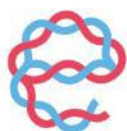


euroespes
health

Boletín Médico *Medical Journal* Vol. 55 – Octubre 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 Octubre

Inteligencia Artificial en Medicina

Brevialia

Cuando se pusieron erguidos los humanos
Cómo la vida se hizo multicelular
Un gusano de fuentes hidrotermales de aguas profundas desintoxica arsénico y azufre mediante la biomineralización intracelular del oropimente (As_2S_3)
El anquilosaurio más antiguo del mundo
El sabor microbiano del chocolate
Bacterias descontaminantes que catalizan la reducción del óxido nítrico
Las madres xenóparas generan dos especies distintas de hormigas por clonación cruzada
Entrenamiento de redes neuronales físicas

Cerebro

La destreza manual y el cerebro evolucionaron juntos
Edición cerebral para corregir trastornos neuropsiquiátricos
Los datos de estimulación cerebral profunda requieren supervisión pública
Procesamiento visual de la forma en la musaraña arborícola
Sincronización de la percepción visual dentro de la fovea humana
La velocidad y el ruido en la amígdala humana impulsan una mayor exploración en el aprendizaje aversivo
Redes neuronales de la corteza visceromotora
Desarrollo de organoides cerebrales humanos
El análisis interespecies de la neurogénesis hipocampal adulta revela expresión génica específica de humanos
Dinámica y geometría de la elección en la corteza premotora
Representaciones cerebrales de la información previa en la toma de decisiones
Mapa cerebral de la actividad neuronal durante el comportamiento complejo
Control de interfaz cerebro-computadora con copilotos de inteligencia artificial

Comportamientos

Los Humanos tienden a arrimarse a parejas con las mismas tendencias psiquiátricas
Hay dos clases de bebedores de cerveza
Descubrimiento de estrategias cognitivas con redes neuronales recurrentes diminutas
Un modelo fundamental para predecir y capturar la cognición humana
Comportamiento de apareamiento agresivo en gallos (*Gallus gallus domesticus*)
Las diferencias individuales en la toma de decisiones influyen en cómo la dopamina mesolímbica regula la confianza en la elección y el cambio de mentalidad
La modulación serotoninérgica de la vía BNST-CeA revela diferencias sexuales en el aprendizaje del miedo
La activación noradrenérgica de la amígdala basolateral facilita la especificidad de la memoria para eventos similares vividos en momentos cercanos
La señalización amígdala-hígado orquesta las respuestas glucémicas al estrés
La anticipación neuronal de una infección virtual desencadena una respuesta inmunitaria
Aprendizaje social observacional de "saber cómo" y "saber qué" en orangutanes salvajes
Un circuito que integra el estado pulsional y el contacto social para regular el apareamiento
Aprendizaje supervisado en redes neuronales de ADN

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Tau fosforilada en sangre para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer
Cómo pequeños péptidos desmontan las fibrillas de tau en la enfermedad de Alzheimer
Interacción entre exosomas y microbiota intestinal en la neuroinflamación del Alzheimer
Desregulación del inositol polifosfato 5-fosfatasa OCRL en la enfermedad de Alzheimer
Ingeniería del microbioma para bioterapia en la enfermedad de Alzheimer a través del eje intestino-cerebro
Panorama transcripcional de la enfermedad de Alzheimer en la microglía humana *ex vivo*
La potenciación de la función mitocondrial mediante mitoDREADD-G revierte el deterioro cognitivo farmacológico y neurodegenerativo
El alelo de riesgo *PICALM* para el Alzheimer causa gotitas lipídicas aberrantes en la microglía
Síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer

Incremento de apolipoproteína E en el cerebro de personas con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer
Asociaciones entre el uso de terapia hormonal y la acumulación de tau en regiones cerebrales vulnerables a la enfermedad de Alzheimer
Propagación transináptica de tau oligomérica en la parálisis supranuclear progresiva
Diferencias de sexo en los fenotipos clínicos de la demencia frontotemporal variante conductual
Inmunoterapias reductoras de amiloide para la enfermedad de Alzheimer
Proteoma del líquido cefalorraquídeo en la degeneración lobar frontotemporal
Vulnerabilidad y resiliencia sináptica en el espectro clínico de las demencias
Lecanemab se une preferentemente a agregados más pequeños de amiloide presentes en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer
Dinámica temporal y variabilidad biológica de los biomarcadores del Alzheimer

Enfermedad de Parkinson

Distribución generalizada de oligómeros de α -sinucleína en la enfermedad de Parkinson relacionada con *LRRK2*
Estrategias para modificación de la enfermedad de Parkinson
La hipoxia mejora la neurodegeneración y los trastornos del movimiento en un modelo murino de enfermedad de Parkinson
Demencia con cuerpos de Lewy y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson
Ensayo de fase I/II de células dopaminérgicas derivadas de células madre pluripotenciales para la enfermedad de Parkinson
Manejo del bloqueo de la marcha

Enfermedad de Huntington

Terapia génica *CYP46A1* en la enfermedad de Huntington
Difusión a lo largo de los espacios perivasculares como marcador de deterioro del sistema glinfático en la enfermedad de Huntington

Esclerosis Múltiple

Terapia celular para la esclerosis múltiple
Avances en el manejo de la esclerosis múltiple en adultos mayores
Personificación del racismo estructural y el riesgo y las consecuencias de la esclerosis múltiple en Estados Unidos
*HLA-E*01* y la mononucleosis infecciosa en la susceptibilidad a esclerosis múltiple

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Nuevas perspectivas en la esclerosis lateral amiotrófica
Disfunción de chaperonas en la enfermedad de la motoneurona

Depresión

Vías neuroinmunes, metabólicas y de estrés oxidativo en el trastorno depresivo mayor
Asociación entre el Klotho sérico y la depresión mayor
Depresión Mayor en Comorbilidad con Trastornos por Consumo de Sustancias

Esquizofrenia

Homeostasis de la glucosa y funciones cognitivas en la esquizofrenia
Síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia
Cambios en los diagnósticos de esquizofrenia incidente asociados con el trastorno por consumo de cannabis tras la legalización del cannabis

Trastorno de Conducta Alimentaria

Anorexia y Caquexia
Complicaciones Médicas de la Anorexia Nerviosa
Repaso a los Trastornos de la Conducta Alimentaria

Trastorno de Adicción

La quimiogenética de la cocaína mitiga la búsqueda de la droga mediante fisiología sintética
Índice metabólico urinario de fármacos para el manejo del dolor y el tratamiento del abuso de sustancias

Trastorno del Sueño

Evaluación de los niveles circulantes de ICAM-1 en adultos con apnea obstructiva del sueño
La variación estacional y diaria de la luz y la temperatura en interiores se asocia con alteraciones del sueño en la demencia
Oveporexton, un agonista selectivo del receptor oral de orexina 2, en la narcolepsia tipo 1

Trastornos del Neurodesarrollo

El autismo está en aumento

Epilepsia

Alerta Neonatal para Tegretol

Epilepsia asociada a encefalitis autoinmune

Trastornos Cerebrovasculares

Accidente cerebrovascular e infarto de miocardio con anticonceptivos hormonales

Cefalea/Migraña

Ubrogepant para el tratamiento de los síntomas prodrómicos de la migraña

Cefaleas nocturnas primarias en niños

Cáncer

La duplicación genómica en curso influye en la capacidad evolutiva y la inmunidad en el cáncer de ovario

Terapia celular CAR-Macrófago: Una nueva era de esperanza para el cáncer de páncreas

Células T-CAR dirigidas a GD2 en neuroblastoma de alto riesgo

La reconfiguración del metabolismo cortical de la glucosa impulsa el crecimiento del cáncer cerebral humano

El confinamiento mecánico regula la plasticidad fenotípica en el melanoma

Complicaciones neurológicas de la terapia con células CAR-T para el cáncer

Enfermedades Cardiovasculares

Coronariopatía y aterosclerosis

El propionato de imidazol es un impulsor y un objetivo terapéutico en la aterosclerosis

Manejo de la disección aórtica aguda tipo B

Betabloqueantes después de un infarto de miocardio sin fracción de eyección reducida

Reducción del tratamiento antihipertensivo en residentes de centros geriátricos

Digitoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida

Aumento del nivel de potasio en pacientes con alto riesgo de arritmias ventriculares

Miocardiopatía Hipertrófica

Monoterapia con Aficamten o Metoprolol para la Miocardiopatía Hipertrófica Obstructiva

Betabloqueantes tras un infarto de miocardio en pacientes sin insuficiencia cardíaca

Apixabán para el tratamiento prolongado de la tromboembolia venosa provocada

Eficacia y seguridad de Baxdrostat en la hipertensión no controlada y resistente

Aspirina en pacientes con síndrome coronario crónico que reciben anticoagulación oral

Enfermedades Metabólicas

Diabesidad: El cuento de la obesidad y la diabetes

Patogenia y tratamiento clínico de la enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica

Metabolitos microbianos intestinales de triptófano aumentan la diferenciación de células enteroendocrinas en

organoides colónicos humanos: Potencial terapéutico para la secreción desregulada de GLP1 en la obesidad

La desregulación inmunitaria como conexión entre la diabetes tipo 2 y las complicaciones cardiovasculares

Cafraglutida Maridebart mensual para el tratamiento de la obesidad

Zimislecel: Islotes totalmente diferenciados derivados de células madre para la diabetes tipo 1

Foco en APOC3 con Olezarsen en hipertrigliceridemia

Enfermedades Infecciosas

Un fragmento de ARN derivado del SARS-CoV-2 induce una disfunción miocárdica mediante la supresión similar a un ARNip de la ATP sintasa mitocondrial

Asociación de variantes del gen *TMEM173/STING1* con COVID-19 grave entre personas vacunadas y no vacunadas

Manejo del virus de la encefalitis japonesa como enfermedad infecciosa veterinaria

Leptospirosis bovina

Una dosis versus tres dosis de penicilina G benzatínica en la sífilis temprana

Genómica

Un ADN antiguo aclara el origen de los eslavos

La supresión genética presenta *ABHD18* como objetivo terapéutico del síndrome de Barth

Terapia Génica

Terapia génica de la enfermedad de Fabry
Una terapia génica de una sola dosis mejora la calidad de vida de pacientes con anemia de células falciformes y β -talasemia
Ensayo clínico emblemático de terapia celular para la enfermedad hepática
Terapia génica de enfermedades autoinmunes
Terapia génica con AAV para tratar el daño cardíaco
La terapia de edición genética en pacientes con anemia de células falciformes
Terapia génica para el déficit de L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC)

Farmacogenómica

Farmacogenómica nano-habilitada
Farmacogenómica de la buprenorfina
Farmacogenómica en el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido

Epigenética

Perfil epigenético del ADN libre celular en el líquido cefalorraquídeo
Atlas epigenético del envejecimiento
Perfil espacial conjunto del metiloma y el transcriptoma del ADN en tejidos
Un miRNA esencial para los machos es clave para la compensación de la dosis de los cromosomas sexuales en aves

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

Los regímenes funcionales definen la respuesta del microbioma del suelo al cambio ambiental
Un microbioma diverso y distintivo dentro de los árboles vivos
Inmunidad antitumoral impulsada por la microbiota mediada por la migración de células dendríticas
Los nutrientes activan patrones distintivos de neuronas entéricas del intestino delgado.
Microbioma del Mamut

Miscelánea Médica

Primer trasplante de pulmón de cerdo a humanos
El estrés materno desencadena eccema en etapas tempranas de la vida a través de la programación de los mastocitos fetales
Carga de hospitalización relacionada con la temperatura bajo el cambio climático
La suplementación con CFHR2 mitiga las patologías de la neuromielitis óptica mediante la regulación de la activación del complemento
Lipopolisacárido y proteína priónica recombinante inducen patologías neurodegenerativas distintivas
Screening genómico de mujeres posparto con diabetes mellitus gestacional y diabetes tipo 2
La FDA propone un nuevo proceso de aprobación más rápido en terapias para enfermedades ultrarraras
Perfil polifenólico y pleiotrópico de *Allium kharputense* y *Anchusa azurea* var. *azurea*
Rinitis gestacional
Impacto de los disruptores endocrinos en el microbioma del tracto genital femenino
Osteoartritis
Estilo de vida materno durante el embarazo y su influencia en la longitud telomérica de la descendencia
Las interacciones dinámicas entre fibroblastos e inmunidad influyen en la recuperación tras una lesión cerebral
Expectativas de cura para la psoriasis
Anticuerpos monoclonales en la patogénesis de la trombocitopenia inducida por heparina
La Neurorrehabilitación como complemento esencial de la recuperación
Aptegromab en la atrofia muscular espinal no ambulatoria tipo 2 o tipo 3
Miopatías inflamatorias idiopáticas
Síndrome encefalopático posterior reversible

Aging

Las olas de calor repetidas pueden envejecer tanto como fumar o beber alcohol
El deterioro del drenaje capilar-venoso contribuye a la gliosis y la desmielinización en la sustancia blanca durante el envejecimiento
Cambios específicos de las capas en la corteza sensorial a lo largo de la vida
Cambios transcriptómicos y genómicos unicelulares en el cerebro humano envejecido
Relojes epigenéticos y biomarcadores de metilación del ADN para la salud y la enfermedad cerebral

Nutrición

Alimentos ultraprocesados
Opinión de la ciencia sobre productos ultraprocesados
Apomixis: La alimentación asexual y clónica del futuro
Las células detectan los nutrientes de la dieta

Seminario

Seminarios de Epigenética – 14. Epigenética y Farmacoepigenética de los Trastornos Cardiovasculares. *Ramón Cacabelos*
Expectativas de la Inteligencia Artificial. *Ramón Cacabelos*

Publicaciones Científicas

Sección Promocional

Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil

Invitaciones del Editor Jefe en la revista IJMS

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

Genomics and Epigenomics in Molecular Neurobiology

Pharmacogenomics, 3rd Edition

Genomics of Brain Disorders 4.0



eurospes
health



Editorial

Inteligencia Artificial en Medicina

La Inteligencia Artificial (IA) se ha convertido en uno de los pilares de la transformación digital en el ámbito sanitario. Su capacidad para analizar grandes volúmenes de datos, identificar patrones ocultos y generar predicciones precisas ha abierto nuevas oportunidades en la prevención, diagnóstico, tratamiento y gestión de enfermedades. En la actualidad, la IA está revolucionando la medicina personalizada, la farmacogenómica, la gestión hospitalaria y la investigación biomédica.

La IA en medicina se refiere al uso de algoritmos, redes neuronales y sistemas de aprendizaje automático para simular procesos cognitivos humanos en el análisis clínico. Incluye Aprendizaje Automático (*Machine Learning*) (predicción de riesgo, estratificación de pacientes, análisis de biomarcadores), *Deep Learning* (análisis de imágenes médicas), Procesamiento del Lenguaje Natural (extracción de información clínica de historiales médicos electrónicos), sistemas de apoyo a la decisión clínica (recomendación de terapias basadas en evidencia), y Robótica Médica (asistencia en cirugías de alta precisión).

Para alcanzar su status actual -todavía incipiente-, la IA Médica ha tenido que pasar por un largo, tedioso y frustrante desarrollo histórico. La IA ha recorrido un largo camino desde su conceptualización en la década de 1950 hasta convertirse en un instrumento clave en la medicina contemporánea. Su evolución está ligada tanto al progreso de la informática como a la acumulación de grandes bases de datos biomédicos, el desarrollo de algoritmos de aprendizaje automático y la necesidad de mejorar la precisión diagnóstica, la eficiencia clínica y la medicina personalizada.

Los fundamentos teóricos y primeros sistemas se establecieron entre 1950 y 1970. La IA nace como campo científico, impulsada por **Alan Turing** y su famoso test de la máquina pensante, en 1950. Los primeros intentos médicos se exploran con el uso de computadoras para procesamiento de datos clínicos. En la década de 1960 surgen sistemas de razonamiento lógico aplicados a problemas diagnósticos, aunque muy limitados por la potencia de cómputo. Por ejemplo, en 1965 nace *Dendral* en la Universidad de Stanford; no fue estrictamente un modelo médico, pero supuso el primer sistema experto para deducción química, inspirando desarrollos médicos posteriores. Entre 1970 y 1990 se establece la era de los sistemas expertos. La IA médica dio un salto con el desarrollo de sistemas expertos: programas que reproducían el razonamiento clínico mediante reglas y bases de conocimiento. En 1972, también en Stanford, crean *MYCIN*, sistema diseñado para recomendar antibióticos en infecciones bacterianas. Fue revolucionario por su razonamiento basado en reglas, aunque nunca se usó clínicamente por limitaciones legales y éticas. A *MYCIN*, le siguieron *Internist-1/Quick Medical Reference* (QMR), un sistema experto de diagnóstico diferencial con miles de enfermedades y síntomas, y *CADUCEUS*, que integraba datos clínicos para apoyar la toma de decisiones médicas en 1980. Entre 1990 y 2000, la IA médica sufrió un estancamiento, conocido como “el invierno de la IA”, marcado por falta de potencia computacional, complejidad creciente de la medicina, y poca aceptación por parte de médicos. Sin embargo, se sentaron bases clave, como la evolución de la bioinformática (con la genómica tras el Proyecto Genoma Humano) y los primeros sistemas de apoyo a la decisión clínica integrados en historiales electrónicos.

La revolución del aprendizaje automático se produce entre 2000 y 2010, con el auge del *machine learning*, con lo cual resurge la IA en medicina, destacando los algoritmos de regresión, los árboles de decisión, y las redes neuronales simples, que comenzaron a aplicarse a grandes bases de datos clínicos. Todo esto se incorporó a campos como radiología, patología y genómica; y se desarrollaron las primeras técnicas de minería de datos en salud pública.

Entre 2010 y 2020, tras el impacto del *Deep Learning*, se produce el gran salto con la aparición de redes neuronales profundas y el uso de GPUs. En 2012, el éxito de *AlexNet* en visión artificial tiene impacto inmediato en imágenes médicas, con aplicaciones en: Radiología y Patología Digital (detección automática de tumores, fracturas, lesiones cerebrales), Dermatología (IA capaz de diferenciar lesiones malignas de benignas con precisión comparable a expertos), Oftalmología (diagnóstico precoz de retinopatía diabética), y expansión de la IA en Farmacogenómica y Medicina Personalizada (predicción de respuesta a fármacos).

La IA en medicina contemporánea (2020–2025) se ha consolidado en la práctica clínica, investigación biomédica y salud pública. En diagnóstico asistido, la FDA en Estados Unidos y la EMA en Europa han aprobado algoritmos para radiología, cardiología y oftalmología. La IA se ha utilizado en la pandemia COVID-19 para predecir brotes, analizar imágenes pulmonares y diseñar moléculas antivirales. En Medicina Personalizada, la IA es esencial para integración de datos multi-ómicos y modelos predictivos. Los Chatbots médicos y asistentes virtuales se usan en telemedicina y triage inicial.

Los retos históricos y actuales son la aceptación médica, tras la resistencia inicial, que ahora se ha transformado en creciente confianza; la regulación ética, por seguridad, sesgos y responsabilidad legal; la interoperabilidad para integración con sistemas clínicos; y el acceso desigual, con riesgo de brecha digital entre países.

Actualmente, las áreas de aplicación de la IA en medicina son: (1) Diagnóstico: En radiología se usan algoritmos capaces de detectar tumores, fracturas o hemorragias en TAC, RM y radiografías con precisión equiparable a radiólogos expertos. En patología digital: reconocimiento automático de patrones celulares en biopsias. En dermatología: identificación de lesiones cutáneas malignas vs benignas mediante IA en imágenes digitales. (2) Medicina Personalizada y Farmacogenómica: Predicción de respuesta a fármacos en función del perfil genómico. Desarrollo de terapias dirigidas basadas en análisis multiómico (genómica, transcriptómica, proteómica). Modelos de IA para optimizar ensayos clínicos y seleccionar pacientes candidatos. (3) Prevención y Salud Pública: Modelos predictivos para identificar riesgo de diabetes, Alzheimer, enfermedades cardiovasculares. Vigilancia epidemiológica en tiempo real (IA aplicada a COVID-19 para predecir brotes). Evaluación de estilos de vida y detección precoz de enfermedades mediante *wearables*. (4) Gestión Hospitalaria: Optimización de flujos hospitalarios y camas. Chatbots médicos para triage inicial.

Análisis de costes y mejora de eficiencia en sistemas sanitarios. (5) Robótica y Cirugía: Robots quirúrgicos (ej. *Da Vinci Surgical System*) guiados por algoritmos de IA. Neurocirugía y microcirugía asistida con IA.

Los beneficios que la IA puede aportar a la medicina son: mayor precisión diagnóstica, reducción de errores médicos, optimización del tiempo clínico (menos burocracia), medicina personalizada más efectiva y coste-eficiente, y acceso global a la atención sanitaria mediante telemedicina y diagnósticos automatizados.

Entre los retos y limitaciones hay que considerar aspectos éticos y legales (privacidad de datos, consentimiento informado, sesgo algorítmico), técnicos (necesidad de datos de alta calidad, interoperabilidad de sistemas), sociales (confianza de médicos y pacientes en los algoritmos), y económicos (inversión inicial elevada y desigualdad de acceso entre países desarrollados y en desarrollo).

Entre las perspectivas de futuro destacan el desarrollo de gemelos digitales de pacientes para simular evolución de enfermedades; la integración de IA + biología sintética + edición genética (CRISPR-Cas9) para terapias de precisión; la IA aplicada a la detección precoz del cáncer mediante biomarcadores líquidos; la expansión de la telemedicina inteligente; y una mayor regulación internacional (FDA, EMA, OMS) para garantizar seguridad y eficacia.

