiente, la focalización simultánea de PIKfyve y KRAS-MAPK resultó en la eliminación de la carga tumoral en numerosos modelos preclínicos humanos y murinos. En conjunto, estos estudios indican que la alteración del metabolismo lipídico mediante la inhibición de PIKfyve induce letalidad sintética junto con terapias dirigidas por KRAS-MAPK para el PDAC.

El PDAC es uno de los cánceres más letales, con una tasa de supervivencia a cinco años de tan solo el 13%. Esto se debe en gran medida a la falta de opciones terapéuticas efectivas. El microambiente tumoral del PDAC es fundamental para esta resistencia y presenta una gran cantidad de fibroblastos estromales y deposición de matriz extracelular que provocan que el PDAC experimente una presión intersticial elevada, baja vascularidad y una disponibilidad de nutrientes alterada. Para sortear este acceso deficiente a los nutrientes, las células del PDAC se han convertido en excelentes depuradoras,

utilizando vías de reciclaje intracelular y extracelular, obteniendo nutrientes no clásicos de su entorno mediante la expresión de transportadores de nutrientes de alta avidéz, la ingestión masiva y la comunicación cruzada con otros tipos de células protumorales.

Las vías dependientes del lisosoma desempeñan múltiples funciones en el PDAC. Por ejemplo, se ha demostrado que estas vías mantienen la disponibilidad de intermediarios biosintéticos, regulan la homeostasis del hierro, degradan el MHC-1, lo que aumenta la evasión inmunitaria, y se adaptan a la inhibición del virus del sarcoma de rata de Kirsten (KRAS) o de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). Estudios que exploran este tema han respaldado la estrategia terapéutica dirigida a la autofagia y las vías dependientes de los lisosomas para interrumpir el metabolismo del PDAC. Esto ha dado lugar a numerosos ensayos clínicos que utilizan la autofagia y el inhibidor lisosomal hidroxiclороquina (HCQ) con quimioterapia o inhibidores de MAPK en el PDAC (NCT01273805, NCT01978184, NCT01506973, NCT04911816, NCT04524702, NCT01494155, NCT03344172, NCT04386057 y NCT04132505).

A pesar del considerable interés y el potencial de dirigirse a la autofagia y los procesos lisosomales en el PDAC, los estudios preclínicos y clínicos se han visto obstaculizados por la falta de terapias efectivas dirigidas a efectores específicos de estos procesos. La lípido quinasa PIKfyve es la única fuente celular de fosfatidilinositol 3,5-bisfosfato (PtdIns(3,5)P₂) y fosfatidilinositol 5-fosfato (PtdIns5P), lípidos señalizadores cruciales para la actividad lisosómica y la autofagia. Estudios previos han demostrado que la inhibición de PIKfyve disminuyó los niveles celulares de PtdIns(3,5)P₂ y PtdIns5P y alteró el flujo de autofagia y la función lisosómica, lo que condujo a un aumento de la actividad inmunitaria y a la supresión tumoral en múltiples modelos de cáncer. Dos inhibidores de PIKfyve, apilimod y ESK981, han pasado los ensayos clínicos de fase 1 (NCT02594384 y NCT00875264), lo que destaca el rápido potencial de traducción de apuntar a PIKfyve para interrumpir los procesos de autofagia y lisosomales en los cánceres.

Cheng, C., Hu, J., Mannan, R. et al. Targeting PIKfyve-driven lipid metabolism in pancreatic cancer. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08917-z>

El sistema de puntuación inmunológica espacial predice la recurrencia del carcinoma hepatocelular

Dadas las altas tasas de recurrencia del carcinoma hepatocelular (CHC) tras la resección, una mejor identificación temprana de los pacientes con alto riesgo de recurrencia tras la resección ayudaría a mejorar los resultados de los pacientes y a priorizar la atención médica. **Gengjie Jia, Peiqi He, Tianli Dai, Denise Goh, Jiabei Wang, Mengyuan Sun, Felicia Wee, Fuling Li, Jeffrey Chun Tatt Lim, Shuxia Hao, Yao Liu, Tony Kiat Hon Lim, Nye-Thane Ngo, Qingping Tao, y colegas** observaron una distribución espacial y asociada a la recurrencia del CHC de las células asesinas naturales (NK) en el frente invasivo y el centro del tumor de 61 pacientes. Utilizando el aumento de gradiente extremo y la ponderación de la varianza inversa, desarrollaron la puntuación espacial del microambiente inmunitario tumoral (TIMES) basada en los patrones de expresión espacial de cinco biomarcadores (SPON2, ZFP36L2, ZFP36, VIM y HLA-DRB1) para predecir el riesgo de recurrencia del CHC. La puntuación TIMES (cociente de riesgos instantáneos = 88.2, $p < 0.001$) superó las herramientas estándar actuales para la estratificación del riesgo de los pacientes, incluidos los sistemas TNM y BCLC. Validaron el modelo en 231 pacientes de cinco cohortes multicéntricas, logrando una precisión en el mundo real del 82.2% y una especificidad del 85.7%. El poder predictivo de estos biomarcadores surgió a través de la integración de sus distribuciones espaciales, en lugar de solo los niveles de expresión de marcadores individuales. Modelos *in vivo*, incluyendo ratones deficientes en Spon2 para células NK, revelaron que SPON2 aumenta la secreción de IFN γ y la infiltración de células NK en el frente invasivo. Este estudio presenta TIMES, una herramienta de acceso público para predecir el riesgo de recurrencia del CHC, que ofrece información sobre su potencial para fundamentar las decisiones de tratamiento del CHC en etapa temprana.

Jia, G., He, P., Dai, T. et al. Spatial immune scoring system predicts hepatocellular carcinoma recurrence. Nature 640, 1031–1041 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08668-x>

La aspirina previene la metástasis al limitar la supresión plaquetaria TXA2 de la inmunidad de las células T

La metástasis es la propagación de células cancerosas desde tumores primarios a órganos distantes y es la causa del 90% de las muertes por cáncer a nivel mundial. Las células cancerosas metastásicas son especialmente vulnerables al ataque inmunitario, ya que inicialmente carecen del microambiente inmunosupresor presente en los tumores establecidos. Existe interés en aprovechar terapéuticamente esta vulnerabilidad inmunitaria para prevenir la recurrencia en pacientes con cáncer en etapa temprana con riesgo de metástasis. **Jie Yang, Yumi Yamashita-Kanemaru, Benjamin I. Morris, Annalisa Contursi, Daniel Trajkovski, Jingru Xu, Ilinca Patrascan, Jayme Benson, Alexander C. Evans, Alberto G. Conti, Aws Al-Deka, y colegas** demostraron que los inhibidores de la ciclooxigenasa 1 (COX-1), incluida la aspirina, mejoran la inmunidad contra la metástasis del cáncer al liberar a las células T de la supresión causada por el tromboxano A2 derivado de plaquetas (TXA2). El TXA2 actúa sobre las células T para activar una vía inmunosupresora dependiente del factor de intercambio de guanina ARHGEF1, suprimiendo la señalización, la proliferación y las funciones efectoras de las quinasas impulsadas por el receptor de células T. La delección condicional de Arhgef1 en células T en ratones aumenta la activación de las células T en el sitio metastásico, lo que provoca un rechazo inmunitario de las metástasis pulmonares y hepáticas. En consecuencia, restringir la disponibilidad de TXA2 mediante aspirina, inhibidores selectivos de la COX-1 o la delección específica de la COX-1 en plaquetas reduce la tasa de metástasis de forma dependiente de la expresión intrínseca de ARHGEF1 en las células T y de la señalización de TXA2 *in vivo*. Estos hallazgos revelan una nueva vía inmunosupresora que limita la inmunidad de las células T a la metástasis del cáncer, lo que proporciona información sobre los mecanismos de la actividad antimetastásica de la aspirina y allana el camino para inmunoterapias antimetastásicas más eficaces.

Yang, J., Yamashita-Kanemaru, Y., Morris, B.I. et al. Aspirin prevents metastasis by limiting platelet TXA2 suppression of T cell immunity. Nature 640, 1052–1061 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08626-7>

Tiempo y trayectoria de la leucemia mieloide crónica inducida por BCR::ABL1

La mutación de algunos genes impulsa la proliferación celular descontrolada y el cáncer. El cromosoma Filadelfia en la leucemia mieloide crónica (LMC) proporcionó el primer vínculo genético de este tipo con el cáncer. Sin embargo, se sabe poco sobre la trayectoria hacia la LMC, la tasa de expansión clonal de BCR::ABL1 y cómo esto afecta a la enfermedad. Utilizando la secuenciación del genoma completo de 1013 colonias hematopoyéticas de nueve pacientes con LMC de 22 a 81 años, **Aleksandra E. Kamizela, Daniel Leongamornlert, Nicholas Williams, Xin Wang, Kudzai Nyamondo, Kevin Dawson, Michael Spencer Chapman, Jing Guo, Joe Lee, Karim Mane y colegas** reconstruyeron árboles filogenéticos de la hematopoyesis. No siempre se observaron roturas intrónicas en BCR y ABL1, y también se observaron puntos de rotura exónicos fuera de marco en BCR, que requieren omisión de exones para derivar BCR::ABL1. Además de las mutaciones de ASXL1 y RUNX1, las mutaciones adicionales del gen mieloide estaban presentes principalmente en células de tipo silvestre. Se infiere un crecimiento explosivo atribuido a BCR::ABL1 que comienza 3-14 años (intervalo de confianza de 2-16 años) antes del diagnóstico, con tasas de crecimiento anuales superiores al 70 000% por año. La acumulación de mutaciones fue mayor en las células BCR::ABL1 con longitudes teloméricas más cortas, lo que refleja su excesiva división celular. Las tasas de expansión clonal se correlacionaron inversamente con el tiempo hasta el diagnóstico. BCR::ABL1 en la población general reflejó la incidencia de LMC, y la LMC en fase avanzada o blástica se caracterizó por una evolución genómica posterior. Estos datos resaltan la potencia oncogénica de la fusión BCR::ABL1 y contrastan con las trayectorias clonales lentas y secuenciales de la mayoría de los cánceres.

La leucemia mieloide crónica (LMC) ocupa un lugar destacado en la historia de la investigación oncológica, marcando el primer caso en el que una anomalía genética se vio implicada en el desarrollo del cáncer. El descubrimiento fundamental del cromosoma Filadelfia (Ph) en 1960 por Nowell y Hungerford y del gen de fusión BCR::ABL1 en 1973 por Rowley, marcó el comienzo de la era de la

oncogenómica. Desde entonces, la inhibición de la tirosina quinasa (TKI) dirigida a BCR::ABL1 ha dado como resultado resultados excepcionalmente exitosos en pacientes con LMC, un resultado que no se ha replicado en la mayoría de los demás tipos de cáncer.

Los cánceres surgen de la acumulación gradual de mutaciones genéticas clave, cruciales para el crecimiento y la regulación celular. Dichas mutaciones se acumulan durante un período prolongado, comenzando décadas antes de la presentación clínica; por ejemplo, la duplicación del genoma completo en etapas tempranas de la vida en el cáncer de ovario y la pérdida del cromosoma 3p en el carcinoma renal de células claras. La evolución del cáncer puede incluso comenzar en el útero, como se demostró con las mutaciones de JAK2 en la policitemia vera de inicio en la edad adulta. Por el contrario, la incidencia de cáncer en supervivientes japoneses de las bombas atómicas mostró un pico de LMC a los 10 años de la exposición a la radiación, lo que plantea la posibilidad de que la expansión clonal impulsada por BCR::ABL1 y la trayectoria hacia la LMC sean diferentes a las de las neoplasias malignas en adultos estudiadas hasta la fecha.

Las mutaciones somáticas se acumulan en las células hematopoyéticas a lo largo de la vida con una precisión milimétrica. Los perfiles mutacionales únicos resultantes de cada célula pueden aprovecharse para reconstruir árboles filogenéticos que representan las relaciones celulares ancestrales y la historia evolutiva. Este enfoque ha permitido la cuantificación precisa de la dinámica clonal tanto en la hematopoyesis sana como en la neoplasia hematológica maligna.

Kamizela, A.E., Leongamornlert, D., Williams, N. et al. Timing and trajectory of BCR::ABL1-driven chronic myeloid leukaemia. Nature 640, 982–990 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08817-2>

Una pequeña molécula que degrada lípidos destruye células cancerosas mediante ferroptosis

El desarrollo de mejores tratamientos contra el cáncer es una lucha constante, y la quimioterapia sigue siendo un pilar fundamental en muchas intervenciones. Sin embargo, los cánceres suelen ser resistentes a la quimioterapia. Por ejemplo, las células cancerosas persistentes, tolerantes a los fármacos, pueden provocar una recaída de la enfermedad después del tratamiento. La acumulación de hierro en orgánulos llamados lisosomas es un sello distintivo de estas células persistentes. En un artículo publicado en *Nature*, **Cañeque et al** presentan una forma de explotar esta vulnerabilidad: utilizan una pequeña molécula para activar químicamente el hierro lisosomal e impulsar así la degradación lipídica, lo que provoca una forma de muerte celular llamada ferroptosis.

La ferroptosis se induce por la acumulación de moléculas de fosfolípidos de membrana dañadas, mediada por un proceso oxidativo denominado peroxidación lipídica. La ferroptosis se distingue de la muerte celular denominada apoptosis, que suele ser la forma en que las células cancerosas mueren en respuesta a las quimioterapias actuales. La inducción de la ferroptosis es prometedora para el tratamiento de cánceres resistentes a los tratamientos, incluyendo la eliminación de células persistentes y cánceres asociados con la propagación de células tumorales que han adquirido las características de un tipo de célula madre llamada célula mesenquimal.

Las células cancerosas resistentes a los fármacos suelen presentar adaptaciones que facilitan su crecimiento y propagación, pero que también las hacen vulnerables a la ferroptosis. Por ejemplo, las células cancerosas mesenquimales presentan un aumento de lípidos llamados fosfolípidos que contienen ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)5–7, que son propensos a la peroxidación lipídica e indicadores de sensibilidad a la ferroptosis. Además, las células persistentes expresan en gran medida la glicoproteína CD44, que media la captación y acumulación de hierro en los lisosomas. En determinadas condiciones, el hierro lisosomal puede catalizar reacciones oxidativas como la peroxidación lipídica, lo que provoca daño celular.

Estudios previos han demostrado que el enriquecimiento o la activación de hierro en los lisosomas por moléculas pequeñas puede desencadenar la peroxidación lipídica y la ferroptosis. Si bien el paso final que provoca la muerte celular por ferroptosis es la peroxidación de lípidos en la membrana externa celular, se ha comprobado que la peroxidación lipídica puede iniciarse y propagarse desde diversos orgánulos, como el retículo endoplasmático, las gotitas lipídicas, las mitocondrias o los lisosomas.

A partir de estos hallazgos previos, Cañeque y sus colegas presentan una estrategia innovadora para la destrucción de células cancerosas. Utilizan una versión de un método conocido como proximidad inducida para mediar la activación selectiva del hierro lisosomal e inducir daño oxidativo a la membrana lisosomal. La proximidad inducida es un concepto emergente en el desarrollo de fármacos que permite la reprogramación de eventos celulares mediante la unión de moléculas que no interactúan de forma natural. Un ejemplo de este enfoque utiliza moléculas llamadas quimeras dirigidas a la proteólisis (PROTAC), que promueven la degradación de una proteína diana al impulsar su interacción con una enzima que la marca para su destrucción.

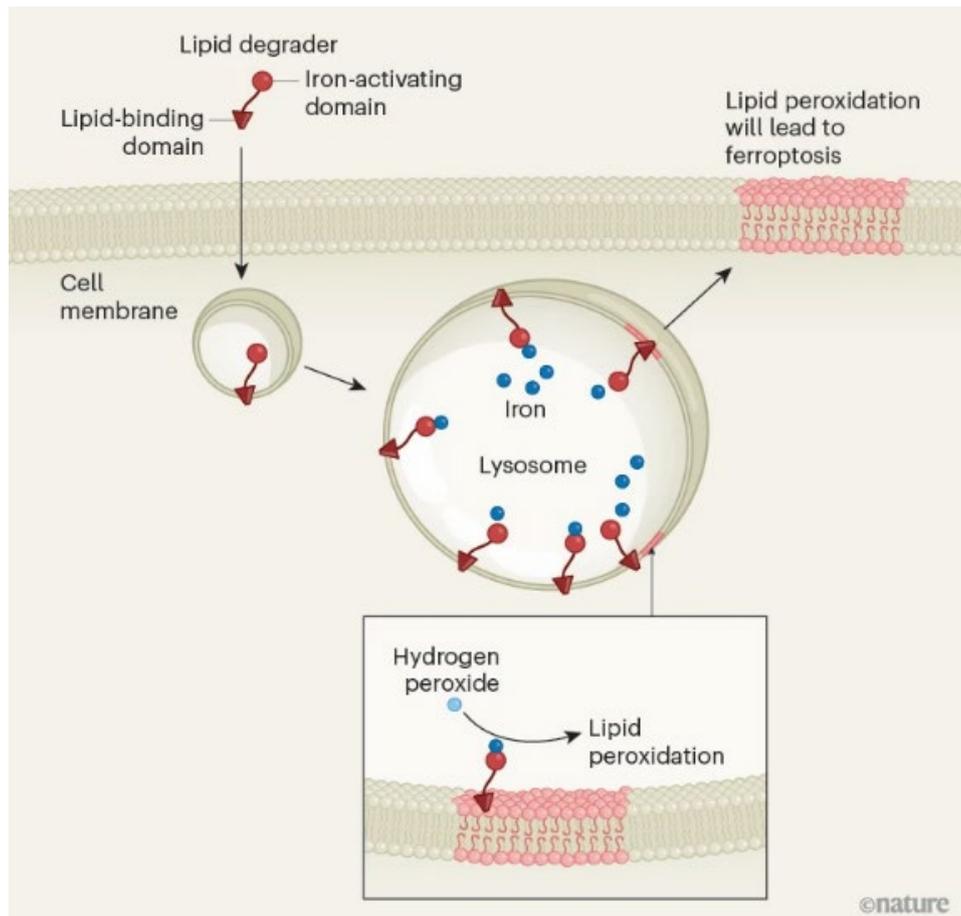
Cañeque y sus colaboradores aplican y amplían el concepto de proximidad inducida a otro tipo de biomolécula: los lípidos. Para lograrlo, diseñaron una molécula con dos dominios. Un dominio permite que la molécula se una a los lípidos en la membrana celular, lo que provoca su entrada en la célula y su desplazamiento al lisosoma. El otro dominio activa el hierro en las condiciones ácidas presentes en el lisosoma. Esta activación impulsa la peroxidación lipídica en el lisosoma y provoca ferroptosis, lo que permite que el hierro presente en las células cancerosas induzca la degradación lipídica. Los autores también generaron otros tipos de degradadores lipídicos que utilizan diferentes dominios de unión a lípidos y de activación del hierro, lo que demuestra el potencial de este enfoque.

Esta estrategia tiene profundas implicaciones para el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer. La farmacoresistencia en el cáncer suele estar asociada a adaptaciones metabólicas que permiten a las células tumorales escapar de la muerte causada por la quimioterapia. Dado que muchos cánceres tolerantes a fármacos expresan altas cantidades de CD44, lo que promueve su supervivencia y aumenta sus niveles de hierro lisosomal, los autores plantearon la hipótesis de que esta adaptación metabólica constituye una vulnerabilidad que podría explotarse. Cañeque y sus colegas utilizaron sus moléculas degradadoras de lípidos para inducir daño selectivo de la membrana lisosomal y ferroptosis. En consonancia con esta idea, los modelos *in vitro* e *in vivo* demostraron que los degradadores de lípidos eliminaron eficazmente cánceres previamente intratables, en particular aquellos que expresaban altas cantidades de CD44. Estos resultados representan un avance notable en la investigación que podría conducir a futuras terapias contra el cáncer.

Abordar las características distintivas del metabolismo del cáncer es un desafío de largo alcance, obstaculizado por la dificultad para atacar las características clave de las células cancerosas y por los problemas para lograr una especificidad adecuada del tratamiento. Si bien la inducción de ferroptosis se ha explorado como estrategia terapéutica, los enfoques previos generalmente se dirigían a factores de resistencia a la ferroptosis, como las proteínas GPX4 o FSP1, que actúan para limitar la peroxidación lipídica. La estrategia de Cañeque y sus colegas para desencadenar la peroxidación lipídica y la ferroptosis con precisión ofrece un camino prometedor hacia una nueva clase de fármacos anticancerígenos potencialmente capaces de superar los mecanismos de resistencia y los problemas de toxicidad asociados a la quimioterapia.

Los hallazgos de los autores también subrayan el valor de ampliar los enfoques de proximidad inducida, desde las interacciones proteína-proteína hasta las interacciones lípido-hierro que desencadenan la peroxidación lipídica de membrana. Este avance demuestra el amplio potencial terapéutico de la ingeniería de interacciones inducidas entre diversas biomoléculas celulares para modular y dirigir comportamientos celulares específicos de interés.

Aunque se necesitará más investigación antes de que el método de los autores pueda pasar a la fase de pruebas clínicas, esta tecnología es innegablemente prometedora. Al convertir la célula en un entorno químico controlado, las estrategias de proximidad inducida ofrecen una herramienta poderosa para atacar factores subyacentes a la enfermedad que, de otro modo, serían incontrolables. Este trabajo constituye un paso importante para aprovechar todo el potencial de la ferroptosis en la medicina de precisión para el tratamiento del cáncer.



Mike Lange y James A. Olzmann. *Nature*, 7 May 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01337-z>.

Cañeque, T. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08974-4> (2025).

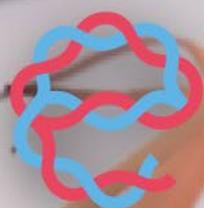
Las aberraciones oncogénicas impulsan la progresión del meduloblastoma, no su inicio

A pesar de los recientes avances en la comprensión de la biología de la enfermedad, el tratamiento del meduloblastoma del grupo 3/4 sigue siendo un reto terapéutico en la neurooncología pediátrica. Los enfoques de ómica de masas han identificado una considerable heterogeneidad intertumoral en el meduloblastoma del grupo 3/4, incluyendo la presencia de impulsores oncogénicos monogénicos claros solo en un subconjunto de casos, mientras que en la mayoría de los casos predominan aberraciones a gran escala en el número de copias. Sin embargo, la heterogeneidad intratumoral, el papel de las aberraciones oncogénicas y la amplia variación del número de copias en la evolución tumoral y la resistencia al tratamiento siguen siendo poco conocidos. **Konstantin Okonechnikov, Piyush Joshi, Verena Körber, Anne Rademacher, Michele Bortolomeazzi, Jan-Philipp Mallm, Jan Vaillant, Patricia Benites Goncalves da Silva, Britta Statz y colegas** utilizaron tecnologías de células individuales (secuenciación de ARN de núcleo único (snRNA-seq), ensayo de núcleo único para cromatina accesible a transposasa con secuenciación de alto rendimiento (snATAC-seq) y transcriptómica espacial) en una cohorte de meduloblastoma del grupo 3/4 con alteraciones conocidas en los oncogenes MYC, MYCN y PRDM6. Las aberraciones cromosómicas a gran escala son eventos de iniciación tumoral temprana, mientras que los eventos oncogénicos de un solo gen surgen tarde y son típicamente subclonales, pero MYC puede volverse clonal durante la progresión de la enfermedad para impulsar un mayor desarrollo tumoral y resistencia a la terapia. La transcriptómica espacial muestra que los subclones se intercalan principalmente en el tejido tumoral, pero también

está presente una segregación clara. Utilizando un modelo de genética de poblaciones, los autores estimaron la iniciación del meduloblastoma en el linaje de células en cepillo unipolares cerebelosas a partir del primer trimestre gestacional. Estos hallazgos demuestran cómo las tecnologías unicelulares pueden aplicarse para la detección y el diagnóstico tempranos de esta enfermedad mortal.

La heterogeneidad intratumoral, un rasgo distintivo del cáncer, se refiere a la presencia de diversas poblaciones celulares moleculares y funcionales dentro de un solo tumor. La heterogeneidad intratumoral está impulsada por mutaciones genéticas, plasticidad transcriptómica o epigenómica y reprogramación del microambiente. El meduloblastoma, un tumor maligno infantil, es heterogéneo, especialmente en los grupos 3 y 4. Esta heterogeneidad dificulta el tratamiento eficaz de estos tumores y contribuye a las bajas tasas de supervivencia general. El perfil avanzado de metilación del ADN ha clasificado los tumores de los grupos 3 y 4 en ocho subgrupos moleculares distintos. Además, el perfil transcriptómico unicelular ha revelado la compleja actividad reguladora de los factores de transcripción y las vías de señalización que orquestan la diversidad celular. A pesar de estos avances, se desconoce el papel de los oncogenes en la configuración de la heterogeneidad intratumoral. Una minoría de los tumores de meduloblastoma del grupo 3/4 albergan impulsores oncogénicos de un solo gen, incluyendo amplificaciones de MYC10 y MYCN11, así como sobreexpresión de PRDM6 debido al secuestro de un potenciador mediante una duplicación en tándem del gen SNCAIP adyacente. Por el contrario, la mayoría de los tumores del grupo 3/4 presentan cambios recurrentes a gran escala en el número de copias, incluyendo la pérdida de los cromosomas 8 y 11 y la ganancia del cromosoma 7 y el isocromosoma 17q. Una pregunta fundamental sobre qué eventos genéticos inician y dirigen estos tumores permanece sin respuesta. Mediante enfoques multiómicos de células individuales y transcriptómicos espaciales, los autores determinaron la interacción entre las variantes del número de copias (CNV) a gran escala y los eventos somáticos de un solo gen en la heterogeneidad y evolución del meduloblastoma.

Okonechnikov, K., Joshi, P., Körber, V. et al. Oncogene aberrations drive medulloblastoma progression, not initiation. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08973-5>



euroespes
health

Enfermedades Cardiovasculares

Etiología de la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) contribuye significativamente a la morbilidad y la mortalidad a nivel mundial. Si bien los distintos subtipos clínicos, definidos por su etiología y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, son bien conocidos, sus determinantes genéticos aún no se comprenden adecuadamente. **Albert Henry, Xiaodong Mo, Chris Finan, Mark D. Chaffin, Doug Speed, Hanane Issa, Spiros Denaxas, James S. Ware, Sean L. Zheng, Anders Malarstig, Jasmine Gratton, Isabelle Bond y colegas** presentan un estudio de asociación genómica de la IC y sus subtipos en una muestra de 1.9 millones de personas. Un total de 153 174 personas presentaron IC, de las cuales 44 012 presentaron una etiología no isquémica (IC-ni). Un subgrupo de pacientes con IC-ni se estratificó según la función sistólica del ventrículo izquierdo, cuando se disponía de datos, identificando 54 06 personas con fracción de eyección reducida y 3841 con fracción de eyección preservada. Identificaron 66 *loci* genéticos asociados con la IC y sus subtipos, 37 de los cuales no se habían descrito previamente. Utilizando métodos de priorización génica con información funcional, predijeron genes efectores para cada *locus* identificado y los mapearon a grupos de enfermedades etiológicas mediante análisis de asociación fenoménica, análisis de redes y colocalización. Mediante análisis de enriquecimiento hereditario, destacaron el papel de los tejidos extracardíacos en la etiología de la enfermedad. Posteriormente, examinaron las asociaciones diferenciales de los factores de riesgo previos con los subtipos de IC mediante aleatorización mendeliana. Estos hallazgos amplían nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes a la etiología de la IC y podrían orientar futuros enfoques de prevención y tratamiento.

Henry, A., Mo, X., Finan, C. et al. Genome-wide association study meta-analysis provides insights into the etiology of heart failure and its subtypes. Nat Genet 57, 815–828 (2025).

<https://doi.org/10.1038/s41588-024-02064->

Arquitectura genética de variantes de la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es un rasgo complejo, influenciado por factores ambientales y genéticos, que afecta a más de 30 millones de personas en todo el mundo. **David S. M. Lee, Kathleen M. Cardone, David Y. Zhang, Noah L. Tsao, Sarah Abramowitz, Pranav Sharma, John S. DePaolo, Mitchell Conery, Krishna G. Aragam, Kiran Biddinger, Ozan Dilitikas y colegas** muestran estudios de asociación de variantes comunes y variantes raras de la insuficiencia cardíaca por cualquier causa y examinan cómo las diferentes clases de variación genética afectan su heredabilidad. Identificaron 176 *loci* de riesgo de variante común con significancia genómica en 2 358 556 personas y agruparon estas señales en cinco módulos generales basados en asociaciones pleiotrópicas con rasgos antropomórficos/obesidad, presión arterial/función renal, aterosclerosis/lípidos, actividad inmunitaria y arritmias. Paralelamente, descubrieron asociaciones significativas a nivel de exoma para la insuficiencia cardíaca y variantes raras de pérdida de función predicha en TTN, MYBPC3, FLNC y BAG3 mediante la secuenciación del exoma de 376 334 personas. Observaron que la carga total de heredabilidad de las variantes codificantes raras está altamente concentrada en un pequeño conjunto de genes de miocardiopatía mendeliana, mientras que la heredabilidad de las variantes comunes se distribuye de forma difusa por todo el genoma. Finalmente, demuestran que el trasfondo de variantes comunes modifica el riesgo de insuficiencia cardíaca en portadores de variantes truncantes patogénicas raras en la TTN. En conjunto, estos hallazgos permiten discernir vínculos genéticos entre el metabolismo desregulado y la insuficiencia cardíaca, y destacan un componente poligénico de la insuficiencia cardíaca que no se detecta en las pruebas genéticas clínicas actuales.

Lee, D.S.M., Cardone, K.M., Zhang, D.Y. et al. Common-variant and rare-variant genetic architecture of heart failure across the allele-frequency spectrum. Nat Genet 57, 829–838 (2025).

<https://doi.org/10.1038/s41588-025-02140-2>

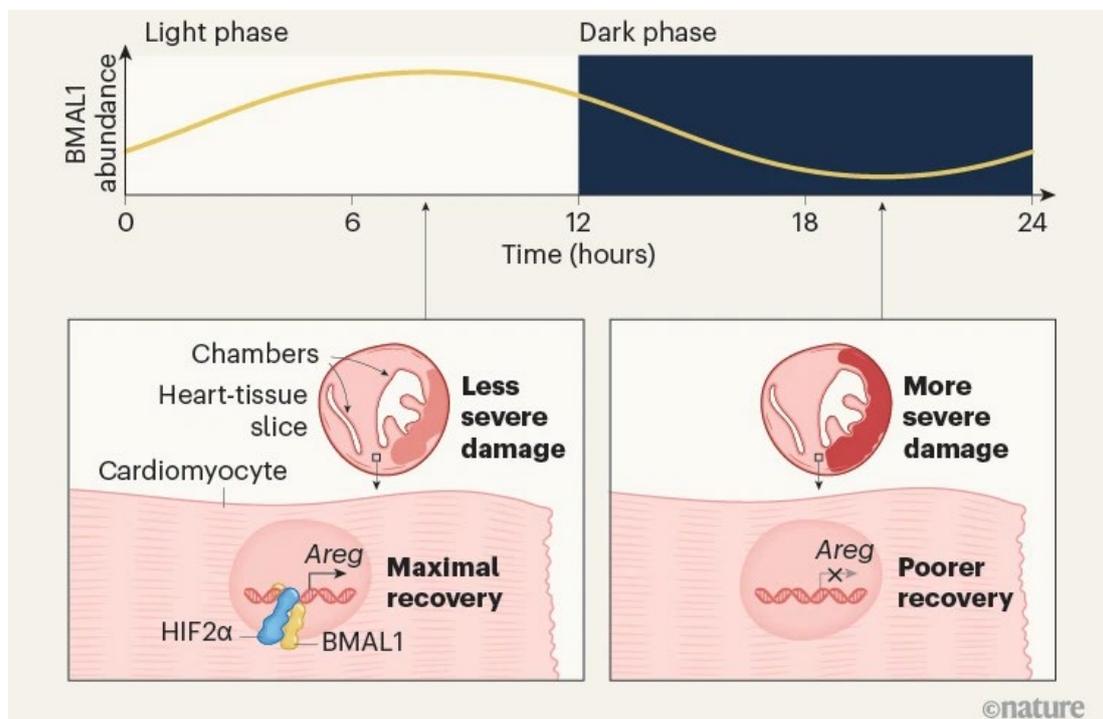
Los daños de un infarto de miocardio son peores por la mañana

Los infartos alcanzan su pico de prevalencia y gravedad por la mañana, pero los mecanismos moleculares que impulsan este patrón apenas se están descubriendo. La regulación circadiana de la función cardiovascular es compleja y está determinada por factores intrínsecos o extrínsecos a las células del músculo cardíaco (cardiomiocitos), como la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la producción hormonal. En un artículo publicado en *Nature*, **Ruan et al** identifican un mecanismo a través del cual el reloj molecular interno del cuerpo influye en el patrón diario (diario) de lesión causada por la pérdida de irrigación sanguínea, también conocida como isquemia, al músculo cardíaco.

Los ritmos circadianos se rigen por un ciclo de retroalimentación transcripcional codificado genéticamente que opera en un ciclo de aproximadamente 24 horas. Esta red reguladora está activa en todo el organismo, modulando funciones específicas de cada tejido e influyendo en afecciones como la obesidad, la diabetes, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. A nivel molecular, los procesos circadianos están controlados principalmente por proteínas que constituyen factores de transcripción, siendo BMAL1 y CLOCK activadores clave del ciclo.

BMAL1 y CLOCK pertenecen a una amplia familia de factores de transcripción relacionados evolutivamente, incluyendo los factores inducibles por hipoxia (HIF), que se activan con bajos niveles de oxígeno. En la década de 1990, se descubrió que BMAL1 interactuaba con HIF1 α y HIF2 α *in vitro* y coregulaba la expresión de un gen reportero bajo el control de una secuencia artificial de ADN optimizada para la unión de estos heterodímeros. Estudios realizados en la última década han demostrado aún más el papel de BMAL1 en la regulación de la función de HIF1 α y HIF2 α en diversos organismos y tipos celulares. En el contexto de un ataque cardíaco (infarto de miocardio), los ratones con ablación genética de los componentes del reloj molecular presentan un infarto más grave (muerte tisular) que los ratones que expresan estos componentes con normalidad, posiblemente debido a la modulación circadiana de la expresión de los genes diana de HIF1 α .

Ruan et al investigaron si las respuestas coordinadas por HIF a la isquemia muestran regulación circadiana mediante interacciones directas con BMAL1. Descubrieron que el patrón diario de daño cardíaco tras una lesión por isquemia-reperfusión, que se produce cuando se restablece el riego sanguíneo a la zona dañada, se abolió en ratones adultos en los que se eliminó el gen *Bmal1* en los cardiomiocitos.



Ariana Kupai y Clara Peek. *Nature*, 23 April 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01085-0>.

Young, M. E. *JACC Basic Transl. Sci.* 8, 1613–1628 (2023).

Ruan, W. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08898-z> (2025).

Genética de la dominancia de la arteria coronaria

En individuos sanos, se observa variación en la anatomía de la arteria coronaria con respecto a la posición de la arteria descendente posterior, que puede provenir de la arteria coronaria derecha (dominante derecha), la arteria circunfleja izquierda (dominante izquierda) o ambas (codominante). Para identificar las variantes genéticas que contribuyen a esta variación anatómica, Rios Coronado et al realizaron análisis de asociación genómica en 61 043 participantes del Programa *Million Veteran* (82% dominante derecha, 11% dominante izquierda y 7% codominante). Identificaron siete *loci* de alta confianza asociados con la dominancia de la arteria coronaria, con la señal más intensa cerca de CXCL12 detectada en subgrupos de ascendencia europea y africana, y replicada en una cohorte multiancestral del Biobanco de Penn Medicine. También descubrieron que el alelo dominante derecho se asociaba con una mayor expresión de CXCL12 en las arterias. Examinaron además ratones heterocigotos para *Cxcl12* y observaron diferencias en las proporciones de dominancia de la arteria septal en comparación con ratones de tipo silvestre, lo cual concuerda con estudios previos que implican a CXCL12 en el desarrollo y la regeneración arterial. Cabe destacar que variantes en la región CXCL12 se han asociado previamente con la enfermedad arterial coronaria, lo que sugiere una superposición entre las vías que regulan el desarrollo cardiovascular temprano y la enfermedad de inicio en la edad adulta.