En la vida real, las opiniones sobre la IA médica, en términos de aceptación o rechazo, todavía están divididas. El cardiólogo e investigador en salud digital **Eric Topol** resalta que la IA no debe verse como sustituta del médico, sino como una herramienta que amplifica sus capacidades, liberando tiempo para la relación médico-paciente: “La inteligencia artificial no reemplazará a los médicos, pero mejorará su trabajo, haciendo que la medicina sea más humana que nunca”. **Fei-Fei Li**, científica de IA en Stanford, subraya el valor social de la IA en salud, al posibilitar diagnósticos de alta calidad en áreas con escasez de profesionales médicos, reduciendo inequidades: “La IA tiene el potencial de democratizar la atención médica, llevando diagnósticos de nivel experto a regiones donde escasean los especialistas”. **Isaac Kohane**, decano de la Facultad de Medicina de Harvard, compara el impacto de la IA en la medicina con el hito del Proyecto Genoma Humano, resaltando su papel en la investigación traslacional y la práctica clínica: “La integración del aprendizaje automático en la medicina representa la fuerza más transformadora en las ciencias biomédicas desde la secuenciación

del genoma humano”. **Demis Hassabis**, CEO de DeepMind en Google Health, señala cómo la IA ya rivaliza con expertos en tareas complejas como la radiología, anticipando una ola de aplicaciones clínicas: “Los sistemas de IA pueden analizar imágenes médicas con una precisión comparable a la de médicos de talla mundial, y esto es solo el comienzo”. **Eric Horvitz**, *Chief Scientific Officer* de Microsoft, destaca el potencial de la IA para impulsar una medicina predictiva y preventiva, clave para la salud pública y la eficiencia de sistemas sanitarios: “La inteligencia artificial en la atención médica abre un futuro donde la predicción, la prevención y la personalización convergen para salvar vidas a gran escala”. En un Editorial de **JAMA** (*Journal of the American Medical Association*), en 2022, se empieza a admitir que la comunidad médica formal reconoce que la IA, con validación y ética, puede reducir errores clínicos y mejorar la seguridad del paciente: “La IA, cuando se valida rigurosamente y se aplica de forma responsable, puede reducir los errores de diagnóstico y mejorar el criterio médico”. **Geoffrey Hinton**, pionero en *Deep Learning*, comentaba en 2017: “Se espera que el aprendizaje profundo supere a los radiólogos en la lectura de imágenes médicas en la próxima década”. Aunque controvertida, su afirmación impulsó el debate sobre el potencial de la IA en radiología, acelerando investigación y adopción.

Pero no todo el mundo es igual de optimista con respecto a la IA médica. También hay voces discordantes y opiniones muy críticas. El propio **Eric Topol** advertía en 2019 que el peligro surge cuando se confía en sistemas opacos, sin transparencia ni validación clínica rigurosa: “El mayor riesgo de la inteligencia artificial en medicina es la confianza ciega en algoritmos que no comprendemos del todo”. **E. Ray Dorsey**, neurólogo de la Universidad de Rochester, señalaba en 2021 el riesgo de que los sesgos en los datos de entrenamiento perpetúen inequidades en salud, afectando a poblaciones desatendidas: “La IA puede amplificar las disparidades si se entrena con datos sesgados, lo que empeora el acceso y los resultados para los pacientes más vulnerables”. **Gary Marcus**, científico cognitivo y crítico de la IA, enfatiza que la IA carece de razonamiento causal y de la dimensión humana, fundamentales en la práctica médica: “La medicina requiere razonamiento causal y empatía, dos áreas en las que la IA actual presenta deficiencias significativas”. Un Editorial de *The Lancet Digital Health* de 2020 advierte que la falta de regulación clara puede socavar la confianza pública y profesional en la IA médica, abogando por un endurecimiento de la regulación: “Sin una regulación adecuada, la IA en la atención médica podría pasar de ser una herramienta para la medicina de precisión a una fuente de daño y desconfianza”. **Matthew Liao**, bioeticista de la Universidad de Nueva York, enfatiza el dilema ético de permitir que sistemas automáticos influyan en decisiones críticas de tratamiento o cuidados intensivos: “Delegar decisiones de vida o muerte a algoritmos plantea profundas preocupaciones éticas que la medicina aún no ha resuelto”. **Geoffrey Hinton**, aunque optimista sobre la IA, previene sobre el riesgo de introducir algoritmos clínicos sin la misma evidencia que se exige a fármacos o dispositivos médicos: “Debemos ser cautelosos: si apresuramos la introducción de la IA en las clínicas sin ensayos rigurosos, ponemos en riesgo la seguridad de los pacientes”. **Ziad Obermeyer**, investigador en medicina computacional en la Universidad de California en Berkeley, explica cómo la IA puede replicar sesgos estructurales en salud (ej. seguros, acceso desigual), lo que requiere auditorías constantes: “La IA puede aprender sobre los sesgos ocultos de la medicina más rápido de lo que nosotros podemos detectarlos”.

La IA -como cualquier innovación revolucionaria- va a tener adeptos fundamentalistas y detractores reaccionarios, como le ocurre a la Genómica y a la Medicina Personalizada. Detrás de unos y otros está el condicionante del conocimiento. Lo nuevo aterroriza a unos y estimula a otros. A medida que la cultura informática se vaya implantando y madure su uso sensato -sin los abusos actuales, tanto por parte de usuarios como de proveedores- la IA General y la IA Médica se irán convirtiendo en compañeras de viaje tan comunes como nuestro vestido o nuestro calzado. Y seguirá habiendo gente que camine descalza...

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



Brevialia

Cuando se pusieron erguidos los humanos

Datos genéticos y anatómicos revelan cómo la pelvis humana adquirió su forma única, permitiendo a nuestros ancestros erguirse y caminar sobre dos piernas.

Todas las especies de vertebrados poseen pelvis, pero solo los humanos la utilizan para caminar erguidos sobre dos piernas. La evolución de la pelvis humana y nuestra marcha bípeda se remonta a cinco millones de años, pero el proceso evolutivo preciso que permitió que esto sucediera sigue siendo un misterio.

Ahora, los investigadores han mapeado los cambios estructurales clave en la pelvis que permitieron a los primeros humanos caminar sobre dos piernas y dar a luz a bebés con cerebros grandes y hombros anchos. El estudio, publicado en *Nature* el 27 de agosto, comparó el desarrollo embrionario de la pelvis entre humanos y otros mamíferos. Descubrieron dos pasos evolutivos cruciales, relacionados con el crecimiento del cartílago y el hueso en la pelvis, que sitúan a los humanos en una trayectoria evolutiva distinta a la de otros simios. “Todo, desde la base del cráneo hasta la punta de los dedos de los pies, ha sido modificado en los humanos modernos para facilitar el bipedalismo”, afirma Tracy Kivell, paleoantropóloga del Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva en Leipzig, Alemania. Kivell afirma que el estudio ofrece una nueva comprensión de cómo se produjeron algunos de esos cambios, no solo en humanos actuales, sino también en homínidos antiguos como los denisovanos. “Creo que es emocionante en términos de avanzar en esta área de la genómica funcional”, afirma.

A medida que los humanos modernos evolucionaron, nuestras pelvis desarrollaron la forma ancha y ahuecada necesaria para permitir la marcha erguida sobre dos piernas, pero no se había esclarecido cómo ocurrió exactamente. “La pelvis humana es radicalmente diferente a la que se observa en chimpancés y gorilas, por lo que quisimos intentar comprender qué sucede allí”, explica Terence Capellini, coautor del estudio y genetista del desarrollo de la Universidad de Harvard en Cambridge, Massachusetts. Los investigadores estudiaron los cambios anatómicos, histológicos y genómicos en muestras de pelvis humana en diversas etapas de desarrollo. Posteriormente, compararon el desarrollo pélvico en humanos con el proceso en ratones y otras especies de primates, como gibones y chimpancés.

Los investigadores centraron su análisis en la formación del íleon, un hueso pélvico que sostiene los órganos internos y ancla los músculos de los glúteos para estabilizar la marcha. El equipo recopiló especímenes de embriones de primates, algunos de cientos de años de antigüedad, de museos de Estados Unidos y Europa. «Estas colecciones de museos son excepcionalmente valiosas: se recopilaron en los últimos 100 a 200 años», afirma Capellini.

El análisis identificó dos etapas clave en el desarrollo del íleon humano que permitieron su forma característica y, por lo tanto, su capacidad para el bipedalismo.

La primera etapa ocurre alrededor de las siete semanas de gestación, cuando comienza el desarrollo óseo temprano con la formación de una varilla vertical de cartílago. Este proceso es similar en primates no humanos. Pero lo que sucede a continuación distingue a la pelvis humana: en los humanos, la placa de crecimiento del cartílago ilíaco gira 90 grados poco después de su formación. Esto, en última instancia, hace que la pelvis sea corta y ancha.

El segundo paso, exclusivo de los humanos, ocurre más tarde en el desarrollo, cuando el cartílago ilíaco se “osifica” y es reemplazado por células óseas. En los humanos, la osificación interna del íleon no ocurre hasta alrededor de las 24 semanas de gestación, mucho más tarde que en otros primates. Este retraso permite que las células del cartílago mantengan la forma de la pelvis mientras crece.

En conjunto, estas peculiaridades del desarrollo contribuyen a producir una pelvis con la forma perfecta para el bipedalismo. Además de identificar diferencias en la formación de la pelvis entre embriones humanos y no humanos, los investigadores identificaron una serie de factores genéticos que controlan su desarrollo. Encontraron una serie de genes que participan en la generación de las señales moleculares para el crecimiento del cartílago y la formación ósea en el íleon. “Me impresionó la cantidad de trabajo que implicaba; realmente lograron cosas increíbles”, afirma Daniel Schmitt, antropólogo biológico de la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte. “Revela mecanismos

que permiten cambios en la forma ósea que desconocíamos, y ahora podemos considerar esos mecanismos en todo el cuerpo”.

Kivell afirma que el estudio la dejó preguntándose si el ADN de los homínidos fosilizados podría ayudar a explicar cómo los diferentes genes afectan el crecimiento del esqueleto humano. “Tengo curiosidad por saber cuándo evolucionaron otras estructuras óseas”.



Katie Kavanagh. Naure. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02734-0>

Senevirathne, G. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09399-9> (2025).

Cómo la vida se hizo multicelular

¿Cómo se volvió la vida multicelular? Cinco organismos simples podrían tener la respuesta.

Las especies unicelulares que a menudo se unen en colonias han llevado a los investigadores a replantear el origen de los animales.

Durante unos tres mil millones de años, los organismos unicelulares dominaron la Tierra. Luego, hace alrededor de mil millones de años, comenzó una nueva etapa en la vida. Los primeros intentos de convivencia en equipo comenzaron a consolidarse, allanando el camino para la evolución de organismos complejos, como animales, plantas y hongos.

En toda la vida conocida, la transición a la multicelularidad ocurrió al menos 40 veces, según sugiere un estudio. Sin embargo, en los animales, parece haber ocurrido solo una vez.

A principios de la década de 2000, investigadores interesados en este notable evento realizaron una serie de descubrimientos inesperados. La opinión predominante sostenía que una avalancha de genes tuvo que evolucionar para permitir las propiedades clave de la multicelularidad: la capacidad de las células para unirse, la comunicación mediante señales moleculares y la regulación coordinada de la expresión génica que hace que cada célula se especialice y ocupe su posición en el organismo. Sin embargo, algunos estudios han descubierto que algunos organismos unicelulares expresan una gran cantidad de proteínas que controlan propiedades clave de la multicelularidad en animales. El conjunto de herramientas moleculares necesario para la multicelularidad parece haber existido mucho antes de la aparición de los primeros animales. “Este trabajo ha reescrito nuestra comprensión de los orígenes de los animales”, afirma William Ratcliff, biólogo evolutivo del Instituto de Tecnología de Georgia en Atlanta. “Y nos lleva a plantearnos preguntas diferentes”.

Los dos equipos responsables de gran parte de esta investigación fueron dirigidos por la bióloga evolutiva y genetista Nicole King, de la Universidad de California en Berkeley, y por el biólogo evolutivo Iñaki Ruiz-Trillo, del Instituto de Biología Evolutiva de Barcelona, España. Desde entonces, se han expandido hasta convertirse en una pequeña comunidad de científicos que ha desarrollado más de una docena de estas especies en organismos modelo. Todas estas especies son eucariotas, que se distinguen de las procariotas por tener núcleo y pertenecen a linajes estrechamente relacionados con los animales: coanoflagelados, filastereos, ictiosporeos y coralloquítreos. Muchas de las especies modelo incursionan en la multicelularidad formando colonias ocasionalmente.

Parte de lo que hace a estos organismos tan interesantes reside en sus diferencias —en apariencia, etapas de vida y composición genética—, según los investigadores. Cada uno de los organismos ofrece una mirada a las trayectorias evolutivas que podrían haber conducido a los animales. Analizar varios linajes para reconstruir este evento se ha convertido en la filosofía de esta comunidad científica, afirma la bióloga molecular Elena Casacuberta, quien dirige el laboratorio en Barcelona junto con Ruiz-Trillo. «Solo con un enfoque comparativo podemos intentar obtener una imagen más precisa».

Salpingoeca rosetta fue uno de los organismos que King investigó en sus primeros trabajos sobre la multicelularidad. Perteneció a los coanoflagelados, los parientes vivos más cercanos de los animales. Este grupo divergió de un ancestro común con los animales hace más de 600 millones de años. Al igual que otros coanoflagelados, *S. rosetta* posee un cuerpo celular esférico que ostenta un collar de finas protuberancias membranosas llamadas microvellosidades, que se utilizan para capturar bacterias arrastradas para la cena por una larga cola (conocida como flagelo). Fue aislada en el año 2000 en marismas frente a la costa de Virginia; los investigadores no han logrado encontrarla de nuevo en la naturaleza. En ciertas condiciones ambientales, las células de *S. rosetta* se dividen clonalmente, produciendo células hijas genéticamente idénticas que forman colonias al formarse en círculos en un patrón de roseta, con flagelos ondulando hacia afuera. Pero cuando King comenzó a trabajar con el organismo en el laboratorio, no pudo apartarlo de su forma unicelular. Un experimento casual reveló que las secreciones de una bacteria presa específica actúan como una señal para que las células comiencen a dividirse.

Además de formar rosetas, el organismo presenta al menos otra conformación multicelular y algunos tipos celulares de vida libre distintivos. Por ejemplo, al estar confinadas en un espacio reducido, las células de *S. rosetta* retraen sus flagelos y se vuelven ameboides, careciendo de una forma firme y extendiendo finos tentáculos llamados filopodios para impulsarse. “Presenta una asombrosa diversidad en respuesta a una gran variedad de señales ambientales”, afirma David Booth, bioquímico de la Universidad de California en San Francisco.

En 2003, King y sus colegas informaron sobre la presencia de proteínas implicadas en la adhesión y la señalización celular en especies de coanoflagelados. Posteriormente, identificaron un conjunto de herramientas más completo para la multicelularidad al secuenciar el genoma de *S. rosetta*.

Salpingoeca rosetta es la *Drosophila* de los coanoflagelados: la especie más estudiada y para la que los investigadores han desarrollado las herramientas más completas para la alteración directa del genoma. En 2018, durante un posdoctorado en el laboratorio de King, Booth y sus colegas lograron añadir ADN que codifica proteínas fluorescentes a *S. rosetta* y, en 2020, encontraron maneras de editar su genoma mediante CRISPR. Estos métodos han permitido manipular directamente genes que, según los investigadores, podrían ser clave para la multicelularidad, y estudiar las proteínas que estos expresan.

Con la ayuda de estas herramientas, la microbióloga Arielle Woznica, de la Universidad de Texas en Austin y exestudiante de posgrado en el laboratorio de King, está explorando cómo los coanoflagelados responden a los ataques bacterianos. La bioquímica Florentine Rutaganira, exestudiante de posdoctorado en el laboratorio de King y ahora en la Universidad de Stanford en California, investiga las enzimas llamadas tirosina quinasas, elementos clave de la señalización celular en animales, presentes en cantidades similares en *S. rosetta*.

Capsaspora owczarzaki pertenece al linaje filasteriano, que divergió de un ancestro común con los animales quizás unos doscientos millones de años antes que los coanoflagelados. Ruiz-Trillo se interesó por primera vez en este organismo durante su posdoctorado, justo cuando el laboratorio de King se preparaba para estudiar *S. rosetta*. Él y sus colegas descubrieron que *C. owczarzaki* también parecía estar estrechamente emparentada con los animales. Ruiz-Trillo se propuso estudiar linajes distintos a los coanoflagelados, ya que investigar varios linajes podría proporcionar una visión más completa del ancestro compartido con los animales. Tras secuenciar el genoma de *C. owczarzaki*, Ruiz-Trillo y su equipo informaron en 2013 que posee muchos genes relacionados con la multicelularidad, incluyendo algunos de los que carecen los coanoflagelados, como los que codifican las proteínas de la superficie celular llamadas integrinas, que ayudan a las células a adherirse entre sí y a su entorno.

Descubierta en 2002 dentro de un caracol de agua dulce, *C. owczarzaki* pasa la mayor parte de su ciclo vital como una ameba unicelular. Sin embargo, las señales ambientales pueden impulsar a las células a una fase multicelular en la que los grupos se agrupan y se fusionan en agregados cada vez más grandes. Esta vía hacia la multicelularidad difiere de la agrupación mediante división clonal observada en los coanoflagelados. Ruiz-Trillo afirma que la división clonal es “la forma estándar en que se creía que evolucionaban los animales”.

Durante el desarrollo animal, una sola célula se divide en muchas células con genomas idénticos, un proceso que probablemente evita cualquier conflicto genético entre células. Por lo tanto, es fácil asumir que la división clonal también fue la vía evolutiva hacia los primeros animales, afirma Ruiz-Trillo. Sin embargo, la agregación existe en muchos linajes eucariotas como una forma rápida y sencilla para que las células formen estructuras tridimensionales, y Ruiz-Trillo cree que este mecanismo merece un estudio más profundo. Ruiz-Trillo y sus colegas descubrieron que *C. owczarzaki* utiliza algunos genes clave relacionados con la multicelularidad durante esta fase de agregación. Quizás la agregación fue el paso esencial en la evolución de los animales, afirma Ruiz-Trillo, o quizás fue solo una parte del proceso. *Capsaspora owczarzaki* es una de las pocas especies unicelulares que Casacuberta y Ruiz-Trillo envían con gusto a otros laboratorios cuando se les solicita.

El descubrimiento fortuito en 2017 de otra especie de coanoflagelado, *Choanoeca flexa*, demostró la gran variación que existe solo en este grupo. Thibaut Brunet, biólogo celular evolutivo que trabaja

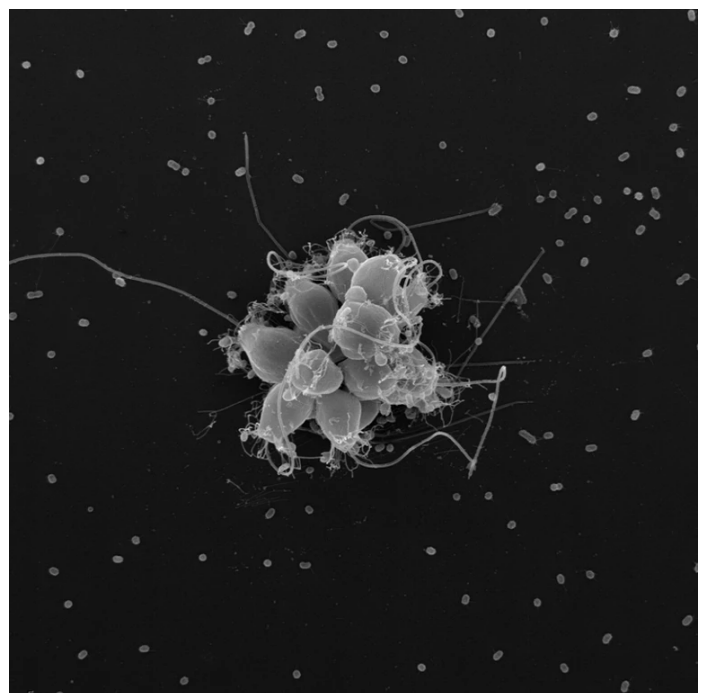
actualmente en el Instituto Pasteur de París, encontró *C. flexa* en Curazao junto con sus colegas mientras asistía a un taller como investigador postdoctoral en el laboratorio de King. Tras recolectar muestras de agua de pozas de marea marinas poco profundas durante un recorrido por la isla, él y sus colegas quedaron maravillados ante la escena bajo el microscopio. Las células individuales, que se parecen mucho a las células de *S. rosetta*, forman una lámina monocapa ahuecada, con todos los flagelos apuntando en la misma dirección. En respuesta a la luz o la oscuridad, «podían invertir su curvatura en cuestión de segundos, volteándose como un juguete o un paraguas», dice Brunet.

Aunque los investigadores aún desarrollan métodos para manipular su genoma, *C. flexa* ofrece al menos una gran ventaja como organismo modelo. Otros organismos se han estudiado solo en el laboratorio tras su descubrimiento, afirma la bióloga evolutiva Núria Ros-Rocher, investigadora postdoctoral en el laboratorio de Brunet. Los investigadores desconocen cómo ni dónde encontrarlos de nuevo. Sin embargo, *C. flexa* se ha recuperado repetidamente de las pozas de marea donde se encontró inicialmente. Esas pozas se enfrentan a cambios drásticos: el agua a menudo se calienta y se evapora en cuestión de días, dejando al organismo a flote en una salinidad muy elevada o varado en lodo seco antes de que la marea lo sumerja de nuevo. Brunet y su equipo descubrieron que *C. flexa*, al igual que *S. rosetta*, puede pasar de un estado unicelular a uno multicelular mediante división clonal. Pero también puede usar la agregación, y a veces combina ambas estrategias a la vez. Sin embargo, cuando el agua es especialmente salobre, *C. flexa* solo usa la agregación. La variedad de estrategias de este organismo sugiere que otros microorganismos podrían ofrecer más sorpresas.

Otro organismo modelo, *Sphaeroforma arctica*, pertenece a la familia *Ichthyosporea*, un linaje más distante de los animales que los coanoflagelados y los filastereos. Este linaje divergió de un ancestro animal compartido hace aproximadamente mil millones de años. Y a diferencia de los demás, los ictiosporos poseen pared celular, una característica de las células vegetales y fúngicas que está notablemente ausente en las células animales.

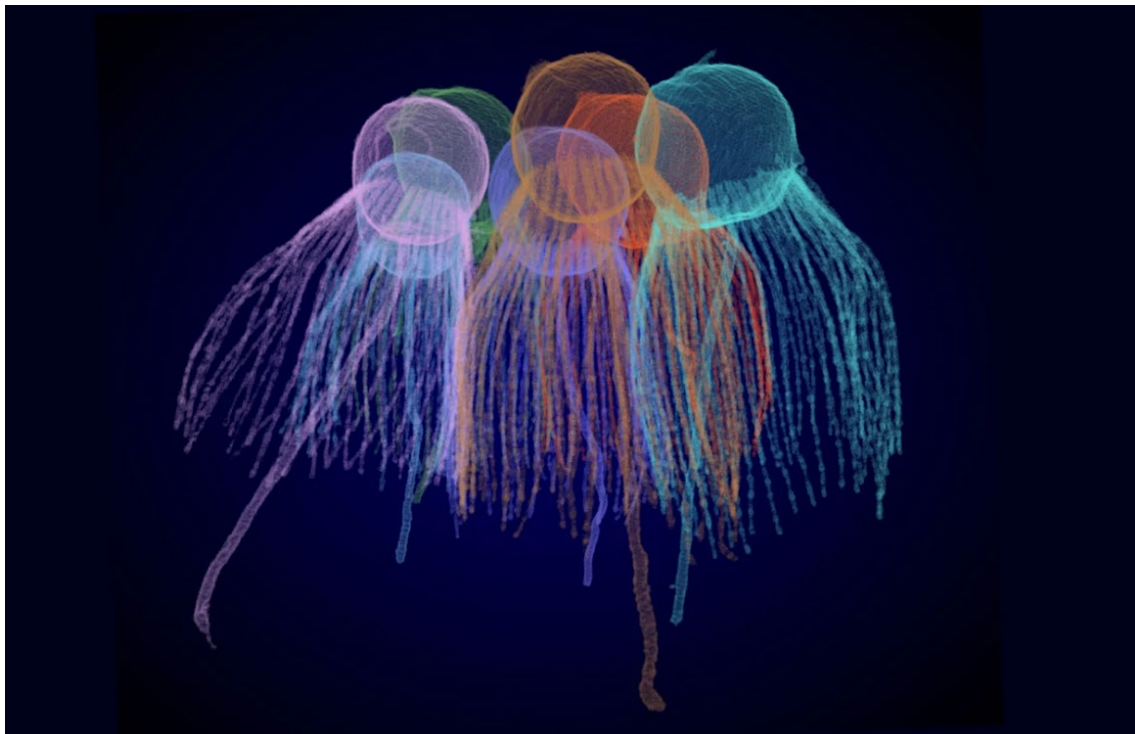
Muchos ictiosporos viven como parásitos o simbioses en animales marinos y otros, y *S. arctica* fue aislada del intestino de un crustáceo ártico en 2002. Omayra Dudin, biólogo celular evolutivo de la Universidad de Ginebra, Suiza, comenzó a estudiar *S. arctica* en 2017 como investigador postdoctoral en el laboratorio de Ruiz-Trillo, en parte porque era un blanco fácil para la ciencia. Aunque *S. arctica* pasa solo alrededor del 2% de su ciclo de vida en una fase multicelular, su proceso de desarrollo es altamente predecible. Alcanza su forma multicelular mediante un proceso conocido como desarrollo cenocítico, un tipo de división clonal. Durante este proceso, el núcleo de una sola célula se divide repetidamente, produciendo un número definido de núcleos hasta que la célula se desintegra. Esta última maniobra ocurre rápidamente, pero Dudin y sus colegas pudieron observar los pasos coordinados mediante los cuales la membrana celular se pliega hacia adentro para envolver los núcleos. El proceso se asemeja vagamente al desarrollo embrionario en los insectos. Y algunos de los genes activados en el proceso se asemejan a los que se activan durante el desarrollo de los insectos. Los hallazgos sugieren que ciertos procesos de desarrollo también son anteriores a los animales, afirma Dudin.

Dudin se centró entonces en otra ictiospora. Hallada en 2017 en sedimentos marinos de Hawái, la *Chromosphaera perkinsii* es una esfera en su forma unicelular que no se diferencia mucho de la forma de la *S. arctica*. Sin embargo, la *C. perkinsii* sigue una trayectoria diferente hasta su etapa multicelular, que representa entre el 30 y el 40% de su ciclo vital. Cuando Dudin observó esta transición por primera vez en 2021,



casi la confundió con las rápidas divisiones celulares de un embrión de ratón en fase inicial. Las células se dividen clonalmente durante unas 30 horas, formando colonias de más de 1000 células. Además, la etapa multicelular del organismo implica dos tipos de células, y estos tipos parecen posicionarse de forma distinta. Ese tipo de organización espacial es esencial para la división del trabajo que se produce en los animales. “Estas colonias muestran una estructura organizativa altamente sofisticada”, afirma Dudin. “El hecho de que estas células puedan hacer esto es fundamental para comprender cómo surgen las formas biológicas”.

¿Qué tan similar es este proceso a la diferenciación celular en animales? ¿Podría este mecanismo haber sido un precursor del desarrollo embrionario? ¿O evolucionó por separado? Brunet se deleita con la gran variedad de enfoques multicelulares que utilizan estos organismos modelo, lo que él llama “la exuberancia de los experimentos naturales”. Y Ruiz-Trillo afirma que podría haber muchos más enfoques similares por descubrir; podría haber linajes de organismos aún conocidos que estén estrechamente relacionados con los animales. Se podrían encontrar estrategias alternativas estudiando la transición a la multicelularidad en otros grupos, como algas, plantas y hongos. En una reunión en Barcelona en octubre, organizada por la Organización Europea de Biología Molecular, los investigadores esperan explorar paralelismos entre las transiciones. “Creo que el campo está en una era dorada”, afirma Ros-Rocher. Hay muchísimas preguntas, y todos estamos deseosos de colaborar en una búsqueda común.



Alla Katsnelson. *Nature* 644, 856-859 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02635-2>

Un gusano de fuentes hidrotermales de aguas profundas desintoxica arsénico y azufre mediante la biomineralización intracelular del oropimente (As_2S_3)

El gusano alvinélido *Paralvinella hessleri* es el único animal que coloniza la zona más caliente de las fuentes hidrotermales de aguas profundas del Pacífico occidental. **Hao Wang, Lei Cao, Huan Zhang, Zhaoshan Zhong, Li Zhou, Chao Lian, Xiaocheng Wang, Hao Chen, Minxiao Wang, Xin Zhang y Chaolun Li** encontraron que *P. hessleri* acumula niveles excepcionalmente altos de arsénico, un elemento tóxico (>1% de su peso húmedo), y tolera concentraciones elevadas de sulfuro de hidrógeno. Mediante microscopía avanzada, análisis elemental y enfoques genómicos y proteómicos, identificaron un proceso de biomineralización de arsénico-sulfuro previamente desconocido en *P. hessleri*. Estos datos sugieren que el arsénico se acumula en los gránulos de las células epiteliales, donde probablemente reacciona con el sulfuro difundido hacia el interior desde el fluido de la fuente hidrotermal, lo que resulta en la formación intracelular de minerales de oropimente (As_2S_3). En esta lucha contra el veneno, el arsénico y el sulfuro, altamente tóxicos, se desintoxicaron simultáneamente en forma de minerales de oropimente dentro de los gránulos intracelulares de la monocapa de células epiteliales. Este proceso representa una notable adaptación a ambientes químicos extremos. El estudio proporciona nuevos conocimientos para comprender los mecanismos de adaptación ambiental de los animales y la diversidad y plasticidad de la biomineralización.

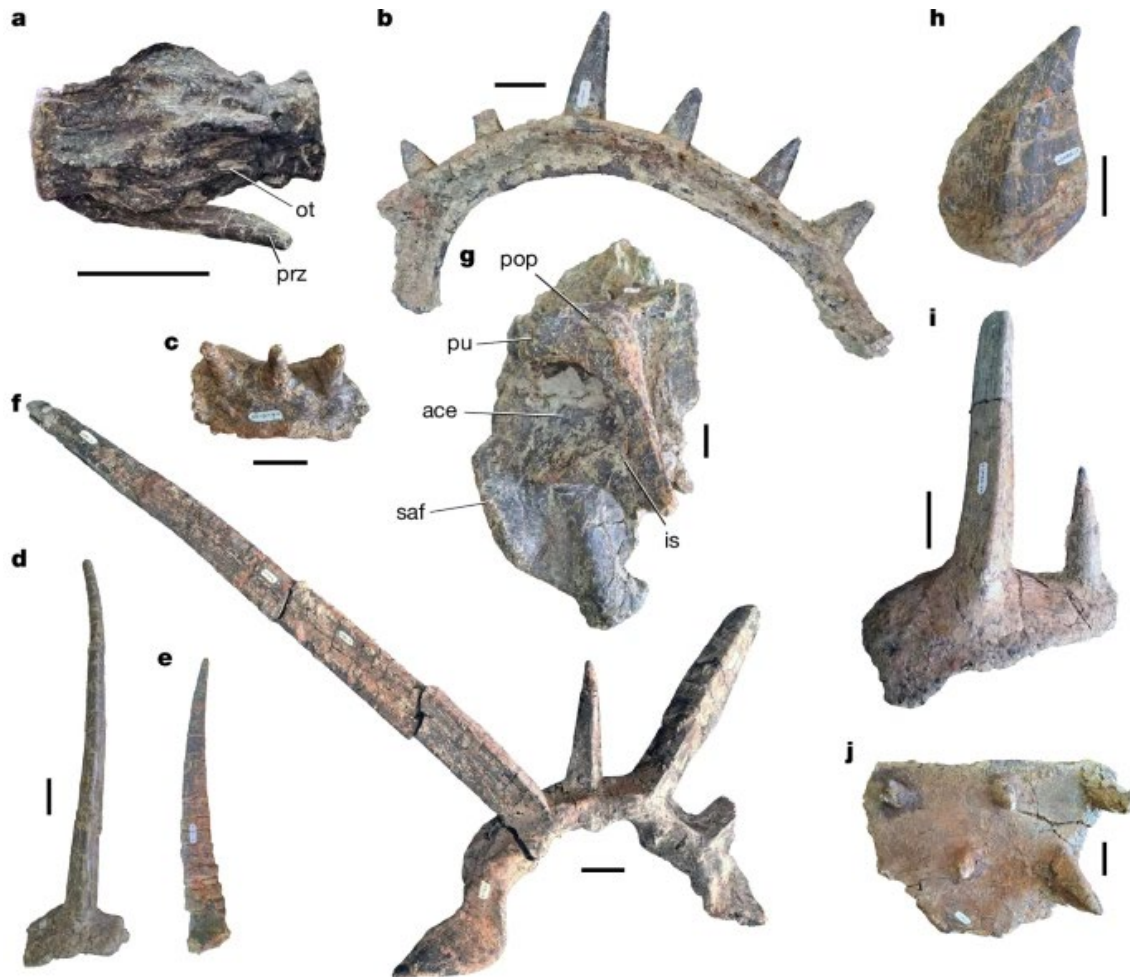
Hao Wang, Lei Cao, Huan Zhang, Zhaoshan Zhong, Li Zhou, Chao Lian, Xiaocheng Wang, Hao Chen, Minxiao Wang, Xin Zhang, Chaolun Li. A deep-sea hydrothermal vent worm detoxifies arsenic and sulfur by intracellular biomineralization of orpiment (As_2S_3). *PLOS Biology*, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003291>

El anquilosaurio más antiguo del mundo

Los dinosaurios anquilosaurios acorazados son más conocidos en los ecosistemas del hemisferio norte del Cretácico Superior, pero su evolución temprana, en el Jurásico Temprano-Medio, está envuelta en misterio debido a la escasez de registro fósil. Se sugirió que *Spicomellus afer* era el anquilosaurio más antiguo del mundo y el primero de África, pero se basó únicamente en una costilla parcial del Jurásico Medio de Marruecos. **Susannah C. R. Maidment, Driss Ouarhache, Kawtar Ech-charay, Ahmed Oussou, Khadija Boumir, Abdessalam El Khanchoufi, Alison Park, Luke E. Meade, D. Cary Woodruff, Simon Wills, Mike Smith, Paul M. Barrett y Richard J. Butler** describen un nuevo espécimen, mucho más completo, que confirma las afinidades de *Spicomellus* con los anquilosaurios y demuestra que posee una armadura dérmica singularmente elaborada, a diferencia de cualquier otro vertebrado, actual o extinto. La presencia de vértebras con forma de mango en la cola de *Spicomellus* indica que poseía un arma en la cola, lo que revierte la comprensión actual sobre la evolución de la maza de cola en los anquilosaurios, ya que se creía que estas estructuras habían evolucionado solo en el Cretácico Inferior. Esta armadura ornamentada podría haber funcionado tanto para exhibición como para defensa, y una reducción posterior a una armadura más simple con osteodermos menos extravagantes en los taxones del Cretácico Superior podría indicar un cambio hacia una función principalmente defensiva, quizás en respuesta al aumento de la presión depredatoria o a una transición hacia exhibiciones de cortejo combativas.

Ankylosauria es un clado de dinosaurios herbívoros cuadrúpedos, de extremidades cortas y cuerpo ancho, caracterizados por su cubierta de placas, espinas y otros osteodermos que se extienden por la superficie del cráneo y el dorso del cuerpo. Taxones icónicos, como el *Ankylosaurus*, con su cola de maza, están ampliamente distribuidos en los ecosistemas cretácicos del hemisferio norte, pero su evolución temprana y la obtención de su armadura dérmica están envueltos en misterio debido a un registro fósil temprano excepcionalmente pobre. Se infiere que el clado se originó a finales del Jurásico Temprano-Medio, pero todo su registro fósil de este período se limita al Reino Unido y comprende una mandíbula aislada y algunos osteodermos de la Formación de Arcilla Oxford del Calloviano y dientes aislados de la Formación de Caliza Blanca del Bathoniano. En consecuencia, la evolución de su inusual plan corporal está prácticamente sin documentar.

La mayoría de los fósiles de anquilosaurios se han encontrado en los antiguos continentes de Laurasia, y solo se conocen unos pocos de Gondwana. Estos últimos incluyen el fragmentario *Antarctopelta* del Cretácico Superior de la Antártida y el enigmático *Kunbarrasaurus* del Cretácico Inferior de Australia. Sin embargo, descubrimientos recientes de anquilosaurios en los antiguos continentes de Gondwana han revelado una diversidad morfológica inesperada que ha desafiado la comprensión convencional de la evolución del clado y ha dado lugar a la propuesta de que existió una radiación única y temprana de divergencia de anquilosaurios del hemisferio sur denominada *Parankylosauria*.



Maidment, S.C.R., Ouarhache, D., Ech-charay, K. et al. Extreme armour in the world's oldest ankylosaur. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09453-6>

El sabor microbiano del chocolate

Manipular las comunidades microbianas involucradas en la fermentación del cacao podría hacer que el chocolate sea aún más delicioso. Los científicos han obtenido nuevos conocimientos sobre cómo la fermentación del cacao puede afectar ese perfil de sabor.

En un estudio publicado en *Nature Microbiology*, los investigadores descubrieron que, durante el proceso de fermentación, el pH, la temperatura y las especies microbianas influyen en el sabor del chocolate resultante. También replicaron los atributos de sabor de un chocolate de alta calidad en el laboratorio creando el entorno ideal para la fermentación.

Los investigadores esperan que el uso de estas técnicas "cree sabores nuevos y emocionantes para los consumidores en el futuro", afirma el coautor del estudio, **David Gopaulchan**, genetista vegetal de

la Universidad de Nottingham, Reino Unido. “Creo que esto definitivamente es prometedor para que la gente empiece a experimentar y a considerar chocolates de diseño”, afirma Heather Hallen-Adams, científica de alimentos de la Universidad de Nebraska-Lincoln.

La fermentación es un paso que realza el sabor en la producción de algunos alimentos y bebidas. La elaboración de vino, queso y cerveza implica la adición de levadura u otros microorganismos. Para elaborar chocolate, los granos de cacao se extraen de sus mazorcas, se juntan y se dejan fermentar, para luego secarse y tostarse. Pero a diferencia de la producción de vino, cerveza y queso, la fermentación del cacao es un proceso natural que generalmente involucra comunidades microbianas presentes en el entorno, sin la adición de cepas específicas. Por lo tanto, se sabe poco sobre cómo las diferentes condiciones o especies de microbios podrían influir en el sabor del chocolate. “En última instancia, lo que buscamos es mejorar la calidad de los chocolates”, afirma Gopaulchan. Su equipo tomó muestras de granos de cacao de una finca en el departamento de Santander, Colombia, y midió los cambios en el pH y la temperatura de los granos en fermentación. Los científicos sospecharon que estas condiciones afectarían el sabor del chocolate debido a su influencia en las interacciones entre bacterias y hongos. Posteriormente, los investigadores compararon muestras de cacao de Santander con las de fincas de las regiones de Huila y Antioquia, en Colombia. Prepararon licores de cacao a partir de los granos fermentados de las tres fincas para evaluar sus perfiles de sabor. Este proceso implica secar, tostar y descomponer los granos para producir nibs de cacao, que se muelen hasta formar una pasta.

Un panel de catadores de alimentos capacitados que probaron los licores informó que los de Santander y Huila compartían atributos de sabor, con notas de nueces tostadas, bayas maduras y café. En comparación, el licor de cacao de Antioquia tenía un sabor más simple y amargo. El cacao de las tres fincas tenía antecedentes genéticos similares, lo que permitió a los investigadores descartar el genotipo como factor que influyera en el sabor.

El análisis de las condiciones de fermentación de las tres fincas reveló que comunidades microbianas únicas influyeron en los perfiles de sabor de los tres licores de cacao. Por ejemplo, los géneros fúngicos *Torulaspora* y *Saccharomyces* se asociaron fuertemente con los atributos de sabor del chocolate más fino.

Los investigadores se propusieron reproducir los sabores finos del chocolate en el laboratorio mediante el diseño y control de las características de la fermentación del cacao. El equipo diseñó comunidades microbianas "sintéticas" de bacterias y hongos para fermentar los granos de cacao y preparó licores para catarlos. El panel de catadores confirmó que los granos fermentados con las comunidades de microbiota controladas en el laboratorio tenían las mismas notas de chocolate fino que los de Santander y Huila.

Los investigadores afirman que sus hallazgos muestran que las relaciones entre el pH, la temperatura y la microbiota ayudan a explicar las diferencias regionales en el sabor y la calidad del chocolate. También sugieren un método para controlar más de cerca el sabor y la calidad del chocolate en laboratorios de alimentos industriales. “Esto nos permitirá controlar el proceso, obtener un sabor específico y aumentar la calidad del cacao, sin tener que esperar un tiempo o un entorno específicos que no podemos controlar”, afirma Andrés Fernando Gonzáles Barrios, ingeniero químico de la Universidad de los Andes en Bogotá. A la larga, podría “incrementar el valor del cacao”, añade.



Katie Kavanagh. *Nature* 644, 850-851 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02659-8>.

Gopaulchan, D. et al. *Nature Microbiol.* <https://doi.org/10.1038/s41564-025-02077-6>

Bacterias descontaminantes que catalizan la reducción del óxido nitroso

El óxido nitroso (N_2O), un factor causante del calentamiento global y el cambio climático, ha alcanzado concentraciones sin precedentes en la atmósfera terrestre. Las fuentes actuales de N_2O superan a los sumideros de N_2O , lo que subraya la necesidad de una comprensión integral de los procesos que consumen N_2O . Los microbios que expresan la enzima N_2O reductasa (N_2OR) convierten el N_2O en dinitrógeno (N_2) neutral al cambio climático. Las N_2OR conocidas pertenecen a las reductasas NosZ del clado I y clado II canónicos y se consideran enzimas clave para la reducción de N_2O . **Guang He, Weijiao Wang, Gao Chen, Yongchao Xie, Jerry M. Parks, Megan E. Davin, Robert L. Hettich, Konstantinos T. Konstantinidis y Frank E. Löffler** informan sobre una familia de proteínas previamente no reconocida con un papel en la reducción de N_2O , la N_2OR de tipo lactonasa del clado III (L- N_2OR), que diverge en secuencia de la NosZ canónica pero conserva características estructurales tridimensionales de la proteína. Estudios integrados de modelado fisiológico, metagenómico, proteómico y estructural demuestran que las L- N_2OR catalizan la reducción de N_2O . Los genes L- N_2OR se encuentran en varios filos, predominantemente en taxones no cultivados con una amplia distribución geográfica. Estos hallazgos amplían la diversidad conocida de N_2OR e implican a taxones previamente no reconocidos (por ejemplo, Nitrospinota) en el consumo de N_2O . La expansión de la diversidad de N_2OR y la identificación de un nuevo tipo de catalizador para la reducción de N_2O mejoran la comprensión de los sumideros de N_2O , tienen implicaciones para la modelización de las emisiones de gases de efecto invernadero y del cambio climático, y amplían las oportunidades para biotecnologías innovadoras destinadas a reducir las emisiones de N_2O .

He, G., Wang, W., Chen, G. et al. *A novel bacterial protein family that catalyses nitrous oxide reduction.* *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09401-4>

Las madres xenóparas generan dos especies distintas de hormigas por clonación cruzada

Se asume que los organismos vivos producen descendencia de la misma especie. Y. Juvé, C. Lutrat, A. Ha, A. Weyna, E. Lauroua, A. C. Afonso Silva, C. Roux, E. Schifani, C. Galkowski, C. Lebas, R. Allio, I. Stoyanov, N. Galtier, B. C. Schlick-Steiner, F. M. Steiner, D. Baas, B. Kaufmann y J. Romiguier informan de un cambio en esta norma en *Messor ibericus*, una hormiga que pone individuos de dos especies distintas. En este ciclo vital, las hembras deben clonar machos de otras especies, ya que necesitan su esperma para producir la casta obrera. Como resultado, los machos de una misma madre presentan genomas y morfologías distintos, ya que pertenecen a especies que divergieron hace más de cinco millones de años. La historia evolutiva de este sistema se presenta como parasitismo sexual que evolucionó hasta convertirse en un caso natural de clonación entre especies, lo que resultó en el mantenimiento de un linaje exclusivamente masculino clonado a través de óvulos de especies distintas. Las hembras que presentan este modo reproductivo se denominan xenóparas, lo que significa que dan a luz a otras especies como parte de su ciclo vital.