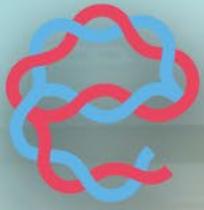
Cell <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.02.005> (2025)

Vogan, K. *Genetics of coronary artery dominance*. *Nat Genet* 57, 774 (2025).
<https://doi.org/10.1038/s41588-025-02179-1>

Detección de ceramidas por *CYSLTR2* y *P2RY6* para agravar la aterosclerosis

Evidencias recientes han demostrado que los niveles elevados de ceramidas de cadena larga circulantes predicen la enfermedad cardiovascular aterosclerótica independientemente del colesterol. Aunque dirigir la señalización de ceramida puede proporcionar beneficios terapéuticos más allá del tratamiento de la hipercolesterolemia, el mecanismo subyacente por el cual las ceramidas circulantes agravan la enfermedad cardiovascular aterosclerótica sigue siendo difícil de alcanzar. **Siting Zhang, Hui Lin, Jiale Wang, Jingyu Rui, Tengwei Wang, Zeyu Cai, Shenming Huang, Yanxiang Gao, Tianfeng Ma, Rui Fan, Rongbo Dai, Zhiqing Li, Yiting Jia, Qiang Chen y colegas** estudiaron si las ceramidas circulantes de cadena larga activan los receptores acoplados a proteína G de membrana para exacerbar la aterosclerosis. Realizaron una selección sistemática que combina la cuantificación de la señalización de proteína G, el análisis bioinformático de la expresión del receptor acoplado a proteína G y el examen funcional de la activación del inflammasoma NLRP3. Los resultados sugieren que *CYSLTR2* y *P2RY6* son receptores endógenos potenciales de la activación del inflammasoma inducida por ceramida C16:0 tanto en células endoteliales como en macrófagos. La inhibición de *CYSLTR2* y *P2RY6* genética o farmacológicamente alivia el agravamiento de la aterosclerosis inducida por ceramida. Además, el aumento de los niveles de ceramida se correlaciona con la gravedad de la enfermedad de la arteria coronaria en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal. Cabe destacar que la deficiencia de *CYSLTR2* y *P2RY6* mitiga la aterosclerosis agravada por la enfermedad renal crónica en ratones sin afectar los niveles de colesterol ni de ceramidas. Los análisis estructurales de los complejos ceramida-*CYSLTR2*-Gq revelan que tanto las ceramidas C16:0 como las C20:0 se unen en un canal inclinado de unión a ligandos en *CYSLTR2*. Además, revelaron un mecanismo no convencional subyacente a la activación de *CYSLTR2* inducida por ceramidas y a la interfaz *CYSLTR2*-Gq. Este estudio proporciona mecanismos estructurales y moleculares de cómo las ceramidas de cadena larga inician la señalización transmembrana de Gq y del inflammasoma mediante la unión directa a los receptores *CYSLTR2* y *P2RY6*. Por lo tanto, el bloqueo de estas señales podría ofrecer un nuevo potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la aterosclerosis.

Zhang, S., Lin, H., Wang, J. et al. *Sensing ceramides by *CYSLTR2* and *P2RY6* to aggravate atherosclerosis*. *Nature* 641, 476–485 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08792-8>



euroesper
health

Enfermedades Metabólicas

Selección de variantes de escape somático en *SERPINA1* en el hígado de pacientes con deficiencia de alfa-1 antitripsina

La enfermedad hepática crónica (EHC) que conduce a cirrosis es responsable de 1 de cada 25 muertes a nivel mundial. La etiología de la EHC está cambiando, con menos casos atribuibles a la hepatitis viral, pero una mayor incidencia de obesidad y diabetes tipo 2 que impulsa una prevalencia creciente a nivel mundial de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). Además de estas enfermedades, un número significativo de casos de EHC se relacionan con trastornos genéticos de la línea germinal, incluyendo la hemocromatosis y la deficiencia de A1AT. La hemocromatosis, común en pacientes del norte de Europa, resulta con mayor frecuencia de mutaciones heredadas dentro de HFE u otros genes involucrados en la absorción y metabolismo del hierro, lo que lleva al depósito de hierro hepatocelular y al estrés celular posterior. La deficiencia de A1AT resulta de mutaciones homocigóticas heredadas E366K (E342K en la proteína madura) en el gen *SERPINA1*, comúnmente conocido como la variante Z de la proteína A1AT4. A diferencia de la proteína M-A1AT de tipo silvestre, que se secreta al suero para inhibir la elastasa de los neutrófilos, la variante Z polimeriza en el retículo endoplasmático (RE) de los hepatocitos, lo que provoca estrés en el RE y muerte celular. Actualmente, no existen opciones de tratamiento para pacientes con deficiencia progresiva de PiZZ A1AT, aparte del trasplante de hígado.

La adquisición somática de variantes funcionalmente ventajosas con la consiguiente expansión clonal apunta a la presión selectiva diferencial que opera dentro del microambiente patológico. En nuestro trabajo previo sobre MASLD y la hepatopatía alcohólica, identificamos la evolución convergente de variantes funcionales en genes del metabolismo, como FOXO1, CIDEB y GPAM. Estas impulsan la expansión clonal de los hepatocitos, probablemente a través de la modulación del metabolismo de carbohidratos y lípidos⁵, que se sabe que están desregulados en MASLD. La pérdida de función en los genes homólogos conduce a la expansión clonal de los hepatocitos en modelos murinos de MASLD⁶; Las variantes germinales comunes de GPAM o las variantes germinales raras de CIDEB9 con pérdida de función prevista protegen contra el desarrollo de MASLD. Sin embargo, es probable que diferentes enfermedades que conducen a factores de estrés microambientales específicos impulsen una ventaja selectiva diferencial de las variantes impulsoras en contextos similares: los tejidos hepáticos de pacientes del sur de Estados Unidos, predominantemente con hepatitis viral, desarrollan un espectro diferente de variantes somáticas. Por lo tanto, la identificación de variantes somáticas ventajosas que surgen en contextos patológicos específicos potencialmente apunta a mecanismos funcionales subyacentes. Para las variantes protectoras tanto a nivel celular como sistémico, el mimetismo sería una estrategia terapéutica racional, especialmente en enfermedades hepáticas para las que actualmente no existen terapias.

Las variantes somáticas se acumulan en tejidos no malignos con la edad. Las variantes funcionales, que conducen a la ventaja clonal de los hepatocitos, se acumulan en el hígado de pacientes con enfermedad hepática crónica adquirida (EHC). Se desconoce si las variantes somáticas son comunes a la EHC de diferentes etiologías. **Natalia Brzowska, Lily Y. D. Wu, Vera Khodzhaeva, William J. Griffiths, Adam Duckworth, Hyunchul Jung, Tim H. H. Coorens, Yvette Hooks, Joseph E. Chambers, Peter J. Campbell, Stefan J. Marciniak y Matthew Hoare** analizaron variantes somáticas hepáticas en pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) genética por deficiencia de alfa-1 antitripsina (A1AT) o hemocromatosis. Demostraron que las variantes somáticas en *SERPINA1*, el gen que codifica A1AT, son fuertemente seleccionadas en la deficiencia de A1AT, con evidencia de evolución convergente. Las variantes adquiridas de *SERPINA1* se agrupan en el extremo carboxilo terminal de A1AT, lo que lleva al truncamiento. *In vitro* e *in vivo*, las variantes de truncamiento C-terminal reducen la acumulación de polímero Z-A1AT asociada a la enfermedad y la interrupción del retículo endoplasmático, lo que respalda el mecanismo de intercambio del dominio C-terminal. Por lo tanto, las variantes de escape somático de una variante de línea germinal deletérea son seleccionadas en la deficiencia de A1AT, lo que sugiere que las variantes somáticas funcionales son específicas de la enfermedad en la EHC y apuntan a mecanismos asociados a la enfermedad.

Brzowska, N., Wu, L.Y.D., Khodzhaeva, V. et al. Selection for somatic escape variants in SERPINA1 in the liver of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. Nat Genet 57, 875–883 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02125-1>

La predicción de la escisión de prohormonas descubre un péptido antiobesidad no incretina

Las hormonas peptídicas, una clase de moléculas farmacológicamente activas, desempeñan un papel fundamental en la regulación de la homeostasis energética. La prohormona convertasa 1/3 (también conocida como PCSK1/3) representa un mecanismo enzimático clave en el procesamiento de péptidos, como lo ejemplifica el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Sin embargo, el espectro completo de péptidos generados por PCSK1 y sus funciones siguen siendo en gran medida desconocidos. **Laetitia Coassolo, Niels B. Danneskiold-Samsøe, Quennie Nguyen, Amanda Wiggenghorn, Meng Zhao, David Cheng-Hao Wang, David Toomer, Jameel Lone, Yichao Wei, Aayan Patel, Irene Liparulo y colegas** utilizaron el descubrimiento computacional de fármacos para mapear sistemáticamente más de 2600 fragmentos de péptidos proteolíticos humanos no caracterizados previamente, escindidos por prohormonas convertasas, lo que permite la identificación de nuevos péptidos bioactivos. Mediante este enfoque, identificaron el péptido relacionado con BRINP2 (BRP). Cuando se administra farmacológicamente, el BRP reduce la ingesta de alimentos y presenta efectos antiobesidad en ratones y cerdos sin inducir náuseas ni aversión. Mecanísticamente, la administración de BRP desencadena la activación central de FOS y actúa independientemente de la leptina, el receptor de GLP-1 y el receptor de melanocortina 4. En conjunto, estos datos introducen un método para identificar nuevos péptidos bioactivos y establecen farmacológicamente que el BRP puede ser útil para la modulación terapéutica del peso corporal.

Las hormonas peptídicas son una clase de moléculas pequeñas (menos de 100 aminoácidos) y de baja abundancia que desempeñan diversas funciones, incluyendo la regulación de la homeostasis energética, lo que las convierte en dianas atractivas para la modulación de la obesidad. Desde el descubrimiento del neuropéptido Y, péptido regulador del apetito, hace 40 años, se han identificado otros 12 péptidos reguladores de la alimentación. Si bien amplios estudios proteómicos han demostrado la detección y cuantificación de péptidos en tejidos biológicos o sangre, el descubrimiento y la caracterización funcional de los péptidos suponen un reto debido a su baja abundancia y a la dificultad para distinguir los fragmentos bioactivos de los productos de degradación. Históricamente, los péptidos bioactivos procesados se identificaban mediante purificación bioquímica a partir de órganos endocrinos, como la insulina, el glucagón y la oxintomodulina de extractos pancreáticos o intestinales, o el neuropéptido Y y la hormona liberadora de gonadotropina de extractos cerebrales. La PCSK1 representa un mecanismo enzimático clave en el procesamiento de péptidos, con implicaciones que van más allá de las vías metabólicas típicas. Específicamente, las variantes de PCSK1 se han identificado como factores genéticos importantes en la obesidad humana y se han asociado con hiperfagia tanto en ratones como en humanos. Muchos péptidos, incluido el conocido regulador metabólico y diana terapéutica GLP-1, se crean mediante la actividad de la PCSK1 y otras proproteínas convertasas similares a la subtilisina, como la PCSK2 y la furina. Para todas las prohormonas, un mismo precursor puede dar lugar a fragmentos proteolíticos específicos de cada tejido debido a la expresión tisular diferencial de los miembros de la familia convertasa, como se observa con el proglucagón, que se procesa en diferentes formas en el páncreas, el intestino y el cerebro. Esta complejidad del procesamiento subraya la importancia de los péptidos en la regulación metabólica y destaca el papel de la evolución en la generación de diversidad biológica en la transducción de señales. Si bien las funciones endógenas y la regulación fisiológica de las hormonas peptídicas siguen siendo difíciles de evaluar, sus acciones farmacológicas poseen un inmenso potencial terapéutico para la regulación del balance energético. Un ejemplo destacado es el GLP-1 y los agonistas del receptor de GLP-1, que son eficaces para reducir el peso corporal en humanos. Sin embargo, ha habido una falta de esfuerzos sistemáticos para caracterizar e identificar nuevos péptidos con actividad farmacológica. En este estudio, los autores desarrollaron *Peptide Predictor*, un enfoque computacional-funcional sistemático basado en el procesamiento de la prohormona PCSK, informan de la identificación de un amplio grupo de péptidos conservados evolutivamente e identificaron el BRP como un potente péptido anorexígeno. BRP demuestra importantes efectos supresores del apetito en ratones y cerdos, y desencadena la activación de FOS en el hipotálamo cuando se administra periféricamente. En conjunto, estos hallazgos respaldan farmacológicamente el potencial de este péptido para la modulación terapéutica del peso corporal, lo que subraya la utilidad de *Peptide Predictor* para identificar nuevos péptidos con potencial farmacológico.

Coassolo, L., B. Danneskiold-Samsøe, N., Nguyen, Q. et al. Prohormone cleavage prediction uncovers a non-incretin anti-obesity peptide. *Nature* 641, 192–201 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08683-y>

Crisis hiperglucémicas en adultos con diabetes

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), las Sociedades Conjuntas Británicas de Diabetes, La Asociación Americana de Endocrinología Clínica (ADA) para la Atención Hospitalaria (JBDS), la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE) y la Sociedad de Tecnología de la Diabetes (DTS) convocaron a un panel de internistas y diabetólogos para actualizar la declaración de consenso de la ADA sobre crisis hiperglucémicas en adultos con diabetes, publicada en 2001 y actualizada por última vez en 2009. El objetivo de este informe de consenso es proporcionar información actualizada sobre la epidemiología, la fisiopatología, la presentación clínica y las recomendaciones para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) en adultos. Un análisis sistemático de publicaciones desde 2009 dio lugar a nuevas recomendaciones. El público objetivo del informe de **Guillermo E Umpierrez y colaboradores** es todo el espectro de profesionales de la salud y personas con diabetes.

Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, Fadini GP, Galindo RJ, Hirsch IB, Klonoff DC, McCoy RG, Misra S, Gabbay RA, Bannuru RR, Dhatariya KK. Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. 2024 Aug 1;47(8):1257-1275. doi: 10.2337/dci24-0032. PMID: 39052901; PMCID: PMC11272983.

Diabetes insípida: Deficiencia de vasopresina

La diabetes insípida es un trastorno caracterizado por poliuria hipoosmótica secundaria a una síntesis, regulación o acción renal anormal de la hormona antidiurética. Recientemente, un grupo de expertos, con el apoyo de asociaciones de pacientes, propuso cambiar el nombre de la diabetes insípida para evitar su confusión con la diabetes mellitus. La forma más común de diabetes insípida es secundaria a una disfunción de la neurohipófisis (diabetes insípida central) y, por lo tanto, se denominaría «deficiencia de vasopresina». La forma más rara, relacionada con la resistencia renal a la vasopresina (diabetes insípida nefrogénica), se denominaría «resistencia a la vasopresina». La etiología de la diabetes insípida a veces es clara, en el caso de una causa neurohipofisaria (daño tumoral o infiltrativo) o un origen renal, pero en algunos casos la diabetes insípida puede ser difícil de distinguir de la polidipsia primaria, que se caracteriza por el consumo de cantidades excesivas de agua sin ninguna anormalidad en la regulación o acción de la hormona antidiurética. Además de la historia clínica de los pacientes, la exploración física y las imágenes de la región hipotálamo-hipofisaria, se pueden proponer pruebas funcionales como la privación de agua o la estimulación de la copeptina por hiperosmolaridad (inducida por la infusión de solución salina hipertónica) para distinguir entre estas diferentes etiologías. El tratamiento de la diabetes insípida depende de la etiología subyacente, y en el caso de una etiología central, se basa en la administración de desmopresina que mejora los síntomas del paciente, pero no siempre resulta en una calidad de vida óptima. La causa de esta alteración en la calidad de vida podría ser la deficiencia de oxitocina, la cual también se secreta desde la neurohipófisis, aunque esto no se ha establecido por completo. La posibilidad de una nueva prueba que utilice la estimulación de la oxitocina para identificar alteraciones en su síntesis resulta interesante y permitiría confirmar una deficiencia en pacientes con diabetes insípida asociada a disfunción neurohipofisaria.

Chasseloup F, Tabarin A, Chanson P. Diabetes insipidus: Vasopressin deficiency... Ann Endocrinol (Paris). 2024 Jul;85(4):294-299. doi: 10.1016/j.ando.2023.11.006. Epub 2024 Feb 3. PMID: 38316255.



euroespes
health

Enfermedades Infecciosas

Ceremonia de confusión tras la fiebre de las vacunas

A los especialistas en salud pública -quizá sesgados por su condición laboral- les preocupa que la desinformación y los recortes de fondos puedan afectar las tasas de vacunación. Un segundo niño no vacunado en Texas murió de sarampión, lo que aumenta los temores de que el brote allí pueda ser más amplio de lo reportado. La muerte, anunciada el 6 de abril, también evoca un pasado prevacunado que muchos estadounidenses han olvidado, cuando cientos de niños morían cada año de sarampión. Generaciones atrás, un niño que nadaba en una piscina comunitaria podía quedar paralizado por la polio. Las mujeres embarazadas que contraían rubéola (también llamada sarampión alemán) corrían el riesgo de que sus bebés nacieran sordos, con discapacidad intelectual o mortinatos.

Las vacunas han permitido a las familias de los países ricos olvidar esta historia, afirma Anne Schuchat, ex subdirectora de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. en Atlanta, Georgia. "Muchos médicos nunca han visto estas enfermedades gracias al gran éxito de nuestras vacunas", afirma.

Pero los especialistas en salud pública temen que la vacunación esté en peligro. En todo el mundo, los fondos para las campañas de vacunación están en peligro a medida que Estados Unidos reduce la ayuda exterior, y otros países y organizaciones de salud pública hacen malabarismos con demandas contrapuestas.

Robert F. Kennedy Jr., un destacado activista antivacunas, ha ascendido a la dirección del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., que tiene el poder de moldear el enfoque del país en materia de salud pública. La desinformación sobre la seguridad y la eficacia de las vacunas es rampante en Estados Unidos y en otros países. "Puede ser muy confuso para los padres en este momento con la avalancha de información que reciben", afirma Schuchat.

Para ilustrar el impacto de las vacunas, *Nature* examinó los millones de vidas que han salvado. Un alarmante brote de sarampión está causando estragos en Estados Unidos. Ha infectado a más de 500 personas y ha hospitalizado a docenas. Además de los dos niños de Texas, se cree que el sarampión ha causado la muerte de un adulto en Nuevo México, la primera muerte por sarampión en el país en la última década.

Antes de la introducción de la vacuna contra el sarampión en 1963, el país registraba cientos de miles de infecciones de sarampión cada año. Una década después de la implementación de la vacuna, las infecciones en Estados Unidos se desplomaron de aproximadamente 450 000 al año a menos de 50 000. El sarampión mata hasta a 3 de cada 1000 personas infectadas.

En el año 2000, la Organización Mundial de la Salud declaró que el sarampión había sido erradicado de Estados Unidos. Sin embargo, el sarampión es tan contagioso que al menos el 95% de la población debe estar inmunizada para prevenir la transmisión. La vacunación en Estados Unidos ha disminuido al 93% entre los niños que comienzan la escuela, y en algunas zonas del país la tasa ha disminuido aún más. Si el virus del sarampión circula en el país durante más de un año, ya no se considerará erradicado. Alrededor de 55 países reportaron grandes brotes de sarampión a finales del año pasado, y se cree que un brote en Vietnam infectó a decenas de miles de personas.

El mundo se encuentra a punto de erradicar la polio, gracias a una campaña mundial de vacunación que ha eliminado el virus en todos los países excepto Afganistán y Pakistán. El único virus que se ha erradicado a nivel mundial es la viruela en 1980. Erradicar la polio sería una enorme victoria contra un virus que, a mediados del siglo XX, mataba o paralizaba a más de medio millón de personas cada año, antes de la introducción de las vacunas. La polio no es tan contagiosa como el sarampión, pero aun así es importante mantener altas tasas de vacunación, afirma Neil Maniar, investigador de salud pública de la Universidad Northeastern en Boston, Massachusetts. "Si empezamos a observar una disminución constante en las tasas de vacunación contra la polio a nivel mundial, basta con un par de brotes para que las infecciones comiencen a propagarse con mayor rapidez", afirma.

En total, las vacunas infantiles han salvado alrededor de 154 millones de vidas en los últimos 50 años. La mayoría de estas muertes se deben a la vacuna contra el sarampión, que ha salvado más vidas que las vacunas contra el tétanos, la tos ferina y la tuberculosis juntas. Esta cifra no incluye las vidas salvadas

gracias a la erradicación de la viruela. Obidimma Ezezika, quien estudia la implementación de vacunas en la Universidad de Western Ontario en London, Canadá, estima que el mundo perdería al menos cinco millones de personas cada año a causa de la viruela si no se hubieran utilizado vacunas para erradicar el virus por completo. Incluso sin el desarrollo de nuevas vacunas, el simple hecho de hacer llegar las existentes a más personas salvaría entre uno y dos millones de vidas cada año, estima Ezezika. “Al pensar en los grandes éxitos de salud pública del siglo pasado, las vacunas encabezan la lista”, afirma Maniar.

Los recién nacidos se encuentran entre los mayores beneficiarios de las vacunas. Hace cincuenta años, casi 10 de cada 100 bebés morían durante su primer año de vida. Ahora, menos de 3 de cada 100 bebés mueren. Se cree que alrededor del 40% de ese progreso se debe a las vacunas. En África, se estima que las vacunas son responsables de más de la mitad de la disminución de la mortalidad infantil en los últimos 50 años.

Podrían vislumbrarse más avances en la salud de los bebés. En 2023, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. aprobó una vacuna contra el virus respiratorio sincitial (VRS) que puede administrarse a embarazadas, quienes luego pueden transmitir anticuerpos protectores a sus recién nacidos. El VRS es la principal causa de hospitalización infantil.

Casi todos los cánceres de cuello uterino están relacionados con la infección por un virus llamado virus del papiloma humano (VPH). Casi todos estos casos de cáncer se pueden prevenir con una vacuna. La primera vacuna contra el VPH se aprobó en Estados Unidos en 2006 y, desde entonces, las infecciones por los tipos de VPH relacionados con la mayoría de los cánceres de cuello uterino han disminuido en el país en más del 80% en mujeres adultas jóvenes. El año pasado, los investigadores reportaron una marcada disminución en la mortalidad por cáncer de cuello uterino entre las mujeres menores de 25 años que formaban parte de la primera cohorte de mujeres jóvenes en recibir una vacunación generalizada.

El cáncer de cuello uterino sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres del África subsahariana. En 2011, Ruanda implementó el primer programa nacional de vacunación contra el VPH del continente y ha mantenido una cobertura vacunal superior al 90% en niñas de 12 años, una tasa superior a la de Estados Unidos o Australia.

Heidi Ledford. Nature, 8 April 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00862-1>

Shattock, A.J. et al. Lancet 403, 2307–2316 (2024).

¿El fin del SIDA o el fin de las ayudas contra el SIDA?

El primer día de su segundo mandato, el presidente estadounidense Donald Trump emitió una orden ejecutiva para congelar prácticamente toda la ayuda exterior, a la espera de una revisión de 90 días, un plazo que ahora se ha extendido hasta el 20 de mayo. La Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), el mayor donante de ayuda del mundo, fue disuelta. En 2024, distribuyó unos 44 000 millones de dólares para la recuperación ante desastres y proyectos a largo plazo, desde el fomento del libre mercado hasta el tratamiento y la prevención de enfermedades.

USAID fue la principal agencia estadounidense responsable de implementar el mayor programa mundial que proporciona diagnósticos vitales, atención preventiva y tratamiento para el VIH/sida. Su disolución ha puesto en peligro la iniciativa conocida como el Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos para el Alivio del SIDA (PEPFAR). USAID también es el mayor financiador de ONUSIDA, la agencia de las Naciones Unidas para el VIH/sida, con sede en Ginebra, Suiza. ONUSIDA ha visto rescindido su acuerdo con USAID y su personal se encuentra actualmente en huelga. Los rápidos y drásticos recortes a la financiación de PEPFAR han generado caos y confusión en un programa ampliamente elogiado por su eficacia. Gracias en gran parte a PEPFAR, el mundo estaba en vías de reducir, para 2030, el número de nuevas infecciones por VIH y muertes asociadas al sida en un 90% en comparación con los niveles de 2010. Gracias a PEPFAR, unas 228 000 personas se sometían a pruebas de VIH/sida cada día.

Todo esto está ahora en peligro. Aunque una exención a la orden ejecutiva de la Casa Blanca indica que las intervenciones vitales pueden continuar, la realidad sobre el terreno cuenta una historia diferente. Según una evaluación publicada en febrero, más de 50 organizaciones en 16 países han cerrado sus servicios de VIH/sida. No pueden pagar a su personal, que ha sido despedido.

El gobierno de Estados Unidos debe aclarar urgentemente el futuro de PEPFAR; cada día de incertidumbre dificultará la reparación del inmenso daño ya causado. Sin PEPFAR, 26 millones más de personas podrían infectarse con el VIH para 2030. Detener el programa ahora condenaría a millones a la muerte. «Estamos casi al final del sida, y eso se puede lograr en los próximos cuatro o cinco años. No nos quedemos atrás, intervengamos y completemos lo que prometimos», afirma Angeli Achrekar, directora ejecutiva adjunta de ONUSIDA.

Lanzado en 2003 por el expresidente estadounidense George W. Bush, PEPFAR ha financiado el 70% de la respuesta mundial al VIH, salvando más de 26 millones de vidas y permitiendo que casi 8 millones de bebés nazcan sin VIH. Hoy en día, unos 20 millones de personas con VIH/sida dependen de los fondos de PEPFAR para su tratamiento.

La repentina congelación amenaza no solo la financiación, sino también la estabilidad de los programas contra el VIH/sida en los países que dependían de PEPFAR. En la República Democrática del Congo, Haití, Mozambique, Tanzania y Zambia, más de la mitad de los medicamentos contra el VIH se compran con fondos de PEPFAR. Estos fondos también se utilizan para capacitar a profesionales sanitarios y enfermeras para que ofrezcan pruebas, tratamiento, asesoramiento y atención médica del VIH, a veces en clínicas donde son los únicos disponibles para dispensar medicamentos. Los fondos del PEPFAR han ayudado a mantener las clínicas abastecidas con medicamentos antivirales y kits de prueba y, en el África subsahariana, han permitido atender a 13 millones de huérfanos y familias afectadas por el VIH, y han protegido a más de 10 millones de niñas del abuso sexual.

Las mujeres con VIH tienen un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino que otras mujeres, y los fondos de PEPFAR les brindan acceso a servicios de detección. Estos programas comunitarios de prevención y divulgación del VIH ofrecen maneras de prevenir el VIH y ayudan a las personas infectadas a continuar el tratamiento. La congelación de PEPFAR también ha interrumpido los sistemas de monitoreo que rastrean cómo se propaga el VIH, qué tratamientos funcionan y dónde se encuentran las mayores necesidades. La interrupción de estos sistemas de datos pone en peligro el proceso de investigación que permite el desarrollo de terapias, desde medicamentos antivirales hasta tratamientos preventivos, como las vacunas.

Quienes critican los programas de ayuda afirman que esta debería asistir a las naciones en sus necesidades inmediatas y apoyarlas para que logren la autosuficiencia. PEPFAR logra esto mediante el establecimiento de planes de mejora en colaboración con los países receptores.

El Instituto George W. Bush, un centro de estudios con sede en Dallas, Texas, tiene razón al afirmar que el Congreso de Estados Unidos debe autorizar el PEPFAR por otros cinco años para que el programa pueda completar su misión y para que los países, las organizaciones y los financiadores puedan planificar la transición a un mundo sin USAID mediante el fortalecimiento de los sistemas de salud locales, la inversión en atención primaria y el establecimiento de cadenas locales de suministro de medicamentos.

No se puede esperar que Estados Unidos asuma indefinidamente la responsabilidad de erradicar el VIH/SIDA, pero retirar repentinamente intervenciones que salvan vidas es simplemente inadmisibles. En el ámbito de la ayuda internacional, el PEPFAR goza de gran respeto y se consideraba encaminado al éxito. Se le debe permitir completar su tarea.

Editorial. Nature 641, 7-8 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01308-4>

Lankiewicz, E. et al. J. Int. AIDS Soc. 28, e26423 (2025).

Nuevas argucias para promover la vacunación anti-COVID

Ahora resulta que recibir una vacuna de refuerzo contra la COVID-19 en el mismo brazo que la primera dosis de la vacuna produce una respuesta inmunitaria más rápida y eficaz que recibirla en el brazo opuesto, según un estudio en ratones y personas. Los resultados se describen en *Cell*. “El resultado es importante si nos encontramos de nuevo en una situación de pandemia, con algún otro virus para el que podríamos tener una nueva vacuna”, afirma la coautora Mee Ling Munier, investigadora de vacunas del Instituto Kirby de la Universidad de Nueva Gales del Sur en Sídney, Australia.

La cuestión de qué brazo produce una respuesta inmunitaria más eficaz tras la vacunación ha persistido durante mucho tiempo, afirma Munier. “La mayoría de las personas se vacunan en el brazo no dominante porque eso no afecta a su vida diaria”. Sin embargo, los experimentos en ratones sugieren que el lugar donde se administra la vacuna puede afectar la respuesta inmunitaria del organismo, añade. Munier y sus colegas descubrieron que las células inmunitarias especializadas, llamadas macrófagos del seno subcapsular, en los ganglios linfáticos de ratones desempeñan un papel importante en el desarrollo de la respuesta inmunitaria a la vacunación.

Cuando se administró una vacuna de refuerzo en el mismo lugar que la dosis inicial, los macrófagos del seno subcapsular de los ratones ya estaban activados. Reactivaron las células inmunitarias llamadas linfocitos B de memoria con mayor rapidez que las células de los ratones cuya segunda vacunación se administró en una extremidad diferente.

Un pequeño estudio en 30 personas demostró que recibir ambas dosis de la vacuna Pfizer contra la COVID-19 en el mismo brazo resultó en una respuesta inmunitaria que alcanzó su punto máximo entre cinco y siete días. En comparación, recibir un refuerzo en el brazo opuesto a la dosis inicial condujo a una respuesta inmunitaria que alcanzó su punto máximo mucho más tarde, a las cuatro semanas.

Los investigadores también midieron los niveles de anticuerpos neutralizantes contra una cepa ancestral del virus SARS-CoV-2 y sus variantes Delta y Ómicron, y descubrieron que estos alcanzaron niveles más altos y más rápido en las personas vacunadas dos veces en el mismo brazo que en quienes recibieron un refuerzo en el brazo opuesto. Sin embargo, cuatro semanas después de la administración de la dosis de refuerzo, no se observaron diferencias significativas en los niveles de anticuerpos entre los dos grupos. Los niveles se mantuvieron similares entre cuatro y seis meses después de la dosis de refuerzo.

Un estudio con unas 950 personas, publicado el año pasado en *The Journal of Clinical Investigation*, informó que la administración de dos dosis de la vacuna Pfizer contra la COVID-19 en grupos opuestos se asoció con una mayor respuesta inmunitaria después de tres semanas que la administración en el mismo grupo. Sin embargo, los resultados no contradicen los hallazgos del último estudio, afirma el coautor Marcel Curlin, médico especialista en enfermedades infecciosas de la Universidad de Salud y Ciencias de Oregón en Portland. En su estudio, Curlin y sus colegas observaron “posiblemente mejores respuestas” a la vacunación en el mismo grupo en los primeros momentos, afirma, así como respuestas inmunitarias “claramente superiores” posteriormente tras la vacunación en los grupos opuestos. Munier coincide en que las diferencias en los hallazgos se deben a los momentos utilizados. Afirma que se necesitan estudios más amplios para validar los hallazgos de su equipo. Añade que es poco probable que los beneficios de la dosificación en el mismo grupo se traduzcan en vacunas administradas en una sola dosis o una vez al año, como las de la gripe, ya que el beneficio solo se observa después de una segunda dosis.

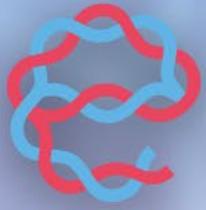
Rachel Fieldhouse. *Nature* 641, 294 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01326-2>

Dhenni, R. et al. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.04.005> (2025).

Un coronavirus de visión similar al MERS-CoV utiliza ACE2 como receptor de entrada

A pesar de la creciente evidencia de que los coronavirus derivados de murciélagos a menudo requieren huéspedes intermediarios para facilitar su transmisión a humanos, el posible papel de los animales de peletería en la propagación de coronavirus zoonóticos se ha pasado por alto en gran medida. Ningning Wang, Weiwei Ji, Houqi Jiao, Michael Veit, Ju Sun, Yanjun Wang, Xing Ma, Yu Wang, Yutong Wang, Xin-xin Li, Xiaoguang Zhang, Jie Chen, Jiayu Wei y colegas informan sobre el aislamiento y la caracterización de un nuevo coronavirus respiratorio del visón (MRCoV) a partir de visones de granja con neumonía. El MRCoV utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) como receptor y puede infectar células de visón, murciélago, mono y humano. El análisis de criomicroscopía electrónica reveló que el dominio de unión al receptor (RBD) del MRCoV se une a la misma interfaz en los receptores de la ECA2 que el RBD del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2), a pesar de presentar notables diferencias estructurales. Los autores identificaron los determinantes clave en el RBD de la ECA2 y del MRCoV que confieren una unión eficiente. El HKU5-33S, un coronavirus de murciélago estrechamente relacionado con el MRCoV, utiliza la ECA2 del murciélago *Pipistrellus abramus* y solo requiere dos sustituciones de aminoácidos para adaptarse a la ECA2 del visón. Además, los inhibidores de la proteasa y la polimerasa del SARS-CoV-2 bloquean eficazmente la infección por MRCoV, lo que indica una posible estrategia terapéutica. En conjunto, estos hallazgos mejoran la comprensión de la dinámica de los receptores del coronavirus y destacan su potencial zoonótico. Dados los riesgos que representan las granjas peleteras como reservorios de patógenos emergentes, este estudio subraya la urgente necesidad de reforzar la vigilancia para mitigar futuros brotes de coronavirus.

Wang, N., Ji, W., Jiao, H. et al. A MERS-CoV-like mink coronavirus uses ACE2 as entry receptor. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09007-w>



euroespes
health

Genómica

Resuelto el misterio de los guisantes de Mendel

El misterio genético centenario de los guisantes de Mendel ha sido finalmente resuelto. Los investigadores identifican los genes responsables de los tres últimos rasgos del guisante estudiados por el famoso fraile agustino, considerado el padre de la genética. Gregor Mendel completó su trabajo pionero sobre la herencia genética hace más de 160 años, tras estudiar cuidadosamente siete rasgos en los guisantes, incluyendo la forma y el color de sus semillas y vainas. Sin embargo, hasta ahora, los científicos aún no habían descubierto qué genes impulsan tres de esos rasgos en el guisante (*Pisum sativum*).

En un artículo publicado el 23 de abril en *Nature*, los investigadores añaden un nuevo capítulo a la historia crucial de Mendel, quizás marcando así el inicio de una nueva era en el estudio genómico de los guisantes, una popular fuente de proteína vegetal. Los científicos publicaron un genoma de referencia para *P. sativum* en 2019. Esa secuencia digital —una representación del ADN de la planta— "supuso un gran avance", afirma Clare Coyne, genetista vegetal adjunta de la Universidad Estatal de Washington en Pullman.

Mendel, un científico ciudadano, realizó una serie de experimentos a mediados del siglo XIX en los que cruzó unas 28 000 plantas de guisantes para comprender cómo se heredaban sus rasgos en las generaciones futuras. Aunque en aquel entonces no existía el concepto de genes, Mendel concluyó que las plantas transmitían "factores" hereditarios a sus descendientes que determinaban si heredaban lo que resultaron ser versiones "dominantes" o "recesivas" de genes, conocidos como alelos. Los científicos continúan estudiando estos rasgos mendelianos en la actualidad y han identificado miles de ellos en humanos. Sin embargo, muchos de estos rasgos aún no se han vinculado a un gen en particular, y lo mismo ocurrió con tres de los siete rasgos originales del guisante de Mendel.

Noam Chayut, genetista de cultivos aplicados del Centro John Innes (JIC) en Norwich, Reino Unido, y coautor del presente artículo, afirma que él y los demás miembros del equipo se sintieron intrigados por el misterio persistente y decidieron que las herramientas de secuenciación y computación habían avanzado lo suficiente como para abordar los tres genes finales. Utilizando la Unidad de Recursos de Germoplasma del JIC, que alberga más de 3500 variantes del guisante, junto con conjuntos de datos genómicos disponibles públicamente, el grupo recopiló y secuenció en profundidad casi 700 genomas de guisante. Estos contenían aproximadamente 155 millones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), es decir, diferencias de un solo par de bases en las secuencias de ADN en comparación con el genoma estándar o de referencia de *P. sativum*. Utilizando diversos métodos, como la cría selectiva de plantas de guisante y estudios de asociación genómica, que investigan cada genoma en busca de diferencias en el número y la ubicación de los SNP, el grupo identificó los genes vinculados a los tres rasgos restantes. En concreto, los investigadores descubrieron que el color de la vaina del guisante está controlado por un gen que interrumpe la biosíntesis de clorofila, lo que da lugar a vainas verdes o amarillas. También identificaron dos genes que probablemente contribuyen a controlar la forma de la vaina al inducir la alteración del engrosamiento de la pared celular de la planta. Además, determinaron que una delección en el código genético en un punto específico de otro gen puede provocar cambios en la ramificación o el agrupamiento de las flores en las plantas, un proceso conocido como fasciación.

La combinación de varios métodos significó que el trabajo tardó seis años en completarse, y Chayut afirma que fue posible gracias a la naturaleza interdisciplinaria del equipo, donde cada miembro aportó una habilidad necesaria a la colaboración. "Lo más importante y hermoso de esta investigación es la colaboración", afirma. Jenna Hershberger, fitomejoradora de la Universidad de Clemson en Carolina del Sur, afirma que la última investigación revive los cuadros de Punnett que aprendió en primaria. (Los cuadros de Punnett son diagramas que se utilizan para predecir la probabilidad de que una descendencia herede un rasgo particular basándose en los genes de sus progenitores). "Los autores no solo han resuelto un problema histórico, sino que también han recopilado un rico conjunto de datos que será útil, no solo para futuros estudios genéticos del guisante, sino también para su mejoramiento aplicado", afirma.

Además de vincular los genes con los tres rasgos restantes, el equipo analizó otros 72 rasgos del guisante relevantes para la agricultura, y Chayut afirma que aún queda una cantidad incalculable de información por analizar en los datos, que están disponibles públicamente. El mercado de la proteína del guisante se encuentra entre los de mayor crecimiento entre todas las fuentes de proteínas alternativas, y los investigadores desean aprender más sobre cómo crear plantas de guisante productivas. A Chayut le interesa estudiar los genes asociados con el tamaño de las vainas, el rendimiento de las plantas y el contenido de proteínas de las semillas, por ejemplo, y a Coyne le gustaría centrarse en los genes que impulsan la resistencia a las enfermedades.

Amanda Heidt. *Nature* 641, 20 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01269-8>

Fong, C. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08891-6> (2025).



Gregor Mendel, padre de la genética.

Los genomas completos de simios ofrecen una visión detallada de la evolución humana

Los simios, el grupo de primates que incluye a los humanos, son nuestros parientes evolutivos más cercanos. Las comparaciones entre los genomas de los humanos y los de otros simios han sido cruciales para comprender la función del genoma humano y nuestra propia historia evolutiva. Sin embargo, debido a que los genomas de los simios son extensos y contienen secuencias repetitivas, muchas regiones genómicas han sido difíciles de secuenciar y reconstruir con precisión, lo que hasta ahora ha dado lugar a representaciones incompletas que impiden comparaciones completas. **Yoo et al** informan sobre secuencias genómicas prácticamente completas de seis especies de simios que representan todos los linajes principales de simios: chimpancé (*Pan troglodytes*), bonobo (*Pan paniscus*), gorila (*Gorilla gorilla*), orangután de Borneo (*Pongo pygmaeus*), orangután de Sumatra (*Pongo abelii*) y siamang (*Symphalangus syndactylus*).

Poco después de finalizar la primera secuenciación del genoma humano en 2003, se publicó un conjunto de chimpancés. A esto le siguieron conjuntos de otros grandes simios, como el gorila, el orangután de Sumatra y el bonobo, así como de pequeños simios menos emparentados con los humanos que los grandes simios. Estos genomas ofrecieron una valiosa oportunidad para catalogar las diferencias genéticas acumuladas durante la evolución de los simios, incluyendo cambios exclusivos de los humanos. Sin embargo, dado que estas publicaciones iniciales eran borradores incompletos, solo se pudieron realizar comparaciones entre porciones del genoma correctamente resueltas. Por lo tanto, estos estudios se centraron únicamente en diferencias relativamente pequeñas y excluyeron secuencias extremadamente repetitivas y diferencias estructurales a gran escala, como inversiones y duplicaciones de secuencias genómicas.

El trabajo de Yoo y sus colegas eleva la calidad de las secuencias del genoma de simios al mismo nivel que las secuencias existentes para humanos, lo que permite a los autores investigar la historia evolutiva de casi todo el genoma humano. Este valioso recurso también facilita el análisis comparativo de regiones genómicas previamente inaccesibles, muchas de las cuales tienen relevancia biomédica.

Las regiones recientemente caracterizadas incluyen las partes de los cromosomas responsables de guiar la división celular. Estas regiones, conocidas como centrómeros, separan cada cromosoma en dos brazos. Los centrómeros están compuestos por pequeñas secuencias repetitivas llamadas satélites α , y los patrones de repeticiones de satélites α pueden repetirse en lo que se conoce como matrices de orden superior. Aunque los centrómeros individuales pueden sumar millones de bases de nucleótidos, la organización secuencial de las matrices de orden superior no se comprendía bien.

En su estudio, Yoo et al. caracterizan la composición completa del centrómero de la mayoría de los cromosomas en simios. Describen amplias variaciones en la longitud y la composición de la secuencia entre especies y dentro de ellas, que son en parte resultado de una evolución rápida y reciente. Por ejemplo, alrededor del 40% de los centrómeros en los bonobos se redujeron de tamaño unas 300 veces, lo que ocurrió hace como máximo un millón de años, dando lugar a «minicentrómeros» específicos de ese linaje. De igual manera, a pesar de la divergencia relativamente reciente entre los orangutanes de Borneo y de Sumatra (hace unos 960 000 años), alrededor de una quinta parte de los cromosomas de los orangutanes de Borneo contienen nuevas formaciones de orden superior, mientras que los de los orangutanes de Sumatra no, lo que ejemplifica los cambios en estas regiones a lo largo de cortos períodos evolutivos.

Algunos cromosomas (13, 14, 15, 21 y 22 en humanos) son acrocéntricos, lo que significa que el centrómero está cerca de un extremo del cromosoma. Los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos humanos prácticamente no contienen genes, excepto los que codifican el ARN ribosómico, necesario para la formación de ribosomas, las máquinas moleculares que sintetizan proteínas. Numerosas copias de genes de ARN ribosómico se encuentran en grandes conjuntos en las regiones organizadoras del nucleolo (NOR), rodeadas de secuencias repetitivas. Debido a su importancia, los genes de ARN ribosómico se conservan evolutivamente, pero Yoo et al. demuestran que presentan una alta variabilidad en el número de copias y describen una amplia variación estructural en las regiones circundantes, lo que a menudo resulta en un cambio completo de secuencia.

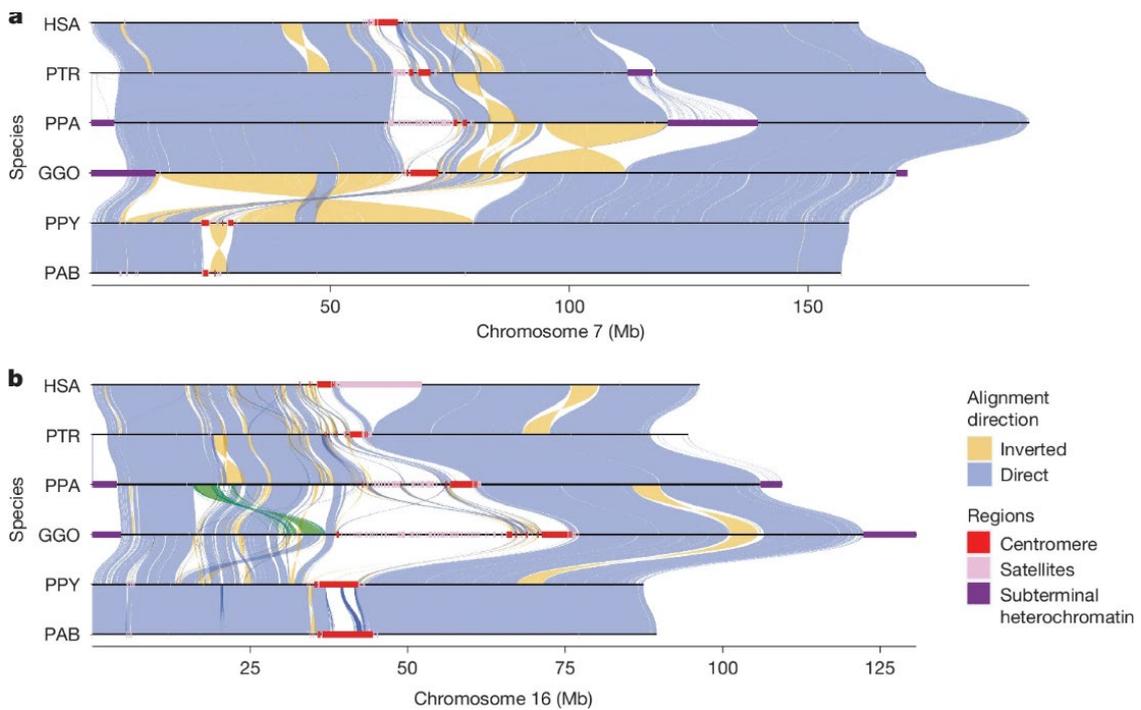
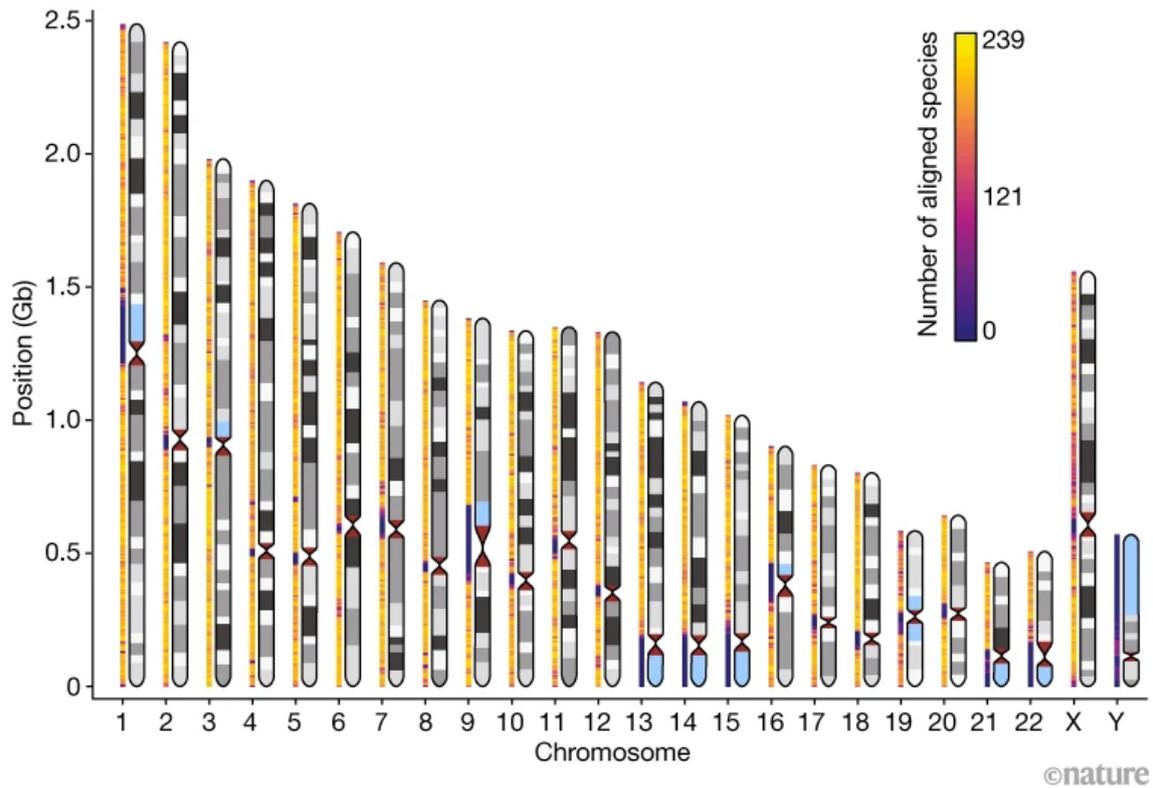
Los autores también observan que el número de NOR difiere entre especies. Por ejemplo, el siamang solo tiene uno, mientras que los orangutanes tienen diez. Los NOR han cambiado de ubicación a lo largo de la evolución de los simios, lo que significa que los cromosomas en los que se encuentran difieren entre especies. Esto podría deberse a un proceso llamado recombinación heteróloga (un intercambio desigual de ADN entre dos cromosomas o regiones), que puede ayudar a mantener la secuencia y la función de los NOR al eliminar las diferencias entre las copias de las regiones duplicadas. El resultado de esto es un fenómeno conocido como evolución concertada, mediante el cual diferentes copias de un gen evolucionan de manera similar. Los autores demuestran que, dentro de la misma especie, la evolución concertada probablemente ocurre entre diferentes NOR, y también entre copias de genes de ARN ribosómico en la misma matriz, que son más similares entre sí que a los genes equivalentes en otros NOR. Estas observaciones ejemplifican el valor de los recursos que

los autores han generado, proporcionando un conjunto de herramientas para describir y comprender la evolución de muchas regiones genómicas enormemente diversas y divergentes. Yoo y sus colegas también analizaron las duplicaciones segmentarias. Estas regiones duplicadas del genoma, ricas en genes, pueden tener de miles a millones de bases de longitud y contener copias de genes con una alta similitud de secuencia. Las duplicaciones segmentarias son importantes porque subyacen a varias enfermedades humanas y han sido clave para moldear la evolución de los grandes simios. Por ejemplo, se cree que el aumento del número de copias de algunos genes, específico de los humanos, participa en la regulación de la expansión del volumen de nuestra corteza frontal, la región cerebral responsable de las funciones cognitivas superiores. Una comparación directa a nivel de secuencia permitió a Yoo y sus colegas identificar la estructura y los genes en las regiones duplicadas, y revisar el momento y la velocidad de expansión de estas regiones en diferentes ancestros de los simios.

Las duplicaciones pueden modificar la expresión génica al regular la cantidad de producto génico que se produce, pero también producen copias redundantes de un gen. Se teorizó que las copias redundantes de genes eran el sustrato de las innovaciones evolutivas, capaces de dar lugar a proteínas con diferentes funciones a medida que adquirirían alteraciones en sus secuencias. Una teoría alternativa propone que los cambios en la regulación génica, y no la secuencia, subyacen a las diferencias entre especies. Por ejemplo, los humanos y nuestros parientes vivos más cercanos, los chimpancés, poseen genes codificadores de proteínas notablemente similares, por lo que, según esta teoría, parece improbable que las variaciones en la secuencia expliquen las sustanciales diferencias entre los organismos.

Curiosamente, los autores encontraron cientos de genes con expansiones en el número de copias específicas de ciertos linajes de simios, lo que los llevó a concluir que estos podrían ser una fuente de innovación funcional posiblemente subestimada, lo que podría cuestionar la idea de que fueron principalmente los cambios en la regulación génica los que impulsaron la especiación (la formación de especies distintas) en los simios. Por el contrario, descubrieron que las secuencias ancestrales que han divergido más rápidamente en los humanos están enriquecidas con diferentes tipos de elementos reguladores de genes: secuencias no codificantes de proteínas que regulan la expresión génica. Esta aparente contradicción podría respaldar cualquiera de las dos teorías, pero también destaca algunas de las oportunidades que quedan para una mayor exploración. Aunque las secuencias genómicas de alta precisión son, sin duda, un recurso crucial para estudiar la evolución de regiones genómicas complejas en simios, representan solo el primer paso hacia el estudio de las posibles consecuencias funcionales de dichos cambios. Se han realizado grandes esfuerzos para catalogar los elementos reguladores de genes en humanos, pero los recursos comparables para otros simios son, en el mejor de los casos, escasos.

Quedan otras preguntas pendientes. Muchas de las regiones recién caracterizadas muestran una variación secuencial extrema, no solo entre especies, sino también dentro de ellas. Esta última observación se basa principalmente en una comparación del ADN heredado por vía materna y paterna de un mismo individuo, por lo que podría ofrecer solo una visión del verdadero alcance de la variación. Además, entre el 0.1% y el 0.8% de las bases de las seis especies no se pudieron ensamblar con precisión, y cerca del 20% de los cromosomas aún no presentan secuencias completamente ininterrumpidas. Un umbral aceptable para lo que puede considerarse un genoma «completo» es un objetivo en constante evolución, perseguido por la innovación científica: el genoma humano alcanzó una calidad comparable hace tan solo tres años. Sin embargo, Yoo y sus colegas aportan importantes mejoras en la resolución y precisión de las secuencias. La caracterización de la estructura y la variabilidad de las secuencias recién resueltas de estos genomas prácticamente completos allanará el camino hacia una comprensión más profunda y refinada de la evolución humana en el contexto de los simios, no proporcionando respuestas definitivas, sino sentando las bases para innumerables líneas de investigación futuras.



Ensemble cromosómico de genomas completos de símios

Lukas Kuderna. *Nature*, 9 April 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00912-8>

Yoo, D., Rhie, A., Hebbar, P. et al. Complete sequencing of ape genomes. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08816-3>

Complejidades fenotípicas de las deleciones heterocigotas raras de neurexina-1

Dado el gran número de genes significativamente asociados con el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos, una pregunta crucial sin respuesta es hasta qué punto diversas mutaciones —que a veces afectan al mismo gen— requerirán estrategias terapéuticas personalizadas. **Michael B. Fernando, Yu Fan, Yanchun Zhang, Alex Tokolyi, Aleta N. Murphy, Sarah Kammourh, P. J. Michael Deans, Sadaf Ghorbani, Ryan Onatzevitch, Adriana Pero, Christopher Padilla y colegas** consideran esto en el contexto de variantes raras del número de copias asociadas a trastornos neuropsiquiátricos (2p16.3) que resultan en deleciones heterocigotas en NRXN1, que codifica una proteína de adhesión celular presináptica que sirve como un organizador sináptico crítico en el cerebro. Los patrones complejos de empalme alternativo de NRXN1 son fundamentales para establecer neurocircuitos diversos, varían entre los tipos celulares del cerebro y se ven afectados diferencialmente por deleciones únicas (no recurrentes). Los autores contrastaron el efecto específico del tipo celular de mutaciones específicas del paciente en NRXN1 utilizando células madre pluripotentes inducidas humanas, encontrando que perturbaciones en el empalme de NRXN1 resultan en resultados sinápticos divergentes específicos del tipo celular. Mediante mecanismos distintivos de pérdida de función (LOF) y ganancia de función (GOF), las deleciones de NRXN1+/- causan una disminución de la actividad sináptica en neuronas glutamatérgicas, pero un aumento de la actividad sináptica en neuronas GABAérgicas. Las manipulaciones isogénicas recíprocas demuestran causalmente que el empalme aberrante impulsa estos cambios en la actividad sináptica. Para las deleciones de NRXN1, y quizás de forma más amplia, la medicina de precisión requerirá estratificar a los pacientes en función de si sus mutaciones genéticas actúan a través de mecanismos LOF o GOF, para lograr la restauración individualizada de los repertorios de isoformas de NRXN1 mediante el aumento de isoformas de tipo silvestre y/o la ablación de las mutantes. Dado el creciente número de mutaciones que se predice que generan mecanismos LOF y GOF en trastornos cerebrales, estos hallazgos aportan matices a futuras consideraciones de la medicina de precisión.

Las neurexinas son proteínas de adhesión celular presináptica que actúan como organizadores sinápticos. El empalme alternativo complejo de los tres genes de neurexina (NRXN1, NRXN2 y NRXN3) amplía la capacidad de interacción proteína-proteína, lo que permite que las neurexinas interactúen con diversos ligandos postsinápticos para establecer y mantener la neurotransmisión. Las isoformas α de empalme de NRXN1 (NRXN1 α) varían entre regiones cerebrales y tipos celulares, pero el efecto funcional específico de cada isoforma en cada tipo celular aún no está claro. Aunque son poco frecuentes en la población, las grandes variaciones en el número de copias (deleciones o duplicaciones) en el *locus* NRXN1 2p16.3, en particular las que eliminan regiones exónicas, son altamente penetrantes, pleiotrópicas y están fuertemente asociadas con la esquizofrenia, el trastorno del espectro autista, la epilepsia, la discapacidad intelectual y el síndrome de Tourette. Las deleciones en NRXN1 no son recurrentes (es decir, varían en tamaño y ubicación), lo que dificulta la determinación de los mecanismos moleculares subyacentes a sus diversos síntomas clínicos. En estudios con roedores, la inactivación de genes de NRXN produce una serie de fenotipos sinápticos excitatorios e inhibitorios, pero las deleciones heterocigóticas producen solo cambios conductuales y fisiológicos modestos. Aunque estudios *in vitro* de neuronas de ratón heterocigotas *Nrxn1*+/- modificadas genéticamente no revelan déficits electrofisiológicos, neuronas humanas NRXN1+/- emparejadas muestran cambios significativos en la neurotransmisión excitatoria, lo que indica que las neurexinas poseen una neurobiología humana única. Las neuronas NRXN1+/- derivadas de pacientes también resolvieron fenotipos de desarrollo y sinápticos específicos del tipo celular, que aún no se han vinculado a perturbaciones específicas en los repertorios de isoformas de NRXN1.

Las diferenciaciones neuronales del prosencéfalo derivadas de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPS), que comprenden una mezcla de neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas con astroglia, recapitulan la diversidad del empalme alternativo de NRXN1 α observado en el cerebro humano. A partir de neuronas de células hiPS NRXN1+/- derivadas de pacientes con deleciones únicas en 5' o 3', los autores descubrieron una reducción a gran escala en los niveles de NRXN1 α de tipo silvestre (WT) y una expresión robusta de docenas de nuevas isoformas a partir del alelo de deleción 3'

únicamente. La sobreexpresión de WT individual mejoró la actividad neuronal reducida en neuronas de células hiPS NRXN1+/- derivadas de pacientes de forma dependiente del genotipo, mientras que la expresión de la isoforma mutante (MT) disminuyó los niveles de actividad neuronal en neuronas de células hiPS control. Por lo tanto, podría ser que las deleciones 5' de la región promotora representen LOF clásica, mientras que la expresión robusta de nuevas isoformas MT específicas de 3' confiera un efecto GOF que no puede ser compensado por la sobreexpresión de isoformas WT.

La señalización de neurexinas afecta las propiedades sinápticas glutamatérgicas y GABAérgicas, lo que sugiere que las neurexinas podrían regular el equilibrio excitatorio e inhibitorio, el cual está fuertemente implicado en los trastornos neuropsiquiátricos. Dadas sus funciones multifacéticas, la falta de comprensión mecanicista de cómo el empalme aberrante de NRXN1 afecta la fisiología neuronal de una manera dependiente del tipo celular y del genotipo representa un desafío significativo para la diana terapéutica. Para descubrir los mecanismos patológicos que sustentan las deleciones de NRXN1+/-, los autores compararon neuronas excitatorias e inhibitorias, a través de deleciones de LOF y GOF, para evaluar específicamente los fenotipos autónomos de las células que surgen de distintas deleciones de NRXN1+/- . Identificaron puntos de divergencia fenotípica entre neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas, que se validaron de forma independiente en experimentos isogénicos, estableciendo así relaciones causales entre el empalme aberrante y la disfunción sináptica. Finalmente, evaluaron nuevos agentes terapéuticos para las deleciones NRXN1+/- según los mecanismos del paciente estratificados por LOF o GOF.

Fernando, M.B., Fan, Y., Zhang, Y. et al. Phenotypic complexities of rare heterozygous neurexin-1 deletions. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08864-9>

Genómica traslacional de la osteoartritis en 1 962 069 personas

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

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

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

Realizaron un metanálisis GWAS multiancestral a gran escala para la osteoartritis, combinando 87 conjuntos de datos con 489 975 casos y 1 472 094 controles, con un tamaño de muestra efectivo de 1 470 467 individuos. Incluye un 87.31% de individuos de ascendencia europea (EUR), un 70.9% de ascendencia asiática oriental (EAS), un 3.08% de ascendencia afroamericana (AFR), un 1.09% de ascendencia sudasiática (SAS), un 0.91% de ascendencia hispana (HIS) y un 0.53% de ascendencia mixta (ADM).

Identificaron 962 asociaciones independientes de osteoartritis con un umbral de significancia de $P \leq 1,3 \times 10^{-8}$ para todo el estudio (175 para osteoartritis en cualquier localización, 151 para osteoartritis de cadera, 146 para osteoartritis de rodilla, 131 para osteoartritis de cadera y/o rodilla, 4 para osteoartritis de columna, 14 para osteoartritis de mano, 7 para osteoartritis de dedo, 5 para osteoartritis de pulgar, 136 para reemplazo total de cadera, 92 para reemplazo total de rodilla y 101 para reemplazo total de articulación), algunas de las cuales se superponen entre fenotipos. La mayoría de estas (513 de 962) son condicionalmente independientes de cualquier variante de riesgo previamente reportada para cualquier fenotipo de osteoartritis. De las 962 variantes, 339 son únicas y condicionalmente independientes en todos los fenotipos de osteoartritis (236 nuevas reportadas en este estudio).

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

Mapas celulares multimodales como base para la genómica estructural y funcional

Las células humanas constan de una compleja jerarquía de componentes, muchos de los cuales permanecen inexplorados. **Leah V. Schaffer, Mengzhou Hu, Gege Qian, Kyung-Mee Moon, Abantika Pal, Neelesh Soni, Andrew P. Latham, Laura Pontano Vaites, Dorothy Tsai, Nicole M. Mattson, Katherine Licon y colegas** construyeron un mapa global de la arquitectura subcelular humana mediante la medición conjunta de interacciones biofísicas e imágenes de inmunofluorescencia para más de 5100 proteínas en células de osteosarcoma U2OS. La integración de datos multimodal autosupervisada resuelve 275 ensamblajes moleculares que abarcan un rango de 10⁻⁸ a 10⁻⁵ m, que validaron sistemáticamente mediante cromatografía de exclusión por tamaño de célula completa y anotaron mediante modelos de lenguaje de gran tamaño. Exploraron aplicaciones clave en biología estructural, obteniendo estructuras para 111 complejos heterodímeros y un ensamblaje Rag-Ragulator expandido. El mapa asigna funciones inesperadas a 975 proteínas, incluyendo funciones para C18orf21 en el procesamiento del ARN y DPP9 en la señalización del interferón, e identifica ensamblajes con múltiples localizaciones o especificidad de tipo celular. Decodifica genomas de cáncer pediátrico, identificando 21 ensamblajes con mutaciones recurrentes e implicando 102 nuevas proteínas cancerosas validadas. El portal de visualización celular y el kit de herramientas de mapeo asociados proporcionan una plataforma de referencia para la biología celular estructural y funcional.

Las células humanas se organizan a través de una jerarquía espacial de componentes, que abarca desde pequeños complejos proteicos a escala nanométrica hasta grandes condensados, compartimentos y orgánulos a escala micrométrica. Uno de los objetivos fundamentales de las ciencias biológicas es comprender esta organización subcelular multiescala y su relación con la función biológica y las enfermedades humanas. Dado que gran parte de la estructura celular aún permanece inexplorada, desde hace tiempo existe un interés en estrategias para mapear sistemáticamente esta arquitectura.

Se han implementado diversas tecnologías complementarias para determinar sistemáticamente la organización subcelular a través de diferentes escalas. En particular, métodos como la microscopía electrónica de célula completa han dado lugar a mapas de orgánulos subcelulares y su ubicación dentro de las células. La tinción por inmunofluorescencia (IF) de proteínas y el marcaje fluorescente endógeno, junto con la microscopía confocal, han comenzado a revelar la ubicación subcelular de las proteínas. Las estrategias de proteómica bioquímica, como la purificación por afinidad-espectrometría de masas (AP-MS), la cromatografía de enlaces cruzados (MS), la cromatografía de exclusión por tamaño-MS (SEC-MS), el marcaje de proximidad y el marcaje isotópico, han revelado patrones de interacción proteína-proteína y localización subcelular que informan sobre la composición de complejos proteicos y orgánulos. Si bien estas tecnologías de mapeo celular se han aplicado habitualmente por separado, la integración de múltiples modalidades de datos complementarios ofrece la oportunidad de incorporar la estructura biológica de forma robusta en diferentes escalas físicas. Con este objetivo, los autores mostraron una prueba de concepto que indica cómo dos modalidades (perfiles de IF de proteínas y AP-MS) pueden fusionarse computacionalmente para mapear sistemáticamente conjuntos subcelulares. La versión inicial abarca 661 proteínas humanas.

En este trabajo escalaron sustancialmente los conjuntos de datos de mapeo celular y la tubería, produciendo interacciones biofísicas de proteínas e imágenes de IF de proteínas para un conjunto coincidente de más de 5100 proteínas en células U2OS. La integración de estos datos produce un mapa de referencia de biología celular global con una amplia cobertura de componentes subcelulares humanos, incluyendo 275 ensamblajes de proteínas distintos. Anotaron sistemáticamente este mapa, asistidos por avances recientes en modelos de lenguaje grandes (LLMs), luego validaron sistemáticamente sus ensamblajes generando una tercera modalidad de datos distinta —SEC-MS de todo el proteoma— en el mismo contexto celular U2OS. Finalmente, examinaron cómo estos mapas celulares de todo el proteoma pueden usarse para guiar diversos estudios biológicos, incluyendo biología estructural, anotación funcional de proteínas, análisis de especificidad de tipo celular y multilocalización, e interpretación del genoma del cáncer.

Schaffer, L.V., Hu, M., Qian, G. et al. *Multimodal cell maps as a foundation for structural and functional genomics. Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08878-3>

Tasas de mutación *de novo* en humanos

Para comprender la tasa de mutación *de novo* (DNM) en humanos se requiere información completa de la secuencia. Utilizando cinco tecnologías complementarias de secuenciación de lectura corta y lectura larga, David Porubsky, Harriet Dashnow, Thomas A. Sasani, Glennis A. Logsdon, Pille Hallast, Michelle D. Noyes, Zev N. Kronenberg, Tom Mokveld, Nidhi Koundinya, Cillian Nolan, Cody J. Steely y colegas clasificaron y ensamblaron más del 95% de cada genoma humano diploide en una familia de cuatro generaciones y veintiocho miembros (CEPH 1463). Estimaron entre 98 y 206 DNM por transmisión, incluyendo 74.5 variantes *de novo* de un solo nucleótido, 7.4 indeles de repeticiones no en tándem, 65.3 indeles *de novo* o variantes estructurales originadas a partir de repeticiones en tándem y 4.4 DNM centroméricos. Entre los individuos masculinos, encontraron 12.4 eventos *de novo* del cromosoma Y por generación. Las repeticiones cortas en tándem y las repeticiones en tándem de número variable son las más mutables, con 32 *loci* que exhiben mutación recurrente a lo largo de las generaciones. Ensamblaron con precisión 288 centrómeros y seis cromosomas Y a lo largo de las generaciones y demostraron que la tasa de DNM varía en un orden de magnitud dependiendo del contenido de repetición, la longitud y la identidad de secuencia. Mostraron un fuerte sesgo paternal (75-81%) para todas las formas de DNM de la línea germinal; sin embargo, estimaron que el 16% de las variantes *de novo* de un solo nucleótido son de origen poscigótico sin sesgo paterno, incluyendo mutaciones en mosaico de la línea germinal temprana. Situaron toda esta variación en el contexto de un mapa de recombinación de alta resolución (resolución de punto de ruptura de ~3.4 kb) y no encontraron correlación entre el entrecruzamiento meiótico y las variantes estructurales *de novo*. Estos genomas familiares de telómero a telómero proporcionan un conjunto de verdad para comprender los procesos más fundamentales que subyacen a la variación genética humana.

El ensamblaje telómero a telómero (T2T) de un genoma humano añadió aproximadamente el 8% del ADN con mayor cantidad de repeticiones, incluyendo regiones que normalmente se excluyen de los estudios de variación genética humana, como los centrómeros, las duplicaciones segmentarias (SD) y las regiones acrocéntricas. La secuenciación de lecturas largas (LRS) de numerosos genomas diploides humanos en fase ya ha comenzado a ofrecer información sobre los mecanismos mutacionales, lo que abre el camino al descubrimiento de todas las formas de variación, independientemente de su clase o complejidad. La comparación directa de los genomas parentales con los de sus descendientes aumenta la capacidad de identificar DNM, en comparación con el mapeo de lecturas a una referencia intermedia, como GRCh38 o T2T-CHM13.

Porubsky, D., Dashnow, H., Sasani, T.A. et al. Human de novo mutation rates from a four-generation pedigree reference. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08922-2>

Secuenciación completa de genomas de simios

Las regiones más dinámicas y repetitivas de los genomas de los grandes simios se han excluido tradicionalmente de los análisis comparativos. En consecuencia, nuestra comprensión de la evolución de nuestra especie es incompleta. **Dong Ahn Yoo, Arang Rhie, Prajna Hebbar, Francesca Antonacci, Glennis A. Logsdon, Steven J. Solar, Dmitry Antipov, Brandon D. Pickett, Yana Safonova, Francesco Montinaro, Yanting Luo y colegas** presentaron genomas de referencia con resolución de haplotipos y análisis comparativos de seis especies de simios: chimpancé, bonobo, gorila, orangután de Borneo, orangután de Sumatra y siamang. Lograron contigüidad a nivel cromosómico con una precisión de secuencia sustancial (<1 error en 2.7 megabases) y secuenciaron completamente 215 cromosomas sin gaps de telómero a telómero. Analizaron regiones complejas, como el complejo mayor de histocompatibilidad y los *loci* de inmunoglobulinas, para proporcionar una comprensión evolutiva profunda. Los análisis comparativos permitieron investigar la evolución y la diversidad de regiones previamente no caracterizadas o estudiadas de forma incompleta, sin sesgos derivados de su mapeo al genoma de referencia humano. Dichas regiones incluyen familias de genes recientemente acuñadas en duplicaciones segmentarias específicas de linaje, ADN centromérico, cromosomas acrocéntricos y heterocromatina subterminal. Este recurso sirve como una base integral para futuros estudios evolutivos de los humanos y nuestros parientes simios vivos más cercanos. La secuenciación de alta calidad de los genomas de simios ha sido una prioridad para la comunidad de la genética y la genómica humana desde la secuenciación inicial del genoma humano en 2001. La secuenciación de estos genomas es crucial para reconstruir la historia evolutiva de cada par de bases del genoma humano. Además, esta tarea es uno de los grandes retos planteados a la comunidad genómica tras la publicación del primer borrador del Proyecto Genoma Humano. Como resultado, se han publicado numerosos trabajos, desde borradores iniciales de genomas hasta actualizaciones importantes, en las últimas dos décadas. Sin embargo, debido a la naturaleza repetitiva de los genomas de simios, no se han logrado ensamblajes completos. Las referencias actuales carecen de la resolución de la secuencia de algunas de las regiones genómicas más dinámicas, incluidas las regiones correspondientes a familias de genes específicos de linaje.