Juvé, Y., Lutrat, C., Ha, A. et al. One mother for two species via obligate cross-species cloning in ants. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09425-w>

Entrenamiento de redes neuronales físicas

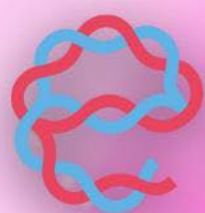
Las redes neuronales físicas (PNN) son una clase de redes neuronales que utilizan datos físicos analógicos. Sistemas para realizar cálculos. Aunque actualmente se limitan a demostraciones de laboratorio a pequeña escala, las PNN podrían transformar la forma en que se realizan los cálculos de inteligencia artificial (IA). ¿Podríamos entrenar modelos de IA mucho más grandes que los actuales? ¿Podríamos realizar inferencia de modelos de forma local y privada en dispositivos periféricos? Las investigaciones de los últimos años han demostrado que la respuesta a estas preguntas probablemente sea "sí, con suficiente investigación". Dado que las PNN pueden utilizar cálculos físicos analógicos de forma más directa, flexible y oportuna que el hardware informático tradicional, podrían cambiar lo posible y práctico para los sistemas de IA. Sin embargo, para lograrlo se requerirá un progreso notable, replanteando tanto el funcionamiento como el entrenamiento de los modelos de IA, principalmente considerando los problemas a través de las limitaciones de la física del hardware subyacente. Para entrenar las PNN, se están explorando enfoques basados en retropropagación y sin retropropagación. Estos métodos presentan diversas desventajas y, hasta el momento, ningún método ha demostrado escalar a modelos grandes con el mismo rendimiento que el algoritmo de retropropagación, ampliamente utilizado en el aprendizaje profundo. Sin embargo, este desafío ha estado cambiando rápidamente y un ecosistema diverso de técnicas de entrenamiento proporciona pistas sobre cómo las PNN algún día pueden usarse para crear realizaciones más eficientes y de mayor escala de los modelos de IA de escala actual.

En los últimos años, la IA ha influido profundamente en nuestra vida cotidiana a través de herramientas como los chatbots de asistentes personales y se ha utilizado en diversos campos científicos, como la salud, la predicción meteorológica y el diseño de materiales, para abordar algunas de las cuestiones más complejas del mundo. Los avances recientes en sistemas de IA se han visto impulsados por la potencia de cálculo digital basada en silicio de las unidades de procesamiento gráfico (GPU), así como por la abundancia de datos sin precedentes. Los sistemas de IA siguen evolucionando a un ritmo acelerado. Con una clara tendencia hacia modelos más grandes, la dependencia de las GPU digitales tradicionales se está volviendo cada vez más insostenible. Para mejorar, los sistemas de IA deben seguir mejorando la precisión y el rendimiento (número total de tokens/entradas procesadas por segundo), a la vez que reducen la latencia y la energía necesaria para realizar tanto la inferencia como el entrenamiento. Hoy en día, la computación utilizada para realizar la inferencia y el entrenamiento de modelos de IA de vanguardia crece mucho más rápido que la capacidad del hardware. Además, el tamaño y la eficacia de los modelos se ven cada vez más limitados por la relativamente baja velocidad de transferencia de datos entre la memoria y el cómputo en la

arquitectura de von Neumann. Estos crecientes desafíos han renovado el interés en plataformas de hardware alternativas, como la fotónica y la electrónica analógica.

Las PNN se definen como sistemas físicos que involucran pesos (parámetros físicos idealmente programables) que pueden entrenarse para transformar entradas físicas (por ejemplo, intensidad óptica, voltaje eléctrico, vibración) en salidas deseadas. Las PNN se dividen en dos categorías: PNN isomórficas y PNN de isomorfismo roto. Las PNN isomórficas realizan transformaciones matemáticas mediante el diseño de hardware para un isomorfismo matemático estricto, operación por operación, con una transformación matemática predefinida. Un ejemplo bien conocido es la matriz electrónica de barras cruzadas, cuyo objetivo es realizar directamente una multiplicación matriz-vector en la que la conductancia de cada unión corresponde a un único elemento de la matriz. En cambio, las PNN de isomorfismo roto entrenan directamente las transformaciones físicas del hardware. Estas transformaciones físicas deberían ser similares, en términos generales, a las operaciones matemáticas de las redes neuronales convencionales, pero no necesitan estar relacionadas de forma exacta. El concepto de PNN de isomorfismo roto entrenables surgió, en parte, del uso de sistemas físicos no entrenados como generadores de características (generalmente no lineales) para el aprendizaje automático: computación de reservorio físico. Si bien el entrenamiento escalable de las PNN sigue siendo el reto más apremiante en este campo, es solo uno de los muchos obstáculos que los investigadores deberán superar para que las PNN pasen del laboratorio a la práctica.

Momeni, A., Rahmani, B., Scellier, B. et al. *Training of physical neural networks*. *Nature* 645, 53–61 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09384-2>



eurospes
health



Cerebro

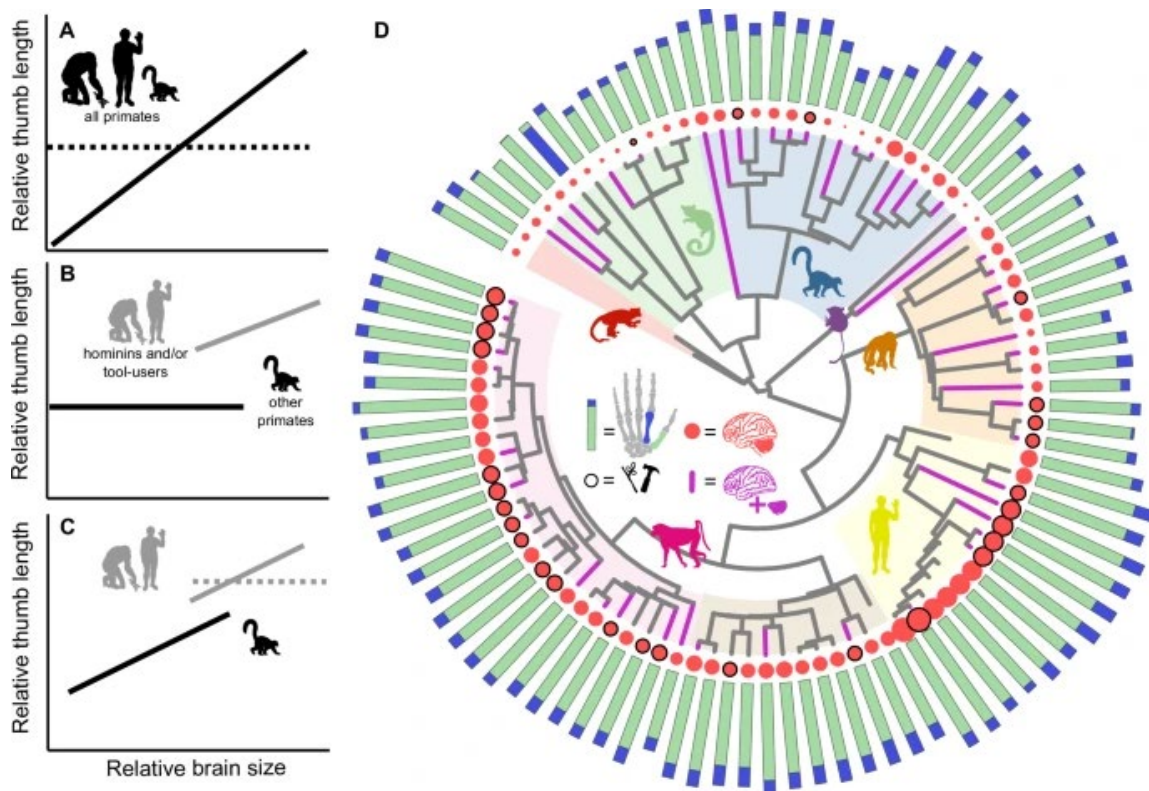
La destreza manual y el cerebro evolucionaron juntos

Un cerebro grande y unas manos diestras se consideran fundamentales en la evolución humana, ya que juntos posibilitaron la tecnología, la cultura y la colonización de diversos entornos. A pesar de las sugerencias de que las manos y el cerebro coevolucionaron, la evidencia sigue siendo circunstancial.

Joanna Baker, Robert A. Barton y Chris Venditti revelan una relación significativa entre pulgares relativamente más largos (una característica clave para el agarre preciso) y cerebros más grandes en 95 primates fósiles y actuales mediante métodos filogenéticos bayesianos. La mayoría de los homínidos, incluido el *Homo sapiens*, tienen pulgares excepcionalmente largos; sin embargo, ellos y otros primates que utilizan herramientas se ajustan a la relación más amplia entre los primates y el tamaño del cerebro. En el cerebro, sorprendentemente no encontraron ningún vínculo con el tamaño del cerebelo, pero sí una fuerte relación con el tamaño del neocórtex, lo que quizás refleje el papel de las cortezas motora y parietal en las habilidades sensoriomotoras asociadas con la manipulación fina. Estos resultados enfatizan el papel de las habilidades manipulativas en la evolución cerebral y revelan cómo las adaptaciones neuronales y corporales están interconectadas en la evolución de los primates.

La destreza manual se ha considerado durante mucho tiempo un pilar fundamental de nuestro propio éxito evolutivo, facilitando la innovación tecnológica, la cultura acumulativa y la rápida adaptación cultural a entornos variables. Si bien se han hecho numerosas sugerencias sobre el posible vínculo entre la destreza manual y la cognición, las formas en que la selección natural actuó para moldear la mano humana y su coevolución con el cerebro siguen siendo poco conocidas. En este estudio, los autores se propusieron examinar cómo la coevolución de comportamientos manipulativos complejos y el tamaño cerebral en primates se refleja en la morfología: los rasgos que cambian en respuesta a la selección natural para facilitar dicho comportamiento. Utilizando un enfoque filogenético comparativo bayesiano para estudiar las características morfológicas correlacionadas con el comportamiento, pudieron evaluar directamente las relaciones en especies extintas como nuestros ancestros, en las que los comportamientos y los mecanismos cerebrales en sí mismos son inobservables.

Más allá de los homínidos, el uso de herramientas se observa en muchas especies, y de hecho es solo una manifestación de las habilidades relacionadas con la búsqueda de alimento extractiva, que están aún más extendidas. Estudios previos han descubierto que los comportamientos de manipulación coevolucionaron con el tamaño cerebral en primates. Los autores se preguntaron cómo esto puede estar relacionado con la variación en la morfología de la mano, lo que nos permite también examinar las especies fósiles en un contexto filogenético. Diversos factores anatómicos afectan la capacidad de manipulación, incluyendo la robustez del pulgar y su longitud relativa, así como aspectos más complejos de las proporciones de la mano. En este estudio, los autores se centraron en la longitud relativa del pulgar. Si bien reconocen el papel adicional de otras características de la mano, la mayor capacidad para manipular objetos pequeños se ve potenciada por pulgares largos, especialmente en comparación con el índice. Pulgares relativamente más largos facilitan una mayor oponibilidad, y se observa que el *Homo sapiens* posee pulgares más largos en comparación con otros simios, así como una mayor capacidad de manipulación. Sin embargo, si bien el *H. sapiens* posee una prensión de precisión excepcionalmente refinada, existen diversos grados de oponibilidad entre los primates, y se observan comportamientos de prensión de precisión en otras especies con solo pseudooponibilidad, como los capuchinos. Si las habilidades de manipulación fina requieren un mayor control sensoriomotor con un coste de procesamiento neuronal asociado, cabría esperar una relación coevolutiva general entre la longitud del pulgar y el tamaño del cerebro en todo el orden de los primates. De hecho, esto podría explicar parte de la marcada variación en el tamaño relativo del cerebro entre los primates y su tendencia a aumentar con el tiempo.



Baker, J., Barton, R.A. & Venditti, C. Human dexterity and brains evolved hand in hand. *Commun Biol* 8, 1257 (2025). <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08686-5>

Edición cerebral para corregir trastornos neuropsiquiátricos

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

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

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

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

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

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

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

Estudios en ratones sugieren que la tecnología de edición genética, que puede reescribir pequeños fragmentos del genoma de una célula, está lista para corregir algunas de estas mutaciones. En julio, los investigadores informaron que habían reparado mutaciones que, en humanos, causan una enfermedad llamada hemiplejía alternante de la infancia (AHC). Esta afección, que suele comenzar a causar síntomas antes de que el niño cumpla los 18 meses, causa convulsiones, dificultades de aprendizaje y episodios de parálisis parcial. “Es una enfermedad horrible”, afirma David Liu, biólogo químico del Instituto Broad del MIT y Harvard en Cambridge, Massachusetts.

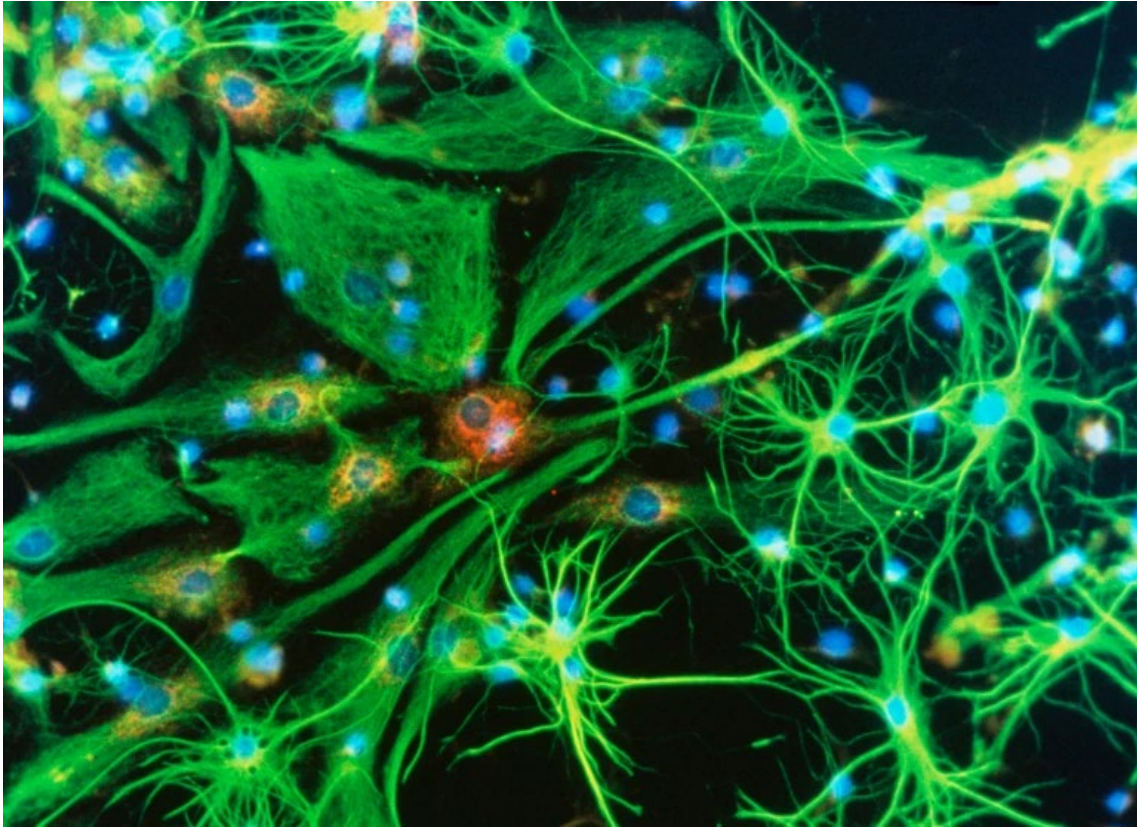
Liu y sus colegas implementaron una variante de edición genética de CRISPR, llamada edición primaria, en ratones con una mutación que causa AHC. La técnica corrigió la mutación en aproximadamente la mitad de la corteza cerebral, una región que controla el aprendizaje y la memoria. Los ratones también mostraron mejoras en diversas medidas: sus episodios similares a convulsiones se volvieron menos graves, la cognición y el control motor mejoraron, y su esperanza de vida se prolongó. «Los resultados en ratones fueron espectaculares», afirma Liu. «Nos quedamos atónitos».

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

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

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

Hay un largo camino desde los resultados en ratones hasta los ensayos clínicos en humanos. Qiu espera que su equipo esté listo en unos cinco años para probar una terapia de edición de bases en personas con síndrome de Rett. Y el equipo de Liu espera que, en los próximos años, puedan abordar los experimentos restantes necesarios para iniciar estudios en personas con AHC. Dado que las partículas grasas, como las utilizadas en el tratamiento de KJ, aún no son una opción, ambos equipos prevén que los ensayos clínicos utilizarían un virus llamado virus adenoasociado 9 (AAV9) para transportar componentes de edición genética al cerebro. Este virus puede infectar las células cerebrales y tiene cierta capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, el AAV9 conlleva riesgos, ya que altas dosis del virus pueden desencadenar respuestas inmunitarias mortales. Los investigadores se apresuran a desarrollar virus mejorados que puedan usarse en dosis más bajas. La organización de Coenraad financia iniciativas para desarrollar métodos libres de virus que puedan administrar moléculas a las células cerebrales. En definitiva, la mayor barrera podría no ser tecnológica. En Estados Unidos, la industria biotecnológica se encuentra sumida en una prolongada crisis financiera. Algunos inversores se han alejado de las terapias génicas y los métodos de edición genética, que son costosos y difíciles de producir. “El dinero se está agotando”, afirma Coenraads, quien intenta mantener el optimismo. “Las cosas tienden a fluctuar”, añade. “Por ahora, creo que debemos mantener la calma y generar buenos datos”.



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

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

Sousa, A. A. et al. *Cell* 188, 4275–4294 (2025).

Matuszek, Z. et al. *Nature Genet.* 57, 1437–1451 (2025).

Los datos de estimulación cerebral profunda requieren supervisión pública

Alberto Priori y Sara Marceglia han dirigido al Editor de *Nature* la siguiente carta:

Las tecnologías transformadoras se originan en la investigación académica. La historia de la estimulación cerebral profunda (ECP) inteligente no es una excepción, como se describe en su artículo de noticias (*Nature* 643, 625–627; 2025). La financiación pública permitió estudios de prueba de concepto tempranos que aprovecharon patentes y prototipos, fomentando un ciclo virtuoso de colaboración entre el mundo académico, la industria y las personas que reciben tratamiento, que culminó en los implantes de ECP.

Ahora, estos dispositivos pueden "escuchar" a las neuronas, generando vastos conjuntos de datos. Estos datos ofrecen una oportunidad sin precedentes para profundizar en la comprensión del cerebro y la mente, y para optimizar la estimulación terapéutica.

Sin embargo, la monitorización cerebral continua también plantea preocupaciones sobre la privacidad. A diferencia de los teléfonos inteligentes, los datos de los dispositivos de ECP provienen de la actividad neuronal de las personas, lo que hace que una rigurosa supervisión pública y supranacional sea esencial para salvaguardar los derechos de las personas y garantizar un uso ético, protegiendo la privacidad y la autonomía individual.

Los gobiernos y las agencias privadas de financiación de la investigación a nivel mundial deben invertir en repositorios compartidos de señales cerebrales. El uso secundario de datos de salud digitales requiere iniciativas regulatorias, como el Reglamento Europeo del Espacio de Datos Sanitarios, junto con financiación específica, para impulsar la ciencia independiente y garantizar que las terapias futuras sigan siendo viables, asequibles, sostenibles, éticas y fiables.

Alberto Priori y Sara Marceglia. *Nature* 644, 876 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02701-9>

Procesamiento visual de la forma en la musaraña arborícola

Nuestro conocimiento de los procesos cerebrales que rigen la visión se deriva en gran medida del estudio de primates, cuyo sistema visual jerárquicamente organizado inspiró la arquitectura de las redes neuronales profundas. Esto plantea interrogantes sobre la universalidad de dichas estructuras jerárquicas. **Frank F. Lanfranchi, Joseph Wekselblatt, Daniel A. Wagenaar y Doris Y. Tsao** examinaron la organización funcional a gran escala de la visión en uno de los parientes vivos más cercanos a los primates, la musaraña arborícola. Realizaron grabaciones de Neuropixels en diversas áreas corticales y talámicas que abarcan el sistema visual ventral de la musaraña arborícola, al tiempo que presentaron una amplia batería de estímulos visuales en musarañas arborícolas despiertas. Descubrieron que el tamaño del campo receptivo, la latencia de respuesta y la selectividad para texturas naturalistas, en comparación con el ruido espectralmente emparejado, aumentaron al moverse anteriormente a lo largo de la vía visual de la musaraña arborícola, lo que concuerda con una organización jerárquica similar a la de los primates. Sin embargo, el área V2 de la musaraña arborícola ya albergaba una representación de alto nivel de objetos complejos. En primer lugar, V2 codificó una representación completa de un espacio de objetos de alto nivel. En segundo lugar, la actividad de V2 facilitó la decodificación y reconstrucción de objetos más precisa entre todas las áreas visuales de la musaraña arborícola. De hecho, la precisión de decodificación de objetos de V2 de la musaraña arborícola fue comparable a la del iliotibial posterior del macaco y sustancialmente mayor que la de V2 del macaco. Finalmente, a partir de V2, encontraron células con una marcada selectividad facial, similares a las observadas en la corteza inferotemporal del macaco. En general, estos hallazgos muestran cómo los principios computacionales básicos del procesamiento visual de la forma, presentes en los primates, se conservan, aunque jerárquicamente comprimidos, en un mamífero pequeño pero altamente visual.