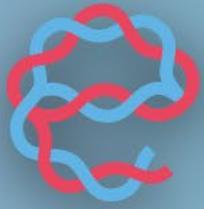
Se necesitaron avances en la secuenciación de lectura larga y nuevos algoritmos de ensamblaje para superar el desafío de las repeticiones y lograr el primer ensamblaje completo de telómero a telómero (T2T) del genoma humano. Usando estos mismos métodos, recientemente se publicaron seis pares adicionales de cromosomas sexuales completos de distintas ramas de la filogenia de los simios. Aunque estos proyectos iniciales se enfocaron en cromosomas haploides y requirieron una curación manual sustancial, los métodos de ensamblaje mejorados ahora permiten el ensamblaje completo de cromosomas diploides. Usando estos métodos, los autores presentan genomas diploides completos, en fases, de seis especies de simios y ponen todos los datos y ensamblajes curados a disposición de la comunidad científica de forma gratuita.

Yoo, D., Rhie, A., Hebbar, P. et al. Complete sequencing of ape genomes. Nature 641, 401–418 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08816-3>

Contribución de mutaciones codificantes *de novo* al meningocele

El meningocele o mielomeningocele (también conocido como espina bífida) se considera una enfermedad genéticamente compleja que resulta de un fallo en el cierre del tubo neural. Las personas con meningocele 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, sigue sin explicación. **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 y colegas** postulan que las mutaciones *de novo* bajo selección purificadora contribuyen al riesgo de desarrollar meningocele. Reclutaron una cohorte de 851 tríos de meningocele que requirieron derivación al nacer y 732 tríos de control, y encontraron que la probable interrupción génica *de novo* o las mutaciones de sentido dañinas ocurrieron en aproximadamente el 22.3% de los sujetos, con un 28% de tales variantes estimadas que contribuyen al riesgo de enfermedad. Los 187 genes con mutaciones *de novo* dañinas definen colectivamente redes que incluyen el citoesqueleto de actina y los procesos basados en 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* contribuyen de forma clave al riesgo de meningocele y destacan vías críticas necesarias para el cierre del tubo neural en la embriogénesis humana.

Ha, YJ., Nisal, A., Tang, I. et al. *The contribution of de novo coding mutations to meningomyelocele.* *Nature* 641, 419–426 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08676-x>



euroesper
health



Farmacogenómica

Pequeñas moléculas restauran la actividad de la ADN polimerasa mitocondrial mutante

El ADN mitocondrial de mamíferos (ADNmt) es replicado por la ADN polimerasa γ (POL γ), un complejo heterotrimérico que consta de una subunidad catalítica POL γ A y dos subunidades accesorias POL γ B1. Más de 300 mutaciones en POLG, el gen que codifica la subunidad catalítica, se han vinculado a enfermedades graves y progresivas con altas tasas de morbilidad y mortalidad, para las cuales no existe tratamiento. **Sebastian Valenzuela, Xuefeng Zhu, Bertil Macao, Mattias Stangren, Carol Geukens, Paul S. Charifson, Gunther Kern, Emily Hoberg, Louise Jenninger, Anja V. Gruszczynk y colegas** informan sobre el descubrimiento y la caracterización de PZL-A, un activador de molécula pequeña, pionero en su clase, de la síntesis de ADNmt, capaz de restaurar la función de las variantes mutantes más comunes de POL γ . PZL-A se une a un sitio alostérico en la interfaz entre la subunidad catalítica POL γ A y la subunidad proximal POL γ B, una región que no se ve afectada por casi ninguna de las mutaciones patógenas. El compuesto restaura la actividad similar a la del tipo silvestre en formas mutantes de POL γ *in vitro* y activa la síntesis de ADNmt en células de pacientes pediátricos con enfermedad POLG letal, mejorando así la biogénesis de la maquinaria de fosforilación oxidativa y la respiración celular. Este trabajo demuestra que una pequeña molécula puede restaurar la función de las ADN polimerasas mutantes, lo que ofrece una prometedora vía para el tratamiento de los trastornos POLG y otras afecciones graves asociadas con la depleción de ADNmt.

Las mitocondrias son fundamentales para la salud y la enfermedad, y las disfunciones mitocondriales están relacionadas con enfermedades cardiovasculares, neurodegeneración, síndrome metabólico y cáncer. El ADNmt de mamíferos codifica subunidades proteicas esenciales de los complejos de fosforilación oxidativa (OXPHOS), responsables de la producción de la mayor parte del ATP celular. Las mutaciones de POLG son una de las principales causas de trastornos mitocondriales hereditarios, y se han descrito muchas mutaciones patógenas diferentes (<https://tools.niehs.nih.gov/polg/>). Estas mutaciones alteran la actividad de POL γ y provocan deleciones o agotamiento del ADNmt en los pacientes afectados. Si bien la mayoría de las mutaciones son raras, se ha identificado un subconjunto de tres sustituciones de aminoácidos, A467T, W748S y G848S, en aproximadamente el 70% de los pacientes afectados. Los trastornos causados por mutaciones de POLG abarcan un espectro de presentaciones clínicas superpuestas, y la edad en la que aparecen los primeros síntomas generalmente corresponde a las características clínicas específicas que se observan. El inicio temprano (0-12 años de edad) se asocia con un agotamiento grave del mtADN y una esperanza de vida muy corta, a menudo inferior a un año. Los síntomas incluyen retraso global del desarrollo, convulsiones, hipotonía, debilidad muscular y disfunción hepática. En la forma de inicio juvenil o adulto (12-40 años de edad), se observan neuropatía periférica, ataxia, convulsiones, episodios similares a accidentes cerebrovasculares y oftalmoplejía externa progresiva. En la forma de inicio tardío (después de los 40 años de edad), predominan la ptosis y la oftalmoplejía externa progresiva, junto con la neuropatía periférica, la ataxia y la debilidad muscular. Hasta ahora, no ha habido estrategias terapéuticas efectivas disponibles para tratar o curar estos trastornos graves y progresivos.

Valenzuela, S., Zhu, X., Macao, B. et al. Small molecules restore mutant mitochondrial DNA polymerase activity. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08856-9>

Farmacogenética de la ototoxicidad relacionada con aminoglucósidos

Los aminoglucósidos (AG) son antibióticos importantes en el tratamiento de la sepsis por bacterias gramnegativas. Sin embargo, se asocian con el riesgo de pérdida auditiva neurosensorial irreversible (HNS). Diversas variantes genéticas se han implicado en el desarrollo de ototoxicidad. **D Gaafar, N Baxter, N Cranswick, J Christodoulou y A Gwee** evaluaron los determinantes farmacogenéticos de la ototoxicidad relacionada con AG. Este estudio siguió los Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metanálisis y se registró en Prospero (CRD42022337769). En diciembre de 2022, se realizaron búsquedas en PubMed, Cochrane Library, Embase y MEDLINE. Los estudios incluidos fueron aquellos que reportaban datos originales sobre el efecto del genoma de pacientes expuestos a AG en el desarrollo de ototoxicidad. De 10202 estudios, 31 cumplieron los criterios de inclusión. Veintinueve estudios se centraron en el genoma mitocondrial, mientras que dos estudiaron el genoma nuclear. Un estudio en neonatos reveló que el 30% de los pacientes con la variante m.1555A

> G no superaron la prueba de audición tras la exposición a AG (evidencia de nivel 2). Diecisiete estudios adicionales encontraron que la variante m.1555A > G se asociaba con una alta penetrancia (hasta el 100%) de pérdida auditiva neurosensorial (HNS) tras la exposición a AG (evidencia de nivel 3-4). Nueve estudios de m.1494C > T encontraron que la penetrancia de la SNHL relacionada con AG era de hasta un 40%; sin embargo, esta variante también se identificó en pacientes con SNHL sin exposición a AG (evidencia de nivel 3-4). Las variantes m.1005T > C y m.1095T > C podrían estar asociadas con la SNHL relacionada con AG. Este estudio encontró que las variantes m.1555^a > G y m.1494C > T en el gen MT-RNR1 presentan la evidencia más sólida en el desarrollo de SNHL relacionada con AG, aunque la calidad del estudio fue limitada (nivel 2-4). Estas variantes se asociaron con una alta penetrancia de un fenotipo de SNHL tras la exposición a AG.

Gaafar D, Baxter N, Cranswick N, Christodoulou J, Gwee A. Pharmacogenetics of aminoglycoside-related ototoxicity: a systematic review. J Antimicrob Chemother. 2024 Jul 1;79(7):1508-1528. Doi: 10.1093/jac/dkaf106. PMID: 38629462.

Guía del Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica para el Genotipo CYP2B6 y la Terapia con Metadona

La metadona es un agonista del receptor opioide mu (μ) utilizado clínicamente en adultos y niños para el tratamiento del trastorno por consumo de opioides, el síndrome de abstinencia neonatal y el dolor agudo y crónico. Se comercializa típicamente como una mezcla racémica de enantiómeros R y S. La R-metadona tiene una potencia analgésica de 30 a 50 veces mayor que la S-metadona, y esta última tiene un mayor efecto adverso (prolongación) en el intervalo QTc cardíaco. La metadona experimenta un metabolismo estereoselectivo. CYP2B6 es la enzima principal responsable de catalizar el metabolismo de ambos enantiómeros a los metabolitos inactivos, S- y R-2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (S- y R-EDDP). La variación genética en el gen CYP2B6 se ha investigado en el contexto de las implicaciones para la farmacocinética, la dosis y los resultados clínicos de la metadona. La mayoría de las variantes del CYP2B6 provocan una disminución o pérdida de la actividad enzimática del CYP2B6, lo que puede conducir a concentraciones plasmáticas más altas de metadona (que afectan más a la metadona S- que a la R-). Sin embargo, los datos no indican de forma consistente que la variabilidad metabólica basada en el CYP2B6 tenga un efecto clínicamente significativo en la dosis, la eficacia o la prolongación del intervalo QTc de la metadona. El análisis de expertos de la literatura publicada no respalda un cambio en la prescripción estándar de metadona según el genotipo del CYP2B6 (actualizaciones en www.cpicpgx.org).

Robinson KM, Eum S, Desta Z, Tyndale RF, Gaedigk A, Crist RC, Haidar CE, Myers AL, Samer CF, Somogyi AA, Zubiaur P, Iwuchukwu OF, Whirl-Carrillo M, Klein TE, Caudle KE, Donnelly RS, Kharasch ED. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2B6 Genotype and Methadone Therapy. Clin Pharmacol Ther. 2024 Oct;116(4):932-938. doi: 10.1002/cpt.3338. Epub 2024 Jun 11. PMID: 38863207; PMCID: PMC11587193.

Farmacogenética de terapias para la artritis reumatoide

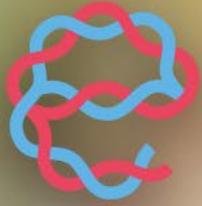
La artritis reumatoide (AR) es una artritis inflamatoria autoinmune sistémica. A pesar de los numerosos avances en el tratamiento, lograr la remisión o una baja actividad de la enfermedad en la AR sigue siendo un desafío, y a menudo requiere estrategias de ensayo y error con numerosos medicamentos. La medicina de precisión, en particular la farmacogenómica, explora cómo los factores genéticos influyen en la respuesta a los fármacos en pacientes individuales e incorpora dichos factores para desarrollar tratamientos personalizados. Las variaciones genéticas en las enzimas metabolizadoras de fármacos, transportadores y dianas pueden contribuir a las diferencias interindividuales en la eficacia y toxicidad de los fármacos. Los avances en la secuenciación molecular han permitido la rápida identificación de dichas variantes, incluyendo los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). **Mohamed H Babiker-Mohamed, Sambhawana Bhandari y Prabha Ranganathan** destacan importantes hallazgos recientes en la farmacogenética de las terapias para la AR, centrándose en genes clave y SNP para comprender mejor las tendencias y los avances actuales en este campo.

Babiker-Mohamed MH, Bhandari S, Ranganathan P. Pharmacogenetics of therapies in rheumatoid arthritis: An update. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2024 Dec;38(4):101974. doi: 10.1016/j.berh.2024.101974. Epub 2024 Jul 20. PMID: 39034216.

Guía del consorcio (CPIC) para los genotipos *CYP2D6*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRA2C*, *GRK4* y *GRK5* y la terapia con betabloqueantes

Los betabloqueantes son medicamentos ampliamente utilizados para diversas indicaciones, como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, arritmias cardíacas e hipertensión. Se ha estudiado la variabilidad genética en genes farmacocinéticos (p. ej., *CYP2D6*) y farmacodinámicos (p. ej., *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRA2C*, *GRK4*, *GRK5*) en relación con la exposición y la respuesta a los betabloqueantes. Se buscó y resumió la solidez de la evidencia que vincula la exposición y la respuesta a los betabloqueantes con los seis genes mencionados anteriormente. El nivel de evidencia fue alto para las asociaciones entre la variación genética de *CYP2D6* y la exposición al metoprolol y la respuesta de la frecuencia cardíaca. La evidencia indica que los metabolizadores lentos del *CYP2D6* experimentan una exposición clínicamente significativamente mayor y una frecuencia cardíaca más baja en respuesta al metoprolol, en comparación con quienes no lo son. Por lo tanto, **Julio D Duarte et al** ofrecen recomendaciones terapéuticas sobre el estado de metabolización del *CYP2D6* predicho genéticamente y el tratamiento con metoprolol. Sin embargo, no hubo evidencia suficiente para realizar recomendaciones terapéuticas para el *CYP2D6* y otros betabloqueantes, ni para ningún betabloqueante y los otros cinco genes evaluados (actualizaciones en www.cpicpgx.org).

Duarte JD, Thomas CD, Lee CR, Huddart R, Agundez JAG, Baye JF, Gaedigk A, Klein TE, Lanfear DE, Monte AA, Nagy M, Schwab M, Stein CM, Uppugunduri CRS, van Schaik RHN, Donnelly RS, Caudle KE, Luzum JA. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2D6, ADRB1, ADRB2, ADRA2C, GRK4, and GRK5 Genotypes and Beta-Blocker Therapy. Clin Pharmacol Ther. 2024 Oct;116(4):939-947. doi: 10.1002/cpt.3351. Epub 2024 Jul 1. PMID: 38951961; PMCID: PMC11502236.



euroespes
health



Epigenética

Epitranscriptómica de N6-metiladenosina en el cáncer de próstata primario

El cáncer es una enfermedad genómica, impulsada por mutaciones somáticas. El genoma del cáncer se ve impulsado por la maquinaria celular del dogma central, lo que provoca desregulación transcriptómica y proteómica y, finalmente, la presentación clínica. Las características proteómicas y clínicas del cáncer no se explican completamente por el genoma ni por el transcriptoma, lo que sugiere una regulación postranscripcional y postraducciona generalizada. La modificación química del ARN es una de las principales candidatas para explicar estas discrepancias. m6A es la modificación química interna del ARN más abundante en humanos. Esta marca epitranscriptómica regula casi todas las facetas del ciclo de vida del ARN, incluyendo la formación de la estructura secundaria, el empalme, la exportación nuclear, la traducción y la degradación. Al menos 28 enzimas leen, escriben o borran m6A, lo que facilita la regulación dinámica de la transcripción. Tres líneas de evidencia sugieren que m6A impulsa la iniciación y la progresión tumoral. En primer lugar, la abundancia global de m6A se altera en relación con la del tejido normal de forma específica para cada tipo de cáncer. En segundo lugar, las mutaciones en las enzimas m6A son comunes en muchos tipos de cáncer, y su alteración influye en los fenotipos tumorales en múltiples sistemas modelo. En tercer lugar, los sitios específicos de m6A en oncogenes y supresores tumorales influyen en la abundancia de proteínas mediante la estabilidad de la transcripción y las tasas de traducción.

La N6-metiladenosina (m6A), la modificación interna del ARN más abundante en humanos, regula la mayoría de los aspectos del procesamiento del ARN. El cáncer de próstata se caracteriza por una desregulación transcriptómica generalizada. **Xin Xu, Helen Zhu, Rupert Hugh-White, Julie Livingstone, Stefan Eng, Nicole Zeltser, Yajuan Wang, Kinga Pajdzik, Sujun Chen, Kathleen E. Houlahan, Wenqin Luo, Shun Liu, Xi Xu y colegas** caracterizaron el panorama de m6A de 162 tumores de próstata localizados con perfiles coincidentes de ADN, ARN y proteínas. La abundancia de m6A varió drásticamente entre tumores, con patrones globales emergentes a través de una compleja regulación cooperativa de línea germinal-somática. Los polimorfismos individuales de la línea germinal regularon la abundancia de m6A, cooperando con la mutación somática de genes impulsores del cáncer y reguladores de m6A. Los patrones complejos resultantes se asociaron con características clínicas pronósticas y establecieron el potencial biomarcador de los patrones de m6A globales y específicos del *locus*. La hipoxia tumoral desregula los perfiles de m6A, conectando observaciones genómicas y proteómicas previas. Los sitios específicos de m6A, como los de VCAN, impulsan la agresividad de la enfermedad, asociándose con malos resultados, crecimiento tumoral y metástasis. Por lo tanto, la desregulación de m6A se asocia con eventos clave en la historia natural del cáncer de próstata: riesgo de línea germinal, desregulación microambiental, mutación somática y metástasis.

Xu, X., Zhu, H., Hugh-White, R. et al. The landscape of N6-methyladenosine in localized primary prostate cancer. Nat Genet 57, 934–948 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02128-y>

Punto de control de transcripción de ARNe para diversos programas de activación de potenciadores

La evidencia de que las vías dependientes de la señal y del ligando funcionan activando programas reguladores de potenciadores sugiere que una estrategia de "punto de control" podría impulsar la activación de numerosos potenciadores regulados de forma diversa. **Lishuan Wang, Wei Yuan, Amir Gamliel, Wubin Ma, Seowon Lee, Yuliang Tan, Zeyu Chen, Havilah Taylor, Kenneth Ohgi, Soohwan Oh, Aneel K. Aggarwal y Michael G. Rosenfeld** describen un mecanismo molecular común a varios programas agudos de activación de potenciadores dependientes de la señal y del ligando, basado en la liberación de un punto de control de transcripción de ARNe potenciador (ARNe) compartido. Requiere el reclutamiento de una subunidad catalítica de la proteína quinasa dependiente de ADN (DNA-PKcs) fosforilada, represor de dedo RING (caja asociada a Krüppel), asociada a la proteína 1 (KAP1) como modulador, inhibiendo su asociación con la actividad de la ligasa 7SK y del modificador pequeño similar a la ubiquitina (SUMO) E3 en la subunidad CDK9 del factor de elongación de transcripción positiva b (P-TEFb). Esto facilita la formación de un complejo P-TEFb activado, lo que

permite la elongación del eRNA. La superación de este punto de control para la activación del potenciador dependiente de la señal ocurre en diversas vías, incluyendo el receptor de estrógeno- α , la estimulación proinflamatoria regulada por NF- κ B, el receptor de andrógenos y la despolarización neuronal. Por lo tanto, una estrategia específica requerida para convertir un complejo potenciador P-TEFb del estado basal a un estado activo para liberar un punto de control conservado es aparentemente empleada por varios potenciadores regulados por señales funcionalmente importantes para implementar las instrucciones del sistema endocrino y paracrino.

Wang, L., Yuan, W., Gamliel, A. et al. An eRNA transcription checkpoint for diverse signal-dependent enhancer activation programs. *Nat Genet* 57, 962–972 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02138-w>

Reprogramación de la actividad de retrotransposones en nuevos sitios de ADN

Los retroelementos desempeñan un papel fundamental en la configuración de los genomas eucariotas. Por ejemplo, los retrotransposones específicos de sitio con repeticiones terminales no largas se han extendido ampliamente mediante la integración preferencial en secuencias genómicas repetitivas, como regiones microsatélites y genes de ADN ribosómico. A pesar de la amplia presencia de estos sistemas, sus limitaciones de segmentación siguen siendo inciertas. **Christopher W. Fell, Lukas Villiger, Justin Lim, Masahiro Hiraizumi, Dario Tagliaferri, Matthew T. N. Yarnall, Anderson Lee, Kaiyi Jiang, Alisan Kayabolen, Rohan N. Krajieski, Cian Schmitt-Ulms y colegas** utilizaron un proceso computacional para descubrir múltiples nuevas familias de retrotransposones específicos de sitio, perfilar sus miembros tanto bioquímicamente como en células de mamíferos, encontrar preferencias de inserción no descritas previamente y trazar posibles rutas evolutivas para la redirección de retrotransposones. Identificaron R2Tg, un retrotransposón R2 del pinzón cebra (*Taeniopygia guttata*), como un ortólogo que puede ser redireccionado mediante ingeniería de carga útil para la escisión de la diana, la transcripción inversa y la inserción sin cicatrices de cargas útiles heterólogas en nuevos sitios genómicos. Potenciaron esta actividad fusionando R2Tg con nickasas CRISPR-Cas9 para una inserción eficiente en nuevos sitios genómicos. Tras un cribado adicional de ortólogos de R2, seleccionaron un ortólogo, R2Tocc, con reprogramabilidad natural e inserción mínima en su sitio 28S natural, para diseñar SpCas9H840A-R2Tocc, un sistema que denominaron inserción específica de sitio y cebada por diana mediante la localización dirigida de retroelementos mediante CRISPR (STITCHR). STITCHR permite la instalación eficiente y sin cicatrices de ediciones, desde una sola base hasta 12.7 kilobases, la sustitución génica y el uso de plantillas de ARN transcritas o sintéticas *in vitro*. Inspirados por la prevalencia de retrotransposones nLTR en genomas eucariotas, los autores prevén que STITCHR servirá como plataforma para la integración programable sin cicatrices en células en división y en reposo, con aplicaciones tanto en investigación como terapéuticas.

Los genomas eucariotas están en constante cambio, moldeados por la actividad de numerosos elementos transponibles. Entre los más frecuentes se encuentran los retrotransposones de repetición terminal no larga (nLTR), que se desplazan por el genoma mediante replicación de copia y pegado y se clasifican como de integración aleatoria o específicos de sitio. Los retrotransposones nLTR específicos de sitio, como los retroelementos R2 en bilaterales, se acumulan en secuencias repetitivas y genes multicopia, incluyendo el ADN ribosómico (ADNr). Muchos retroelementos específicos de sitio se han heredado verticalmente durante cientos de millones de años, lo que indica mecanismos de redireccionamiento mediante la reprogramación de las preferencias de unión. Los retroelementos específicos de sitio se transfieren horizontalmente mediante la transcriptasa inversa (RT), el corte de ADN y las actividades de unión a ácidos nucleicos. En los retrotransposones R2, los elementos de ARN no codificantes desempeñan diversas funciones, y tanto las regiones no traducidas (UTR) 5' como 3' del transcrito de ARN forman estructuras conservadas que se unen a proteínas R2 cognadas. Los retroelementos R2 incluyen además brazos 5' y 3' homólogos con la región diana.

La retrotransposición comienza con la unión asimétrica a la diana por el dominio de dedo de zinc (ZF) de la proteína R2, seguida de la incisión de la primera cadena de la hebra de ADN diana por el dominio de la endonucleasa de restricción (RLE) y la unión de la hebra inferior incisa por el brazo de homología

3', lo que inicia la transcripción inversa cebada por la diana (TPRT) del transcrito molde por el dominio RT. El dominio RLE realiza entonces una segunda muesca, iniciándose la síntesis de la segunda cadena tras la unión de la homología del molde 5' al ADN expuesto, tras lo cual las muescas restantes probablemente se resuelvan mediante ligasas celulares. Este mecanismo coordinado indica que los retrotransposones sitio-específicos tienen potencial como sistemas programables de edición genómica. Con este objetivo, se ha descrito la inserción de transgenes en puertos seguros genómicos nativos utilizando R2, pero no se ha demostrado la inserción genómica programable. Investigaciones estructurales del R2 de la polilla de seda *Bombyx mori* (R2Bm) han mostrado la reprogramación bioquímica del R2 junto con la muesca de Cas9 para iniciar la TPRT¹⁹. Comprender los mecanismos de redireccionamiento en diversos ortólogos de nLTR, especialmente en lo que respecta a los brazos de homología del ARN, arrojaría luz sobre la evolución de la preferencia del sitio de retrotransposón nLTR y facilitaría la inserción génica programable con estas tecnologías.

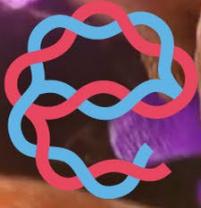
En este trabajo, los autores perfilaron la diversidad de retrotransposones nLTR de sitio específico y la evolución de las preferencias del sitio diana para diseñar la reprogramación. Descubrieron eventos naturales de redireccionamiento y aplicaron estos hallazgos para reprogramar sistemas R2 para una inserción sin cicatrices en múltiples sitios *in vitro* y en genomas de mamíferos en células, lo cual se vio potenciado por las mellas generadas por Cas9. Demostraron la inserción programable en células que no se dividen, ediciones que van desde una sola base hasta 12.7 kilobases, deleciones y reemplazo génico, inserción multiplexada e integración a partir de plantillas de ARN transcritas *in vitro* (IVT) y sintéticas.

Fell, C.W., Villiger, L., Lim, J. et al. *Reprogramming site-specific retrotransposon activity to new DNA sites. Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08877-4>

Los bucles de cromatina son un sello ancestral del genoma regulador animal

En los animales bilaterales, la regulación genética está determinada por una combinación de información reguladora lineal y espacial. Los elementos reguladores a lo largo del genoma se integran en los paisajes reguladores de genes a través de la compartimentación de la cromatina, el aislamiento de regiones genómicas vecinas y la formación de bucles de cromatina que une secuencias cis-reguladoras distales. Sin embargo, se desconoce la evolución de estas características reguladoras porque la arquitectura tridimensional del genoma de la mayoría de los linajes animales permanece inexplorada. Para rastrear los orígenes evolutivos de la regulación del genoma animal, **Iana V. Kim, Cristina Navarrete, Xavier Grau-Bové, Marta Iglesias, Anamaria Elek, Grygoriy Zolotarov, Nikolai S. Bykov, Sean A. Montgomery y colegas** caracterizaron la organización física del genoma en animales no bilaterales (esponjas, ctenóforos, placozoos y cnidarios) y sus parientes unicelulares más cercanos (ictiosporeos, filastereos y coanoflagelados) combinando la captura de conformación cromosómica de alta resolución con marcas epigenómicas y datos de expresión génica. Este análisis comparativo mostró que la formación de bucles de cromatina es una característica conservada de la arquitectura del genoma en ctenóforos, placozoos y cnidarios. Estos contactos distales, determinados por la secuencia, implican interacciones promotor-potenciador y promotor-promotor. En cambio, los bucles de cromatina están ausentes en los parientes unicelulares de los animales. Estos hallazgos indican que la regulación espacial del genoma surgió en las primeras etapas de la evolución animal. Esta innovación evolutiva introdujo complejidad regulatoria, facilitando en última instancia la diversificación de los programas de desarrollo animal y los repertorios de tipos celulares.

Kim, I.V., Navarrete, C., Grau-Bové, X. et al. *Chromatin loops are an ancestral hallmark of the animal regulatory genome. Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08960-w>



euroespes
health

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

La dieta supera al trasplante microbiano para impulsar la recuperación del microbioma

Una dieta occidental (WD) rica en grasas y baja en fibra induce disbiosis del microbioma, caracterizada por una menor diversidad taxonómica y amplitud metabólica, lo que a su vez aumenta el riesgo de padecer una amplia gama de patologías metabólicas, inmunitarias y sistémicas. Estudios recientes han establecido que la dieta baja en carbohidratos (WD) puede afectar la resiliencia del microbioma a perturbaciones agudas como el tratamiento con antibióticos, aunque se conoce poco sobre el mecanismo de deterioro y las consecuencias específicas para el huésped de la disbiosis posantibiótica prolongada. **M. S. Kennedy, A. Freiburger, M. Cooper, K. Beilsmith, M. L. St George, M. Kalski, C. Cham, A. Guzzetta, S. C. Ng, F. K. Chan, O. DeLeon, D. Rubin, C. S. Henry, J. Bergelson y E. B. Chang** caracterizaron la trayectoria mediante la cual el microbioma intestinal recupera su perfil taxonómico y funcional tras el tratamiento con antibióticos en ratones con dieta regular (CR) o WD, y observaron que solo los ratones con CR experimentan un rápido proceso de recuperación sucesiva. El modelado metabólico indica que una dieta CR promueve el desarrollo de interacciones de alimentación cruzada sintróficas, mientras que en ratones con WD, un taxón dominante monopoliza los recursos fácilmente disponibles sin liberar subproductos sintróficos. Experimentos de intervención revelan que un entorno dietético adecuado es necesario y suficiente para una recuperación rápida y robusta del microbioma, mientras que el trasplante microbiano no lo es. Además, la disbiosis posantibiótica prolongada en ratones con WD los hace susceptibles a la infección por el patógeno intestinal *Salmonella enterica* serotipo *Typhimurium*. Estos datos desafían el entusiasmo generalizado por el trasplante de microbiota fecal (TMF) como estrategia para abordar la disbiosis y demuestran que las intervenciones dietéticas específicas son, como mínimo, un prerrequisito esencial para un TMF eficaz, y pueden ofrecer una alternativa más segura, natural y menos invasiva.

La disbiosis inducida por la dieta predispone al colapso del microbioma tras la perturbación con antibióticos, pero se desconocen las contribuciones relativas de la dieta y la estructura de la comunidad microbiana a este fenómeno, así como el grado en que la dinámica resultante puede explicarse por interacciones metabólicas. La disbiosis microbiana puede reducir la disponibilidad de microorganismos para la repoblación, y un entorno de recursos deficiente puede alterar la ecología de recuperación y la diversificación de la comunidad. Comprender estas dinámicas es esencial para seleccionar la estrategia más adecuada para la restauración del microbioma. En este estudio, los autores comparan la resiliencia y la recuperación del microbioma tras la perturbación con antibióticos en diferentes dietas del huésped, desentrañan los efectos de la dieta y la resiembra microbiana en la recuperación del microbioma y proponen un modelo unificado de sucesión ecológica impulsada por la dieta para la restauración del microbioma intestinal.

Kennedy, M.S., Freiburger, A., Cooper, M. et al. Diet outperforms microbial transplant to drive microbiome recovery in mice. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08937-9>

El uso breve de antibióticos impulsa a las bacterias intestinales humanas hacia una resistencia de bajo costo

Comprender la relación entre el uso de antibióticos y la evolución de la resistencia a los antimicrobianos es vital para una gestión eficaz de los antibióticos. Sin embargo, los modelos animales y los experimentos *in vitro* no reproducen adecuadamente las condiciones del mundo real. Para explicar cómo evoluciona la resistencia *in vivo*, **Eitan Yaffe, Les Dethlefsen, Arati V. Patankar, Chen Gui, Susan Holmes y David A. Relman** expusieron a 60 participantes humanos a ciprofloxacino y utilizaron muestras de heces longitudinales y un nuevo método computacional para ensamblar los genomas de 5665 poblaciones de especies bacterianas comensales en los participantes. El análisis de 2.3 millones de variantes de secuencias polimórficas reveló 513 poblaciones que se sometieron a barridos selectivos. Encontraron una evolución convergente centrada en la ADN girasa y evidencia de presión selectiva dispersa en otros *loci* genómicos. Aproximadamente el 10% de las poblaciones bacterianas susceptibles evolucionaron hacia la resistencia mediante barridos que implicaron sustituciones en un aminoácido específico de la girasa. La evolución de la girasa se asoció con

grandes poblaciones cuya abundancia relativa disminuyó durante la exposición. Los barridos persistieron durante más de 10 semanas en la mayoría de los casos y no se proyectó que se revirtieran en un año. La amplificación dirigida mostró que las mutaciones de la girasa surgieron *de novo* en los participantes y no mostraron un coste de adaptación medible. Estos hallazgos revelaron que la exposición breve a la ciprofloxacina impulsa la evolución de la resistencia en los comensales intestinales, y que las mutaciones persisten mucho tiempo después de la exposición. Este estudio subraya la capacidad del intestino humano para promover la evolución de la resistencia e identifica factores genómicos y ecológicos clave que configuran la adaptación bacteriana *in vivo*.

Yaffe, E., Dethlefsen, L., Patankar, A.V. et al. Brief antibiotic use drives human gut bacteria towards low-cost resistance. *Nature* 641, 182–191 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08781-x>

Fusarium foetens: Hongo del intestino humano que ralentiza la enfermedad hepática en ratones

Un hongo intestinal común produce una molécula que reduce los síntomas de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en ratones, según una investigación publicada en *Science*. El estudio supone un avance en la mejora de los tratamientos para esta enfermedad, que afecta aproximadamente al 30% de los adultos a nivel mundial. Solo un medicamento para esta afección cuenta con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) y su eficacia es limitada.

Antes de este estudio, se desconocía la función del hongo, llamado *Fusarium foetens*, en el microbioma humano y sus interacciones con el metabolismo. "Teníamos poca comprensión de cómo este hongo evolucionó para colonizar los intestinos de individuos sanos", afirma el coautor Jiang Changtao, microbiólogo del Tercer Hospital de la Universidad de Pekín. Estudios previos han demostrado que la levadura intestinal (un tipo de hongo) puede agravar la enfermedad del hígado graso alcohólico, pero no estaba claro si hongos filamentosos como *F. foetens* podrían afectar las afecciones hepáticas.

Changtao y sus colegas cultivaron *F. foetens* a partir de heces humanas mediante un sistema de aislamiento y cultivo diseñado por ellos mismos. Administraron el hongo a ratones con un tipo de enfermedad del hígado graso llamada esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) y descubrieron que mejoraba notablemente los síntomas de la MASH, como la reducción de la inflamación hepática y la cicatrización hepática preexistentes.

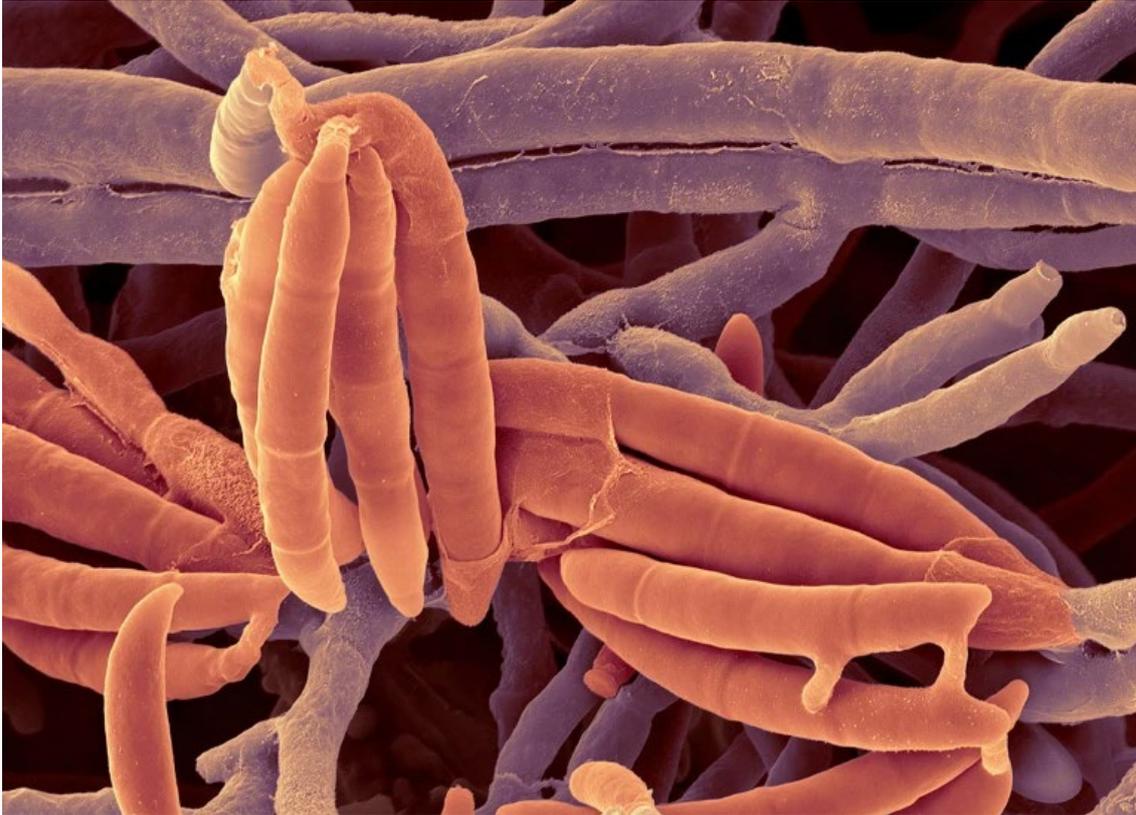
Los investigadores analizaron cómo cambió el metabolismo de los ratones tratados. Descubrieron que el efecto se debía a una síntesis más lenta de moléculas grasas llamadas ceramidas. Las ceramidas son importantes para las interacciones entre el intestino y el hígado, pero se encuentran en niveles elevados en humanos y ratones con MASH.

Los investigadores extrajeron moléculas secretadas por *F. foetens* del medio de cultivo del hongo y descubrieron que las secreciones por sí solas inhibían la síntesis de ceramidas. El equipo analizó minuciosamente el medio de cultivo y encontró una molécula que inhibe una proteína intestinal sintetizadora de ceramidas, llamada CerS6.

La molécula ya se había encontrado en múltiples especies de hongos, pero se desconocía su efecto sobre la MASH. Ahora, Changtao y su equipo planean analizar en mayor profundidad las moléculas producidas por *F. foetens* para "ofrecer un enfoque nuevo y eficaz para el tratamiento clínico de la MASH".

El estudio también representa un avance técnico en el aislamiento de especies de hongos del microbioma intestinal, rico en bacterias. Estos hongos nadan en un mar de bacterias y son difíciles de aislar y cultivar, afirma Marie-Claire Arrieta, microbióloga de la Facultad de Medicina Cumming de la Universidad de Calgary (Canadá).

La plataforma de cultivo de hongos de los autores y la relevancia terapéutica de los hallazgos son impresionantes, afirma Arrieta. La MASH tiene efectos más allá del hígado, por lo que señala que es muy probable que *F. foetens* tuviera efectos no medidos en otras partes del cuerpo del ratón.



Rita Aksenfeld. *Nature*, 2 May 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01360-0>
Zhou, S. et al. *Science* 388, eadp5540 (2025).

Las bifidobacterias contribuyen a una respuesta óptima a las vacunas infantiles

La creciente evidencia indica que la exposición a antibióticos puede provocar una respuesta deficiente a las vacunas; sin embargo, los mecanismos subyacentes a esta asociación siguen siendo poco comprendidos. **Feargal J. Ryan, Michelle Clarke, Miriam A. Lynn, Saoirse C. Benson, Sonia McAlister, Lynne C. Giles, Jocelyn M. Choo, Charné Rossouw, Yan Yung Ng, Evgeny A. Semchenko, Alyson Richard y colegas** hicieron un seguimiento prospectivo de 191 lactantes sanos, nacidos por vía vaginal y a término desde el nacimiento hasta los 15 meses, utilizando un enfoque de vacunología de sistemas para evaluar los efectos de la exposición a antibióticos en las respuestas inmunitarias a la vacunación. La exposición a antibióticos neonatales directos, pero no intraparto, se asoció con títulos de anticuerpos significativamente más bajos contra varios polisacáridos en la vacuna conjugada neumocócica 13-valente y los antígenos de fosfato de polirribosilribitol de *Haemophilus influenzae* tipo b y toxoide diftérico en la vacuna combinada 6 en 1 Infanrix Hexa a los 7 meses de edad. La sangre de lactantes expuestos a antibióticos neonatales tenía un perfil transcripcional inflamatorio antes de la vacunación; además, la metagenómica fecal mostró una abundancia reducida de especies de *Bifidobacterium* en estos lactantes en el momento de la vacunación, lo que se correlacionó con títulos de anticuerpos vacunales reducidos 6 meses después. En modelos preclínicos, las respuestas a la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente dependían en gran medida de una microbiota intacta, pero pudieron restaurarse en ratones libres de gérmenes mediante la administración de un consorcio de especies de *Bifidobacterium* o un probiótico ya ampliamente utilizado en unidades neonatales. Estos datos sugieren que las intervenciones dirigidas a la microbiota podrían mitigar los efectos perjudiciales de los antibióticos en las primeras etapas de la vida sobre la inmunogenicidad de la vacuna.

Ryan, F.J., Clarke, M., Lynn, M.A. et al. *Bifidobacteria support optimal infant vaccine responses*. *Nature* 641, 456–464 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08796-4>

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) presenta etapas epidemiológicas que pueden rastrearse en diferentes regiones del mundo

Durante el siglo XX, la EII se consideró una enfermedad propia de las primeras regiones industrializadas de Norteamérica, Europa y Oceanía. A principios del siglo XXI, la incidencia de la EII aumentó en las regiones de reciente industrialización y emergentes de África, Asia y Latinoamérica, mientras que la prevalencia en las primeras regiones industrializadas continuó creciendo de forma constante. Los cambios en la incidencia y la prevalencia indican la evolución de la EII a lo largo de cuatro etapas epidemiológicas: etapa 1 (emergencia), caracterizada por una baja incidencia y prevalencia; etapa 2 (aceleración de la incidencia), marcada por un rápido aumento de la incidencia y una baja prevalencia; y la etapa 3 (prevalencia compuesta), donde la incidencia se desacelera, se estabiliza o disminuye, mientras que la prevalencia aumenta de forma constante. Se ha propuesto una cuarta etapa (equilibrio de prevalencia), en la que la pendiente de la prevalencia se estabiliza debido a los cambios demográficos en una población con EII en proceso de envejecimiento, pero esto aún no se ha evidenciado. Hasta la fecha, estas etapas se han mantenido teóricas, careciendo de indicadores numéricos específicos para definir los puntos de transición. Utilizando datos reales de 522 estudios poblacionales que abarcan 82 regiones globales y abarcan más de un siglo (1920-2024), **Lindsay Hracs, Joseph W. Windsor, Julia Gorospe, Michael Cummings, Stephanie Coward, Michael J. Buie, Joshua Quan, Quinn Goddard, Léa Caplan, Ante Markovinić, Tyler Williamson, Yvonne Abbey y colegas** muestran transiciones espaciotemporales entre las etapas 1 a 3 y modelan la progresión de la etapa 4. Comprender la evolución de la EII a través de las etapas epidemiológicas permite a los sistemas de salud anticipar mejor la futura carga mundial de EII.

La EII, que comprende la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), se reconoció por primera vez en el siglo XIX. A principios del siglo XX, la EII se consideraba una enfermedad rara entre los descendientes de los europeos que colonizaron Norteamérica y Oceanía. La cambiante epidemiología de la EII se caracteriza en términos de incidencia (nuevos diagnósticos notificados por cada 100 000 personas-año) y prevalencia (total de personas afectadas por cada 100 000 personas en un momento dado). Después de la Segunda Guerra Mundial, la incidencia de la EII en las primeras regiones industrializadas aumentó rápidamente. Aunque las razones de este aumento aún no se comprenden completamente, la evidencia sugiere que los factores ambientales asociados con la occidentalización de la sociedad —por ejemplo, el aumento del tabaquismo, la dieta occidental y la mejora de la higiene— podrían haber contribuido sustancialmente al alterar la respuesta inmunitaria de las mucosas al microbioma intestinal en individuos genéticamente susceptibles.

Durante la segunda mitad del siglo XX, la EII se diagnosticaba con poca frecuencia en regiones de África, Asia y Latinoamérica que, predominantemente, comenzaron su industrialización después de la Segunda Guerra Mundial (regiones de reciente industrialización) y en áreas en desarrollo de bajos ingresos (regiones emergentes). Para el siglo XXI, la incidencia se estabilizó en muchas regiones de industrialización temprana, excepto en niños, en quienes continúa aumentando, mientras que la prevalencia de la EII continuó aumentando de forma constante en todos los grupos de edad. Si bien los casos de EII en las regiones emergentes siguen siendo esporádicos, desde el año 2000, las regiones de reciente industrialización han reportado un marcado aumento en la incidencia de CU, seguida de CD. Hoy en día, la EII afecta a millones de personas en todo el mundo.

La globalización de la EII ha invalidado la noción histórica de que la EII es específica del "mundo occidental". Los autores proponen la teoría de que la EII evoluciona temporal y espacialmente a lo largo de cuatro etapas epidemiológicas distintas. La etapa 1 (emergencia) se caracteriza por una baja incidencia y prevalencia; la etapa 2 (aceleración de la incidencia) implica un rápido aumento interanual de la incidencia, mientras que la prevalencia se mantiene baja; la etapa 3 (prevalencia compuesta) se caracteriza por la desaceleración, estabilización o disminución de la incidencia, con una prevalencia que continúa acumulándose debido a décadas de aumento de la incidencia que supera a la mortalidad; y la etapa 4 (equilibrio de la prevalencia) ocurre cuando la prevalencia se estabiliza debido a que la mortalidad se aproxima a la incidencia a medida que la población con EII avanza en edad. Al definir claramente estos estratos epidemiológicos con parámetros específicos para la transición entre etapas, las regiones pueden preparar mejor sus sistemas de salud para gestionar la carga específica de la EII según la etapa.

Los autores identificaron datos reales de 522 estudios poblacionales que informaban sobre la incidencia (n = 463) y/o la prevalencia (n = 243) de EC y/o CU, abarcando 82 países, naciones o territorios (en adelante, regiones) y abarcando el período 1920-2024. Durante el último siglo, las tendencias epidemiológicas en la incidencia y la prevalencia de la EII siguen patrones geográficos y temporales distintos.

La CU se reconoció por primera vez en el siglo XIX, mientras que el influyente artículo de Crohn, Ginzburg y Oppenheimer de 1932 sobre la ileítis regional (posteriormente, EC) consolidó la EC como una afección diferenciada. En consecuencia, los datos sobre la incidencia de la EII durante las primeras décadas del siglo XX son escasos y los datos de prevalencia son inexistentes. Hoy, con más de un siglo de datos epidemiológicos, podemos analizar las distribuciones por región y década. Se calculan rangos de coalescencia (RC) para la incidencia (RC-I) y la prevalencia (RC-P), definidos por los percentiles 25-75 dentro de estos estratos. Para la década de 1940, el diagnóstico de la EII se estableció en las primeras regiones industrializadas. Por ejemplo, en la década de 1940, el CR-I para EC y CU en Estados Unidos fue de 1.15-2.30 y de 1.02-2.41, respectivamente, mientras que en la década de 1950, Europa mostró una incidencia creciente de EII, con un diagnóstico más frecuente de CU que de EC, como en Suecia, con un CR-I de 1.88-7.50 para CU y de 0.97-2.18 para EC.

Posteriormente, las primeras regiones industrializadas de Norteamérica, Europa y Oceanía experimentaron un rápido aumento de la incidencia, que se estabilizó en muchas regiones a principios del siglo XXI. Datos longitudinales de Cardiff, Gales (1931-2008) demostraron un aumento constante en la incidencia de EC, con tasas que prácticamente se duplicaron cada década, de 1.17 (1946-1955) a 7.09 (1976-1985), antes de estabilizarse en 5.88 (1986-1995) y 6.64 (1996-2005).

La mayor incidencia de EII, en particular de CU, se ha registrado en Escandinavia. En Dinamarca, la incidencia aumentó de forma constante desde la década de 1970 (CR-I: 2.05-3.55 para EC; 6.50-9.12 para CU) hasta la década de 1990 (CR-I: 7.30-10.68 para EC; 13.18-20.99 para CU) y hasta la década de 2010 (CR-I: 12.62-15.84 para EC; 22.21-30.64 para CU). La incidencia de CU más alta jamás reportada fue de 73.7 en las Islas Feroe en 2011. Solo un pequeño número de regiones industrializadas tempranas reportan una incidencia basada en la población superior a 40 por 100 000 para CU o EC por separado. Por lo tanto, 40 por 100 000 sirve como umbral máximo para la incidencia de EC o CU. Las regiones con datos metodológicamente fiables que superen este umbral deberían priorizarse para realizar estudios adicionales que identifiquen los determinantes ambientales de la EII.

Tras décadas de aumento de la incidencia en las primeras regiones industrializadas, la prevalencia de la EII ha aumentado de forma constante. En el condado de Olmsted, la prevalencia de la EII aumentó del 0.12% en 1965 al 0.35% en 1991, al 0.56% en 2011 y al 0.63% en 2019. Un estudio independiente realizado en EE. UU. estimó la prevalencia nacional en un 0.72% en 2018. En Lothian, Escocia, la prevalencia de la EII aumentó del 0.57% al 0.78% entre 2008 y 2018, y las previsiones de Canadá y Escocia indican que el 1% de la población vivirá con EII para 2030.

Durante el siglo XX, los datos epidemiológicos de las regiones de reciente industrialización y emergentes de África, Asia y Latinoamérica eran escasos, y los datos disponibles indicaban una incidencia y prevalencia mucho menores que las de las regiones de industrialización temprana. A principios del siglo XXI, los datos epidemiológicos comenzaron a indicar que las regiones de reciente industrialización estaban entrando en una etapa de rápido aumento de la incidencia. Este aumento en la incidencia notificada puede atribuirse tanto a una mejor identificación de casos mediante capacidades diagnósticas avanzadas como a un aumento real de la incidencia impulsado por determinantes ambientales.

Japón proporciona algunos de los datos más antiguos de una región recientemente industrializada, que abarcan desde 1955 hasta 2000. La incidencia de EII en Japón antes de la década de 1970 era inferior a 0.25, aumentando a más de 0.4 para 1980. Para el año 2000, la incidencia se había multiplicado por diez, alcanzando 4.77 y 1.27 para CU y EC, respectivamente. Corea del Sur mostró patrones similares, con una baja incidencia en la década de 1980 (CR-I: 0-0.03 para EC; 0.21-0.33 para CU) que aumentó de forma constante hasta la década de 2010 (CR-I: 2.20-3.20 para EC; 4.11-6.27 para CU). Las regiones con un desarrollo económico más lento experimentaron un inicio retardado de una incidencia en rápido aumento, como se vio en China y Malasia, donde la incidencia aumentó sustancialmente después de 2000.

Brasil muestra un claro ejemplo de aumento de la incidencia en Latinoamérica, comenzando con tasas bajas en la década de 1980 (CR-I: 0.08-0.40 para EC; 0-0.46 para CU), y aumentando en la década de 2000 (CR-I: 0.34-0.98 para EC; 0.53-1.04 para CU) y en la década de 2010 (CR-I: 1.21-3.22 para EC; 2.42-5.66 para CU). La heterogeneidad dentro de Brasil destaca una mayor incidencia de EII en las zonas más urbanizadas y desarrolladas; por ejemplo, la prevalencia en São Paulo, una ciudad más densamente poblada y económicamente desarrollada (182.81 en 2020), triplicó la de Piauí (59.94 en 2020).

La prevalencia más alta de EII en regiones de reciente industrialización se observó en áreas donde la incidencia aumentó antes. En Japón, la prevalencia aumentó del 0.067% en 2000 al 0.165% en 2016. Brasil mostró una tendencia similar, con un aumento de la prevalencia del 0.014% en 2000 al 0.1% en 2020. Por el contrario, las regiones donde la incidencia aumentó después del año 2000 presentan una prevalencia mucho menor. Por ejemplo, en Colombia, la prevalencia alcanzó el 0.067% en 2017, igualando el nivel de Japón en 2000. De manera similar, China, Malasia y Taiwán tuvieron una prevalencia de EII por debajo del 0.03% en el año más reciente del que se tienen datos (China, 2016; Malasia, 2018; Taiwán, 2023).

Hracs, L., Windsor, J.W., Gorospe, J. et al. Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08940-0>

La microbiota intestinal promueve el dolor en la fibromialgia

La fibromialgia es un síndrome prevalente que se caracteriza por dolor generalizado en ausencia de lesión tisular o patología evidente, lo que la convierte en uno de los trastornos de dolor crónico más misteriosos. La composición de la microbiota intestinal en individuos con fibromialgia difiere de la de los controles sanos, pero se desconoce su papel funcional en el síndrome. **Weihua Cai, May Haddad, Rana Haddad, Yoram Shir y colegas** demostraron que el trasplante de microbiota fecal de pacientes con fibromialgia, pero no de controles sanos, a ratones libres de gérmenes induce dolor y numerosos fenotipos moleculares que se asemejan a los cambios conocidos en pacientes con fibromialgia, incluyendo activación inmunitaria y alteraciones del perfil metabólico. La sustitución de la microbiota de la fibromialgia por una microbiota sana alivió sustancialmente el dolor en los ratones. Un ensayo abierto en mujeres con fibromialgia (Registro MOH_2021-11-04_010374) demostró que el trasplante de una microbiota sana se asocia con una reducción del dolor y una mejor calidad de vida. La microbiota intestinal alterada desempeña un papel en el dolor de la fibromialgia, lo que la convierte en un objetivo prometedor para intervenciones terapéuticas.

El dolor crónico es una afección común y debilitante que puede desencadenarse por una lesión o enfermedad tisular. Sin embargo, también puede presentarse sin antecedentes de trauma, enfermedad o patología subyacente evidente. Este tipo de dolor, conocido como dolor nociplásico, es una nueva categoría propuesta por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) para describir el dolor que surge de una nocicepción alterada, pero no es causado por daño tisular o lesión nerviosa conocidos. La fibromialgia (FM) es el trastorno de dolor nociplásico más prevalente, que afecta entre el 2% y el 4% de la población, principalmente a mujeres. A pesar de su prevalencia, la causa y los mecanismos subyacentes de la FM siguen siendo desconocidos, y no se dispone de tratamientos específicos eficaces.

La FM se caracteriza por dolor crónico generalizado, fatiga, alteraciones del sueño y dificultades cognitivas. Las personas con FM suelen experimentar trastornos gastrointestinales funcionales, y más del 40% de las personas con FM también sufren depresión. A pesar del uso de los mejores tratamientos disponibles, que incluyen cambios en el estilo de vida, fármacos e intervenciones psicológicas, la mayoría de los pacientes con FM siguen padeciendo síntomas significativos que tienen un profundo impacto negativo en su calidad de vida. La actividad desregulada del sistema nervioso central (SNC) se observa comúnmente en la FM, con niveles alterados de neurotransmisores, neuroinflamación, y modulación descendente desregulada. Más allá de los efectos centrales, la FM también se asocia con cambios periféricos generalizados, incluyendo alteraciones inflamatorias, cambios en las células inmunes circulantes, y disminución de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas (IENF) en un subconjunto de pacientes. Estudios recientes han revelado que la microbiota intestinal de las mujeres con FM difiere de los controles sanos (CS), planteando la posibilidad de que la microbiota intestinal alterada en pacientes con FM pueda estar involucrada en la patología subyacente que media el dolor y otros fenotipos. La microbiota intestinal ha emergido como un mediador importante del dolor en varias condiciones de dolor crónico. Desempeña un papel

en la regulación del dolor visceral asociado con trastornos gastrointestinales nociplásicos, como el síndrome del intestino irritable (SII). Además, se ha vinculado con la hipersensibilidad somatosensorial en el dolor neuropático, la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, las neuropatías asociadas a la obesidad, la tolerancia a la morfina, y otras afecciones. Sin embargo, el papel funcional de la microbiota intestinal alterada en la FM sigue siendo desconocido.

El trasplante de microbiota fecal (TMF) de individuos con FM, pero no de HC, a ratones libres de gérmenes induce hipersensibilidad persistente al dolor. El TMF de pacientes con FM provocó alteraciones en el perfil inmunitario periférico e indujo la activación de la microglía espinal, lo que contribuyó al desarrollo del dolor en ratones. La hipersensibilidad al dolor en ratones que recibieron microbiota de pacientes con FM se resolvió después del trasplante de microbiota de pacientes con HC.

Weihua Cai et al. The gut microbiota promotes pain in fibromyalgia. Neuron, 24 April 2025.

La enfermedad renal es una causa importante de muerte a nivel mundial

La comunidad internacional tiene una oportunidad única para empezar a frenar la creciente y mayormente ignorada carga mundial de la enfermedad renal crónica. Cuando la Asamblea Mundial de la Salud se reúna para su 78.ª reunión el 19 de mayo, será una de las reuniones más difíciles hasta la fecha para los ministros de salud de todo el mundo que supervisan la labor de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estados Unidos se retira de la OMS; los conflictos armados arrecian; y se acerca una mayor inestabilidad económica como resultado de las guerras comerciales. Todos estos factores han contribuido a una crisis presupuestaria para la OMS. Incluso antes de la salida de Estados Unidos, la agencia no contaba precisamente con recursos suficientes y tenía un plan para diversificar sus fuentes de financiación. Los delegados de la Asamblea ahora tienen la urgente tarea de asignar los fondos, cada vez más escasos, a donde más se necesitan.

Con tanta atención centrada en el presente, los delegados no deben perder de vista cuestiones estratégicas cruciales. Esta reunión representa una oportunidad para reducir la carga mundial de enfermedades no transmisibles (ENT), en consonancia con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3.4 de las Naciones Unidas, y debe aprovecharse. En concreto, la asamblea debería apoyar una resolución que inste a la OMS a reconocer la enfermedad renal como una de las principales causas de muerte y discapacidad a nivel mundial y a incluirla en la influyente lista de ENT prioritarias de la organización, junto con el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y las enfermedades respiratorias.

Liderada por Guatemala, copatrocinada por otros 19 países y apoyada por el Consejo Ejecutivo de la OMS, la resolución cuenta con un amplio respaldo de investigadores y profesionales clínicos. El año pasado, *Nature Reviews Nephrology* encargó una Declaración de Consenso conjunta a la Sociedad Internacional de Nefrología, la Asociación Renal Europea y la Sociedad Americana de Nefrología — con el apoyo de otras sociedades médicas de África, Latinoamérica y la región de Asia y el Pacífico— que instaba a reconocer la enfermedad renal como una de las principales causas de muerte prematura por ENT (A. Francis et al. *Nature Rev. Nephrol.* 20, 473–485; 2024). La enfermedad renal tiene una prevalencia mundial alarmante: el estudio de la Carga Mundial de Enfermedad de 2021 estimó que unos 674 millones de personas, o alrededor del 8.5% de la población mundial, padecen enfermedad renal crónica (véase go.nature.com/42ur6qh). Es una de las causas de muerte prematura con mayor crecimiento a nivel mundial y se proyecta que se convierta en la quinta causa principal de años de vida perdidos para 2040 (K. J. Foreman et al. *Lancet* 392, 2052-2090; 2018).

La disfunción renal también aumenta el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, agrava los riesgos para la salud derivados de la diabetes y la hipertensión, y puede promover el desarrollo de otras ENT, como el cáncer y la demencia. Las personas con enfermedad renal suelen experimentar una mala calidad de vida y problemas de salud mental. Una epidemia generalizada de enfermedad renal crónica de causa incierta está agravando cada vez más la mortalidad y la discapacidad en muchas comunidades de Mesoamérica, India y Sri Lanka.

Además, es probable que las estadísticas sobre la prevalencia de la enfermedad renal estén subestimadas, ya que muchas personas desconocen que padecen esta afección, especialmente en países de ingresos bajos y medios, y estas cifras no incluyen los millones de casos potenciales de lesión renal aguda. La falta de conocimiento conlleva diagnósticos tardíos, malos resultados de salud y un aumento de la mortalidad.

Los países de altos ingresos también se ven afectados. En ellos, tras el diagnóstico, las personas con insuficiencia renal tienen alrededor de un tercio de probabilidades de vivir cinco años más, en comparación con las personas sin insuficiencia renal. Esta cifra es inferior a las estimaciones comparables para muchos tipos comunes de cáncer. Millones de muertes podrían evitarse si las personas en todo el mundo tuvieran más acceso a diálisis o trasplantes de riñón.

La resolución de la OMS debe prosperar. Si la enfermedad renal se incluyera en la lista de prioridades, la medida indicaría a los sistemas nacionales de salud y a los financiadores de la investigación que ellos también deben priorizarla. Esto generaría mayor atención y, en última instancia, evitaría muchísimas muertes prevenibles.

Hasta el momento, pocos países de altos ingresos apoyan abiertamente la resolución. Algunos citan la crisis financiera de la OMS como razón para no respaldarla: se estima que se necesitan alrededor de 16 millones de dólares estadounidenses para empezar a ponerla en práctica en un período de 7 años. Sin embargo, los Estados miembros de altos ingresos deben ser conscientes de que esta modesta cantidad liberará más financiación para el diagnóstico, el tratamiento y la investigación si la enfermedad renal se incluye en la lista de prioridades de la OMS para las ENT. Este es un precio pequeño para los beneficios de una mejor detección y gestión de la enfermedad renal. Solo en el Reino Unido, la carga económica de esta enfermedad se estima en 7000 millones de libras esterlinas (9300 millones de dólares estadounidenses) al año.

La OMS ya apoya a los países en sus esfuerzos por diagnosticar y tratar la diabetes, las enfermedades cardíacas y la hipertensión. Sin embargo, la enfermedad renal también debe ser una prioridad, para que se puedan implementar terapias asequibles que puedan mitigar y retrasar la progresión de la enfermedad. Para maximizar su impacto y reducir los costos, estos esfuerzos deben integrarse en las estrategias de salud pública existentes para las ENT.

En su declaración de consenso, las sociedades mundiales de nefrología afirmaron que no reconocer la enfermedad renal como una ENT clave "perdería la oportunidad de abordar un factor importante que contribuye a la mortalidad prematura y prevenible", y añadieron que "los esfuerzos mundiales coordinados para minimizar la carga de la enfermedad renal" salvarán vidas".

Sin duda, estos son tiempos difíciles para quienes trabajan en salud pública mundial, pero ninguna estrategia destinada a abordar la carga mundial de las ENT puede permitirse el lujo de ignorar el aumento de la morbilidad y la mortalidad que provoca la enfermedad renal. La adopción de la resolución de la OMS será un primer paso esencial en esa dirección.



Exposición a temperaturas extremas

Los eventos climáticos extremos se están intensificando debido al cambio climático antropogénico. Sin embargo, aún no está claro cómo esto se traduce en una exposición acumulada sin precedentes a eventos extremos a lo largo de la vida de una persona. **Luke Grant, Inne Vanderkelen, Lukas Gudmundsson, Erich Fischer, Sonia I. Seneviratne y Wim Thiery** utilizaron modelos climáticos, modelos de impacto y datos demográficos para proyectar el número de personas que experimentan una exposición acumulada a eventos climáticos extremos a lo largo de la vida por encima del percentil 99.99 de la exposición esperada en un clima preindustrial. Proyectaron que la fracción de la cohorte de nacimiento que enfrenta esta exposición sin precedentes a lo largo de la vida a olas de calor, cosechas fallidas, inundaciones fluviales, sequías, incendios forestales y ciclones tropicales se duplicará al menos entre 1960 y 2020 bajo las políticas de mitigación actuales alineadas con una trayectoria de calentamiento global que alcance los 2.7 °C por encima de las temperaturas preindustriales para 2100. Bajo una trayectoria de 1.5 °C, el 52% de las personas nacidas en 2020 experimentarán una exposición sin precedentes a lo largo de la vida a olas de calor. Si el calentamiento global alcanza los 3.5 °C para 2100, esta fracción aumenta al 92% para las olas de calor, al 29% para las cosechas fallidas y al 14% para las inundaciones fluviales. La probabilidad de enfrentar una exposición sin precedentes a lo largo de la vida a olas de calor es sustancialmente mayor entre los grupos de población caracterizados por altas vulnerabilidades socioeconómicas. Estos resultados exigen reducciones profundas y sostenidas de las emisiones de gases de efecto invernadero para disminuir la carga del cambio climático en las generaciones jóvenes actuales.

Grant, L., Vanderkelen, I., Gudmundsson, L. et al. Global emergence of unprecedented lifetime exposure to climate extremes. Nature 641, 374–379 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08907-1>

La sangre de un hombre que sufrió 200 mordeduras de serpiente ayuda a crear un potente antiveneno

El tratamiento combina un fármaco existente con anticuerpos de un coleccionista de reptiles hiperinmune, lo que genera esperanzas y preocupaciones éticas.

Los científicos han creado un potente antiveneno utilizando anticuerpos de un hombre que ha sido mordido cientos de veces por serpientes venenosas. La terapia protege a ratones contra los venenos de 19 especies de serpientes mortales, incluyendo la cobra real (*Ophiophagus hannah*).

El antiveneno combina el fármaco existente varespladib con anticuerpos que son copias de los presentes en la sangre de Tim Friede, un coleccionista de serpientes estadounidense que se ha administrado más de 600 dosis de veneno para fortalecer su inmunidad. También ha sido mordido aproximadamente 200 veces por serpientes venenosas. El antiveneno se publica hoy en un artículo en *Cell*.

Los científicos afirman que la investigación podría conducir a tratamientos urgentemente necesarios, pero que su dependencia del material de una persona que realizó experimentos peligrosos en sí misma la hace éticamente turbia. Los autores del artículo afirman no haber participado en la autoexposición de Friede al veneno. "No aconsejamos a Friede que hiciera esto y nadie más necesita hacerlo de nuevo; tenemos todas las moléculas que necesitamos", afirma el coautor Jacob Glanville, director ejecutivo de la empresa biomédica Centivax en el sur de San Francisco, California. "El veneno de serpiente es peligroso", añade, y advierte a la gente que no siga el ejemplo de Friede.

Los antivenenos actuales se elaboran inyectando veneno de serpiente a caballos y otros animales y luego obteniendo los anticuerpos resultantes. Cada antiveneno protege contra el veneno de, como máximo, unas pocas especies. "Considerando las tecnologías avanzadas disponibles en inmunología hoy en día, es inaceptable seguir dependiendo de estos métodos obsoletos para tratar las mordeduras de serpiente", afirma Kartik Sunagar, biólogo que desarrolla antivenenos en el Instituto Indio de Ciencias de Bengaluru.

Los autores del artículo buscaban crear un antiveneno que protegiera contra una amplia gama de las más de 600 especies de serpientes venenosas del mundo. Para empezar, el equipo se centró en la familia Elapidae, que incluye casi la mitad de estas especies. El veneno de los elápidos contiene péptidos llamados neurotoxinas de cadena corta (SNX) y neurotoxinas de cadena larga (LNX). Ambos tipos de péptidos se unen a los mismos receptores en las células nerviosas, lo que dificulta la comunicación entre neuronas y puede causar parálisis muscular e insuficiencia respiratoria.

Glanville y su coautor **Peter Kwong**, bioquímico de la Universidad de Columbia en la ciudad de Nueva York, habían leído noticias sobre Friede, quien tomó notas detalladas sobre su exposición al veneno. Tras recibir la aprobación de un comité de ética, obtener el consentimiento informado de Friede y proporcionarle documentación sobre los peligros del veneno de serpiente, el equipo recolectó dos viales de sangre de Friede. Aislaron anticuerpos y los analizaron contra un panel de toxinas de serpientes elápidas. Los anticuerpos que se unían a las toxinas se analizaron posteriormente en ratones a los que se les había administrado veneno de serpiente. Con el objetivo de aumentar la protección contra aún más especies, los investigadores probaron un tercer elemento: varespladib, que inhibe una enzima del veneno de serpiente que degrada el tejido muscular y nervioso.

Descubrieron que una combinación de varespladib y dos anticuerpos de Friede permitió a los ratones sobrevivir a dosis letales de veneno de cualquiera de las 19 especies de peligrosas serpientes elápidas. Uno de los anticuerpos se une a una característica molecular compartida por las toxinas de la familia LNX. El otro se une a una característica compartida por las toxinas de la familia SNX.

Glanville afirma que las copias exactas de anticuerpos humanos podrían presentar un menor riesgo de reacciones adversas que las basadas en anticuerpos animales y anticuerpos sintéticos de amplio espectro diseñados con métodos computacionales. Sunagar y otros científicos expresaron su preocupación por la ética de esta investigación, debido a los riesgos que asumió Friede. Sin embargo, también afirma que el estudio está bien ejecutado y demuestra que las combinaciones de fármacos de moléculas pequeñas, como varespladib, y anticuerpos monoclonales (copias de anticuerpos humanos), son prometedoras. Sin embargo, no está claro si estos anticuerpos pueden producirse a escala industrial a un precio asequible, añade.

Jean-Philippe Chippaux, especialista en mordeduras de serpientes venenosas e investigador emérito del Instituto Nacional de Investigación para el Desarrollo Sostenible de Francia en París, afirma que el principal desafío para abordar las mordeduras de serpiente no es la eficacia de los tratamientos, sino el hecho de que a menudo se administran demasiado tarde. "Necesitamos pensar en maneras de acercar los antivenenos a las zonas donde ocurren las mordeduras de serpientes venenosas y convencer a los pacientes de que acudan al hospital con mayor rapidez", afirma. "No hay motivos para creer que la nueva generación de anticuerpos de amplio espectro logre estos resultados".

Glanville afirma que está buscando maneras de hacer que estas terapias sean más accesibles y asequibles. También señala que es importante demostrar que la combinación funciona en la práctica clínica antes de iniciar cualquier ensayo en humanos.

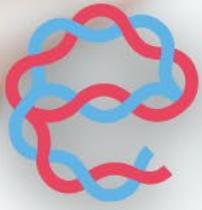
Centivax planea probar la combinación experimental en perros mordidos por serpientes en Australia. Primero se les administrará a los perros el tratamiento experimental; si no funciona después de unos minutos, se les administrará un antiveneno convencional.



Un cóctel de anticuerpos y un inhibidor enzimático protege a ratones contra el veneno de la cobra real (*Ophiophagus hannah*). Crédito: Joel Sartore/Photo Ark/Nature Picture Library.

Katherine Bourzac. Nature 641, 569-570 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01325-3>.