La capacidad de reconocer objetos es fundamental para la supervivencia de los animales visuales. La corriente ventral de los primates ha servido durante mucho tiempo como modelo para estudiar cómo se procesan los objetos en el cerebro. Una característica definitoria de la corriente ventral de los primates es su organización jerárquica, reflejada en las redes neuronales profundas (RND) entrenadas en el reconocimiento de objetos. Este paralelismo plantea una pregunta importante: ¿es necesaria la representación jerárquica y, de ser así, puede encontrarse en todas las especies de mamíferos con alta visión? Investigar el procesamiento visual en diferentes especies de mamíferos promete proporcionar una comprensión más profunda de los principios generales de la visión de objetos.

Hace más de una década, el sistema visual del ratón comenzó a despertar un gran interés, impulsado por la abundancia de herramientas disponibles para la disección de circuitos neuronales en ratones. Sin embargo, la baja agudeza visual del ratón y su limitado territorio cortical dedicado a la visión lo convierten en un organismo poco idóneo para estudiar los mecanismos cerebrales jerárquicos que subyacen al reconocimiento de objetos. La musaraña arbórea ha despertado un creciente interés como modelo para estudiar el procesamiento visual debido a su alta agudeza visual (más de diez veces superior a la de los roedores), su corteza visual considerablemente expandida y su excelente capacidad para realizar tareas conductuales guiadas visualmente en comparación con el ratón. El sistema visual de la musaraña arborícola incluye al menos nueve áreas corticales visuales anatómicas distintas. El área visual primaria (V1) muestra un alto grado de especialización funcional, incluyendo una disposición ordenada de columnas selectivas para la orientación. La musaraña arborícola también posee una segunda área visual prominente (V2), aunque con una organización topográfica a gran escala que difiere de la de los primates. Estudios de lesiones sugieren una correspondencia aproximada entre las áreas extraestriadas de la musaraña arborícola anteriores a V2 y la corteza iliotibial de los primates: la ablación de grandes porciones del lóbulo temporal produce déficits en la discriminación de patrones y la visión de objetos similares a los efectos de las lesiones inferotemporales (IT) en primates.

Lanfranchi, F.F., Wekselblatt, J., Wagenaar, D.A. et al. A compressed hierarchy for visual form processing in the tree shrew. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09441-w>

Sincronización de la percepción visual dentro de la fovea humana

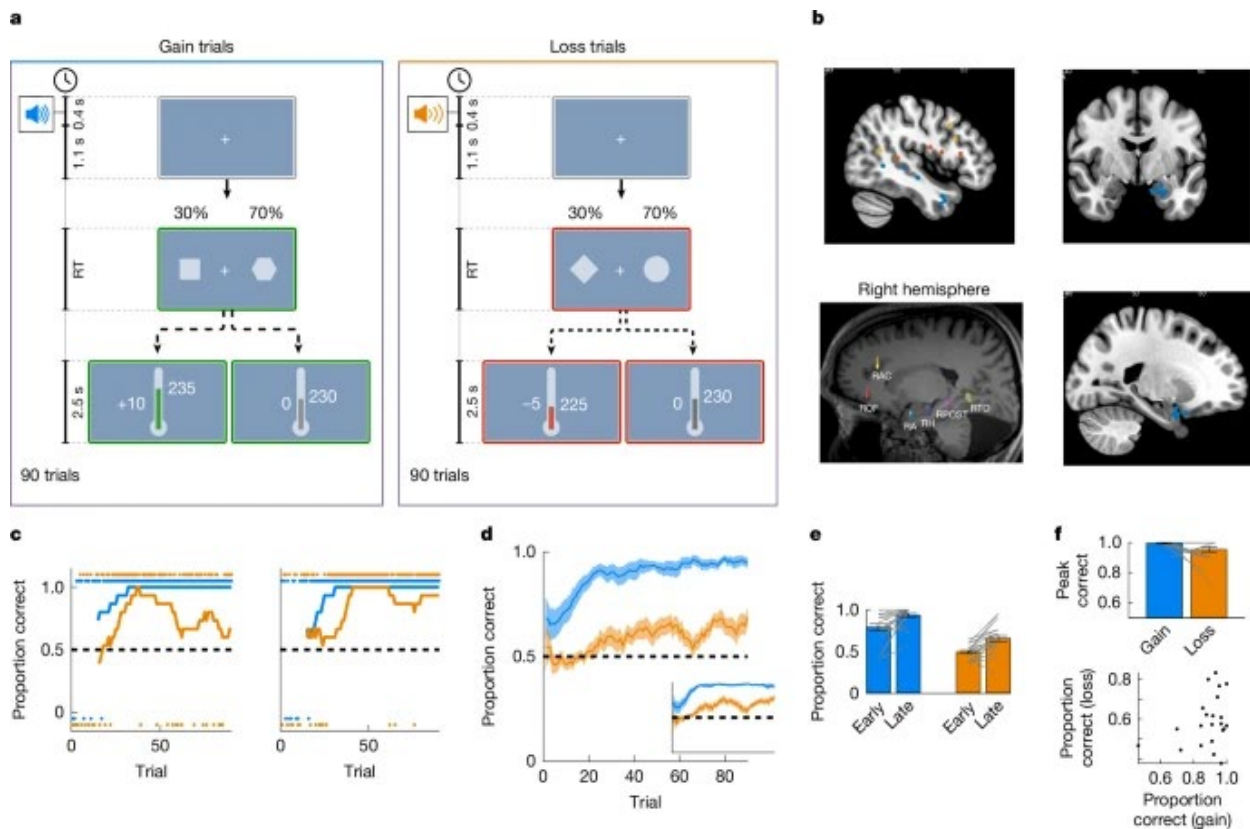
El cerebro humano construye un modelo del mundo procesando señales sensoriales con características temporales distintivas que pueden diferir en su generación y velocidad de transmisión dentro de una misma modalidad sensorial. Para percibir eventos simultáneos como si ocurrieran al mismo tiempo, el cerebro debe sincronizar esta información sensorial; sin embargo, los mecanismos subyacentes a dicha sincronización siguen sin estar claros. Mediante la combinación de registros neuronales humanos, mediciones de comportamiento y modelado, **Annalisa Bucci, Marc Büttner, Niklas Domdei, Federica B. Rosselli, Matej Znidaric y colegas** demostraron que en el sistema visual humano, este proceso comienza en la fovea central, la región retiniana utilizada para leer y reconocer rostros. Los tiempos de reacción a la fotoestimulación foveal de cono único fueron similares en todo el campo visual central, aunque la información visual de los conos foveales vecinos viaja a lo largo de axones de longitudes muy diferentes. A partir de mediciones directas de las velocidades de propagación del potencial de acción, los diámetros y las longitudes de los axones en la fovea central humana, descubrieron que los axones foveales más largos tienen mayores diámetros y mayores velocidades de propagación. Concluyen que el cerebro humano orquesta las velocidades de conducción axonal de los axones amielínicos en la retina para sincronizar los tiempos de llegada de las señales sensoriales. Estos resultados sugieren un mecanismo previamente desconocido por el cual el cerebro humano sincroniza la percepción.

Bucci, A., Büttner, M., Domdei, N. et al. Synchronization of visual perception within the human fovea. Nat Neurosci 28, 1959–1967 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02011-3>

La velocidad y el ruido en la amígdala humana impulsan una mayor exploración en el aprendizaje aversivo

Para desenvolverse en entornos inciertos, los animales deben equilibrar sus acciones entre el uso de los recursos actuales y la búsqueda de nuevos. Este dilema de exploración-explotación se ha estudiado ampliamente en paradigmas que implican resultados positivos, y se han identificado correlatos neuronales en las cortezas frontales y las estructuras subcorticales. Es importante destacar que la exploración es igualmente esencial para la supervivencia o el bienestar cuando se intenta evitar resultados negativos; sin embargo, desconocemos si los mecanismos neuronales individuales que impulsan la exploración se comparten en entornos positivos y negativos. **Tamar Reitich-Stolero, Kristoffer C. Aberg, Dean Halperin, Carmel Ariel, Genela Morris, Lilach Goldstein, Firas Fahoum, Ido Strauss y Rony Paz** examinaron la dinámica de la exploración cuando participantes humanos participaron en una tarea de aprendizaje probabilístico con ensayos de pérdida y ganancia combinados, mientras registraban simultáneamente la actividad neuronal individual. Demostraron que las neuronas de la amígdala y la corteza temporal modulan su actividad antes de tomar la decisión de explorar tanto en la pérdida como en la ganancia. Además, observaron que los humanos muestran mayor exploración cuando intentan evitar pérdidas, y que un aumento en los niveles de ruido en las neuronas de la amígdala contribuye a este comportamiento. La exploración humana está impulsada por dos mecanismos neuronales distintos: una señal de frecuencia independiente de la valencia y una señal de ruido global dependiente de la valencia. Los resultados sugieren una relación entre la mayor actividad amigdalina observada en los trastornos del estado de ánimo y mayores tasas de exploración que subyacen a comportamientos desadaptativos e incluso patológicos. A medida que los humanos interactúan con el mundo, buscan aumentar su seguridad y sensación de bienestar. El equilibrio entre explotar lo conocido (por ejemplo, un restaurante favorito o un trabajo rentable) y explorar el mundo con la esperanza de descubrir mejores opciones (por ejemplo, un mejor restaurante o trabajo) se conoce comúnmente como el dilema de exploración-explotación (EE). Estudios en humanos mediante resonancia magnética funcional mostraron que el comportamiento de exploración en tareas de toma de decisiones involucra una variedad de regiones corticales y subcorticales, y que la exploración está impulsada por la incertidumbre sobre el valor de las acciones. Los registros neuronales en primates no humanos identificaron señales de exploración en neuronas individuales en regiones cerebrales como las cortezas cingulada y prefrontal, el estriado ventral y la amígdala. En humanos, estudios recientes identificaron componentes relevantes de las decisiones basadas en valores, pero se sabe poco sobre el papel de las neuronas individuales humanas en la exploración. Estudios previos sobre exploración solían utilizar paradigmas conductuales que implican el aprendizaje a partir de resultados

positivos, donde los participantes buscan maximizar las recompensas. Sin embargo, la exploración también es importante cuando se intenta evitar castigos, peligros y pérdidas. Los cálculos neuronales que subyacen a la exploración en situaciones de pérdida no están claros. Es posible que las mismas señales que impulsan la exploración en condiciones positivas se activen también en condiciones negativas o, alternativamente, que estén involucradas diferentes regiones cerebrales o señales neuronales. Esta última opción se sustenta en estudios que muestran circuitos y cálculos distintos para el aprendizaje a partir de la recompensa y el castigo, en la amplia literatura que implica un papel fundamental de la amígdala en los cálculos del castigo y los eventos aversivos, y en los hallazgos de asimetrías de valencia cruzada en patrones de exploración y cálculos desadaptativos de la incertidumbre en psicopatologías.

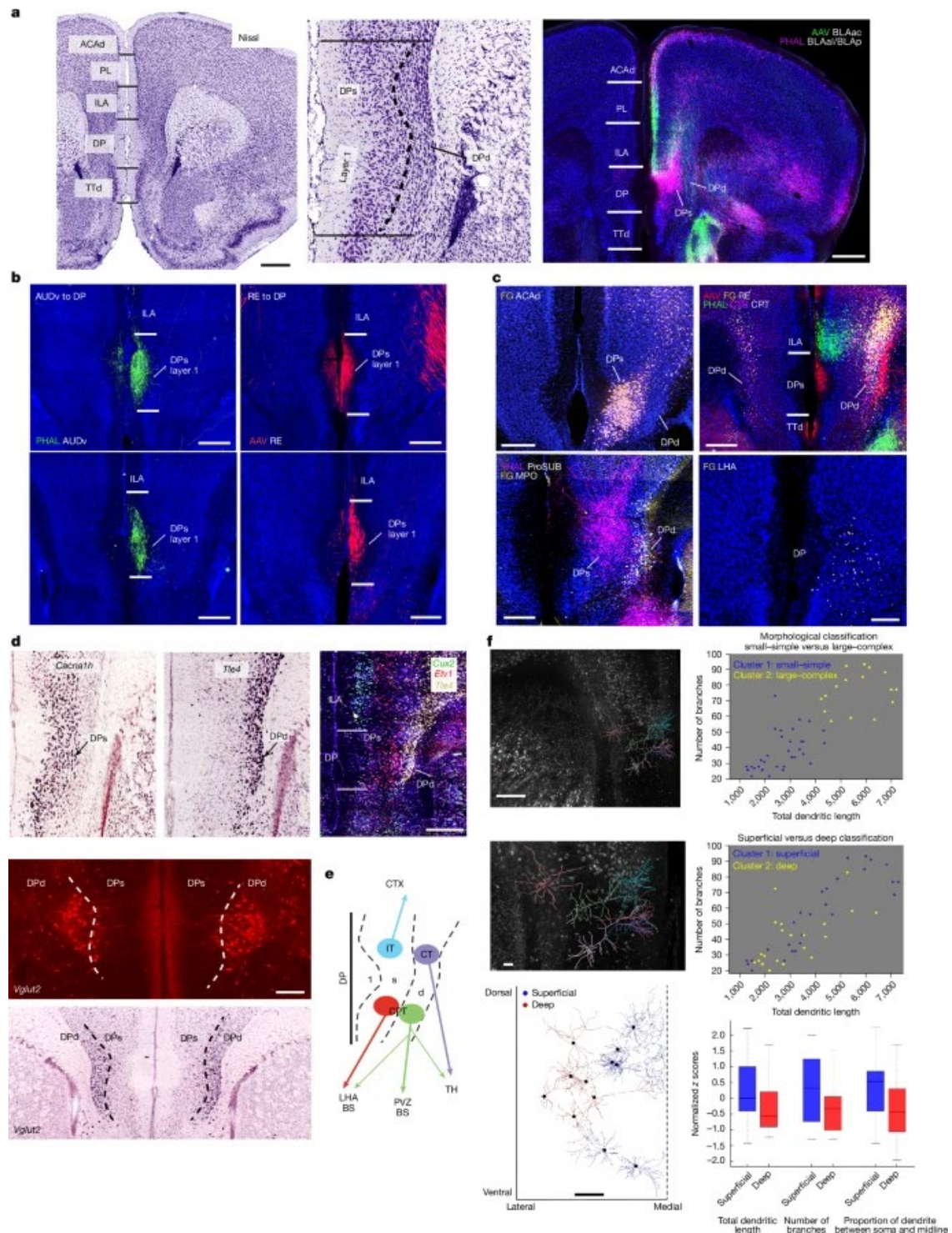


Reitich-Stolero, T., Aberg, K.C., Halperin, D. et al. Rate and noise in human amygdala drive increased exploration in aversive learning. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09466-1>

Redes neuronales de la corteza visceromotora

La corteza prefrontal medial (CPM) regula las respuestas autonómicas y neuroendocrinas al estrés y coordina conductas dirigidas a objetivos, como la atención, la toma de decisiones y las interacciones sociales. Sin embargo, los mecanismos subyacentes siguen sin estar claros debido a la caracterización incompleta de la CPM a nivel de circuito. **Houri Hintiryan, Muye Zhu, Pingping Zhao, Mingmin Zhang, Joshua Barry, Sumit Nanda y colegas**, mediante enfoques neuroanatómicos, fisiológicos y conductuales integrados, construyeron un diagrama de cableado completo del FPM, centrado en el área peduncular dorsal (PD), un área prefrontal poco conocida. Identificaron sus capas profunda (PDd) y superficial (PDs), junto con el área infralímbica, como componentes principales de la corteza visceromotora que se proyectan directamente a las estructuras hipotálamicas y del tronco encefálico para regular la respuesta neuroendocrina, simpática y parasimpática. El PD funciona como un centro de red que integra diversas entradas corticales y modula la conducta dirigida a objetivos mediante un flujo de información cortical mayoritariamente unidireccional. Basándose en el conectoma mesoescalar del FPM, los autores proponen un modelo de red unificado en el que distintas áreas del FPM orquestan las respuestas fisiológicas y conductuales a estímulos internos y externos. Tradicionalmente, la identificación del MPF (o mPFC) dependía de sus conexiones con las estructuras cerebrales implicadas en las respuestas autonómicas y emocionales, como el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal (PAG). En consecuencia, podría decirse que el MPF incluye las cortezas

cingulada anterior (ACA), prelímbica (PL) e infralímbica (ILA). Sin embargo, persiste la ambigüedad en la definición precisa del MPF de roedores, en particular en lo que respecta al DP, una región prefrontal medial única que se sitúa entre el neocórtex de seis capas y la corteza olfativa de tres capas. Los estudios sugieren que el DP, junto con la tenia tecta dorsal ventralmente adyacente (TTd), regula las respuestas autonómicas y conductuales al estrés psicológico, la ansiedad y la depresión, el condicionamiento del miedo, la amenaza y la recompensa por opioides, que se alinea con la función del MPF; sin embargo, la comprensión completa de sus circuitos neuronales y su posición estructural y funcional dentro del MPF es incierta. Sin el DP, los modelos de red unificados del MPF propuestos serían incompletos e imprecisos.



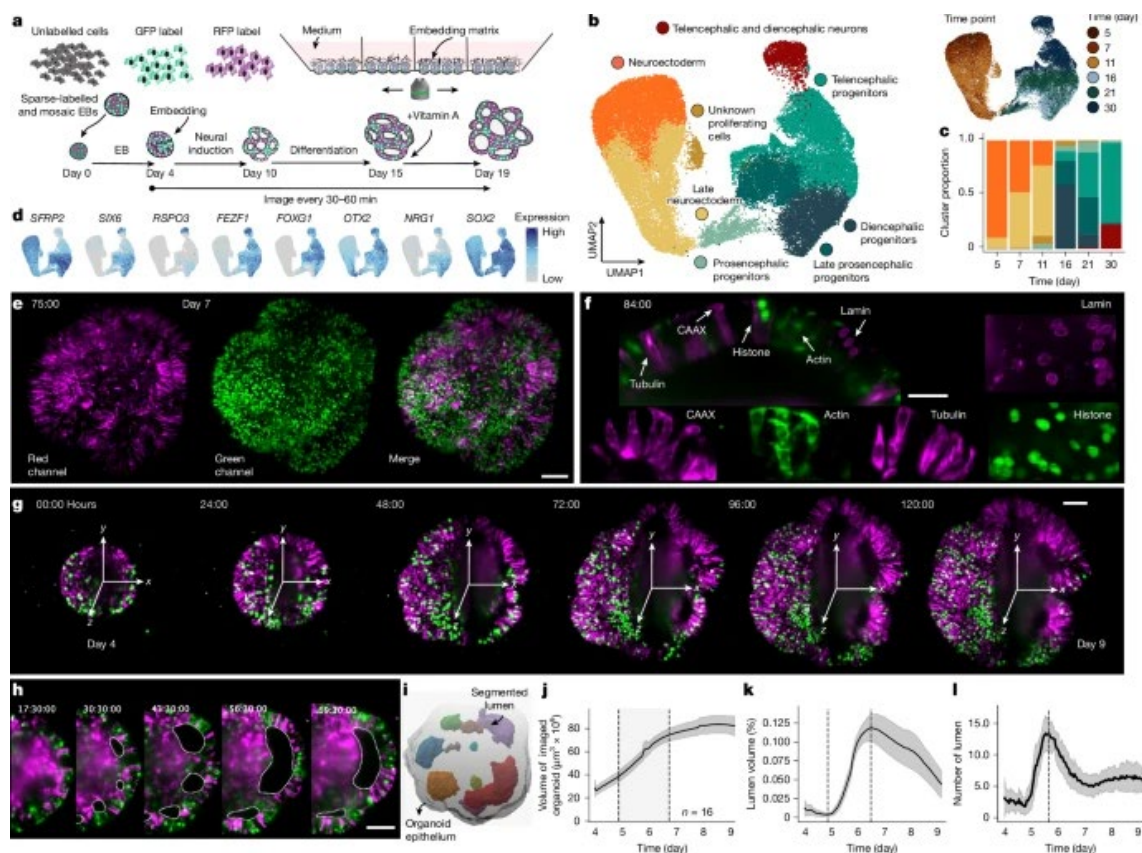
Hintiryan, H., Zhu, M., Zhao, P. et al. Neural networks of the mouse visceromotor cortex. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09360-w>

Desarrollo de organoides cerebrales humanos

Los organoides cerebrales facilitan el estudio mecanicista del desarrollo cerebral humano y brindan oportunidades para explorar la autoorganización en sistemas de desarrollo sin restricciones. **Akanksha Jain, Gilles Gut, Fátima Sanchis-Calleja, Reto Tschannen, Zhisong He, Nicolas Luginbühl, Fides Zenk, Antonius Chrisnandy, Simon Streib y colegas** establecen una microscopía de lámina de luz en vivo a largo plazo en organoides cerebrales no guiados generados a partir de células madre pluripotentes inducidas humanas marcadas con fluorescencia, lo que permite el seguimiento de la morfología tisular, el comportamiento celular y las características subcelulares a lo largo de semanas de desarrollo de organoides. Se proporciona una novedosa estrategia de marcaje de doble canal, multimosaico y multiproteína, combinada con un enfoque de demultiplexación computacional para permitir la cuantificación simultánea de distintas características subcelulares durante el desarrollo de organoides. Monitorizan la dinámica de la actina, la tubulina, la membrana plasmática, el núcleo y la envoltura nuclear, y cuantifican los cambios morfométricos y de alineación celular durante las transiciones del estado tisular, incluyendo la inducción, maduración, lumenización y regionalización cerebral del neuroepitelio. Basándose en imágenes y modalidades de transcriptoma unicelular, observaron que la expansión luminal y la composición del morfotipo celular dentro del neuroepitelio en desarrollo se asocian con la modulación de programas de expresión génica que involucran reguladores de la vía de la matriz extracelular y la mecanodetección. Demostraron que una matriz extrínsecamente proporcionada mejora la expansión luminal, así como la formación del telencéfalo, y que los organoides no guiados cultivados en ausencia de una matriz extrínseca presentan morfologías alteradas con un aumento de la cresta neural y la identidad tisular caudalizada. La guía regional inducida por la matriz y la morfogénesis luminal están vinculadas a las vías de señalización de WNT e Hippo (YAP1), incluyendo la inducción espacialmente restringida del mediador de secreción del ligando WNT (WLS), que marca la emergencia temprana de regiones cerebrales no telencefálicas. En conjunto, este trabajo proporciona un avance en el estudio de la morfodinámica del cerebro humano y respalda la idea de que la dinámica mecanosensible ligada a la matriz desempeña un papel central durante la regionalización cerebral.