Glanville, J. et al. Cell <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.03.050> (2025).



euroespes
health



Aging

Envejecimiento ocular: Cataratas y degeneración macular asociada a la edad

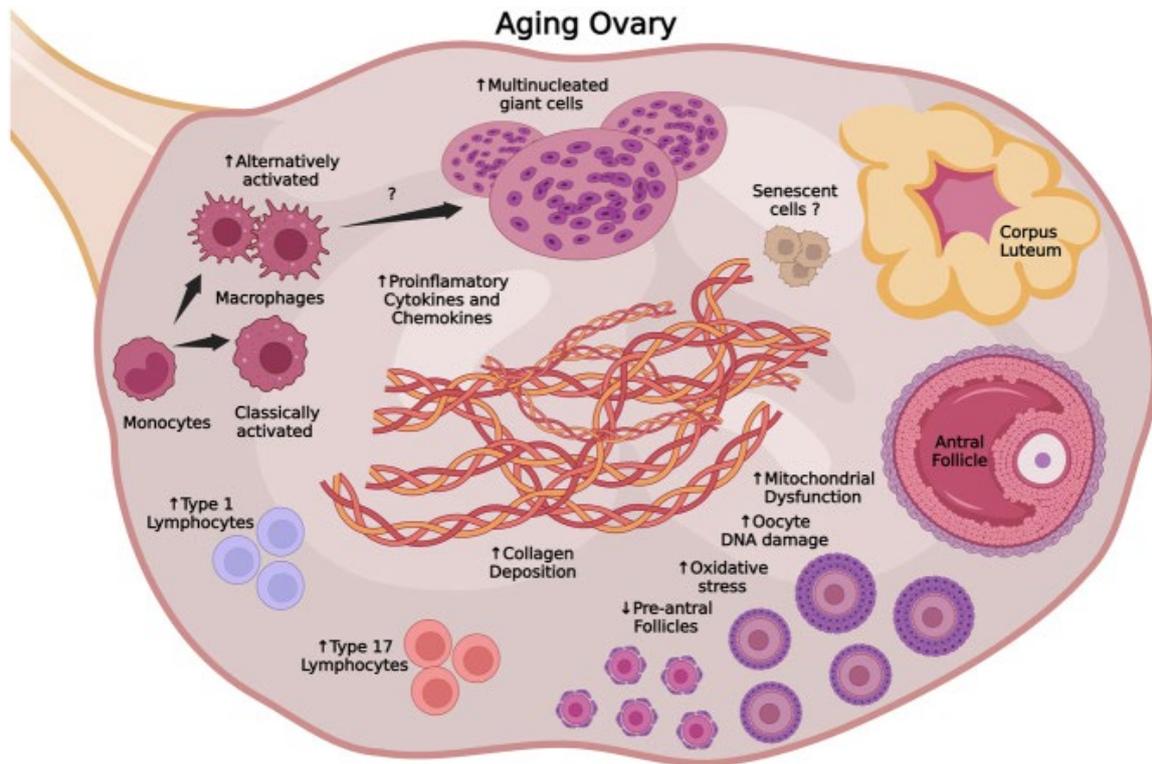
El envejecimiento es el mayor factor de riesgo para las enfermedades crónicas humanas, incluyendo muchas enfermedades oculares. La gerociencia busca comprender los efectos del proceso de envejecimiento en estas enfermedades, incluyendo los mecanismos genéticos, moleculares y celulares que subyacen al mayor riesgo de enfermedad a lo largo de la vida. Comprender el envejecimiento ocular aumenta el conocimiento general de la fisiología celular afectada por los procesos de envejecimiento en diversos extremos biológicos. Dos enfermedades importantes, la catarata asociada a la edad y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), son causadas por la disfunción del cristalino y la retina, respectivamente. La transparencia del cristalino y la refracción de la luz están mediadas por células de las fibras del cristalino que carecen de núcleo y otros orgánulos, lo que brinda una oportunidad única para estudiar una característica distintiva del envejecimiento, es decir, la pérdida de proteostasis, en un entorno de metabolismo limitado. En la DMAE, la disfunción local del complejo fotorreceptores/epitelio pigmentario retiniano/membrana de Bruch/coriocapilar en la mácula conduce a la pérdida de fotorreceptores y, finalmente, a la pérdida de la visión central. Esta disfunción está impulsada por casi todas las características distintivas del envejecimiento y comparte características con la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes. El ojo envejecido puede servir como modelo para estudiar los mecanismos básicos del envejecimiento y, viceversa, las características distintivas bien definidas del envejecimiento pueden usarse como herramientas para comprender las enfermedades oculares relacionadas con la edad.

Cvekl A, Vijg J. Aging of the eye: Lessons from cataracts and age-related macular degeneration. Ageing Res Rev. 2024 Aug;99:102407. doi: 10.1016/j.arr.2024.102407. Epub 2024 Jul 6. PMID: 38977082; PMCID: PMC11288402.

Envejecimiento Reproductivo

Informes recientes sugieren una relación entre la inflamación ovárica y el deterioro funcional, aunque aún no se ha determinado si la inflamación ovárica es la causa o la consecuencia del envejecimiento ovárico. **José V V Isola, Jessica D Hense, César A P Osório, Subhasri Biswas, José Alberola-Ila, Sarah R Ocañas, Augusto Schneider y Michael B Stout** recopilan la literatura disponible en esta área y señalan varias lagunas de conocimiento actuales que deberían abordarse mediante estudios futuros.

El envejecimiento ovárico produce una reducción de la fertilidad, una alteración de la señalización endocrina y un aumento de la incidencia de enfermedades crónicas. Los factores que contribuyen al declive natural de los folículos ováricos a lo largo de la vida reproductiva no se comprenden por completo. Sin embargo, la inflamación local puede desempeñar un papel importante en el envejecimiento ovárico. La inflamación aumenta progresivamente en los ovarios envejecidos durante la ventana reproductiva, lo que podría afectar la fertilidad. Además de los marcadores inflamatorios, estudios recientes muestran una acumulación de poblaciones específicas de células inmunitarias en los ovarios envejecidos, en particular linfocitos. Otras características distintivas del envejecimiento ovárico incluyen la formación y acumulación de células gigantes multinucleadas, el aumento de la deposición de colágeno y el aumento de los marcadores de senescencia celular. En conjunto, estos cambios afectan significativamente la cantidad y la calidad de los folículos ováricos y los ovocitos.



Isola JVV, Hense JD, Osório CAP, Biswas S, Alberola-Illa J, Ocañas SR, Schneider A, Stout MB. Reproductive Ageing: Inflammation, immune cells, and cellular senescence in the aging ovary. *Reproduction*. 2024 Jun 21;168(2):e230499. doi: 10.1530/REP-23-0499. PMID: 38744316; PMCID: PMC11301429.

Urolitina A en el envejecimiento humano

La urolitina A (AU) es un metabolito intestinal derivado del ácido elágico. **Ajla Hodzic Kuerec, Xuan K Lim, Anderson Ly Khoo, Elena Sandalova, Lihuan Guan, Lei Feng y Andrea B Maier** evalúan el posible efecto geroprotector del AU en humanos. En cinco estudios con 250 individuos sanos, el AU (10-1000 mg/día) durante un periodo de entre 28 días y 4 meses mostró un efecto antiinflamatorio dependiente de la dosis y aumentó la expresión de algunos genes mitocondriales, marcadores de autofagia y oxidación de ácidos grasos. No afectó la producción máxima de trifosfato de adenosina mitocondrial, la biogénesis, la dinámica ni la composición de la microbiota intestinal. El AU aumentó la fuerza y la resistencia muscular; sin embargo, no tuvo efecto sobre la antropometría, los resultados cardiovasculares ni la función física. Los eventos adversos no relacionados fueron leves o moderados.

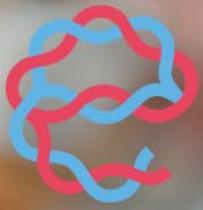
Kuerec AH, Lim XK, Khoo AL, Sandalova E, Guan L, Feng L, Maier AB. Targeting aging with urolithin A in humans: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2024 Sep;100:102406. doi: 10.1016/j.arr.2024.102406. Epub 2024 Jul 11. PMID: 39002645.

Impacto del consumo de café en el envejecimiento humano

La concepción del consumo de café ha experimentado una profunda modificación, evolucionando de un hábito nocivo a un estilo de vida seguro que realmente preserva la salud humana. Los últimos 20 años también han proporcionado evidencia epidemiológica sorprendentemente consistente que demuestra que el consumo regular de dosis moderadas de café atenúa la mortalidad por todas las causas, un efecto observado en más de 50 estudios en diferentes regiones geográficas y grupos étnicos. El consumo de café atenúa las principales causas de mortalidad, reduciendo la mortalidad asociada a enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, cáncer y respiratorias, así como

algunas de las principales causas de deterioro funcional en las personas mayores, como la pérdida de memoria, la depresión y la fragilidad. La amplitud del beneficio parece discreta (reducción del 17%), pero corresponde a un aumento promedio de 1.8 años en la esperanza de vida. **Cátia R Lopes y Rodrigo A Cunha** exploran la evidencia de estudios en humanos y tejidos humanos que respaldan la capacidad del café y sus principales componentes (cafeína y ácidos clorogénicos) para preservar los principales mecanismos biológicos responsables del proceso de envejecimiento, a saber, la inestabilidad genómica, el daño macromolecular y las alteraciones metabólicas y proteostáticas, con efectos particularmente significativos en el control de la adaptación al estrés y la inflamación, y efectos poco claros en las células madre y la regeneración. Se requieren más estudios para detallar estos beneficios mecanísticos en personas mayores, lo que podría ofrecer nuevos conocimientos sobre la biología del envejecimiento y el desarrollo de nuevas estrategias senostáticas. Además, la seguridad de este factor del estilo de vida en las personas mayores impulsa una renovada atención a la recomendación de mantener el consumo de café a lo largo de la vida como un estilo de vida saludable y a seguir explorando quién obtiene el mayor beneficio con qué horarios y qué tipos y dosis particulares de café.

Lopes CR, Cunha RA. Impact of coffee intake on human aging: Epidemiology and cellular mechanisms. Ageing Res Rev. 2024 Dec;102:102581. doi: 10.1016/j.arr.2024.102581. Epub 2024 Nov 16. PMID: 39557300.



eurospes
health



Seminario

Seminarios de Epigenética – 9

Epigenética y Farmacoepigenética de los Trastornos Depresivos

Ramón Cacabelos

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
15165-Bergondo, Coruña

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una de las enfermedades mentales más prevalentes y potencialmente mortales, y una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial. Los antidepresivos disponibles actualmente son eficaces en aproximadamente el 40-60% de los pacientes con depresión, aunque alrededor del 30% se consideran resistentes al tratamiento, una afección que se asocia con un deterioro significativo de la función cognitiva y una mala calidad de vida. Los mecanismos patogénicos asociados con los trastornos depresivos incluyen factores genéticos y epigenéticos, disfunción de la neurotransmisión (noradrenalina, serotonina, dopamina, glutamato), alteraciones neuropeptidérgicas, reacciones neuroinmunoinflamatorias, deficiencias neurotróficas y múltiples factores ambientales.

Diversos *loci* genéticos están potencialmente involucrados en la patogénesis del TDM. Kendall et al. examinaron la asociación de un grupo de 53 CNV asociadas con trastornos del neurodesarrollo y la carga de CNV raras con el riesgo de depresión. Se identificaron variantes del número de copias en 488 366 individuos de 37 a 73 años. En total, 407 074 individuos con ascendencia genética europea (220 201 (54.1%), mujeres) fueron incluidos en el estudio. De estos individuos, 23 979 (5.9%) reportaron depresión a lo largo de su vida y 383 095 (94.1%) reportaron no haber tenido depresión a lo largo de su vida. El grupo de 53 CNV del neurodesarrollo se asoció con depresión autoreportada, y estos resultados fueron consistentes al usar 2 definiciones alternativas de depresión. Esta asociación fue parcialmente explicada por la salud física, el logro educativo, la privación social, el tabaquismo y el consumo de alcohol. Una fuerte asociación independiente se mantuvo entre las CNV del neurodesarrollo y la depresión en los análisis que incorporaron estas medidas. Ocho CNV individuales se asociaron nominalmente con el riesgo de depresión, y 3 de estas 8 CNV (duplicación 1q21.1, duplicación del síndrome de Prader-Willi y duplicación 16p11.2) superaron la corrección de Bonferroni para las 53 CNV analizadas. Tras la exclusión de los portadores de CNV del neurodesarrollo, no se encontró asociación entre las medidas de carga de CNV y la depresión. Las CNV del neurodesarrollo parecen estar asociadas con la depresión, lo que amplía el espectro de fenotipos clínicos asociados con el estado de portador de CNV.

La detención del crecimiento y la beta inducible por daño del ADN (Gadd45b) están directamente relacionadas con la reparación del ADN inducida por estrés, la detención del ciclo celular, la supervivencia y la apoptosis. Gadd45b se expresa ampliamente en el sistema nervioso y desempeña un papel fundamental en la desmetilación epigenética del ADN, la neuroplasticidad y la neuroprotección, según la evidencia acumulada. Gadd45b está directa o indirectamente involucrado en la psicosis grave, la depresión, el autismo, los accidentes cerebrovasculares, las convulsiones, la demencia, la enfermedad de Parkinson y las enfermedades autoinmunes del sistema nervioso, según reportan Shen y colegas. Un metaanálisis de un estudio de asociación de todo el genoma de seis conjuntos de datos, que incluía a más de 1.3 millones de personas (371 184 con depresión), identificó 243 *loci* de riesgo. Sesenta y cuatro *loci* eran nuevos, incluyendo genes que codifican los receptores de glutamato y GABA, dianas de los antidepresivos. La depresión es altamente poligénica, con aproximadamente 11 700 variantes que explican el 90% de la heredabilidad de los SNP. Se estima que más del 95% de las variantes de riesgo para otros trastornos psiquiátricos (ansiedad, esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno por déficit de atención e hiperactividad) influyen en el riesgo de depresión cuando se consideran tanto las variantes concordantes como las discordantes. El riesgo genético de depresión se asocia con un deterioro en dominios cognitivos complejos. Los riesgos

fueron hasta 5 y 32 veces mayores que en los casos con la menor carga poligénica y la población de referencia, respectivamente, en los estudios de Als et al. Un *locus* de susceptibilidad para el TDM1 se ha mapeado en el cromosoma 12q22-q23.2 y otro (MDD2) en el 15q25.3-q26.2. Las variantes del gen FKBP5 se han asociado con una respuesta más rápida al tratamiento con antidepresivos y con una mayor recurrencia de episodios depresivos. Se encontró una mutación en el gen de la triptófano hidroxilasa-2 (TPH2) (12q21) en individuos con depresión mayor unipolar. Un polimorfismo en el gen HTR2A, que codifica el receptor de serotonina 2A, se ha asociado con el resultado del tratamiento con citalopram en el trastorno depresivo mayor. Múltiples genes, incluyendo el factor de transcripción activador 3 y el dominio WSC 2, así como la vía de señalización de la fosfoinosítido 3 quinasa/proteína quinasa b y sus efectores posteriores, podrían ser factores comunes asociados con la depresión. Las funciones neuroendocrinas de los ejes hipotálamo-hipofisario-ovárico, hipotálamo-hipofisario-tiroideo y hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) también se asocian con la depresión.

Herencia transgeneracional

Las mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro suelen recibir glucocorticoides sintéticos (GCs) para promover el desarrollo pulmonar fetal. Los GCs prenatales aumentan el riesgo de trastornos afectivos en la descendencia. La administración prenatal de dexametasona (Dex) al final del embarazo indujo un comportamiento similar a la depresión en la descendencia de primera generación (F1), que podría transmitirse a la descendencia de segunda generación (F2) con dependencia materna. La expresión de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y del receptor de CRH tipo 1 (CRHR1) en el hipocampo aumenta en la descendencia F1 Dex y en la descendencia F2 de ratas hembra F1 Dex. El aumento de la expresión de CRHR1 en la descendencia F1 y F2 se asocia con la hipometilación de las islas CpG en el promotor *Crhr1*. La sGC prenatal puede causar inestabilidad epigenética. Las modificaciones epigenéticas del ADN en genes relacionados con el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) modulan los mecanismos subyacentes a la asociación entre la depresión prenatal y la actividad HPA alterada en el niño. Los niños expuestos a síntomas depresivos prenatales presentaron niveles más bajos de cortisol al acostarse y una pendiente diurna más pronunciada. La exposición prenatal se relaciona con una menor liberación de cortisol en niños y una mayor en niñas. Los síntomas depresivos prenatales se asocian con una metilación alterada en el gen del receptor de glucocorticoides (NR3C1), el gen del receptor de mineralocorticoides (NR3C2) y el gen del receptor de serotonina (SLC6A4), con algunos efectos específicos según el sexo. En los niños, los síntomas depresivos prenatales predijeron el cortisol al acostarse mediado por la metilación de NR3C2.



Los niños expuestos a síntomas depresivos prenatales presentaron niveles más bajos de cortisol al acostarse y una pendiente diurna más pronunciada. La exposición prenatal se relaciona con una menor liberación de cortisol en niños y una mayor en niñas. Los síntomas depresivos prenatales se asocian con una metilación alterada en el gen del receptor de glucocorticoides (NR3C1), el gen del receptor de mineralocorticoides (NR3C2) y el gen del receptor de serotonina (SLC6A4), con algunos efectos específicos según el sexo. En los niños, los síntomas depresivos prenatales predijeron el cortisol al acostarse mediado por la metilación de NR3C2.

El exón 1F del gen del receptor de glucocorticoides (NR3C1) y el intrón 7 del gen FKBP5 están potencialmente involucrados en la patogénesis de la depresión. Los niveles medios de metilación del ADN del exón 1F de NR3C1 aumentan en pacientes depresivos y se encontró que el grado de metilación estaba asociado positivamente con las concentraciones matutinas de cortisol. Los niveles de metilación del ADN en sitios CG específicos dentro del exón 1F de NR3C1 están relacionados con la gravedad del abuso emocional infantil. La metilación del ADN en CG38 está relacionada con el eje HPA y las medidas de abuso emocional infantil en los casos de depresión. La hipermetilación en el exón 1F de NR3C1 puede ocurrir en la depresión, y este cambio epigenético específico del *locus* está asociado con una mayor actividad del eje HPA basal, posiblemente reflejando una resistencia

adquirida al receptor de glucocorticoides. La metilación en el exón 1F del gen del receptor de glucocorticoides NR3C1 se ha asociado tanto con la exposición temprana al estrés como con el riesgo de desarrollar un trastorno psiquiátrico. El exón 1D emerge como un nuevo objetivo sugerente en los trastornos relacionados con el estrés epigenéticamente sensibles a la adversidad temprana. En parejas de gemelos monocigóticos, la metilación específica de CpG en el exón 1D dentro de un elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE) se correlaciona con la carga familiar de trastornos ansioso-depresivos. La conectividad hipocampal derecha se asocia con la metilación de GRE específica de CpG. El exón 1F presenta hipometilación uniforme y la hipermetilación de GRE en el exón 1D del gen NR3C1 en gemelos monocigóticos concordantes para trastornos ansioso-depresivos sugiere que esta región desempeña un papel en el aumento de la vulnerabilidad al estrés psicosocial, mediado en parte por la alteración de la conectividad hipocampal.

La exposición al maltrato infantil aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades mentales en etapas posteriores de la vida. Tanto el maltrato infantil como la depresión se han asociado con la desregulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. El antecedente de maltrato infantil altera los niveles de metilación del ADN en genes clave del eje HPA. FKBP5 media la relación entre el maltrato infantil y la depresión. Se presentan altos niveles de expresión de FKBP5 en sujetos con antecedentes de depresión, pero no se observaron diferencias significativas en los niveles de expresión génica en relación con el maltrato infantil.

Los síntomas depresivos maternos influyen en el desarrollo neurológico de la descendencia. Un mayor número de síntomas depresivos maternos prenatales se asocia con un mayor volumen de la amígdala derecha en las niñas, pero no en los niños. Un mayor número de síntomas depresivos maternos posnatales se asocia con un mayor volumen de la amígdala derecha en las niñas, pero no en los niños. Estos resultados, publicados por Wen et al, respaldan el papel de la variación en la estructura de la amígdala derecha en la transmisión de la depresión materna a la descendencia, especialmente a las niñas.

La desregulación de la neurogénesis adulta en el giro dentado (GD) hipocampal contribuye a múltiples trastornos neurológicos, incluyendo la depresión mayor. El receptor transmembrana multifuncional neogenina regula la neurogénesis hipocampal en ratones adultos. La pérdida de neogenina en células madre neurales (CMN) o células progenitoras neurales (CPN) adultas altera la proliferación y la neurogénesis de las CPN/CPN y aumenta la diferenciación astrocítica. La neogenina regula Gli1, un factor de transcripción crucial en la fase descendente de Sonic Hedgehog, y la expresión de Gli1 en las CPN/CPN con depleción de neogenina restaura su proliferación. Otras anomalías incluyen la reducción de las ramas y espinas dendríticas y la alteración de la neurotransmisión glutamatérgica en neuronas del GD recién nacidas con depleción de neogenina. Los ratones con depleción de neogenina en células madre neurales presentan un comportamiento depresivo.

La exposición fetal a disruptores endocrinos (EDC) se ha asociado con resultados neuroconductuales adversos a lo largo de la vida, que pueden persistir a lo largo de múltiples generaciones de crías. Xin et al investigaron las perturbaciones moleculares asociadas con los cambios conductuales inducidos por EDC en la primera (F1) y segunda (F2) generación filial, utilizando el EDC modelo bisfenol A (BPA) en madres C57BL/6J. La descendencia macho F1 mostró un mayor comportamiento depresivo, y el análisis del transcriptoma en el hipocampo de machos adultos F1 expuestos a BPA reveló que los sistemas de neurotransmisores (niveles reducidos de serotonina) son las principales vías alteradas por la exposición al BPA durante el desarrollo. La administración del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina fluoxetina rescató el fenotipo depresivo en machos expuestos a dosis bajas, pero no a las altas, de BPA, lo que sugiere mecanismos de acción distintos para cada dosis de exposición. El esteroide neuroactivo dehidroepiandrosterona también se redujo en machos expuestos al BPA, lo que sugiere otro posible mecanismo subyacente al fenotipo de tipo depresivo. Los cambios de comportamiento asociados con la exposición temprana al BPA podrían estar mediados por alteraciones específicas del sexo en el sistema serotoninérgico o la biogénesis de esteroides sexuales en la descendencia masculina.

La infección gestacional se reconoce cada vez más por su participación como mecanismo causal de anomalías cerebrales graves del desarrollo y su contribución a la patogénesis de psicopatologías posteriores. Las primeras observaciones en el modelo ampliamente aceptado de activación

inmunitaria materna (MIA), basado en la administración sistémica del mimético viral ácido poliinosínico:policitidílico (poli(I:C)), han sugerido recientemente una transmisión de rasgos conductuales y transcripcionales entre generaciones. La estimulación con poli(I:C) en el día embrionario 12.5 (E12.5) produce una MCB aberrante, efecto que se transmite a la descendencia femenina F1. Los efectos transgeneracionales en MCB son paralelos a un comportamiento mejorado similar a la depresión en la descendencia F2 de segunda generación con contribuciones de herencias tanto maternas como paternas. El examen de la expresión hipocampal de la descendencia de genes conocidos como objetivos de MCB y relevantes para la consiguiente transmisión no genética de la función y el comportamiento cerebrales alterados reveló patrones de expresión modificados y conservados transgeneracionalmente en la generación F1 y F2. Las características conductuales y moleculares de la descendencia de primera y segunda generación sugieren consecuencias impresas transgeneracionalmente de la infección gestacional en rasgos psicopatológicos relacionados con los trastornos del estado de ánimo. La presentación del estrés infeccioso a través de la activación inmune materna (MIA) por ácido poliinosínico:policitidílico (Poli (I: C)) en un modelo animal para examinar modulaciones epigenéticas como posibles correlatos moleculares de las alteraciones en la estructura, función y comportamiento cerebral en la depresión reveló que en la descendencia MIA hembra adulta, el comportamiento anhedónico estaba asociado con modulaciones del perfil global de acetilación de histonas en el hipocampo. Se detectaron cambios específicos en el promotor y en la expresión del transportador de serotonina (SERT), cruciales para la etiología de la depresión y el tratamiento farmacológico antidepresivo. Se observó una reducción concomitante en los niveles hipocampales de histona desacetilasa (HDAC) 1 en los pacientes con MIA, en comparación con los controles.

Metilación del ADN

Los mecanismos de metilación del ADN están implicados en el estrés, el síndrome de burnout y la depresión. El gen del receptor de glucocorticoides (NR3C1) presenta diferentes patrones de metilación en el estrés crónico y la depresión; la metilación del gen transportador de serotonina (SLC6A4) se ve afectada de forma similar en el estrés, la depresión y el burnout; el estrés laboral y los síntomas depresivos se asocian con diferentes patrones de metilación del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); y la metilación de la tirosina hidroxilasa (TH) se correlaciona con el estrés laboral.

La expresión del gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) determina principalmente la disponibilidad dopaminérgica prefrontal. Una actividad dopaminérgica prefrontal deficiente provoca pérdida de interés, energía y motivación, síntomas centrales de la depresión. Estudios sobre el estado de metilación del gen COMT (Val158Met, rs4468) en la conectividad prefrontal mostraron que la anisotropía fraccional (AF) y la difusividad radial (DR) de los tractos de sustancia blanca relacionados con la corteza prefrontal se asociaron positiva y negativamente con la metilación del gen COMT, respectivamente. La metilación del gen COMT tiene un efecto sustancial en la conectividad prefrontal en pacientes con depresión.

Tao et al estudiaron la metilación del ADN y la red de coexpresión del ARN mensajero (ARNm) y los genes hub en adolescentes con trastorno depresivo mayor (TDM) sin tratamiento farmacológico y en un primer episodio. Se expresaron diferencialmente 3034 sitios de metilación y 4190 ARNm en adolescentes con TDM sin tratamiento farmacológico y en un primer episodio, en comparación con los HC. Se descartaron 19 genes hub según el alto valor en la red de coexpresión. Los resultados de la base de datos GEO mostraron que, en comparación con los adultos sanos, se encontraron 290 sitios de metilación y 127 ARNm expresados diferencialmente en pacientes adultos con TDM.

El abuso físico (AF) y el abuso sexual (AS) en la infancia interactúan con el polimorfismo del gen de la monoaminoxidasa A (MAOA) para modificar el riesgo de trastornos mentales. Checknita et al investigaron si la metilación en una región que abarca el primer exón de la MAOA y parte del primer intrón se asociaba con AF y/o AS, el genotipo de la MAOA, la dependencia del alcohol, la drogodependencia, los trastornos depresivos, los trastornos de ansiedad y el trastorno de conducta. El abuso sexual se asoció con la hipermetilación del primer exón de la MAOA en comparación con la ausencia de abuso. La hipermetilación del primer exón de la MAOA medió en la asociación del AS con la depresión actual, y tanto los niveles de metilación como el AS predijeron de forma independiente la depresión a lo largo de la vida.

El gen MORC1 vincula el estrés en la primera infancia con la depresión mayor. La metilación del ADN en la región promotora de MORC1 se correlaciona con la puntuación del Inventario de Depresión de Beck, lo que sugiere que MORC1 es un gen sensible al estrés y un posible biomarcador de la depresión.



La enzima convertidora de angiotensina (ECA) regula la respuesta al estrés. Las variantes genéticas de la ECA influyen en la metilación y modifican la asociación entre la depresión y la metilación. La metilación de la ECA se correlaciona inversamente con los niveles de cortisol; sin embargo, no existe asociación entre la metilación de la ECA y la depresión.

Existe una sutil relación entre la inflamación y la depresión. Los niveles de interleucina-6 (IL6) tienden a estar elevados en pacientes con depresión, con niveles más bajos de metilación de IL6. Los antidepresivos aumentan la metilación de IL-6. Los niños con asma y enfermedades atópicas tienen un mayor riesgo de depresión o ansiedad. El análisis de coagregación familiar reveló que si un gemelo presentaba al menos una enfermedad atópica, su pareja corría el riesgo de padecer un trastorno internalizante, independientemente de su propia condición atópica.

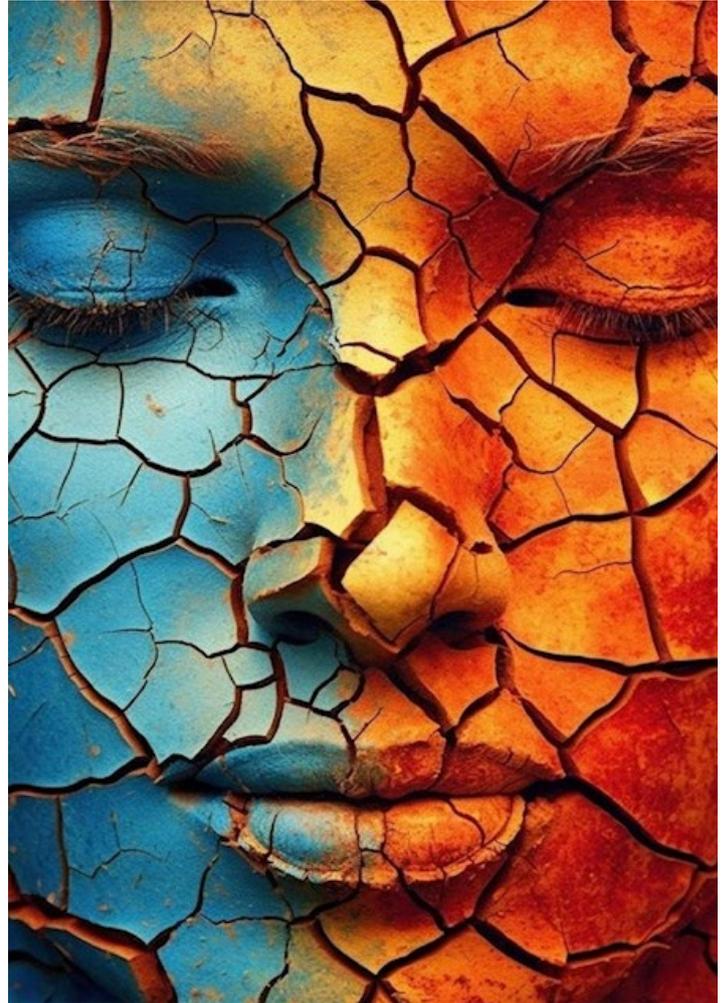
La obesidad y los trastornos del estado de ánimo se consideran las morbilidades más prevalentes en muchos países. Los mecanismos epigenéticos pueden inducir tasas más altas de obesidad en sujetos que padecen trastornos del estado de ánimo. Tres genes superpuestos muestran cambios significativos en la metilación del ADN, tanto en la obesidad como en la depresión. El análisis de la interacción de las vías de expresión de TAPBP, BDNF y SORBS2 confirmó la relación de estos genes tanto en la obesidad como en los trastornos del estado de ánimo en un estudio de Fharipour et al.

Modificaciones de histonas y cromatina

Se ha demostrado que los mecanismos de las histonas que afectan a las estructuras de la cromatina específicas de cada tipo celular y región contribuyen a los programas transcripcionales relacionados con las conductas depresivas, así como a las respuestas a los antidepresivos. Las variantes de histonas independientes de la replicación (H3.3), cuya secuencia primaria de aminoácidos difiere de la de sus contrapartes canónicas, desempeñan un papel crucial en la regulación de la transcripción neuronal dependiente de la actividad, la conectividad sináptica y la plasticidad conductual. La dinámica de H3.3 es un regulador crucial del estado de ánimo.

Epitranscriptómica

Las modificaciones del ARN, conocidas como epitranscriptómica, han surgido como una nueva capa de regulación transcriptómica. Al igual que las modificaciones epigenéticas bien estudiadas, caracterizadas en el ADN y en las colas de las histonas, se ha demostrado que regulan la expresión génica dependiente de la actividad y desempeñan un papel vital en la configuración de las conexiones sinápticas en respuesta a estímulos externos. Entre las múltiples modificaciones del ARN ya identificadas, la N6-metiladenosina (m6A) es la modificación del ARNm más abundante en eucariotas. Mediante el reconocimiento de sus proteínas de unión, la m6A puede regular diversos aspectos del metabolismo del ARNm y es esencial para el mantenimiento de las funciones cerebrales superiores. La m6A se encuentra en gran cantidad en las sinapsis y participa en la plasticidad neuronal, el aprendizaje y la memoria, y la neurogénesis adulta. La m6A también puede responder a estímulos ambientales, lo que sugiere un papel importante en la vinculación entre el estrés molecular y el estrés conductual. Los cambios en la m6A dependientes de la actividad pueden contribuir, directa e indirectamente, a los cambios en la conectividad sináptica subyacentes al TDM. La m6A y el FTO, un inhibidor de la m6A, también pueden influir en comportamientos similares a la depresión, según Mitsuhashi y Nagy.



La disfunción de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) se asocia con la fisiopatología de la depresión. La triptófano hidroxilasa (TPH), la enzima limitante de la velocidad de la biosíntesis de 5-HT, se encuentra desregulada en la depresión. En un modelo de depresión en ratas, las concentraciones de 5-HT en el cerebro y el hígado son menores, y las expresiones de TPH1 y TPH2 están reducidas. Las dos isoformas de TPH muestran diferentes distribuciones espaciales. Los ARNm de los genes TPH1/2 están disminuidos y TPH1/2 está altamente metilado. La paroxetina mejora la expresión y metilación de TPH1/2.

Se ha propuesto que el estrés crónico puede dañar los mecanismos epigenéticos protectores, lo que podría causar modificaciones hipocampales inducidas por el estrés, de adaptativas a desadaptativas, lo que contribuye a la aparición de depresión en individuos vulnerables.

Los genes que interactúan con eventos estresantes incluyen GALR2, BDNF, P2RX7, HTR1A, SLC6A4, CB1 y HTR2A. Se encontró una sólida interacción gen-gen-ambiente entre BDNF y HTR1A. Las interacciones gen-ambiente apuntan a factores epigenéticos asociados con SNPs de riesgo.

La depresión perinatal (PD) induce la metilación diferencial de tres regiones genómicas (el exón 3 dentro del gen del receptor de oxitocina [OXTR] y dos regiones intergénicas [IGR] entre los genes de la oxitocina [OXT] y la vasopresina [AVP]). No se observó metilación diferencial de las regiones OXTR e IGR en niños expuestos a la PD materna. La hipermetilación de OXTR y la hipometilación de AVP IGR observada en madres con PD persistente pueden afectar el sistema OXT-AVP y comprometer la conducta materna, con consecuencias negativas para el niño en desarrollo.

LncRNAs

El micro ARN-132 (miR-132) desempeña un papel fundamental en la patogénesis y los mecanismos neuronales subyacentes a los síntomas de la depresión. Varios genes asociados con la depresión [MECP2, ARHGAP32 (p250GAP), CREB y genes del período] son dianas del miR-132. Los niveles elevados de miR-132 en el trastorno depresivo mayor se asocian con una menor amplitud fraccional de las fluctuaciones de baja frecuencia y un menor volumen de materia gris en la red frontolímbica. Las regiones cerebrales asociadas con niveles elevados de miR-132 también se asocian con un menor rendimiento cognitivo en la atención y la función ejecutiva. La desregulación del miR-132 en el trastorno depresivo mayor se asocia con múltiples facetas de la función y la estructura cerebral en la red frontolímbica.

Las variantes genéticas pueden modificar la vulnerabilidad a la depresión al modular la metilación del ADN (ADNm) y los niveles de ARN no codificante (ARNnc). El análisis del *locus* de rasgo cuantitativo (meQTL) de ADNm identificó 64 pares de SNP-CpG con efecto meQTL. Una menor concentración de ADNm en cg02098413, ubicada en el promotor HACE1, conferida por el alelo de riesgo (alelo C) en rs1933802, se asoció con un mayor riesgo de depresión. En 1202 células CD14⁺ extraídas de sangre, el ADNm en cg02088412 se correlacionó positivamente con la expresión del ARNm de HACE1. La investigación en tejido cerebral post mortem de adultos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM) indicó un 1% más de concentración de ADNm en cg02098413 en neuronas y una menor expresión del ARNm de HACE1 en el hipocampo CA1 de pacientes con TDM. El análisis de QTL de expresión en sangre de 74 adolescentes reveló que hsa-miR-3664-5p se asociaba con rs7117514 (SHANK2). El análisis de ontología génica de los genes diana de miRNA destacó su implicación en los procesos neuronales. Los factores genéticos pueden influir en la depresión mediante la modulación de los niveles de DNAm y miRNA. Las alteraciones en los *loci* HACE1 y SHANK2 implican mecanismos potenciales, como el estrés oxidativo cerebral, que subyacen a la depresión, tal como demostraron Ciuculete y colegas.

El trastorno depresivo mayor (TDM) se asocia con disfunciones del procesamiento interoceptivo. Las vesículas extracelulares enriquecidas con neuronas cerebrales (NEEV) y el microARN (miR) 93 contribuyen a la disfunción interoceptiva en el TDM. El TDM mostró una menor expresión de miR-93 de NEEV que los controles. Los individuos con la menor expresión de miR-93 de NEEV presentaron las mayores concentraciones séricas de antagonista del receptor de interleucina (IL)-1, IL-6, factor de necrosis tumoral y leptina; y aquellos con la mayor expresión de miR-93 mostraron la activación bilateral más intensa de la ínsula media dorsal. Dado que el miR-93 está regulado por el estrés y afecta la modulación epigenética mediante la reorganización de la cromatina, estos resultados, obtenidos por Burrows et al, sugieren que los individuos sanos, pero no los pacientes con TDM, muestran una regulación epigenética adaptativa de la función insular durante el procesamiento interoceptivo.

El estado de metilación de dos sitios CpG predijo de forma fiable los niveles de depresión en adolescentes (cg13227623 y cg04102384). cg04102384 se encuentra en la región promotora del microARN 4646 (MIR4646) y se encontró hipometilado en la depresión. Cg04102384 se correlacionó inversamente con los niveles de expresión de MIR4646-3p en controles sanos. Cg04102384 regula supuestamente la expresión génica de MIR4646-3p.

Depresión posparto

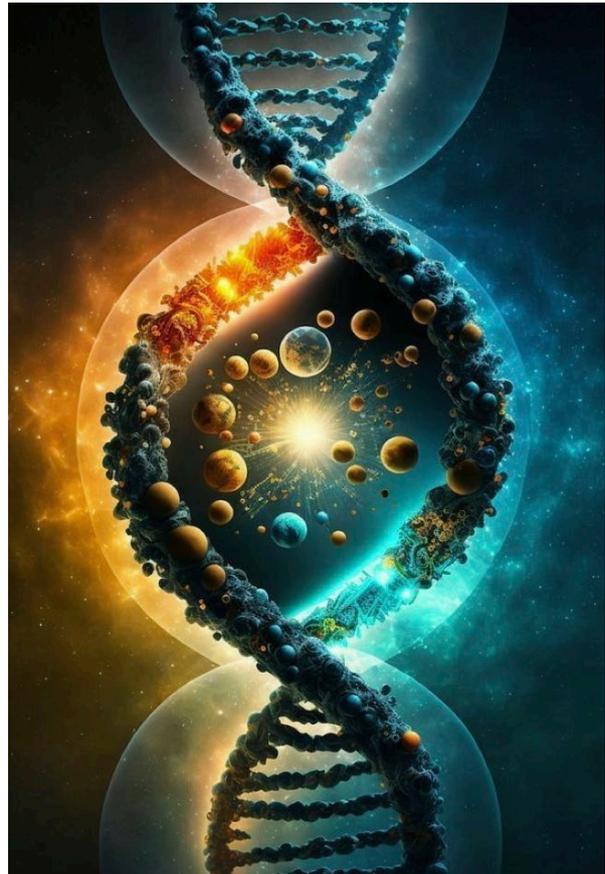
La susceptibilidad de las mujeres a la depresión posparto podría deberse a la interacción entre los genes asociados con esta enfermedad, así como a la interacción entre factores genéticos y ambientales. Los genes estudiados en la depresión posparto incluyen genes relacionados con la síntesis, el metabolismo y el transporte de neurotransmisores monoamínicos, moléculas clave del eje HPA y la vía de la quinurenina.

La depresión mayor de inicio periparto (DMP) se ha asociado con múltiples consecuencias adversas para la salud de la descendencia. La metilación del ADN (ADNm) representa un mecanismo plausible para mediar la exposición a la DMP y los cambios en el desarrollo, el comportamiento y la salud de la descendencia.

Reloj circadiano

El reloj circadiano regula múltiples funciones biológicas a nivel molecular y desempeña un papel esencial en la diversidad temporal del comportamiento y la fisiología, incluyendo la actividad neuronal. El reloj circadiano funciona como una interfaz esencial que vincula el metabolismo celular con el control epigenético. La alteración de los ritmos circadianos por jet lag, trabajo a turnos y un estilo de vida irregular temporal podría provocar síntomas similares a la depresión. La actividad neuronal anormal y el comportamiento similar a la depresión aparecen en animales que carecen de elementos del reloj molecular. La inducción de genes neuronales y sinápticos está bajo control epigenético, y se observa una remodelación epigenética robusta en la depresión y trastornos psiquiátricos relacionados.

Las alteraciones del ritmo circadiano, con alteración del sueño y secreción alterada de melatonina, son comunes en la depresión. La melatonina tiene un efecto antidepresivo al mantener el ritmo circadiano del cuerpo, regulando el patrón de expresión de los genes del reloj en el núcleo supraquiasmático (NSQ) y modificando la expresión de genes asociados con la neurotransmisión serotoninérgica. La melatonina se produce a través del metabolismo de la serotonina en dos pasos que son catalizados por la serotonina N-acetiltransferasa (SNAT) y la acetilserotonina-O-metiltransferasa (ASMT). La serotonina, SNAT y ASMT son factores clave de regulación del nivel de melatonina. La melatonina actúa principalmente sobre los receptores MT1 y MT2, que están presentes en el NSQ, para regular las funciones fisiológicas y neuroendocrinas, incluyendo el arrastre circadiano, conocido como efecto cronobiótico. La desregulación epigenética de las enzimas implicadas en la síntesis y el metabolismo de la melatonina influye en la patogénesis de la depresión. Algunos SNPs en los genes reloj se asocian con la depresión, especialmente el rs2287161 de CRY1.



Aceleración epigenética de la edad

Los perfiles de metilación del ADN (ADNm) a nivel de todo el genoma pueden funcionar como «relojes epigenéticos» que ayudan a estimar el envejecimiento biológico. Tanifuji et al evaluaron el envejecimiento biológico en pacientes con TDM utilizando diversos indicadores de envejecimiento epigenético basados en el ADNm (HorvathAge, HannumAge, SkinBloodAge, PhenoAge, GrimAge, longitud de telómero basada en el ADNm, DNAmTL) y también investigaron siete proteínas plasmáticas predictoras de la edad basadas en el ADNm. El TDM no mostró diferencias significativas en los relojes epigenéticos ni en el DNAmTL. Sin embargo, los niveles plasmáticos de cistatina C basados en el ADNm fueron significativamente mayores en pacientes con TDM que en los controles.

Las mujeres afroamericanas (MAA) presentan un alto riesgo de padecer enfermedad cardiometabólica (CM) y síntomas depresivos. Los síntomas depresivos coexisten en personas con CM con mayor frecuencia que en la población general, y el envejecimiento acelerado podría explicarlo. Perez et al examinaron las asociaciones entre la aceleración del envejecimiento, los síntomas depresivos y los rasgos de CM (hipertensión, diabetes mellitus [DM] y obesidad) en una cohorte de MMAA. El ADNm AA no se asoció con las puntuaciones totales de síntomas depresivos. El ADNm AA se correlacionó con síntomas específicos, como autodesprecio/autoodio, dificultad para tomar decisiones y preocupación por la salud física. El ADNm AA se asoció con obesidad, hipertensión y diabetes.

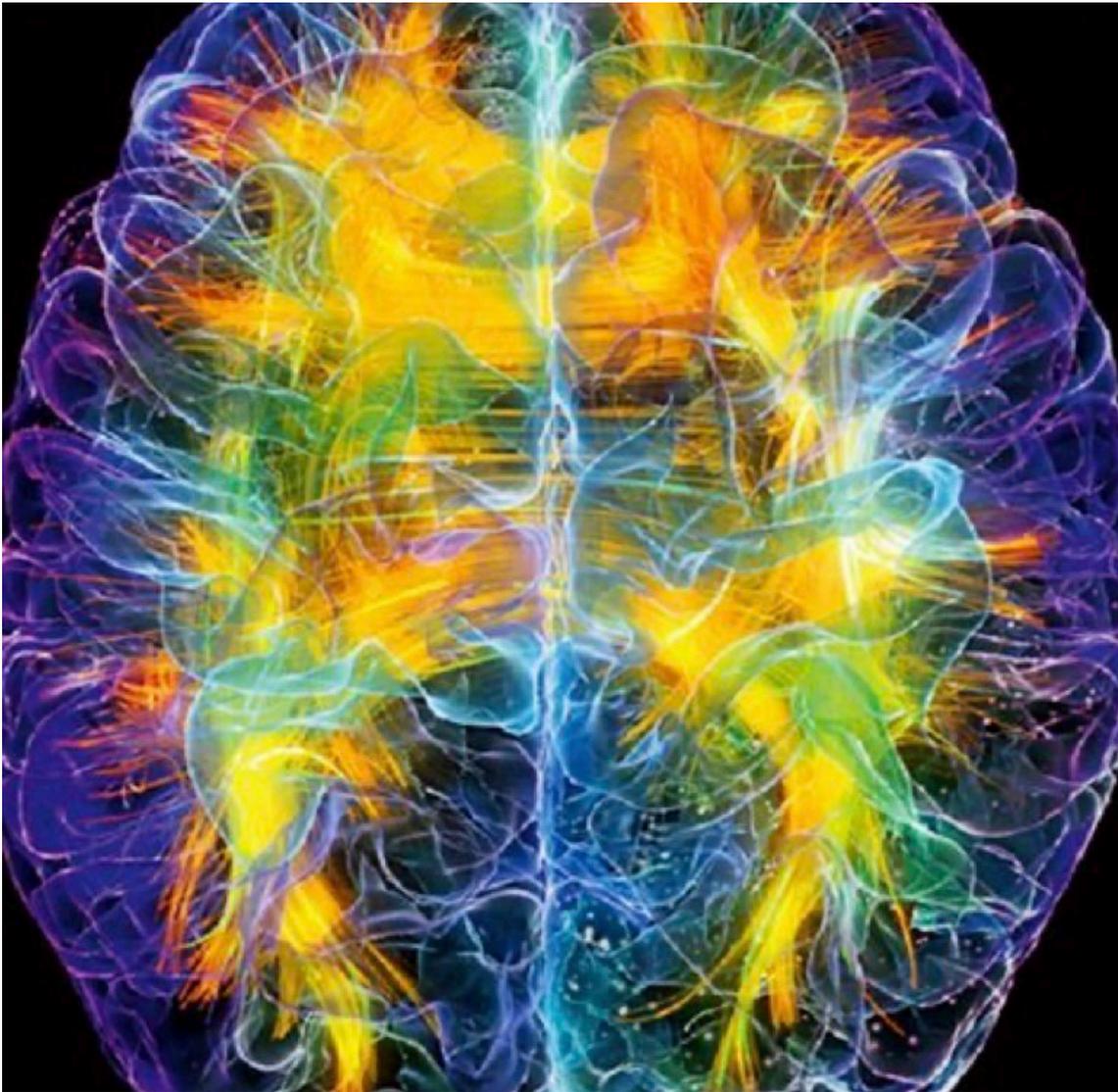
La privación en el vecindario y la depresión se han vinculado con la aceleración epigenética del envejecimiento. Los relojes epigenéticos de nueva generación, como GrimAge de metilación del ADN (DNAm) y PhenoAge, han incorporado biomarcadores clínicos de desregulación fisiológica mediante la selección de sitios de citosina-fosfato-guanina asociados con factores de riesgo de enfermedad, y han demostrado una mayor precisión en la predicción de la morbilidad y el tiempo hasta la mortalidad en comparación con los relojes de primera generación. Joshi et al examinaron la asociación entre la privación vecinal y la aceleración de GrimAge y PhenoAge de DNAm en adultos, y evaluaron la interacción con los síntomas depresivos. Una mayor privación material y/o social vecinal, en comparación con puntuaciones más bajas de privación y síntomas depresivos, se asoció con una mayor aceleración de GrimAge de DNAm. No se observó evidencia de una interacción estadística entre la privación vecinal y los síntomas depresivos. Los síntomas depresivos y la privación vecinal se asocian de forma independiente con el envejecimiento biológico prematuro. En un diseño robusto de estudio de control de co-gemelos para examinar si la depresión está asociada con la aceleración de la edad DNAm (aceleración de la edad DNAm de Horvath (HorvathAA), aceleración de la edad epigenética intrínseca (IEAA), aceleración de la edad DNAm de Hannum (HannumAA), aceleración de la edad epigenética extrínseca (EEAA), aceleración GrimAge (GrimAA) y aceleración PhenoAge (PhenoAA)), Liu et al encontraron que un Inventario de Depresión de Beck II (BDI-II) 10 unidades más alto. La puntuación total del BDI-II se asoció con HannumAA y EEAA. En el seguimiento, una puntuación BDI-II 10 unidades más alta se asoció con PhenoAA.

La discriminación percibida puede estar asociada con un envejecimiento acelerado más adelante en la vida, con síntomas depresivos actuando como mediador potencial. Principalmente entre participantes mujeres y blancos no hispanos (NHW), mayores Razones para la discriminación percibida (RPD) en 2010-2012 tuvieron un efecto total adverso significativo en el envejecimiento epigenético, con un 20-50% de este efecto siendo explicado por un efecto indirecto puro a través de DEP en 2014-2016. Entre las mujeres, DEP elevado sostenido (2010-2016) estuvo asociado con mayor edad LIN DNAm, patrones observados para DEP elevado para marcadores GrimAge y MPOA DNAm. En adultos blancos, la relación del reloj Levine con la discriminación percibida en general fue mediada a través de DEP elevado. Las elevaciones sostenidas de DEP y RPD se asociaron con indicadores específicos del envejecimiento biológico, de forma consistente entre mujeres y adultos blancos, donde la DEP actuó como mediadora en varias asociaciones RPD-EPICLOCK.

Suicidio

La mayoría de los trastornos psiquiátricos se asocian con un riesgo elevado de suicidio. La conducta suicida es producto de la interacción de numerosos factores de riesgo, como la genética, la epigenética y los factores ambientales. Es probable que las modificaciones epigenéticas sean importantes tanto en la ideación como en la conducta suicida. El análisis de la metilación del ADN de ocho genes neuropsiquiátricos (NR3C1, SLC6A4, HTR1A, TPH2, SKA2, MAOA, GABRA1 y NRIP3) en regiones cerebrales (hipocampo, ínsula, amígdala, área 46 de Brodmann) y sangre de hombres suicidas mostró que, al comparar los valores promedio de metilación, se observaron cambios notables en NR3C1, HTR1A, SKA2, MAOA, GABRA1 y NRIP3 en regiones cerebrales específicas. Al comparar el patrón de metilación entre la sangre y el cerebro, se observó similitud entre la sangre y la ínsula para HTR1A. El análisis de la expresión génica en el hipocampo reveló cambios en la expresión de NR3C1, SLC6A4 y HTR1A. El sitio CpG cg07016288, acoplado a CYP2D6, presenta hipometilación en la conducta suicida grave e hipermetilación en la corteza prefrontal de varones que completan el suicidio.

La metilación del ADN en genes del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) se ha asociado con la conducta suicida. Los cambios epigenéticos más frecuentes asociados con el suicidio son la hipermetilación en GR y NR3C1 en casos de trauma infantil y trastorno depresivo mayor (TDM); la hipermetilación en BNDF, CRHR1 y FKBP5 en pacientes con TDM; y la hipermetilación en CRHBP y SKA2 en poblaciones con TEPT.



La disminución de la expresión del gen del receptor de glucocorticoides (GR), que también es susceptible a la modulación epigenética, es un fuerte indicador de un deterioro del control del eje HPA. El estudio del 5'UTR del gen GR para determinar los niveles de expresión de todas las variantes de transcripción del exón 1 de GR y su estado epigenético en adolescentes que consumaron suicidio, así como la expresión y el estado epigenético de la proteína 51 de unión a FK506 (FKBP5/FKBP51), un importante modulador de la actividad de GR, mostró una disminución de la expresión en variantes específicas del exón 1 de GR y una fuerte correlación entre los cambios en la metilación del ADN y la expresión génica en la corteza prefrontal. La expresión de FKBP5 aumentó en el cerebro, lo que sugiere una menor sensibilidad de GR a la unión del cortisol. También se observó una expresión aberrante de enzimas metiladoras y desmetiladoras del ADN en regiones cerebrales.

Jokinen et al identificaron sitios CpG acoplados al eje HPA que muestran cambios en la metilación relacionados con la gravedad del intento de suicidio. Los sitios CpG ubicados a menos de 2000 pb del sitio de inicio de la transcripción de los siguientes genes acoplados al eje HPA incluyeron la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la proteína transportadora de la hormona liberadora de corticotropina (CRHBP), el receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR1), el receptor 2 de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR2), la proteína transportadora de FK506 51 (FKBP5) y el receptor de glucocorticoides (NR3C1). Dos sitios CpG asociados a la hormona liberadora de corticotropina (CRH) presentaron hipometilación en el grupo de alto riesgo de intentos de suicidio (cg19035496 y cg23409074). El gen cg19035496 presentó hipermetilación en sujetos con una alta puntuación de riesgo psiquiátrico general.

El neuropéptido galanina (GAL) y sus tres receptores acoplados a la proteína G (GAL1-3) intervienen en la regulación del estado de ánimo. Se observaron aumentos notables en los niveles de ARNm de GAL y GALR3, especialmente en el *locus* cerúleo noradrenérgico y el núcleo dorsal del rafe, en paralelo con una disminución de la metilación del ADN, tanto en sujetos suicidas masculinos como femeninos, en comparación con los controles. Por el contrario, en la corteza prefrontal dorsolateral de los sujetos suicidas masculinos, los niveles de transcripción de GAL y GALR3 disminuyeron, GALR1 aumentó y la metilación del ADN aumentó. GAL y su receptor GALR3 presentan metilación diferencial y se expresan en cerebros de pacientes depresivos de forma específica para cada región y sexo. Las modificaciones epigenéticas en GALR3, un receptor hiperpolarizante, podrían contribuir a la desregulación de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas implicadas en la patogénesis de la depresión.

Los intentos de suicidio (IS) se asocian con un exceso de mortalidad no suicida, posiblemente mediada en parte por la senescencia celular prematura. Se ha demostrado que los estimadores de la edad biológica basados en la edad epigenética (EA) predicen la desregulación fisiológica y el riesgo de mortalidad. Jokinen et al investigaron si los IS violentos con alta intención de morir predicen las estimaciones epigenéticas del envejecimiento biológico. Se utilizaron estimadores de la aceleración intrínseca y extrínseca de los IS, un marcador optimizado para predecir la desregulación fisiológica (DNAmPhenoAge/AgeAccelPheno) y otro optimizado para predecir la esperanza de vida (DNAmGrimAge/AgeAccelGrim) para establecer asociaciones con la gravedad de los IS. Se detectaron diferencias de 2.2 años en AgeAccelGrim con respecto a la gravedad de la AE. El DNAmGrimAge basal superó la edad cronológica en un promedio de 7.3 años en todas las muestras, lo que confirió un aumento medio del 24.6% con respecto a la edad real. Ningún marcador individual de aceleración de la AE se diferenció según el grupo de riesgo de suicidio. La AE en sí, pero no su gravedad, está relacionada con la AE, lo que implica que el exceso de mortalidad no suicida en la AE no está relacionado con el riesgo de suicidio.

Un estudio de asociación epigenómica de la metilación del ADN (DNAm) en muestras de sangre periférica de 2712 veteranos militares estadounidenses mostró tres sondas DNAm asociadas con intentos de suicidio: cg13301722 en el cromosoma 7, que se encuentra entre los genes SLC4A2 y CDK5; cg04724646 en PDE3A; y cg04999352 en RARRES3. También se observó una metilación diferencial de cg13301722 en la corteza cerebral de personas fallecidas por suicidio. El análisis de enriquecimiento de rasgos reveló que los sitios CpG se asociaban más fuertemente con el tabaquismo, el consumo de alcohol, el tabaquismo materno y el consumo materno de alcohol, mientras que el análisis de enriquecimiento de vías reveló asociaciones significativas con el ritmo circadiano, la unión adherente, la secreción de insulina y la señalización de RAP-1.

Terapia electroconvulsiva

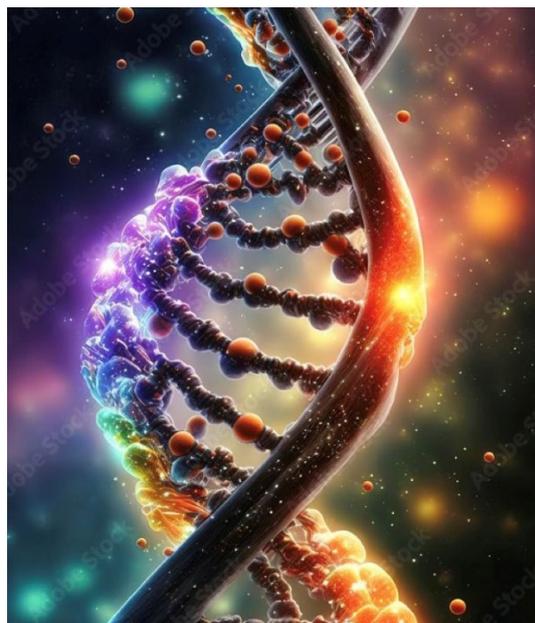
La terapia electroconvulsiva (TEC) es una de las estrategias más eficaces para el tratamiento de la depresión mayor resistente, con tasas de remisión inferiores al 50%. Se han asociado cambios epigenéticos, como la metilación del ADN y los miARN, con la TEC. Los genes candidatos con cierta evidencia de asociación con la respuesta al tratamiento con TEC fueron BDNF, S100A10, RNF213M, TNKS, FKBP5, miR-126, miR-106a y miR-24.

El análisis de la metilación del ADN (ADNm) de los genes que codifican el receptor de glucocorticoides (NR3C1) y la proopiomelanocortina (POMC) mostró que el nivel basal de ADNm en NR3C1 era significativamente menor en los controles con depresión no medicados (UDC) que en los controles o en los pacientes tratados con TEC. En cuanto a la POMC, los pacientes con TEC presentaron los niveles más altos de ADNm. NR3C1m y POMCm disminuyeron tras el primer tratamiento con TEC, y los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una menor metilación en NR3C1 en comparación con los que no respondieron. Ambos genes podrían influir en la cronificación de la depresión, y NR3C1 podría ser relevante para la predicción de la respuesta a la TEC.

Farmacoepigénica de los antidepresivos

Aproximadamente el 50% de los pacientes con depresión reciben una medicación inadecuada y muchos de ellos pueden desarrollar depresión resistente. Las principales causas de resistencia al tratamiento incluyen: medicación inadecuada, incumplimiento del tratamiento, la condición farmacogenética de un metabolizador deficiente, ultrarrápido o intermedio, proteínas de transporte mutantes y defectos en la maquinaria epigenética que conducen a fallos farmacoepigénicos.

El estudio del estado de metilación del ADN de genes relacionados en el trastorno depresivo mayor tras el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina reveló que, tras 100 días de tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la metilación de los sitios CpG promotores de BDNF, NR3C1, FKBP5 y SLC6A4 se redujo significativamente.



La farmacogenética de la mayoría de los antidepresivos ya se conoce con cierto detalle. Todos los genes implicados en la maquinaria farmacogenética (genes patogénicos, genes mecanísticos, genes metabólicos, genes transportadores, genes pleiotrópicos), aunque no se conocen en su totalidad, están sujetos al control regulador de factores epigenéticos, cuyo conocimiento actual es bastante deficiente. El conocimiento de los mecanismos epigenéticos responsables de la expresión de los farmagenes es esencial para una aplicación eficaz de los principios farmacoepigénicos al tratamiento de la depresión.

No se dispone de mucha información sobre la posibilidad de utilizar fármacos epigenéticos específicos como posibles antidepresivos. Por ejemplo, el butirato de sodio (SB), un inhibidor de la histona desacetilasa, ejerce un efecto antidepresivo al alterar la expresión génica en el hipocampo. El tratamiento con SB afecta las conductas depresivas inducidas por lipopolisacáridos (LPS) en ratones. El LPS induce citocinas y la molécula adaptadora de unión al calcio ionizado 1 (Iba1), un marcador de activación microglial, en el hipocampo. El SB reduce las alteraciones inducidas por LPS. La activación microglial mediada por la regulación epigenética podría estar implicada en comportamientos depresivos. La genipina, el aglicón del genipósido, extraído de *Gardenia jasminoides Ellis*, tiene efectos antidepresivos. La genipina es capaz de corregir comportamientos depresivos inducidos por estrés prenatal en crías de madres con estrés prenatal. La genipina inhibe la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1), normalizando la expresión del BDNF hipocampal.

El tratamiento personalizado de pacientes depresivos con antidepresivos, basado en paradigmas farmacogenéticos, debería ser de gran utilidad para la comunidad médica en la implementación de estrategias farmacoepigénicas en el futuro próximo. Sin embargo, actualmente, nuestro conocimiento sobre este tema es muy limitado y se necesita mucha más inversión en investigación.

Trastorno bipolar

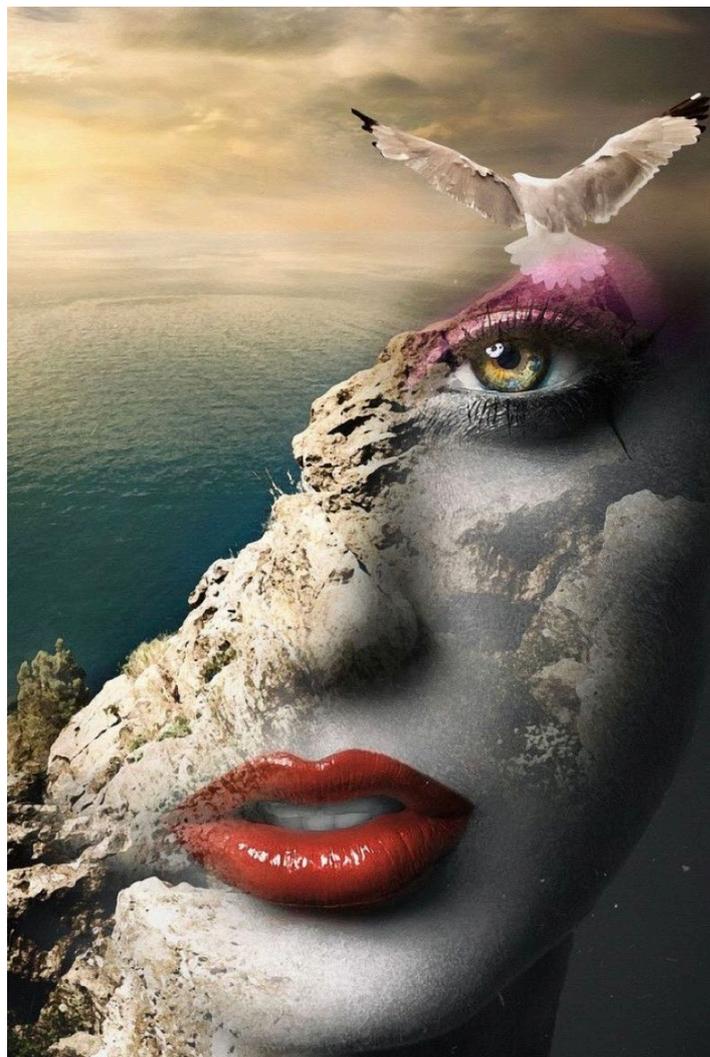
Se estima que la prevalencia del trastorno bipolar a lo largo de la vida es de aproximadamente el 2%. Las anomalías epigenéticas afectan la transcripción génica y la regulación postranscripcional en el trastorno bipolar, centrándose principalmente en los genes PACS1, MCHR1, DCLK3, HAPLN4, LMAN2L, TMEM258, GNL3, LRRC57, CACNA1C, CACNA1D y NOVA2.

El elemento nuclear intercalado largo 1 (LINE-1, L1) afecta el panorama del transcriptoma de múltiples maneras. La actividad del promotor dentro de su 5'UTR desempeña un papel fundamental en la regulación de diversas actividades de L1. Watanabe et al examinaron la metilación e hidroximetilación del ADN de las L1 completas en neuronas y no neuronas e identificaron L1 epigenéticamente activas.

Algunas de las L1 epigenéticamente activas eran competentes para la retrotransposición, e incluso presentaban transcripciones quiméricas de los promotores antisentido en sus 5'UTR. Los autores japoneses también identificaron L1 metiladas diferencialmente en las cortezas prefrontales de pacientes con trastornos psiquiátricos. En células no neuronales de pacientes con trastorno bipolar, una L1 presentó una hipometilación significativa y mostró una correlación inversa con el nivel de expresión del gen superpuesto NREP. Los niveles alterados de metilación del ADN de L1 en pacientes con trastornos psiquiátricos no se vieron afectados por las regiones genómicas circundantes, sino que se originaron a partir de las secuencias de L1. La regulación epigenética alterada de la 5'UTR de L1 en el cerebro está implicada en la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos.

Los niveles de ARNm de prodinorfina (PDYN) están reducidos en sujetos con TB-II, pero no en aquellos con TB-I. Los niveles de ARNm de otros genes diana (catecol-O-metiltransferasa, COMT), glutamato descarboxilasa (GAD67) y transportador de serotonina (SERT) permanecen inalterados. Se observa un aumento de la metilación del ADN en el promotor del gen PDYN en pacientes con TB-II. Los pacientes que toman estabilizadores del ánimo presentan una menor metilación del ADN en el promotor del gen PDYN. Existe una correlación entre la metilación de PDYN y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). También se observa una sobreexpresión de los niveles de ARNm de las ADN metiltransferasas 3b (DNMT3b) y de la proteína de unión a metilo MeCP2 (proteína de unión a metil CpG 2) en sujetos con TB-II.

Los niveles de 5-metilcitosina DDR1 están aumentados y se asocian directamente con la expresión del ARNm de DDR1b en el cerebro de pacientes con TB. DDR1 está cometilada con un grupo de genes de mielina. El trastorno bipolar (TB) comparte mecanismos patogénicos con la esquizofrenia y la depresión. Se observan cambios en los niveles de expresión de miRNA (miR-34a y miR-137) en tejidos cerebrales post mortem de pacientes con TB. El gen Rs1344706 en la proteína de dedo de zinc 804A (ZNF804A) se asocia con la esquizofrenia y el TB en las poblaciones europea y china.



Varios procesos críticos en el TB, como la actividad o plasticidad neuronal, la transmisión sináptica y la despolarización neuronal, se han vinculado a los ARN circulares (circRNA), según reporta Asemi et al.

Los pacientes con TB presentan un envejecimiento biológico acelerado. La aceleración epigenética de la edad (EAA) intrínseca (IAEE) y extrínseca (EEAA), basada en el reloj de Horvath y el reloj de Hannum, respectivamente, y el reloj GrimAge de Lu, y la longitud telomérica basada en DNAm (DNAmTL), son herramientas actuales para la evaluación de la aceleración de la edad biológica. Hay una disminución en la EAA de Horvath y la IEAA en pacientes con TB, así como una disminución en la EAA de Horvath y la IEAA en pacientes con TB que toman combinaciones de medicamentos estabilizadores del estado de ánimo (carbonato de litio, valproato de sodio, carbamazepina) que en aquellos que no toman medicamentos, lo que indica un envejecimiento epigenético desacelerado asociado con estabilizadores del estado de ánimo en TB.

Bourdon et al evaluaron el envejecimiento epigenético acelerado en personas con trastorno bipolar (TB) utilizando diversos marcadores basados en la metilación del ADN (DNAm) (cinco relojes epigenéticos: Horvath, Hannum, EN, PhenoAge y GrimAge); un reloj de longitud telomérica basado en DNAm, DNAmTL). Los seis AgeAccels epigenéticos se asociaron significativamente con el índice de masa corporal (IMC). El AgeAccel de GrimAge se asoció con el sexo masculino, el tabaquismo y el maltrato infantil. El AgeAccel de DNAmTL se asoció con el tabaquismo. Distintos relojes epigenéticos son sensibles a diferentes aspectos del proceso de envejecimiento en el TB.

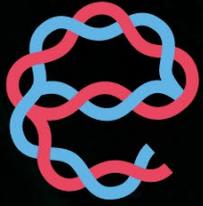
El TB se ha asociado con signos clínicos de envejecimiento prematuro, incluyendo el envejecimiento epigenético acelerado en sangre y cerebro, y un deterioro más pronunciado de la función cognitiva relacionado con la edad. Lima et al estudiaron la relación entre múltiples medidas de aceleración del envejecimiento epigenético con los resultados clínicos, funcionales y cognitivos en pacientes con TB y controles. El trastorno bipolar se asoció significativamente con una mayor aceleración de GrimAge (AgeAccelGrim), y se encontraron interacciones significativas dependientes del grupo entre AgeAccelGrim y la proporción de células sanguíneas (linfocitos T CD4⁺, monocitos, granulocitos y linfocitos B). Un AgeAccelGrim más alto se asoció con una peor función cognitiva en múltiples dominios (memoria afectiva a corto plazo, memoria no afectiva a corto plazo, inhibición y resolución de problemas), la edad del primer diagnóstico de cualquier trastorno del estado de ánimo o trastorno bipolar, así como con la condición actual de no fumar.

El riesgo de intento de suicidio (TI) es elevado en personas con trastorno bipolar (TB), y los patrones de metilación del ADN podrían servir como posibles biomarcadores de TI. Mirza et al realizaron estudios de asociación de todo el epigenoma (EWAS) de la metilación del ADN sanguíneo asociada con el TB y TI. El análisis de EWAS reveló seis posiciones metiladas diferencialmente (DMP) y siete regiones metiladas diferencialmente (DMR) entre BD/SA y BD/no-SA, con la implicación de múltiples genes inmunitarios. No se observaron diferencias significativas a nivel epigenético al comparar BD/SA y BD/no-SA con los controles, y los patrones sugirieron que la epigenética que diferencia BD/SA de BD/no-SA no diferencia BD/no-SA de CON. El análisis ponderado de la red de cometilación génica y el análisis de enriquecimiento de rasgos del contraste BD/SA vs. BD/no-SA corroboraron aún más la implicación del sistema inmunitario, mientras que el análisis de ontología génica implicó la señalización de calcio.

La respuesta al litio (Li) es muy variable en el trastorno bipolar (TB). Marie-Claire et al desarrollaron ensayos epigenéticos de fusión de alta resolución específica de metilación (MS-HRM) capaces de discriminar entre pacientes con buena respuesta (GR) y pacientes sin respuesta (NR) al Li en individuos con TB tipo 1 (TB-I). La polaridad al inicio, los síntomas psicóticos al inicio y los antecedentes familiares de trastorno bipolar clasificaron correctamente al 70% de los individuos según su respuesta a Li. Al combinarse con los biomarcadores epigenéticos, estas tres variables clínicas, más el abuso de alcohol y una DMR, clasificaron correctamente al 86% de los individuos.

Bibliografía

Cacabelos R (Ed). Pharmacoeugenetics. Second Edition. Academic Press/Elsevier, 2025.



europes
health



Voces

Por si las moscas. *Miguel Nieto*

Hay quien se toma a chacota lo del kit de supervivencia para catástrofes. Von der Leyen anunció que lo preparemos para aguantar 72 horas y se ha montado un pifostio. Tal como están las cosas con Rusia, igual la guerra de Ucrania se nos engolfa y las pasamos canutas. Mejor pertrecharse para cuando las ojivas nucleares empiecen a danzar, danzad malditos. Nuestros gobernantes, que ya tienen bastante con el abejorro del dos por ciento en Defensa, le quitan hierro. Con desigual fortuna. Montero, que es ministra de Hacienda a la par que experta en supervivencias varias, dijo que «estamos pendientes, estamos alerta y estamos trabajando por la paz», lo que nos dejó tranquilos los segundos justos hasta desmentirse cuando completó que «es lógico prepararse para el peor de los casos». El ministro Albares se precipitó a la televisión: «No hay que inquietar», «Nadie se está preparando para la guerra». Pero el secretario general de la OTAN, Mark Rutte, insistió, los misiles rusos tienen mandanga y «la diferencia entre un ataque contra Varsovia y un ataque en Madrid son diez minutos». Menos con viento de popa, se entiende. Cuando hablan del kit, hablan de guerra pero, puestos a suavizarlo, suman posibles crisis sanitarias, catástrofes naturales y ataques cibernéticos. Nunca se sabe.