Los organoides neuronales o cerebrales humanos no guiados, generados a partir de células madre pluripotentes, desarrollan dominios regionalizados autoorganizados compuestos por tipos y estados celulares con notables similitudes estructurales y moleculares con sus homólogos tisulares primarios. El desarrollo de organoides cerebrales no guiados se produce mediante ensamblaje, autoformación de patrones y mecanismos morfogenéticos que reflejan un orden intrínseco latente que emerge de las condiciones iniciales del sistema. Los cuerpos embrionarios multipotentes se dirigen hacia el neuroectodermo, y el tejido en desarrollo puede recibir una matriz extrínseca, como Matrigel, que favorece la formación y expansión de un neuroepitelio polarizado que rodea amplias regiones lumbinales. Los dominios regionales se forman con diferentes estados de células progenitoras neuronales que se desarrollan, proliferan y, finalmente, se diferencian en diversos tipos de neuronas. Las proteínas de la matriz extracelular (MEC) y las glicoproteínas como la laminina, la decorina y la HAPLN1 intervienen en numerosos aspectos del desarrollo cerebral y pueden secretarse a partir de diversos tipos de células dentro y alrededor del cerebro en desarrollo (por ejemplo, células progenitoras neuronales y células meníngeas), modificando así el microambiente extracelular. Gran parte del conocimiento sobre la secreción de la MEC y su papel en el desarrollo cerebral proviene de estudios en sistemas modelo no humanos, y no se ha esclarecido cómo el microambiente extracelular afecta las primeras etapas del desarrollo cerebral humano. Existen protocolos organoides que guían el desarrollo de regiones cerebrales específicas mediante la aportación de moléculas de modelado (morfógenos como BMP, SHH, FGF y SHH, entre otros) a los medios de cultivo, y algunos de estos protocolos no utilizan una MEC extrínseca para la formación inicial del neuroectodermo. Ha sido difícil comprender la morfodinámica temprana de los organoides cerebrales y el papel del microambiente extracelular en la configuración de sus patrones morfogenéticos debido a la falta de métodos para el seguimiento dinámico del desarrollo de los organoides a lo largo de varios días. Los avances recientes en el marcado de reporteros fluorescentes estables basado en CRISPR en células madre y la microscopía de lámina de luz ofrecen oportunidades para la obtención de imágenes in íntegras de sistemas autoorganizados *in vitro* marcados con fluorescencia.

Los protocolos actuales para la obtención de imágenes en vivo de organoides cerebrales humanos plantean desafíos debido a su tamaño relativamente grande, densidad óptica, desarrollo lento y la necesidad de condiciones estériles durante semanas o meses. En este estudio, los autores abordan estos desafíos desarrollando un protocolo para la generación de organoides cerebrales multimosaicos, escasamente marcados, que permiten la obtención de imágenes en vivo a largo plazo, su seguimiento y segmentación. Utilizan este protocolo, junto con microscopía de lámina de luz a largo plazo y un conjunto de herramientas computacionales, para estudiar la morfodinámica tisular, el comportamiento celular y las interacciones con la matriz extracelular (ECM) durante dos semanas de desarrollo de organoides. Cuantifican las morfologías celulares a medida que las células madre pluripotentes se transforman en un neuroepitelio pseudoestratificado y observan migraciones nucleares intercinéticas, elongación de células gliales radiales y diferenciación neuronal. Descubrieron que la exposición a una matriz extracelular (ECM) extrínseca (Matrigel) modula la morfogénesis tisular al inducir la polarización celular y la formación neuroepitelial, promover el agrandamiento del lumen mediante fusiones y alterar la configuración global y regional de los organoides. Estos cambios en la configuración tisular se asocian con la modulación de la vía de señalización de WNT y, en particular, con la sobreexpresión de WLS mediada por YAP.



Jain, A., Gut, G., Sanchis-Calleja, F. et al. Morphodynamics of human early brain organoid development. *Nature* 644, 1010–1019 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09151-3>

El análisis interespecies de la neurogénesis hipocampal adulta revela expresión génica específica de humanos

Las células granulares dentadas inmaduras (CGIm) que surgen de la neurogénesis hipocampal adulta contribuyen a la plasticidad, el aprendizaje y la memoria, pero sus cambios evolutivos entre especies y las características especializadas en humanos siguen siendo poco comprendidas. **Yi Zhou, Yijing Su, Qian Yang, Jiaqi Li, Yan Hong, Taosha Gao, Yanqing Zhong, Xueting Ma, Mengmeng Jin, Xinglan Liu, Nini Yuan, Benjamin C. Kennedy, Lizhou Wang, Longying Yan y colegas** realizaron un análisis aumentado con aprendizaje automático de conjuntos de datos publicados de secuenciación de ARN de un solo núcleo e identificaron imGC de macaco con características neuronales inmaduras en todo el transcriptoma. Las comparaciones entre especies entre humanos, monos, cerdos y ratones mostraron poca expresión génica compartida (como DPYSL5), pero principalmente expresión génica específica de la especie en imGC que convergía en procesos biológicos comunes que regulaban el desarrollo neuronal. Identificaron además características transcriptómicas específicas de humanos de imGC y demostraron los roles funcionales de la expresión enriquecida por imGC humanos de una familia de subtipos de ATPasa de tipo vacuolar transportadora de protones en el desarrollo de imGC derivados de células madre pluripotentes humanas. Este estudio revela patrones de expresión génica divergentes pero procesos biológicos convergentes en las características moleculares de imGC en todas las especies, lo que destaca la importancia de realizar análisis moleculares y funcionales independientes para la neurogénesis adulta en diferentes especies.

Zhou, Y., Su, Y., Yang, Q. et al. Cross-species analysis of adult hippocampal neurogenesis reveals human-specific gene expression but convergent biological processes. Nat Neurosci 28, 1820–1829 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02027-9>

Dinámica y geometría de la elección en la corteza premotora

El cerebro representa las variables sensoriales en la actividad coordinada de poblaciones neuronales, donde las curvas de sintonía de neuronas individuales definen la geometría del código poblacional. Se desconoce si el mismo principio de codificación se aplica a las variables cognitivas dinámicas, ya que los procesos cognitivos internos se despliegan con una secuencia temporal única en ensayos individuales, observada únicamente en la activación irregular de poblaciones neuronales heterogéneas. **Mikhail Genkin, Krishna V. Shenoy, Chandramouli Chandrasekaran y Tatiana A. Engel** demostraron la existencia de dicho código poblacional para la dinámica de la formación de elecciones en la corteza premotora de primates. Desarrollaron un enfoque para inferir simultáneamente la dinámica poblacional y las funciones de sintonía de neuronas individuales con el estado poblacional. Aplicado a los datos de picos registrados durante la toma de decisiones, este modelo reveló que las poblaciones neuronales codificaban la misma variable dinámica que predecía las elecciones, y que las tasas de activación heterogéneas se debían a la diversa sintonización de neuronas individuales con esta variable de decisión. La dinámica inferida indicó un mecanismo atractor para el cálculo de decisiones. Estos resultados revelan un principio geométrico unificador para la codificación neuronal de variables cognitivas sensoriales y dinámicas.

Genkin, M., Shenoy, K.V., Chandrasekaran, C. et al. The dynamics and geometry of choice in the premotor cortex. Nature 645, 168–176 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09199-1>

Representaciones cerebrales de la información previa en la toma de decisiones

Las representaciones neuronales de la información previa sobre el estado del mundo son poco comprendidas. Para investigarlas, **Charles Findling, Felix Hubert, el Laboratorio Internacional del Cerebro, Luigi Acerbi, Brandon Benson, Julius Benson, Daniel Birman, Niccolò Bonacchi, E. Kelly Buchanan, Sebastian Bruijns y colegas** examinaron grabaciones de Neuropixels de todo el cerebro e imágenes de calcio de campo amplio recopiladas por el Laboratorio Internacional del Cerebro. Se entrenó a ratones para indicar la ubicación de un estímulo visual de rejilla, que aparecía a la izquierda o a la derecha con una probabilidad previa que alternaba entre 0.2 y 0.8 en bloques de longitud variable. Descubrieron que los ratones estiman esta probabilidad previa y, por lo tanto, mejoran su precisión en las decisiones. Esta probabilidad previa subjetiva está codificada en al menos el 20% al 30% de las regiones cerebrales que, notablemente, abarcan todos los niveles de procesamiento, desde las áreas sensoriales tempranas (el núcleo geniculado lateral y la corteza visual primaria) hasta las regiones motoras (corteza motora secundaria y primaria y núcleo reticular gigantocelular) y las regiones corticales de alto nivel (el área cingulada anterior dorsal y la corteza orbitofrontal ventrolateral). Esta representación generalizada de la probabilidad previa es consistente con un modelo neuronal de inferencia bayesiana que involucra bucles entre áreas, a diferencia de un modelo en el que la probabilidad previa se incorpora solo en las áreas de toma de decisiones. Este estudio ofrece una perspectiva de todo el cerebro sobre la codificación previa en resolución celular, lo que subraya la importancia de utilizar grabaciones a gran escala en una única tarea estandarizada.

Findling, C., Hubert, F., International Brain Laboratory. et al. Brain-wide representations of prior information in mouse decision-making. Nature 645, 192–200 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09226-1>

Mapa cerebral de la actividad neuronal durante el comportamiento complejo

Un desafío clave en neurociencia es comprender cómo las neuronas integran las entradas sensoriales con las expectativas previas para iniciar movimientos y tomar decisiones. Es difícil superar este reto si diferentes laboratorios aplican distintos análisis a diferentes registros en diferentes regiones durante distintos comportamientos. **El Laboratorio Internacional del Cerebro, Dora Angelaki, Brandon Benson, Julius Benson, Daniel Birman, Niccolò Bonacchi, Kcénia Bougrova, Sebastian A. Bruijns y colegas** informan de un conjunto completo de registros de 621 733 neuronas registrados con 699 sondas Neuropixels en 139 ratones en 12 laboratorios. Los datos se obtuvieron de ratones que realizaban una tarea de toma de decisiones con componentes sensoriales, motores y cognitivos. Las sondas cubrieron 279 áreas cerebrales en el prosencéfalo y el mesencéfalo izquierdos, y el rombencéfalo y el cerebelo derechos. Proporcionan una evaluación inicial de este mapa cerebral y evalúan cómo la actividad neuronal codifica las variables clave de la tarea. Las representaciones de estímulos visuales aparecieron transitoriamente en áreas visuales clásicas tras el inicio del estímulo y luego se extendieron a una actividad similar a una rampa en un conjunto de regiones del mesencéfalo y el rombencéfalo que también codificaban elecciones. Las respuestas neuronales se correlacionaron con la acción motora inminente en casi todas partes del cerebro. Las respuestas a la entrega y el consumo de recompensas también fueron generalizadas. Este conjunto de datos disponible públicamente representa un recurso para comprender cómo los cálculos distribuidos entre las áreas del cerebro y dentro de ellas impulsan el comportamiento.

International Brain Laboratory., Angelaki, D., Benson, B. et al. A brain-wide map of neural activity during complex behaviour. Nature 645, 177–191 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09235-0>

Control de interfaz cerebro-computadora con copilotos de inteligencia artificial

Las interfaces cerebro-computadora (ICC) motoras decodifican señales neuronales para ayudar a las personas con parálisis a moverse y comunicarse. A pesar de los importantes avances de las últimas dos décadas, las ICC se enfrentan a un obstáculo clave para su viabilidad clínica: el rendimiento de las ICC debería superar ampliamente los costos y los riesgos. Para aumentar significativamente el rendimiento de las ICC, **Johannes Y. Lee, Sangjoon Lee, Abhishek Mishra, Xu Yan, Brandon McMahan, Brent Gaisford, Charles Kobashigawa, Mike Qu, Chang Xie y Jonathan C. Kao** utilizaron la autonomía compartida, donde los copilotos de inteligencia artificial (IA) colaboran con los usuarios de las ICC para alcanzar los objetivos de la tarea. Demostraron esta IA-ICC en un sistema ICC no invasivo que decodifica señales de electroencefalografía. Primero, contribuyeron con un enfoque híbrido de decodificación adaptativa mediante una red neuronal convolucional y un filtro de Kalman similar a ReFIT, que permite a usuarios sanos y a un participante con parálisis controlar cursores de computadora y brazos robóticos mediante señales electroencefalográficas decodificadas. Posteriormente, diseñaron dos copilotos de IA para ayudar a los usuarios de BCI en una tarea de control del cursor y una tarea de selección y colocación de brazos robóticos. Demostraron BCI de IA que permiten a un participante con parálisis alcanzar una tasa de aciertos 3.9 veces superior durante el control del cursor y controlar un brazo robótico para mover secuencialmente bloques aleatorios a ubicaciones aleatorias, una tarea que no podría realizar sin un copiloto de IA. A medida que los copilotos de IA mejoran, las BCI diseñadas con autonomía compartida podrían alcanzar un mayor rendimiento.

Lee, J.Y., Lee, S., Mishra, A. et al. *Brain-computer interface control with artificial intelligence copilots*. *Nat Mach Intell* (2025). <https://doi.org/10.1038/s42256-025-01090-y>



eurospes
health



Comportamientos

Los Humanos tienden a arrimarse a parejas con las mismas tendencias psiquiátricas

Un estudio a gran escala revela que las parejas tienden a compartir trastornos psiquiátricos.

Un análisis de casi 15 millones de personas muestra que la tendencia aumenta con cada década, en todas las culturas y generaciones.

Las personas con un trastorno psiquiátrico tienen más probabilidades de casarse con alguien que padece la misma afección que de tener una pareja que no la padece, según un estudio a gran escala, lo que sugiere que el patrón persiste en todas las culturas y generaciones. Los investigadores ya habían observado esta tendencia en los países nórdicos, pero el fenómeno rara vez se ha investigado fuera de Europa.

El último estudio, publicado en *Nature Human Behaviour*, utilizó datos de más de 14.8 millones de personas en Taiwán, Dinamarca y Suecia. Examinó la proporción de personas en esas parejas que padecían uno de nueve trastornos psiquiátricos: esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, ansiedad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, autismo, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno por consumo de sustancias y anorexia nerviosa. Los científicos carecen de una comprensión definitiva de las causas del desarrollo de trastornos psiquiátricos, pero se cree que tanto la genética como los factores ambientales influyen.

El equipo descubrió que cuando a uno de los miembros de la pareja se le diagnosticaba una de las nueve afecciones, el otro tenía una probabilidad significativamente mayor de ser diagnosticado con la misma u otra afección psiquiátrica. Los cónyuges tenían más probabilidades de padecer las mismas afecciones que de padecerlas, afirma el coautor **Chun Chieh Fan**, investigador de población y genética del Instituto Laureate para la Investigación del Cerebro en Tulsa, Oklahoma.

Solo el TOC, el trastorno bipolar y la anorexia nerviosa mostraron patrones diferentes en todo el mundo. Por ejemplo, en Taiwán, las parejas casadas tenían más probabilidades de compartir el TOC que las parejas de los países nórdicos. El estudio dividió a las personas en cohortes de nacimiento, desde la década de 1930 hasta la de 1990, con intervalos de diez años. Para la mayoría de los trastornos, la probabilidad de que las parejas compartieran un diagnóstico aumentó ligeramente con cada década, especialmente para quienes presentaban trastornos relacionados con el consumo de sustancias.

Aunque el estudio no investigó las causas del fenómeno, Fan afirma que tres teorías podrían ayudar a explicarlo. En primer lugar, las personas podrían sentirse atraídas por quienes se les parecen. "Quizás se comprenden mejor debido al sufrimiento compartido, por lo que se atraen", afirma.

En segundo lugar, un entorno compartido podría hacer que las parejas sean más parecidas, un proceso conocido como convergencia. Y en tercer lugar, el estigma social de padecer un trastorno psiquiátrico limita la elección de pareja.

Jan Fullerton, genetista psiquiátrica de la Universidad de Nueva Gales del Sur en Sídney, Australia, afirma que los factores de estrés social y ambiental podrían contribuir a un nuevo diagnóstico en una pareja que no lo había padecido previamente, especialmente si presentaba síntomas más leves no diagnosticados.

Dado que la genética influye en el desarrollo de trastornos psiquiátricos, Fullerton afirma que la tendencia de las personas a elegir una pareja con síntomas psiquiátricos similares aumenta el riesgo de que dichos trastornos se presenten en generaciones posteriores.

El estudio reveló que los niños con dos progenitores con el mismo trastorno tienen el doble de probabilidades de desarrollarlo que los niños con un solo progenitor afectado. William Reay, genetista estadístico del Instituto Menzies de Investigación Médica en Hobart, Australia, afirma que se necesita más investigación antes de que los psiquiatras modifiquen la forma en que comunican a los pacientes los riesgos genéticos de los trastornos de salud mental.

Sin embargo, Moinak Bannerjee, genetista molecular del Centro Rajiv Gandhi de Biotecnología en Thiruvanthapuram, India, sugiere que las personas, en general, desconocen los riesgos de casarse con alguien con los mismos trastornos psiquiátricos, lo que significa que los resultados serán útiles para asesorar a las parejas sobre los riesgos genéticos.



Mohana Basu. *Nature*, 1 Sept, 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02772-8>

Fan, C. C. et al. *Nature Hum. Behav.* <https://doi.org/10.1038/s41562-025-02298-z> (2025).

Hay dos clases de bebedores de cerveza

Los amantes de la cerveza se dividen en dos grupos de sabores. Las investigaciones demuestran que los bebedores de cerveza se dividen según los tipos de químicos de sabor que prefieren. ¿Maltado, lupulado o afrutado? Así como las cervezas tienen diferentes sabores, también los tienen los entusiastas. Esto según investigadores que descubrieron que los bebedores de cerveza que prueban una serie de lagers se dividen en dos categorías distintas: quienes prefieren químicos de sabor fuerte y quienes prefieren los suaves. El equipo presentó sus hallazgos el 18 de agosto en la reunión de la Sociedad Química Americana en Washington D. C. Al catar una nueva cerveza, los investigadores suelen confiar en panelistas capacitados que pueden identificar notas cítricas o florales de la misma manera que un sumiller puede hacerlo con el vino. Devin Peterson, científico de alimentos de la Universidad Estatal de Ohio en Columbus, quería ir más allá de los profesionales para comprender qué atrae al aficionado promedio a la cerveza, para comprender mejor qué impulsa el comportamiento del consumidor. Así que él y sus colegas pidieron a unos 135 autoproclamados entusiastas de la cerveza que probaran 18 cervezas lager diferentes en tres sesiones de cata y las calificaran. Para igualar las condiciones, el equipo se aseguró de que las cervezas competidoras tuvieran porcentajes de alcohol similares y niveles de amargor similares. Los participantes evaluaron características como el dulzor y la intensidad del aroma de las cervezas, y los investigadores utilizaron espectrometría de masas para determinar los compuestos químicos predominantes en cada una. El equipo descubrió que los catadores se dividieron en dos facciones según su clasificación de cervezas. Para el grupo que prefería sabores más intensos, marcas como Samuel Adams y Brooklyn encabezaban la lista, y Budweiser estaba casi al final. Quienes disfrutaron de una cerveza más suave colocaron las mismas marcas en posiciones casi opuestas. Los dos grupos son "polos opuestos en su respuesta al producto", afirmó Peterson durante la presentación.

Los investigadores observaron que estas preferencias de sabor se tradujeron en que cada grupo respondía más que el otro a ciertos compuestos químicos. Por ejemplo, quienes buscaban sabores disfrutaron del furaneol, un compuesto químico asociado con las fresas y la mermelada. Mientras tanto, quienes buscaban un sabor más sutil prefirieron el 3-metiltiopropionato de etilo, relacionado con la piña. Este grupo también desaconsejó las dosis altas de α -terpineol, asociado con el aroma a pino.

Estos resultados abren la posibilidad de que los cerveceros adapten mejor estos productos a estos diferentes grupos de consumidores, declaró Peterson. "Así, la industria cervecera podrá ofrecer a los consumidores productos que les gusten".

Nick Flynn, bioquímico de la Universidad West Texas A&M en Canyon, afirma que esta estrategia de agrupar a los bebedores de cerveza según sus preferencias químicas podría influir en el diseño de las cervezas del futuro. Sin embargo, esto no significa que tu cerveza favorita vaya a ser reformulada pronto. De la misma manera que Coca-Cola evita cambiar demasiado su receta debido a la conexión emocional que la gente tenía con el producto, Flynn afirma que "no tienes que preocuparte por la cerveza que has estado bebiendo durante diez años".



Jenna Ahart. *Nature* 645, 15-16 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02709-1>

Descubrimiento de estrategias cognitivas con redes neuronales recurrentes diminutas

Comprender cómo los animales y los humanos aprenden de la experiencia para tomar decisiones adaptativas es un objetivo fundamental de la neurociencia y la psicología. Los marcos de modelado normativo, como la inferencia bayesiana y el aprendizaje por refuerzo, proporcionan información valiosa sobre los principios que rigen el comportamiento adaptativo. Sin embargo, la simplicidad de estos marcos a menudo limita su capacidad para capturar el comportamiento biológico realista, lo que da lugar a ciclos de ajustes manuales propensos a la subjetividad del investigador. **Li Ji-An, Marcus K. Benna y Marcelo G. Mattar** presentan un novedoso enfoque de modelado que aprovecha las redes neuronales recurrentes para descubrir los algoritmos cognitivos que rigen la toma de decisiones biológicas. Demostraron que las redes neuronales con tan solo una a cuatro unidades a menudo

superan a los modelos cognitivos clásicos y se igualan a las redes neuronales más grandes en la predicción de las elecciones de animales y humanos individuales, en seis tareas de aprendizaje de recompensa bien estudiadas. Fundamentalmente, podemos interpretar las redes entrenadas utilizando conceptos de sistemas dinámicos, lo que permite una comparación unificada de modelos cognitivos y revela mecanismos detallados que subyacen al comportamiento de elección. Este enfoque también estima la dimensionalidad del comportamiento y ofrece información sobre los algoritmos aprendidos por agentes de inteligencia artificial con aprendizaje por metarrefuerzo. En general, presentan un enfoque sistemático para descubrir estrategias cognitivas interpretables en la toma de decisiones, ofreciendo información sobre los mecanismos neuronales y una base para el estudio de la cognición sana y disfuncional.