El kit básico. Por si las moscas. Tomen nota: Agua embotellada (mínimo 5 litros por persona), alimentos fáciles de preparar y preferiblemente no perecederos, una radio a pilas, una linterna, una batería de repuesto para el móvil, un hornillo o cocina portátil (y gas envasado), combustible, cerillas, dinero en efectivo, medicamentos, pastillas de yodo, material de primeros auxilios, cinta adhesiva, un extintor, y artículos de higiene. Cómo no, me he tomado el kit muy en serio y me he puesto a la tarea. Para empezar eso de las 72 horas son ganas de marear al personal, cuando de siempre 72 horas son tres días. Y tres días para sobrevivir, la verdad, me parece poco tiempo. Pongamos una semana como mínimo para cogerle el tranquilo a la angustia. Así que el kit se me queda corto. No me cabe esperanza de vida suficiente. Mejor un macuto, una buena mochila, de camuflaje a ser posible, de las que venden en las tiendas de suvenirses de La Legión. Alguna modificación he introducido, que no falte astucia patria.

Tanta agua embotellada no me cabe, así que mejor un botijo, pastillas potabilizadoras, un litro de lejía y otro de salfumán, que pueden hasta con las aguas residuales, no les digo ya con las radiactivas. Alimentos vayamos a lo esencial: mojama de atún, sardinas, jamón y cecina de León. Resuelto el problema del agua, son poco perecederos, abultan menos y tienen muchas calorías ¿Y del chocolate, qué? ¿A qué alma de cántaro que no va a la fuente se le ha olvidado un alimento estratégico tan obvio?. Dos tabletas y media, de a la taza, que a falta de churros ya lleva la harina incorporada.

Radio. A pilas. Tontos están. De galena y con una dinamo a manivela para dar corriente, que las pilas se sulfatan pronto en ambientes radiactivos y no sirven. Como la linterna, a la que se le funden las bombillas. Mejor un frontal de carburo, como el de los espeleólogos y los mineros —que al final, igual hay que meterse en alguna caverna— porque da más luz y no necesita pilas. Además, los polvos pueden servir de camuflaje en caso de apuro. Que te ataquen murciélagos mutantes, por ejemplo. Para cerillas, que se mojan siempre, un mechero de yesca o un par de pedernales. Los Neandertales de esto sabían un rato. ¿Y dinero? ¿Para qué, si no habrá nada que comprar? ¿Pastillas de yodo? No se, no se... la verdad es que con las de flúor nos apañamos. Irradiados en un ataque, poco útil se me barrunta el yodo. Mejor morirse con las botas puestas y los dientes blancos. ¿Y móvil? ¿Quién quiere un móvil cuando no habrá línea con todos los satélites saturados disparando misiles? Medicinas, sí, claro que sí. De las de receta, que son las más precisas. Diazepanes, trankimazines y valiums a porrillo. Para las heridas, mejor tiritas de las de a metro —de las de cortar—, esparadrappo de tela —que encoge lo justo— y, si me caben, unas gotas de Nervocalm, que a la madre de Mafalda les van de maravilla para los sofocos, que alguno habrá. Higiene: jabón de Lagarto y pliegos de papel de periódico de múltiples usos; mucho mejor que el higiénico, que con nada se desguaza. Y nada de extintor, apañamos un lanzallamas, por si aparecen los cosacos y hay que chamuscarles los bigotes.

Ya ven que lo del macuto de supervivencia me lo he tomado muy en serio. Por si las moscas. Pero no les voy a engañar: He pedido asilo en la embajada suiza. Mañana mismo solicito la nacionalidad, que allí todos tienen plaza en un bunker todo incluido. Alegaré que soy pareja de hecho de una guardia del Vaticano —al que tanta historia nos une, jesuitas y Santo Oficio mediante— y experto abrillantador de alabardas, un oficio con futuro. Además, en Suiza darán bien la hora que nos reste, y regalan un casco. Y es que, verán, yo sin la cabeza cubierta como que no soy persona. Ni objetivo nuclear siquiera. Que no me hayo, vaya, que no...

El Mixterio. Miguel Nieto

Cuando escribo esto seguimos a oscuras. O eso me parece a mí, aunque golpeo un teclado que responde, que engarza palabras en una pantalla que podría decirse que brilla. No es muy grande. Tirando a rectangular, como las de la niñez. Monitor me enseñaron a decir que se llama, aunque siempre he pensado que no deja de ser una pizarra barnizada de luciérnagas, en la que escribo como quien colecciona garrapatas. Letras negras que la colonizan con cierto orden. Con cierto decoro. Quizá con algo de lógica. La pizarra tiene marco de metal y no se borra con un cepillo. En esta pizarra, como les decía un monitor de muchas líneas y ningún arañazo visible, escribo al revés. La pizarra es blanca y la tiza negra. Nada que ver con las grandes pizarras negras, si acaso verdes, a las que te enfrentabas con tu tiza blanca para caligrafiar el mundo. Y recuerdo cómo alguna vez te subiste a la tarima y se te quedó la mente en blanco, todo se puso muy negro y que la sotana, también negra, se mosqueó más de lo habitual. Entonces, el cura, con ese deje sarcástico que gastaban en el internado, te preguntaba si te habías quedado en la inopia. Y sí, se te habían fundido los plomos y la ecuación, la pregunta, se quedaba colgada sin respuesta. Harto de estudiar, no te explicabas qué había ocurrido. Como ahora.

El monitor sigue enchufado a la corriente en un atardecer ventoso a más no poder. Alumbraba la habitación. Queda poco para que lleguen las sombras, aunque no apostaría a que me quedaré sin luz. Sin embargo, sigo a oscuras. Ustedes creo que también. El apagón ibérico sucedió y, aunque recuperamos luz y electricidad, no alumbramos respuestas. Nada se sabe a ciencia cierta qué es lo que ocurrió. Todos dicen que se acabará aclarando el qué y el por qué. Incluso, hasta el quién. O quienes. Pero por el momento seguimos en la inopia, que tirando de diccionario es la indigencia, la pobreza, la escasez de respuestas. En realidad significa «en la más absoluta ignorancia», que es como se puede decir que estamos cuando, a estas alturas, nadie descarta cualquier explicación. Pasó lo que pasó, que se nos vino encima la tiniebla eléctrica perfecta, a las 12.33 minutos del lunes pasado. Lunes de gloria en el que toda España se quedó, en cinco segundos, a cero de energía.

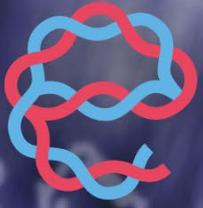
Lo más curioso es que los expertos, sean privados o públicos, han explicado lo ocurrido con bastante detalle. Didáctica energética no ha faltado esta semana. Grosso modo: Las energías renovables, la eólica o la solar, por ejemplo, si fallan, se apagan de golpe. No tienen inercia. Se quedan sin tensión. Se paran. En cambio las centrales de gas o las nucleares sí tienen inercia, no se apagan abruptamente. Siguen ahí, al rescate, si es necesario. Nuestra red eléctrica se alimenta de un mix, que es como le llaman los técnicos a esa mezcla, a esa mixtura de energías renovables y clásicas. No se puede fiar todo a nutrirla exclusivamente, o con porcentajes muy altos, sólo con renovables, aunque el recibo salga más barato.

Dicho esto, nos explican que en el momento del apagón hubo un desajuste en la tensión. Súbito y brusco. El mix era similar al de otros días, la oferta y la demanda de electricidad, compensadas, pero hubo dos caídas de energía en apenas un segundo y medio. En la producción solar del suroeste de España. La variación de tensión desconectó en cadena, en cinco segundos, como si fueran los fusibles del cuadro eléctrico de la casa, todos los sistemas nacionales. Y Francia, a su vez, se descolgó para defender el suyo. Automáticamente. Ya está: se fundieron los plomos y nos quedamos a oscuras.

Si sabemos eso, que no es poco, lo del fallo de una fuente solar en el suroeste ¿Seguimos una semana después sin descartar siquiera que se tratara de un ciberataque? Pues en esas estamos. La Red Eléctrica de España, que es el organismo que diseña cada día, en cada momento, el mix no logra resolver el mixterio. Formó una comisión que esperamos más diligente que su presidenta, Beatriz Corredor, que compareció a las cuarenta y ocho horas sin pedir disculpas por lo que no podía suceder y había sucedido. Un apagón general y total. La Red Eléctrica confirmó el incidente, pero quiere investigar al milisegundo, no sea que se le escape algo.

Pero hay más. Investigar, investigan: el Gobierno de España; el Gobierno de Portugal; por si las moscas, una comisión conjunta de ambos países; la Unión Europea, con otra comisión liderada —por si más moscas— por un tercer país no afectado; la Asociación Europea de Gestores de Redes (ENTSO); las propias empresas energéticas; las aseguradoras...Todo es muy complejo. Asegura la ministra. Pueden tardar semanas, dicen. Europa, seis meses.

El presidente del Gobierno anuncia que pasado mañana aportará luz sobre el Gran Apagón. No sé si creérmelo cuando tampoco puede asegurarse que ese mismo día el Espíritu Santo ilumine a los cardenales en el gran cónclave. Tan probable es que no habamos papa como que Pedro descifre el apagón. Que tengamos fumata negra como que la tormenta persiga al presidente. Yo, por si las moscas o los querubines, ya le he pedido a un manitas que me componga una túrmix a manubrio. Por si se me caen los dientes antes de que expliquen el mixterio y necesito papillas.



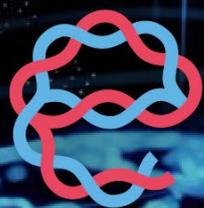
euroespes
health



Publicaciones Científicas

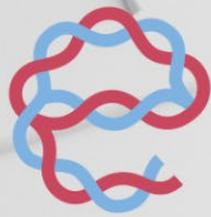
- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative 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. Pharmacoeugenetics of vértigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeugenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 755-779.
- Joaquin Guerra, Juan Carlos Carril, Margarita Alcaraz, Marcos Santiago, Lola Corzo and Ramon Cacabelos, "Genomics and Pharmacogenomics of Rhinosinusitis", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 114. <https://doi.org/10.2174/1875692117999200801024849>
- Lombardi VRM, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Role of bioactive lipofishins in prevention of inflammation and colon cancer. *Semin Cancer Biol*. 2019; 56:175-185. 2017 Nov 24. pii: S1044-579X(17)30255-9. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.012
- Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. 2020. Epigenetic treatment of Neurodegenerative Disorders. In *Histone Modifications in Therapy*, Vol. 2. Elsevier (pp. 311-335) Chapter 12
- Martínez-Iglesias O, Carrera I, Naidoo V, Cacabelos R. AntiGan: An Epinutraceutical Bioproduct with Antitumor Properties in Cultured Cell Lines. *Life*. 2022; 12: 97.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Cacabelos R. Epigenetic Studies in the Male APP/BIN1/COP5 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 2446.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Carril JC, Cacabelos N, Cacabelos R. Influence of Metabolic, Transporter, and Pathogenic Genes on Pharmacogenetics and DNA Methylation in Neurological Disorders. *Biology*. 2023; 12(9):1156. <https://doi.org/10.3390/biology12091156>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):216. Published 2023 Jan 31. doi:10.3390/ph16020216
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carril JC, Seoane S, Cacabelos N, Cacabelos R. Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(6):5746. <https://doi.org/10.3390/ijms24065746>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders. *Genes (Basel)*. 2023;14(2):365. Published 2023 Jan 30. doi:10.3390/genes14020365
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. Proteomic and Global DNA Methylation Modulation in Lipid Metabolism Disorders with a Marine-Derived Bioproduct. *Biology (Basel)*. 2023;12(6):806. Published 2023 Jun 2. doi:10.3390/biology12060806
- Martínez-Iglesias, O., Carrera, I., Carril, J. C., Fernández-Novoa, L., Cacabelos, N., & Cacabelos, R. (2020). DNA Methylation in Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2220. <https://doi.org/10.3390/ijms21062220>
- Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Targeting epigenetics as future treatments of trauma- and stress-or-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. In: Youssef (Ed.). *Epigenetics of Stress and Stress Disorders*. Vol. 31 *Translational Epigenetics Series*. Academic Press: Elsevier 2022; pp. 317-390.
- Olaia Martínez-Iglesias*, Vinograd Naidoo, Juan Carlos Carril, Iván Carrera, Lola Corzo, Susana Rodriguez, Ramón Alejo, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos, "AtréMoline 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.



europes
health

Sección Promocional



eurospes 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

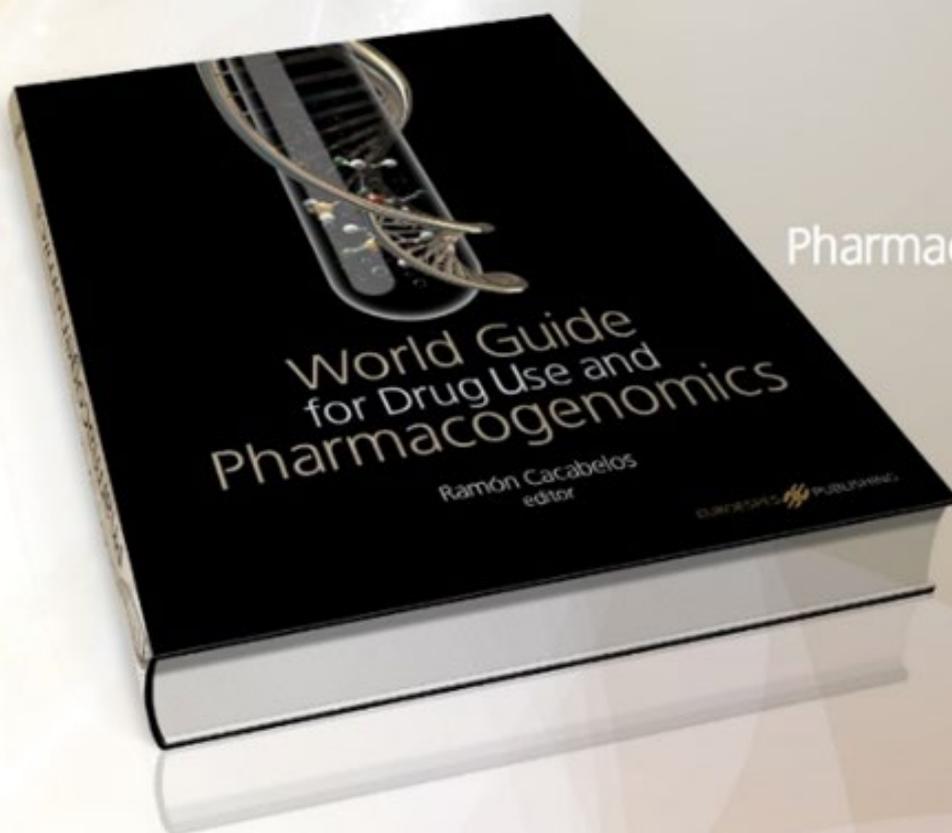
E-Mail: r.segre@euroespes.com



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)

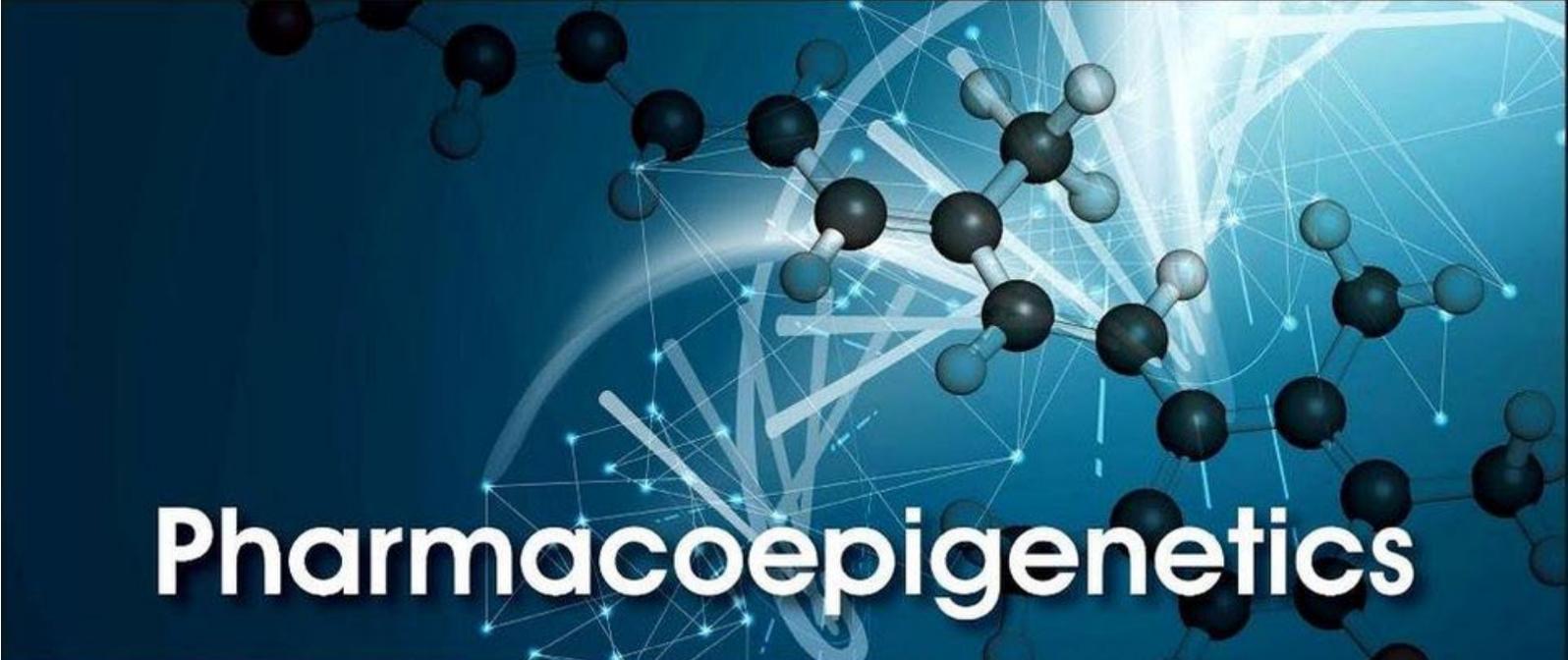
*The essential guide to pharmacogenomics for medical practice
A monumental work to the scientific and medical community*

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

Invitaciones del Editor Jefe en la revista IJMS



Prof. Dr. Ramón Cacabelos

> Website

Guest Editor

Euroespes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine,
15165 Corunna, Spain

Interests: pharmacogenomics; pharmacoepigenetics; genomics of brain disorders; neuroepigenetics;
CNS drug development; neurodegenerative disorders; Alzheimer's disease; Parkinson's disease

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

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

Alzheimer's disease (AD) is a health priority in developed societies, along with cardiovascular disease, cancer, stroke and major neuropsychiatric pathologies. The direct and indirect costs for the management of AD create a large economic burden for families, nations and health resources. The cost of worldwide dementia treatment currently exceeds USD 800 billion (>1% of GDP). The average cost per patient/year ranges from USD 30,000 to USD 60,000, depending on the stage of the disease, quality of medical care, social status and country. In terms of global costs (direct, indirect and social costs and costs of informal care), in 2019, the World Health Organization (WHO) estimated the total global societal cost of dementia to be about USD 1.3 trillion (>USD 2.8 trillion by 2030).

AD is the most prevalent form of dementia (50–60%). Vascular dementia (30–40%), other forms of dementia (10–15%), and mixed dementia, which is the most frequent form of dementia (>70%) in patients older than 75 years of age, are common presentations of dementia following frequent AD. AD is more frequent in women than in men; the prevalence of dementia is 30.5/1000 in males and 48.2/1000 in females.

The phenotype of AD is the consequence of the premature death of neurons associated with genomic, epigenomic, cerebrovascular and environmental factors. The clinical manifestation of dementia is characterized by progressive cognitive deterioration, behavioral changes and functional decline.

Conventionally, two forms of AD are differentiated: an early form (early onset AD, EOAD, <65 years) and a late-onset AD (LOAD, >65 years), within an apparent pathological continuum. EOAD is associated with familial forms of Mendelian genetics (familial AD, FAD), while LOAD shows a more complex pathogenesis, in which a multitude of polymorphic variants in over 600 genes distributed throughout the human genome converge with diverse environmental factors, which attribute the false phenotypic profile of sporadic AD to the disease.

Both forms of dementia exhibit common neuropathological hallmarks of amyloidopathy and tauopathy characterized by extracellular deposits of aggregated β -amyloid ($A\beta$) in senile plaques and vessels (amyloid angiopathy) and intracellular neurofibrillary tangles (NFTs), formed by the hyperphosphorylation of tau proteins in microtubules and neurofilaments, likely exerting synergistic effects on AD pathogenesis. Dendritic dystrophy and desarborization, microglia activation, astrogliosis, and neuronal loss are also typical neuropathological markers in the hippocampus and neocortex, where neurotransmitter deficits (cholinergic, monoaminergic, glutamatergic, GABAergic, neuropeptidergic), neurotrophic dysfunction, neuroinflammation, oxidative-stress-related lipid peroxidation, and cerebrovascular (hypoperfusion) damage are also present.

The scientific community, pharmaceutical industry and daily medical care are facing important challenges regarding the management of dementia. The primary causes of AD and its pathogenic mechanisms are still unclear. Reliable biomarkers for an early diagnosis are not yet available. New drugs and novel therapeutic strategies that are able to slow down or halt the course of the disease are urgently needed, assuming that present medications are inefficient and not cost-effective. Since the disease destroys the neurons of susceptible patients for decades before showing symptoms, the golden dream of AD scientific research would be to find a preventive remedy, administered in pre-symptomatic phases, and capable of stopping the progressive destruction of the brain that leads to AD.

The objective of this Special Issue of *IJMS* is to offer the scientific community an open space to present new findings to (i) better understand the pathogenic mechanisms responsible for this neurodegenerative disease, (ii) identify potential predictive biomarkers that anticipate risk factors and can prophylactically intervene, and (iii) develop new preventive strategies and new forms of therapeutic intervention that slow down the course of the disease once symptoms appear. The best case scenario would be to prevent the disease from manifesting itself in those cases for which it is feasible to presymptomatically identify the risk.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Genomics and Epigenomics in Molecular Neurobiology

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

Molecular neurobiology plays a fundamental role in genomic medicine, especially in the study and treatment of diseases of the nervous system. Its importance can be summarized based on the following key aspects. (1) Understanding the molecular basis of diseases: It allows for the identification of genetic and molecular alterations that underlie neuropsychiatric disorders. It facilitates the understanding of the cellular and biochemical mechanisms that cause neuronal dysfunction. (2) Development of personalized therapies: The integration of molecular and genomic data allows for the design of targeted treatments that adapt to the specific genetic profile of the patient. It favors the application of gene therapies, molecular modulators and drugs that act on specific pathways involved in the pathology. (3) Identification of biomarkers: Studies in molecular neurobiology have allowed us to discover biomarkers that can predict responses to treatments and the progression of diseases. This is essential for early diagnosis and for monitoring therapeutic efficacy in clinical practice. (4) Optimizing drug safety and efficacy: By understanding how genetic variations and molecular alterations influence neuronal function, doses can be adjusted and the most appropriate drugs can be selected, reducing adverse effects and improving clinical outcomes. (5) Innovation in drug design: Molecular neurobiology facilitates the discovery of new therapeutic targets, driving the development of innovative drugs for diseases that have historically been difficult to treat. (6) Advances in technology and data integration: With the development of various techniques, such as high-throughput sequencing and proteomics, molecular neurobiology has become a powerful tool for analyzing the complexity of the brain and its alterations at the genetic and protein levels. The integration of these data into genomic medicine platforms allows us to utilize a multidisciplinary approach that can improve diagnostic and therapeutic accuracy.

Advances in genomics have transformed molecular neurobiology by enabling researchers to delve into the genetic and molecular underpinnings of brain function, development, and disease. Some of the key points that highlight the importance of genomics in this field are as follows: (1) Uncovering genetic foundations of neural function: Identification of risk variants and mapping gene expression. (2) Advancing Personalized Medicine: Tailored treatments and biomarker discovery. (3) Enhancing Understanding of Neural Networks: Systems' biology approach and epigenetic modifications. (4) Facilitating Innovative Therapeutic Strategies: Gene therapy, genome editing and target identification. (5) Accelerating Research and Translational Applications: Large-scale data integration and collaborative research initiatives.

Epigenetics plays a critical role in molecular neurobiology by regulating gene expression without altering the underlying DNA sequence. This regulation is essential for normal brain development, synaptic plasticity, learning, and memory. Some of the key points that highlight its importance encompass the dynamic regulation of gene expression, neuronal development and differentiation, role in neuroplasticity, link to neurological and psychiatric disorders, therapeutic potential (epigenetic drugs), and integration of environmental influences.

This Special Issue provides an opportunity for researchers to integrate the multidisciplinary knowledge that genomics and epigenetics bring to molecular neurobiology in the exciting field of genomic medicine, with special emphasis on the following three areas dominated by personalized medicine: knowledge of the primary causes of diseases with information from structural and functional genomics, epigenetics, transcriptomics, proteomics and metabolomics; development of molecular biomarkers, specifically designed to detect the risk of suffering from central nervous system diseases in presymptomatic phases, which will allow us to implement prophylactic interventions and preventive programs; and personalized treatments with the help of two essential disciplines—pharmacogenomics and pharmacoeugenetics.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Pharmacogenomics, 3rd Edition

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

It is a great pleasure for me to accept the kind invitation of the International Journal of Molecular Sciences to serve as Guest Editor of a Special Issue on “Pharmacogenomics”. I think that this is a timely initiative which will be of interest to most medical disciplines. Cardiovascular disorders (25%–30%), cancer (20%–25%) and brain disorders (10%–15%) represent over 60%–70% of morbidity and mortality in developed countries. Approximately 10%–20% of direct costs for disease management are attributed to pharmacological treatment, and, unfortunately, it is estimated that drug efficacy is restricted to 20%–30% of the cases treated with a particular drug in almost any medical specialty. Many different factors influence drug efficacy and safety, including the chemical properties of a drug, route of administration, disease stage, nutrition, compliance, drug–drug interactions, and pharmacogenomics.

In the coming years, the onset of a revolutionary transformation of protocols and strategies for drug development is expected. Pharmacogenomics is one of the doors through which to enter the complex building of personalized medicine.

Regulatory agencies should make recommendations to the pharmaceutical industry in favor of the introduction of pharmacogenomics in drug development and the inclusion of pharmacogenomic information on drug labels, with specific warnings for the population at risk. Educational programs are fundamental for drug prescribers to become familiar with personalized treatments. Pharmacogenetic testing should be gradually introduced into medical practice. The introduction of pharmacogenomics in routine clinical practice is fundamental for optimizing therapeutics and for reducing adverse drug reactions (ADRs), which are a major health concern worldwide. There are multiple causes of ADRs, some of which are preventable. Pharmacogenomics accounts for ≈80% of the variability in drug efficacy and safety. Over 400 genes are clinically relevant in drug metabolism, and ≈200 pharmagenes are associated with ADRs. The condition of extensive metabolizers in the Caucasian population is lower than 20%, and about 60% of patients are exposed to potential ADRs.

I would like to invite all of you, experts and beginners in the field of pharmacogenomics, to contribute to this Special Issue with your ideas for accelerating the implementation of pharmacogenomic procedures in drug development and clinical practice.

More published papers could be found in the closed Special Issue: Pharmacogenomics and Pharmacogenomics 2.0.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Genomics of Brain Disorders 4.0

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

This Special Issue is the continuation of our 2021 Special Issue, "Genomics of Brain Disorders 3.0" (https://www.mdpi.com/journal/ijms/special_issues/genomics_brain3).

Brain disorders represent the third major problem of health and disability in developed countries after cardiovascular disorders and cancer. From a global health perspective, important issues to be addressed with regard to neuropsychiatric disorders (NPDs) are: (i) disease burden (DALYs: disability-adjusted life years; YLDs: years lived with disability; YLLs: years of life lost); (ii) the costs (direct, indirect) of disease; (iii) disease pathogenesis; (iv) the identification of presymptomatic biomarkers; (v) novel targets for drug development; and (vi) personalized treatments with pharmacogenetic procedures for optimizing drug efficacy and safety. NPDs contribute approximately 10% of the global burden of disease. About 30% of all YLDs are assigned to NPDs, especially depression, alcohol use disorders, schizophrenia, bipolar disorder, and dementia. NPDs are the leading cause of disease burden, responsible for 7.4% of global DALYs and 22.9% of global YLDs. Within NPDs, mental disorders account for 56.7% DALYs, followed by neurological disorders (28.6%) and substance use disorder (14.7%).

The global cost of NPDs is projected to be about US\$6 trillion by 2030. An estimated eight million deaths annually are attributed to mental disorders. Approximately 127 million Europeans suffer brain disorders. The total annual cost of brain disorders in Europe is about €386 billion, with €135 billion in direct medical expenditures, €179 billion in indirect costs, and €72 billion in direct non-medical costs. Mental disorders represent €240 billion (62% of the total cost, excluding dementia), followed by neurological diseases (€84 billion, 22%).

The primary cause of most brain disorders is poorly understood. In NPDs there is a convergence of multiple genomic defects distributed across the human genome with epigenetic phenomena and environmental risk factors leading to the phenotypic expression of the disease. In children, neurodevelopmental disorders are determinant for abnormal brain maturation and early mental derailment. In age-related neurodegenerative disorders, a common feature is the presence of intracellular and/or extracellular deposits of abnormally processed proteins that represent prototypical hallmarks probably contributing to premature neuronal death. A better characterization of the genomic background of mental and neurological disorders is necessary for elucidating disease-specific pathogenesis, as well as the identification of accurate biomarkers, and the implementation of novel treatments addressing pathogenic, mechanistic, metabolic, transporter and pleiotropic genes, and their products, associated with specific NPDs.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Special Issue

Genomics and Epigenomics in Molecular Neurobiology

Message from the Guest Editor

This Special Issue provides an opportunity for researchers to integrate the multidisciplinary knowledge that genomics and epigenetics bring to molecular neurobiology in the exciting field of genomic medicine, with special emphasis on the following three areas dominated by personalized medicine: knowledge of the primary causes of diseases with information from structural and functional genomics, epigenetics, transcriptomics, proteomics and metabolomics; development of molecular biomarkers, specifically designed to detect the risk of suffering from central nervous system diseases in presymptomatic phases, which will allow us to implement prophylactic interventions and preventive programs; and personalized treatments with the help of two essential disciplines—pharmacogenomics and pharmacoepigenetics.

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Eurospes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, 15165 Corunna, Spain

Deadline for manuscript submissions

31 July 2025



International Journal of Molecular Sciences

an Open Access Journal
by MDPI

Impact Factor 4.9
CiteScore 8.1
Indexed in PubMed



mdpi.com/si/233276

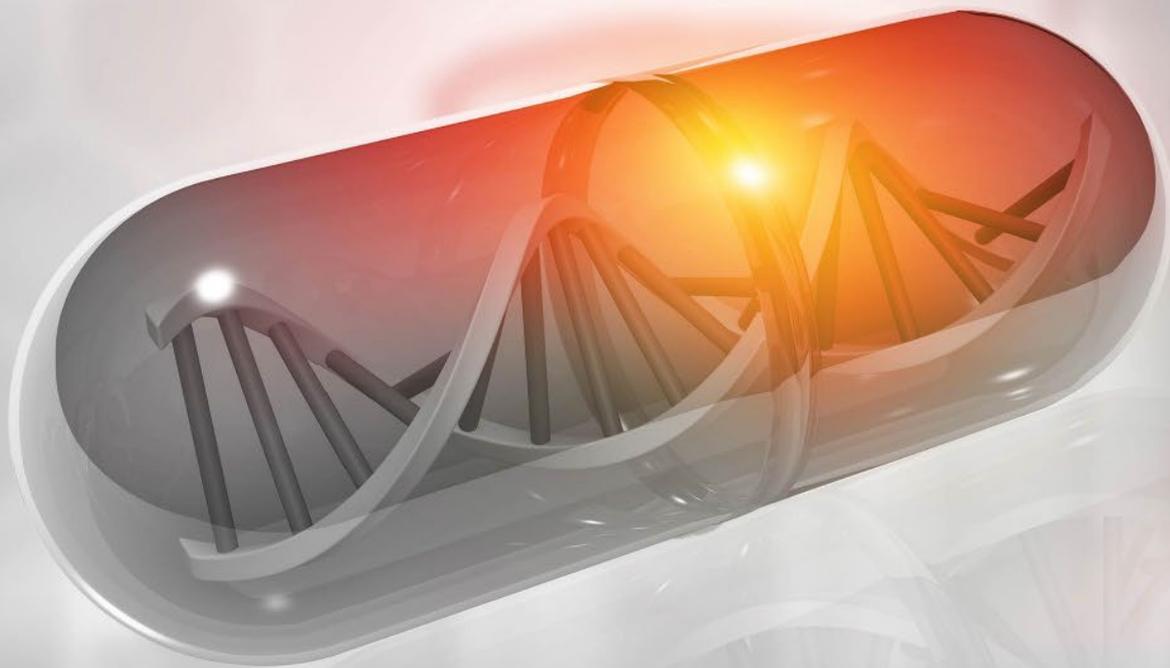
*International Journal of
Molecular Sciences*
MDPI, Grosspeteranlage 5
4052 Basel, Switzerland
Tel: +41 61 683 77 34
ijms@mdpi.com

mdpi.com/journal/

[ijms](https://ijms.mdpi.com)



Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Human Diseases II



Guest Editor:



Ramón Cacabelos

Department of Genomic Medicine, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Spain.



Protégete



E-JUR-94013
100% extracto marino.
Trachurus trachurus.

Ebiotec

Asda

Lombardi VRM, Corzo L, Carrera I, Cacabelos R. 2018. The search for biomarine derived compounds with *immunomodulatory activity*. J Explor Res Pharmacol, 3(1):30

Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Etcheverría I, Seoane S, Cacabelos R. 2005. Effects of Fish-derived lipoprotein extracts on activation markers, Fas expression and *apoptosis* in peripheral blood lymphocytes. International Immunopharmacology, 5:253-262.

Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Corzo D, Zas R, Cacabelos R. 2002. Enhancement in *immune function* and Growth Using E-JUR-94013®. Methods Find Exp Pharmacol, 24(9): 573:578



La vida en movimiento



Extracto
E-Podofavalin-15999
y vitamina E.
Con L-Dopa natural.

Ebiotec

Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Alejo R, Fernández-Novoa L, et al. 2021. Atremorine in Parkinson's Disease: From *dopaminergic neuroprotection* to pharmacogenomics. Med Res Rev. 1-46.

Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernández-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. 2019. Pharmacogenetics of Atremorine-Induced neuroprotection and Dopamine Response in *Parkinson's disease* Parkinson's Disease. Planta Med. 85(17):1351-1362.

Romero A, Parada E, González-Lafuente L, Farré-Alins V, Ramos E, Cacabelos R, Egea J. 2017. *neuroprotective effects* of E-PodoFavalin- 15999 (Atremorine®). CNS Neurosci Ther. 23:450-452.



Acción
positiva



Citicolina
Ácido pantoténico
Niacina

Ebiotec

Caamaño J, Gómez MJ, Franco A, Cacabelos R. 1994. Effects of CDP-choline on cognition and **cerebral hemodynamics** in patients with Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 16(3): 211-8. PMID: 7913981

Cacabelos R, Caamaño J, Gómez MJ, Fernández-Novoa L, Franco-Maside A, Vinagre D, Novo B, Zas R, Álvarez XA. 1995. Treatment of Alzheimer's disease with CDP-choline: Effects on **mental performance**, **brain electrical activity**, cerebrovascular parameters, and cytokine production. *Ann Psychiat*, 5: 295-315.

Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, Pérez P, Laredo M, Fernández-Novoa L, Corzo L, Zas R, Alcaraz M, Secades JJ, Lozano R, Cacabelos R. 1999. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped **Alzheimer's disease** patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and **cerebral perfusion**. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 21(9):633-44. PMID: 10669911
Clinical Trial.

“Todas las personas deben conocer su perfil farmacogenético para saber con certeza si los medicamentos que consumen son adecuados o no”.

Ramón Cacabelos

Boletín Médico EuroEspes Health

Editor: Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción: Natalia Cacabelos

Secretaría Técnica: Dr. 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