Desde los primeros modelos simbólicos hasta los enfoques conexionistas, los investigadores han buscado durante mucho tiempo modelos computacionales que capturen la naturaleza adaptativa del comportamiento animal. Marcos normativos como la inferencia bayesiana y el aprendizaje por refuerzo (RL) han sido particularmente influyentes, dada su capacidad para formalizar cómo los agentes acumulan conocimiento a partir de las interacciones ambientales para tomar decisiones, procesos respaldados por circuitos neuronales prefrontales y estriatales. Una ventaja clave de estos modelos es su simplicidad, ya que suelen tener pocos parámetros y pueden ampliarse fácilmente con supuestos adicionales como el olvido, los sesgos de elección y la perseveración. Sin embargo, a pesar de su simplicidad y extensibilidad, a menudo conducen a caracterizaciones incorrectas o incompletas del comportamiento debido al sesgo y la subjetividad del investigador.

Las redes neuronales artificiales ofrecen un enfoque alternativo para modelar el comportamiento adaptativo. Imponen menos supuestos estructurales, requieren menos trabajo manual y proporcionan un marco más flexible para modelar el comportamiento y la actividad neuronal. Un enfoque común consiste en ajustar los parámetros de la red para lograr un rendimiento óptimo en la tarea. Este enfoque se ha utilizado para explicar la actividad neuronal en diversas áreas de la neurociencia, como la visión, la navegación, la memoria, el aprendizaje, la toma de decisiones y la planificación. Las redes neuronales también pueden entrenarse para predecir el comportamiento observable. Debido a su elevado número de parámetros, este enfoque suele generar predicciones conductuales muy precisas. Sin embargo, esta mayor flexibilidad puede limitar la interpretabilidad, dificultando la identificación de los mecanismos cognitivos y neuronales subyacentes.

Los autores presentan un novedoso marco de modelado que combina la flexibilidad de las redes neuronales con la interpretabilidad de los modelos cognitivos clásicos. Este marco de trabajo implica ajustar redes neuronales recurrentes (RNN) al comportamiento de sujetos individuales en tareas de aprendizaje con recompensa. Las RNN ajustadas describen cómo los sujetos aprenden de las interacciones ambientales y utilizan ese conocimiento para la toma de decisiones. A diferencia de trabajos previos, este marco utiliza RNN muy pequeñas, a menudo compuestas de tan solo 1 a 4 unidades, lo que facilita su interpretación. A través de ocho conjuntos de datos, demostraron que las RNN diminutas superan a los modelos cognitivos clásicos de igual dimensionalidad en la predicción de elecciones humanas y animales. Fundamentalmente, interpretaron los mecanismos que subyacen a estas elecciones visualizando la dinámica de las RNN como sistemas dinámicos discretos. Este marco revela varios patrones de comportamiento novedosos que los modelos clásicos pasan por alto en estas tareas, incluyendo tasas de aprendizaje variables, perseveración dependiente del estado y nuevas formas de actualización de valores y sesgos de elección. Las RNN diminutas no solo mejoran las predicciones del comportamiento, sino que también proporcionan una comprensión más profunda de los mecanismos cognitivos, abordando tanto los desafíos de interpretabilidad de las redes neuronales más grandes como la subjetividad de los modelos clásicos.

Ji-An, L., Benna, M.K. & Mattar, M.G. Discovering cognitive strategies with tiny recurrent neural networks. Nature 644, 993–1001 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09142-4>

Un modelo fundamental para predecir y capturar la cognición humana

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

La mente humana es notablemente versátil. No solo tomamos decisiones cotidianas, como elegir cereales para el desayuno o elegir ropa, sino que también afrontamos retos complejos, como descubrir cómo curar el cáncer o explorar el espacio exterior. Aprendemos habilidades con solo unas pocas demostraciones, razonamos causalmente y la curiosidad impulsa nuestras acciones. Ya sea que estemos escalando montañas, jugando videojuegos o creando arte cautivador, nuestra versatilidad define lo que significa ser humano.

En cambio, la mayoría de los modelos computacionales contemporáneos, ya sea en aprendizaje automático o en ciencias cognitivas, son específicos de un dominio. Están diseñados para sobresalir en un problema en particular y solo en ese problema. Consideremos, por ejemplo, AlphaGo, un sistema informático creado por *Google DeepMind* para dominar el juego Go. El sistema puede jugar a este juego en particular a un nivel impresionante, pero no puede hacer mucho más allá. Un patrón similar se observa en las ciencias cognitivas. Por ejemplo, la teoría prospectiva, una de las teorías más influyentes sobre la cognición humana, ofrece valiosas perspectivas sobre cómo las personas toman decisiones, pero no nos dice nada sobre cómo aprendemos, planificamos o exploramos.

Si queremos comprender la mente humana en su totalidad, debemos pasar de las teorías específicas de cada dominio a una teoría integrada. La importancia de este enfoque unificado ya ha sido reconocida por los pioneros de nuestro campo. Por ejemplo, en 1990, se afirmó que «las teorías unificadas de la cognición son la única manera de poner bajo control intelectual [nuestro] maravilloso y creciente acervo de conocimiento». ¿Cómo podemos avanzar significativamente hacia estas teorías?

Un paso importante hacia una teoría unificada de la cognición es construir un modelo computacional que pueda predecir y simular el comportamiento humano en cualquier dominio. Este trabajo es el asumieron los autores al crear Centaur, un modelo fundamental de la cognición humana. Centaur se diseñó basándose en datos mediante el perfeccionamiento de un modelo de lenguaje de vanguardia basado en un amplio corpus de comportamiento humano. Para este propósito, seleccionamos un conjunto de datos a gran escala llamado Psych-101, que abarca datos de cada ensayo de 160 experimentos psicológicos. Transcribieron cada uno de estos experimentos a lenguaje natural, lo que proporciona un formato común para expresar paradigmas experimentales muy diversos. El conjunto de datos resultante tiene una escala sin precedentes, ya que contiene más de 10 000 000 de decisiones humanas e incluye numerosos estudios canónicos de dominios como las máquinas tragamonedas, la toma de decisiones, la memoria, el aprendizaje supervisado, los procesos de decisión de Markov y otros dominios.

Binz, M., Akata, E., Bethge, M. et al. A foundation model to predict and capture human cognition. Nature 644, 1002–1009 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09215-4>

Comportamiento de apareamiento agresivo en gallos (*Gallus gallus domesticus*)

Mihnea Lupu y colegas exploran la agresión sexual en machos reproductores de pollos de engorde, con el objetivo de sintetizar la evidencia científica existente sobre sus causas, manifestaciones conductuales y consecuencias, a la vez que aborda los mecanismos genéticos, neuroendocrinos y ambientales implicados. Mediante un análisis exhaustivo de la literatura científica, el artículo destaca que la selección genética intensiva, destinada a mejorar el crecimiento y la productividad, ha provocado disfunciones conductuales no deseadas. Estas incluyen la reducción o ausencia del comportamiento de cortejo, la ocurrencia de cópulas forzadas y un aumento notable en las tasas de lesiones en las gallinas. Los desafíos reproductivos observados en las parvadas de reproductoras de carne, a diferencia de los observados en las líneas de ponedoras, parecen provenir de prácticas de selección que han pasado por alto rasgos relacionados con el comportamiento de apareamiento. Las condiciones ambientales y de manejo, incluyendo la manipulación del fotoperiodo, la densidad de población, los desequilibrios nutricionales y el uso de sistemas de crianza mixtos, también se identifican como factores que contribuyen a la expresión de la agresión sexual. Además, hallazgos genéticos recientes indican una posible relación entre factores neuroconductuales hereditarios y el comportamiento agresivo, con el gen *SORCS2* emergiendo como un candidato relevante. Con base en estos hallazgos, la revisión enfatiza la importancia de considerar los parámetros de comportamiento en los programas de crianza para conciliar los objetivos de productividad con los estándares de bienestar animal. La investigación futura podría beneficiarse de un enfoque más integrador que combine datos de comportamiento, fisiológicos y genómicos para comprender y abordar mejor la naturaleza multifactorial de la agresión sexual en los sistemas avícolas.

Lupu M, Tăpăloagă D, Mitrănescu E, Rizac RI, Nicolae GL, Militaru M. Aggressive Mating Behavior in Roosters (*Gallus gallus domesticus*): A Narrative Review of Behavioral Patterns. *Life*. 2025; 15(8):1232. <https://doi.org/10.3390/life15081232>

Las diferencias individuales en la toma de decisiones influyen en cómo la dopamina mesolímbica regula la confianza en la elección y el cambio de mentalidad

La señalización dopaminérgica del núcleo accumbens es un sustrato neuronal importante para la toma de decisiones. Las teorías dominantes generalmente discretizan y homogeneizan la toma de decisiones, cuando en realidad es un proceso continuo, con componentes de evaluación y reevaluación que van más allá de la simple predicción de resultados y consideran el valor pasado y futuro. Numerosos estudios han examinado la dopamina mesolímbica en el contexto del error de predicción de recompensa, pero persisten importantes lagunas en nuestra comprensión de cómo la dopamina regula la toma de decisiones voluntaria y autoguiada. Además, se presta poca atención a las diferencias individuales en el procesamiento de valores que pueden influir en la regulación de la dopamina en la toma de decisiones. **Adrina Kocharian, A. David Redish y Patrick E. Rothwell**, mediante una tarea de búsqueda de alimento económica en ratones, observaron que la dinámica de la dopamina en el núcleo accumbens reflejaba la confianza en la decisión durante la evaluación de las mismas, así como el valor pasado y futuro durante la reevaluación y el cambio de opinión. Las manipulaciones optogenéticas de la liberación de dopamina mesolímbica alteraron selectivamente la evaluación y la reevaluación de las decisiones en ratones cuya dinámica y comportamiento de la dopamina reflejaban el valor futuro.

Kocharian, A., Redish, A.D. & Rothwell, P.E. Individual differences in decision-making shape how mesolimbic dopamine regulates choice confidence and change-of-mind. *Nat Neurosci* 28, 1883–1896 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02015-z>

La modulación serotoninérgica de la vía BNST-CeA revela diferencias sexuales en el aprendizaje del miedo

El trastorno de estrés postraumático (TEPT) se caracteriza por la formación intensa de recuerdos de miedo y se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres que en hombres. **Rebecca Ravenelle, Jinah Lee, Carolina Fernandes-Henriques, Jia Liu, Allyson K. Friedman, Ekaterina Likhtik y Nesha S. Burghardt** demostraron que el aumento farmacológico de serotonina antes del condicionamiento auditivo del miedo promovió la evocación de recuerdos en ratones hembra y macho, y que las hembras fueron más sensibles a este efecto. La estimulación optogenética de las terminales del rafe en el núcleo del lecho dorsal anterior de la estría terminal (adBNST) durante el condicionamiento del miedo aumentó la expresión de c-Fos en el BNST y el núcleo central de la amígdala (CeA) y mejoró la evocación de la memoria del miedo mediante la activación de los receptores 5-HT_{2C} en el adBNST, solo en mujeres. Asimismo, la estimulación con serotonina durante el aprendizaje del miedo mejoró la sincronía de alta gamma (90-140 Hz) entre adBNST y CeA, así como la comunicación entre adBNST y CeA en alta gamma durante la evocación de la memoria del miedo, solo en mujeres. Estos hallazgos sugieren que las diferencias de género en la vía rafe-BNST-CeA podrían contribuir al mayor riesgo de TEPT en mujeres.

Ravenelle, R., Lee, J., Fernandes-Henriques, C. et al. Serotonergic modulation of the BNST-CeA pathway reveals sex differences in fear learning. Nat Neurosci 28, 1897-1909 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02025-x>

La activación noradrenérgica de la amígdala basolateral facilita la especificidad de la memoria para eventos similares vividos en momentos cercanos

La activación noradrenérgica de la amígdala basolateral (ABL) promueve recuerdos intensos y duraderos de experiencias emocionalmente estimulantes. Sin embargo, en nuestras vidas, a menudo nos encontramos con eventos similares que pueden confundirse y resultar en el fortalecimiento emocional de asociaciones incorrectas. **Erika Atucha, Mariana Pais, Giacomo Ronzoni, Chantal Schoenmaker, Piray Atsak, David Roura, Klara J. Lohkamp, Gustav Schelling, James L. McGaugh, Jeffrey C. Glennon, Armaz Aschrafi y Benno Roozendaal** proporcionan evidencia, en ratas, de que la activación noradrenérgica de la BLA promueve la formación de memorias discretas de eventos similares que se experimentaron cerca en el tiempo, a través de un proceso de consolidación regulado por miR-134 dentro del giro dentado del hipocampo. La regulación negativa dirigida de miR-134 en el hipocampo fue suficiente para inducir la especificidad de la memoria, sin afectar la fuerza de la misma. Cabe destacar que la activación noradrenérgica de la BLA no reclutó este mecanismo hipocampal mediado por miR-134 para mejorar la memoria de un solo evento. Estos hallazgos indican que la BLA activa un mecanismo neuronal cualitativamente diferente según sea necesario para facilitar la separación de representaciones de memoria similares, lo que permite el fortalecimiento selectivo de las asociaciones correctas en la memoria a largo plazo.

Atucha, E., Pais, M., Ronzoni, G. et al. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala facilitates memory specificity for similar events experienced close in time. Nat Neurosci 28, 1910-1918 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02014-0>

La señalización amígdala-hígado orquesta las respuestas glucémicas al estrés

Las adaptaciones conductuales a las amenazas ambientales son cruciales para la supervivencia y requieren un rápido despliegue de las reservas de energía. La amígdala coordina las adaptaciones conductuales a las amenazas, pero se sabe poco sobre su participación en el sustento de las adaptaciones metabólicas. **J. R. E. Carty, K. Devarakonda, R. M. O'Connor, A. Krek, D. Espinoza, M. Jiménez-González, A. Alvarsson, R. F. Hampton, R. Li, Y. Qiu, S. Petri, A. Shtekler, A. Rajbhandari, K. Conner y colegas** demostraron que el estrés agudo activa las neuronas de la amígdala medial (MeA) que inervan el hipotálamo ventromedial (neuronas MeAVMH), lo que precipita la hiperglucemia y la hipofagia. Las acciones glucémicas de las neuronas MeAVMH ocurren independientemente de las hormonas glucorreguladoras suprarrenales o pancreáticas. Mediante el rastreo de virus en todo el cuerpo, identificaron una conexión polisináptica de MeA al hígado que promueve la síntesis rápida de glucosa por gluconeogénesis hepática. La exposición repetida al estrés altera el control de la glucosa en sangre por parte de MeA, lo que resulta en una desregulación de la homeostasis de la glucosa similar a la diabetes. Estos hallazgos revelan un eje amígdala-hígado que regula las adaptaciones glucémicas rápidas al estrés y vincula el estrés recurrente con la disfunción metabólica.

Carty, J.R.E., Devarakonda, K., O'Connor, R.M. et al. Amygdala–liver signalling orchestrates glycaemic responses to stress. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09420-1>

La anticipación neuronal de una infección virtual desencadena una respuesta inmunitaria

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

Trabanelli, S., Akselrod, M., Fellrath, J. et al. Neural anticipation of virtual infection triggers an immune response. Nat Neurosci 28, 1968–1977 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02008-y>

Aprendizaje social observacional de "saber cómo" y "saber qué" en orangutanes salvajes

Los grandes simios inmaduros aprenden a construir sus nidos a lo largo de varios años; sin embargo, el proceso sigue siendo en gran medida incierto. **Andrea L. Permana, Junaidi Jaka Permana, Lara Nellissen, Eggi Septian Prayogi, Didik Prasetyo, Serge A. Wich, Carel P. van Schaik y Caroline Schuppli** investigaron el rol detallado del aprendizaje social en la adquisición de habilidades de construcción de nidos en orangutanes de Sumatra salvajes (*Pongo abelii*) utilizando datos sobre construcción de nidos, práctica de nidos y comportamiento de observación de nidos de 44 individuos, recopilados durante 17 años. Descubrieron que la observación de nidos (pero no estar cerca de un individuo anidando sin observar) se asocia con un aumento significativo en la práctica de nidos y se dirige principalmente a elementos de nido de múltiples pasos. Los inmaduros dependientes principalmente observan a sus madres y usan especies de árboles de nido en común con ella, los inmaduros independientes observan a una gama más amplia de individuos y usan especies de árboles de nido en común con ellos. Estos resultados sugieren que los orangutanes adquieren sus habilidades de construcción de nidos a través del aprendizaje social observacional, la atención selectiva al "saber cómo" y la transmisión de información de "saber qué".

Permana, A.L., Permana, J.J., Nellissen, L. et al. Observational social learning of "know-how" and "know-what" in wild orangutans: evidence from nest-building skill acquisition. Commun Biol 8, 890 (2025). <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08217-2>

Un circuito que integra el estado pulsional y el contacto social para regular el apareamiento

Los estados de motivación internos, como la excitación sexual, impulsan la conducta en respuesta a señales sociales. Sin embargo, se sabe poco sobre cómo se integran los estados internos y las señales externas para desencadenar conductas apropiadas en el momento oportuno durante una interacción social, como la transición de la fase apetitiva a la consumatoria del apareamiento. **Lindsey D. Salay, Doris Y. Tsao y David J. Anderson** identificaron un circuito neuronal en ratones macho que regula el inicio de las conductas reproductivas consumatorias al contacto con la pareja. La estimulación de las neuronas hipotálamicas MPOA $Er1 \cap Vgat$ promueve el montaje de congéneres y objetos tridimensionales ficticios. Observaron que dicho montaje depende de señales mecanosensoriales, pero no de señales visuales. Mediante un análisis electrofisiológico a gran escala, identificaron neuronas en el núcleo talámico subparafascicular que integran de forma no lineal el área preóptica medial del hipotálamo (MPOA) y la información mecanosensorial para codificar el contacto con una posible pareja. El trazado de circuitos y las perturbaciones demostraron que esta codificación conjunta se produce mediante la desinhibición convergente del MPOA y la excitación del núcleo espinal trigémino. Las manipulaciones funcionales y los registros de calcio mostraron que estas neuronas de contacto social, marcadas por la hormona paratiroidea 2, eran esenciales para promover la monta y podían hacerlo. Estos datos indican que las neuronas del núcleo talámico subparafascicular-hormona paratiroidea 2 integran el impulso interno con el tacto social para desencadenar la monta en momentos oportunos durante el apareamiento. De forma más general, estos hallazgos revelan un mecanismo cerebral mediante el cual un estado interno puede atribuir una cualidad social a un tacto genérico para iniciar acciones reproductivas intencionadas.

Salay, L.D., Tsao, D.Y. & Anderson, D.J. A circuit that integrates drive state and social contact to gate mating. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09327-x>

Aprendizaje supervisado en redes neuronales de ADN

El aprendizaje permite a los organismos biológicos comenzar su vida de forma simple, pero desarrollar comportamientos enormemente diversos y complejos. Comprender los principios del aprendizaje en sistemas moleculares diseñados podría permitirnos dotar a los sistemas físicos inertes de capacidades similares. Inspirados por la forma en que el cerebro procesa la información, los principios de la computación neuronal se han desarrollado durante los últimos 80 años, sentando las bases del aprendizaje automático moderno. Hace más de cuatro décadas, se establecieron conexiones entre la computación neuronal y los sistemas físicos. Más recientemente, se han investigado los sistemas moleculares sintéticos, incluyendo circuitos de ácidos nucleicos y proteínas, por su capacidad para implementar la computación neuronal. Sin embargo, en estos sistemas, el aprendizaje de parámetros moleculares como las concentraciones y las velocidades de reacción se realizó *in silico* para generar las funciones de entrada-salida deseadas. **Kevin M. Cherry y Lulu Qian** demostraron que las moléculas de ADN pueden programarse para realizar aprendizaje supervisado de forma autónoma *in vitro*, donde el sistema aprende a clasificar patrones a partir de ejemplos moleculares de entradas y respuestas deseadas. Demostraron una red neuronal de ADN entrenada para clasificar tres conjuntos diferentes de patrones de 100 bits, integrando los datos de entrenamiento directamente en memorias de concentraciones moleculares y utilizando estas memorias para procesar datos de prueba posteriores. Este trabajo sugiere que los circuitos moleculares pueden aprender tareas más complejas que simples comportamientos adaptativos. Esto abre la puerta a máquinas moleculares capaces de integrar el aprendizaje y la toma de decisiones en una amplia gama de sistemas físicos, desde la biomedicina hasta los materiales blandos.

Cherry, K.M., Qian, L. *Supervised learning in DNA neural networks. Nature (2025).*
<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09479-w>



euroespes
health

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Tau fosforilada en sangre para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

Los biomarcadores plasmáticos de tau fosforilada (p-tau) prometen transformar el manejo clínico de la enfermedad de Alzheimer al proporcionar herramientas de diagnóstico más accesibles y rentables. Los biomarcadores de p-tau se han convertido en candidatos líderes para su implementación clínica; sin embargo, no se han realizado metaanálisis exhaustivos sobre su rendimiento diagnóstico. **Joseph Therriault y colegas** evaluaron el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores plasmáticos de p-tau y de los ensayos individuales de p-tau para identificar la enfermedad de Alzheimer biológicamente definida. Realizaron búsquedas en Embase, MEDLINE, PubMed, Scopus y Web of Science de artículos publicados entre el 1 de julio de 1984 y el 9 de diciembre de 2024 que informaran sobre la precisión discriminativa de los biomarcadores plasmáticos de p-tau para la PET-amiloide, la PET-tau, el LCR y los estándares de referencia neuropatológicos. Se incluyeron estudios de cohorte, de casos y controles, transversales y aleatorizados controlados que reclutaron adultos de cualquier entorno. Se excluyeron los artículos que no contenían datos sobre un biomarcador sanguíneo de p-tau, no contenían un estándar de referencia biológico adecuado, no informaban sobre la precisión diagnóstica, incluían participantes menores de 18 años o informaban sobre datos duplicados o superpuestos de otra publicación. Ocho autores extrajeron de forma independiente los datos resumidos. El riesgo de sesgo se evaluó mediante QUADAS-2. El resultado principal fue el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores plasmáticos de p-tau para la enfermedad de Alzheimer. Utilizaron un metanálisis bivariado de efectos aleatorios para estimar la sensibilidad, la especificidad, la razón de probabilidades diagnósticas y el área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). La certeza de la evidencia se evaluó mediante GRADE. Este estudio se realizó siguiendo las directrices PRISMA-DTA y está registrado en PROSPERO con el número CRD42023422143.

De los 6429 estudios identificados en la búsqueda, se evaluaron 312 para determinar su elegibilidad, y 113 estudios se incluyeron en el análisis final, abarcando 29625 individuos únicos. La p-tau217 plasmática fue el biomarcador de mayor rendimiento para identificar la enfermedad de Alzheimer biológicamente definida, con una sensibilidad combinada del 88.1%, una especificidad del 88.7%, un área bajo la curva característica operativa del receptor (AUROC) del 91.1% y una razón de probabilidades de diagnóstico de 50.7 (40.6-63.4). La sensibilidad combinada de p-tau181 fue del 80.5%, la especificidad fue del 76.4%, el AUROC fue del 81.5% y el odds ratio de diagnóstico fue de 13.4 (11.4-16.7). La sensibilidad combinada de p-tau205 fue del 76.6%, la especificidad fue del 86.0%, el AUROC fue del 85.1% y el odds ratio de diagnóstico fue de 20.2 (10.5-38.7). La sensibilidad agrupada de p-tau212 fue del 84.5%, la especificidad fue del 87.3%, el AUROC fue del 90.3% y la razón de probabilidades diagnóstica fue de 41.2 (22.0-77.3). La sensibilidad agrupada de p-tau231 fue del 75.2%, la especificidad fue del 75.3%, el AUROC fue de 80.2 y la razón de probabilidades diagnóstica fue de 9.3 (7.0-12.2). Aproximadamente el 90% de los estudios se clasificaron como de alto riesgo de sesgo por no haber utilizado umbrales predefinidos o derivados externamente.

La p-tau217 plasmática es un biomarcador altamente sensible y específico para la patología de la enfermedad de Alzheimer, a pesar del alto riesgo de sesgo en numerosos estudios. Se necesitan estudios prospectivos de implementación clínica en entornos reales para caracterizar el efecto de la p-tau217 plasmática en el diagnóstico y el manejo clínico de la enfermedad.

Financiación: Beca de la Facultad de Medicina McGill.

Joseph Therriault et al. Blood phosphorylated tau for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 9, p740-752, September 2025.

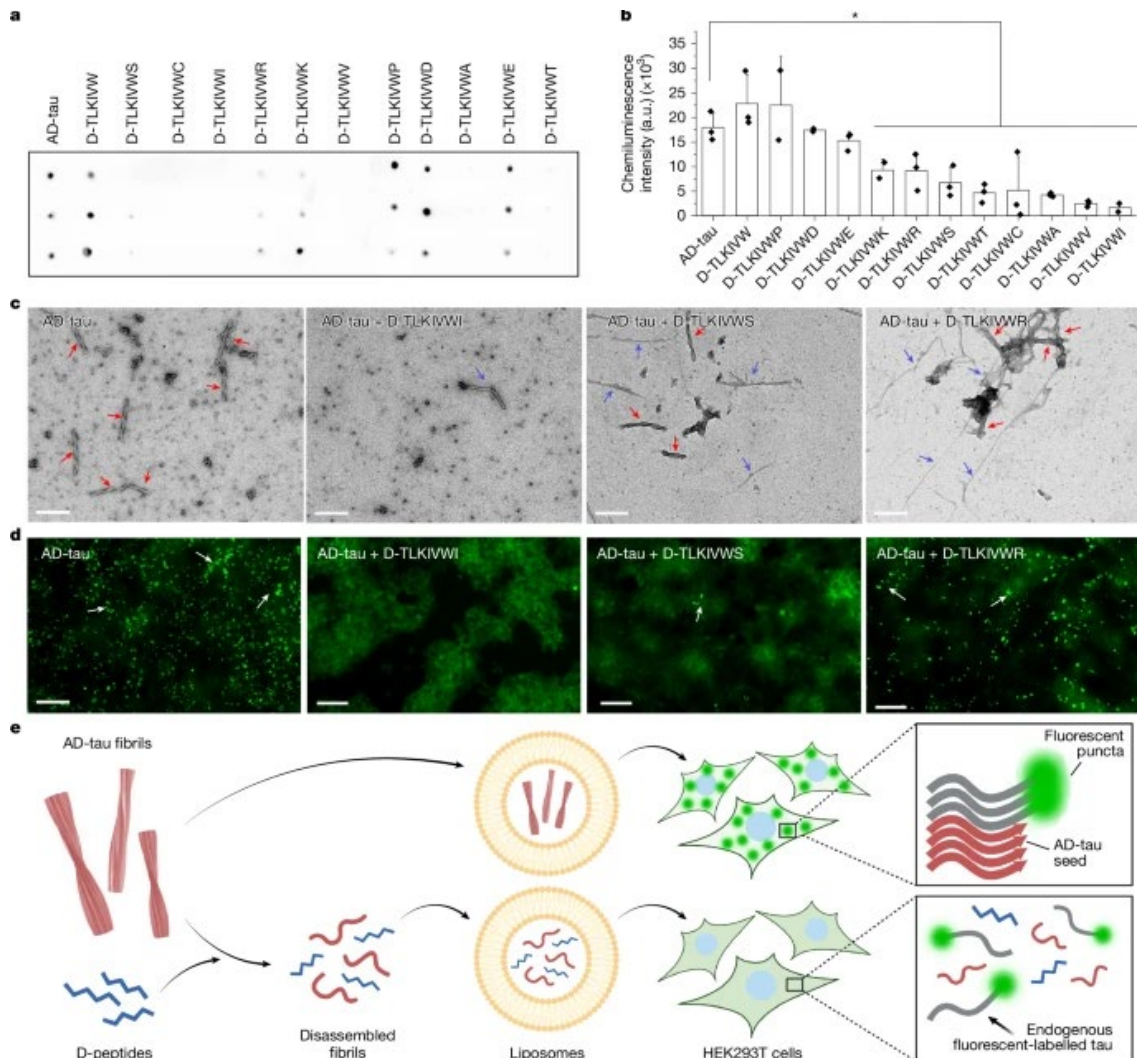
Cómo pequeños péptidos desmontan las fibrillas de tau en la enfermedad de Alzheimer

Reducir los agregados fibrosos de la proteína tau es una posible estrategia para detener la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se observó que, *in vitro*, el péptido enantiomérico D (péptido D) D-TLKIVWC desmonta fibrillas de tau ultraestables extraídas de cerebros autopsiados de individuos con EA en segmentos benignos, sin otra fuente de energía que la agitación térmica ambiental. Para considerar el desmontaje mediado por péptidos D como una posible vía terapéutica para la EA, es esencial comprender el mecanismo y la fuente de energía de la acción de desmontaje. **Ke Hou, Peng Ge, Michael R. Sawaya, Liisa Lutter, Joshua L. Dolinsky, Yuan Yang, Yi Xiao Jiang, David R. Boyer, Xinyi Cheng, Justin Pi, Jeffrey Zhang, Jiahui Lu, Romany Abskharon, Shixin Yang, Zhiheng Yu, Juli Feigon y David S. Eisenberg** demostraron que el ensamblaje de péptidos D en fibrillas de tipo amiloide («amiloide simulado») es esencial para el desmontaje de AD-tau. Estas fibrillas de amiloide simulado presentan una torsión dextrógira, pero se ven obligadas a adoptar una torsión levógira al formar un complejo con AD-tau. La liberación de tensión que acompaña a la conversión de amiloide simulado relajado, de torsión izquierda a torsión derecha, produce un torque suficiente para romper los enlaces de hidrógeno locales entre las moléculas de tau y conduce a la fragmentación de AD-tau. Este mecanismo de liberación de tensión parece operar en otros ejemplos de desmontaje de fibrillas de amiloide y podría contribuir al desarrollo de terapias innovadoras para las enfermedades amiloides. La patología de tau causada por la agregación anormal de tau se correlaciona más fuertemente con los síntomas cognitivos y la gravedad de la EA que las placas de A β . Los agregados de tau forman predominantemente fibrillas con un núcleo ordenado de protofilamentos pareados, y estas fibrillas son excepcionalmente estables, resistiendo el desmontaje en detergente SDS hirviendo. La interrupción de estas fibrillas de tau ultraestables se ha convertido en una estrategia terapéutica prometedora para la EA. Hasta la fecha, se han descrito algunos tipos de desagregadores para fibrillas de tau. Por ejemplo, el sistema humano Hsp70-DNAJ puede desagregar fibrillas de tau *in vitro* de forma dependiente de ATP, donde la unión del ATP a las fibrillas en un estado de alta energía y la tracción entrópica desmontan las fibrillas, pero genera pequeñas especies con capacidad de siembra que aceleran la progresión de la enfermedad. Moléculas pequeñas como el azul de metileno y el galato de epigallocatequina (EGCG), al unirse a las fibrillas de tau, aparentemente interrumpen las interacciones intermoleculares. Estudios estructurales revelaron la presencia de acumulaciones de EGCG en las hendiduras formadas en la unión de los dos protofilamentos en las fibrillas de AD-tau. Sin embargo, las moléculas pequeñas, como el azul de metileno (o LMTX, un análogo del azul de metileno) y el EGCG, no han demostrado ser fármacos eficaces, posiblemente debido a su biodisponibilidad limitada, la unión promiscua a proteínas y la baja permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Un desagregador basado en péptidos ofrece ventajas sobre las moléculas pequeñas, como una mayor especificidad y afinidad de unión. En particular, se sabe que los péptidos D son menos inmunogénicos, menos sensibles a las proteasas *in vitro* y más resistentes a la degradación *in vivo* que los péptidos L-enantioméricos (péptidos L). Un ensayo clínico de fase I con un péptido D que desensamblaba oligómeros de A β demostró que el fármaco era seguro y bien tolerado. El péptido D-TLKIVWC desmonta las fibrillas de tau extraídas de cerebros autopsiados de pacientes con EA (TAU-EA), neutralizando su capacidad de propagación y corrigiendo los déficits conductuales en un modelo murino de EA. Sin embargo, se desconoce el mecanismo de desmontaje subyacente, lo que dificulta el desarrollo de este tipo de fármaco candidato para la EA.

Para comprender el mecanismo de desagregación, los autores diseñaron y probaron una serie de péptidos de secuencia D-TLKIVWX que variaban solo en su séptimo residuo, X. Estos péptidos D mostraron una eficacia variable en el desmontaje de AD-tau *in vitro*, siendo D-TLKIVWI (es decir, donde X es isoleucina) el que mejor se desempeñó. Descubrieron que el ensamblaje de los péptidos D en fibrillas similares a amiloide («amiloide simulado») es esencial para el desmontaje de AD-tau. La microscopía crioelectrónica (crio-EM) y la microscopía de fuerza atómica (AFM) muestran que estas fibrillas D-TLKIVWX tienen una torsión helicoidal dextrógira. Sin embargo, cuando se ensamblan a lo largo de la superficie de AD-tau, siguen la torsión levógira de la fibrilla proteica. Este complejo deformado de fibrillas de péptido y proteína sufre fragmentación, como se visualiza mediante

microscopía de fuerza atómica de alta velocidad (HS-AFM), y los extremos rotos presentan una curvatura consistente con la conversión de la fibrilla de amiloide simulado D-TLKIVWX de una torsión levógira a una dextrógira. Combinando datos experimentales y cálculos de energía, los autores proponen un mecanismo de alivio de tensión para la fragmentación de AD-tau, impulsado por la liberación de la tensión almacenada en las fibrillas de amiloide simulado D-TLKIVWX metaestables y levógiras, y que no requiere un aporte energético externo.



Hou, K., Ge, P., Sawaya, M.R. et al. How short peptides disassemble tau fibrils in Alzheimer's disease. *Nature* 644, 1020–1027 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09244-z>

Interacción entre exosomas y microbiota intestinal en la neuroinflamación del Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una afección neurodegenerativa compleja que se caracteriza por la acumulación de amiloide- β , la hiperfosforilación de tau y la neuroinflamación persistente. Sin embargo, estas características distintivas por sí solas no abarcan completamente las complejidades de la patología de la EA, por lo que se requiere la investigación de mecanismos emergentes y herramientas innovadoras. Los exosomas (vesículas a nanoescala implicadas en la comunicación celular y la modulación inmunitaria) se han convertido en vehículos celulares esenciales debido a su doble función: la propagación de proteínas patológicas y la regulación de las respuestas inflamatorias. Además, se ha demostrado que estas vesículas desempeñan un papel crucial en la mediación de los

efectos de los metabolitos derivados de la microbiota y en la reflexión de influencias sistémicas como la disbiosis, estableciendo así un vínculo entre el eje intestino-cerebro y la progresión de la EA. **Sara Uceda, Manuel Reiriz, Víctor Echeverry-Alzate y Ana Isabel Beltrán-Velasco** realizaron una revisión narrativa exhaustiva de la literatura utilizando las siguientes bases de datos: ScienceDirect, Scopus, Wiley, Web of Science, Medline y PubMed, que abarca estudios publicados entre 2015 y 2025. Se establecieron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar investigaciones que abordaran la biogénesis exosomal, su papel funcional y diagnóstico, su potencial terapéutico y la evidencia emergente sobre la interacción entre la microbiota y los exosomas en la enfermedad de Alzheimer. Los exosomas se han identificado como mediadores integrales de la comunicación intercelular, reflejando el estado molecular del sistema nervioso central. Se ha demostrado que estas partículas promueven la propagación de proteínas patológicas, modulan las respuestas neuroinflamatorias y sirven como biomarcadores no invasivos gracias a su detectabilidad en fluidos periféricos. Los avances en la ingeniería exosomal y las intervenciones basadas en el microbioma subrayan el potencial de abordar mecanismos sistémicos y específicos del SNC para desarrollar terapias integrales para la EA. Los exosomas presentan un enfoque prometedor para el diagnóstico precoz y el tratamiento personalizado de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, los desafíos metodológicos y las controversias actuales, incluyendo las relacionadas con la influencia de factores sistémicos como la disbiosis, requieren investigación multidisciplinaria para optimizar y estandarizar estas estrategias.

Uceda S, Reiriz M, Echeverry-Alzate V, Beltrán-Velasco AI. The Interplay Between Exosomes and Gut Microbiota in Neuroinflammation: A New Frontier in Alzheimer's Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(12):5828. <https://doi.org/10.3390/ijms26125828>

Desregulación del inositol polifosfato 5-fosfatasa OCRL en la enfermedad de Alzheimer

La autofagia se ve afectada en la enfermedad de Alzheimer (EA), especialmente en la fase de fusión autofagosoma-lisosoma. Estudios recientes sugieren que la inositol polifosfato 5-fosfatasa OCRL (proteína del síndrome oculocerebrorenal de Lowe) participa en este proceso de fusión; sin embargo, su papel en la fisiopatología de la EA sigue siendo poco claro. **Kunie Ando y colegas** investigaron la localización y expresión de OCRL en cerebros post mortem con EA y en un modelo murino transgénico 5XFAD. Si bien los niveles de ARN de OCRL no se alteraron significativamente, la proteína OCRL se redujo notablemente en la fracción soluble en RIPA y se correlacionó positivamente con el marcador de autofagia Beclin1. El análisis inmunohistoquímico reveló inmunorreactividad de OCRL en el citoplasma neuronal, los cuerpos de degeneración granulovacuolares y las neuritas distróficas asociadas a la placa en cerebros con EA. Además, la sobreexpresión de OCRL en un modelo celular biosensor de tau basado en FRET redujo significativamente la señal de FRET inducida por la siembra de tau. Estos hallazgos sugieren que la desregulación de OCRL podría contribuir a los déficits autofágicos y a la progresión de la patología tau en la EA.

Ando K, Thazin Htut M, Antonelli EM, Kosa A-C, Lopez-Gutierrez L, Quintanilla-Sánchez C, Aydin E, Doeraene E, Nagaraj S, Ramos AR, et al. Dysregulation of Inositol Polyphosphate 5-Phosphatase OCRL in Alzheimer's Disease: Implications for Autophagy Dysfunction. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(12):5827. <https://doi.org/10.3390/ijms26125827>

Ingeniería del microbioma para bioterapia en la enfermedad de Alzheimer a través del eje intestino-cerebro

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una afección neurodegenerativa que se caracteriza por un deterioro cognitivo considerable y un deterioro funcional, debido principalmente a la alteración progresiva de neuronas, microglía y astrocitos. Las manifestaciones patológicas de la EA incluyen la pérdida de plasticidad sináptica, la reducción de la fuerza sináptica por la beta-amiloide, la agregación y la neurotoxicidad derivada de las modificaciones postraduccionales de la proteína tau, todo lo cual contribuye a la alteración de las redes neuronales. A pesar del tratamiento farmacológico actual para la EA, se están desarrollando diferentes enfoques para tratar esta enfermedad, desde la perspectiva del microbioma. El microbioma abarca una diversidad de microorganismos, incluyendo bacterias beneficiosas que tienen un impacto positivo en la disminución de la patogénesis de la EA. Cada vez hay más evidencia que sugiere que los probióticos, prebióticos, simbióticos y posbióticos pueden modular positivamente el eje intestino-cerebro, reduciendo la inflamación sistémica, restaurando el equilibrio de neurotransmisores y mejorando la salud intestinal, posiblemente mitigando así la patogénesis de la EA. Además, los paraprobióticos son el bioterapéutico desarrollado más recientemente con efectos beneficiosos. **Editha Renesteen y colegas** han explorado la correlación entre la EA y el eje intestino-cerebro como una nueva diana bioterapéutica y presentan nuevos conocimientos sobre las aplicaciones actuales como tratamiento potencial y sus limitaciones.

Renesteen E, Boyajian JL, Islam P, Kassab A, Abosalha A, Makhlof S, Santos M, Chen H, Shum-Tim C, Prakash S. Microbiome Engineering for Biotherapeutic in Alzheimer's Disease Through the Gut-Brain Axis: Potentials and Limitations. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(11):5351. <https://doi.org/10.3390/ijms26115351>

Panorama transcripcional de la enfermedad de Alzheimer en la microglía humana ex vivo

La microglía son células inmunitarias residentes del cerebro y están implicadas en la etiología de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras enfermedades. Sin embargo, los procesos celulares y moleculares que regulan su función a lo largo de la enfermedad son poco conocidos. **Roman Kosoy, John F. Fullard, Jaroslav Bendl, Steven P. Kleopoulos, Zhiping Shao, Stathis Argyriou, Deepika Mathur, Konstantina Psychogyiou, Periklis Malakates, James Vicari y colegas** presentan un análisis transcripcional de la microglía primaria de 189 cerebros humanos post mortem, incluyendo 58 individuos sanos de edad avanzada y 131 con un rango de fenotipos de enfermedad, como 63 pacientes que representan el espectro clínico y patológico completo de la EA. Identificaron cambios asociados con múltiples fenotipos de EA, capturando la gravedad de la demencia y las lesiones neuropatológicas. Los análisis a nivel de transcripción identificaron genes adicionales con uso heterogéneo de isoformas y fenotipos de EA. Identificaron cambios en la coordinación gen-gen en la EA, desregulación de módulos de coexpresión y subtipos de enfermedad con patrones de expresión génica distintos. Tomados en conjunto, estos datos aumentan nuestra comprensión del papel clave que tiene la microglía en la biología de la EA y nominan candidatos para la intervención terapéutica.

Kosoy, R., Fullard, J.F., Bendl, J. et al. Alzheimer's disease transcriptional landscape in ex vivo human microglia. Nat Neurosci 28, 1830–1843 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02020-2>

La potenciación de la función mitocondrial mediante mitoDREADD-G revierte el deterioro cognitivo farmacológico y neurodegenerativo

Muchos trastornos cerebrales implican alteraciones mitocondriales, pero debido a la falta de herramientas adecuadas, es difícil establecer el papel causal de la disfunción mitocondrial en los procesos fisiopatológicos. Las proteínas heterotriméricas de unión a nucleótidos de guanina (G) son reguladores clave de las funciones celulares y se encuentran en las mitocondrias. Por lo tanto, **Antonio C. Pagano Zottola, Rebeca Martín-Jiménez, Gianluca Lavanco, Geneviève Hamel-Côté, Carla Ramon-Duaso, Rui S. Rodrigues, Yamuna Mariani, Mehtab Khan, Filippo Drago y colegas** razonaron que la activación de las proteínas G mitocondriales estimuladoras (Gs) podría promover rápidamente la actividad del orgánulo y posiblemente compensar la disfunción bioenergética. En este estudio, demuestran que un receptor de diseño recombinante dirigido a las mitocondrias, activado exclusivamente por fármacos de diseño (mitoDREADD-Gs), puede desencadenar de forma aguda la señalización intramitocondrial para aumentar el potencial de membrana mitocondrial y el consumo de oxígeno. La activación *in vivo* de mitoDREADD-Gs eliminó las alteraciones de la memoria en ratones tratados con cannabinoides y en dos modelos murinos de enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. Por lo tanto, mitoDREADD-Gs permite establecer relaciones causales entre las mitocondrias y procesos biológicos o patológicos, y representa un enfoque terapéutico innovador para los trastornos asociados con el deterioro mitocondrial.

Pagano Zottola, A.C., Martín-Jiménez, R., Lavanco, G. et al. Potentiation of mitochondrial function by mitoDREADD-Gs reverses pharmacological and neurodegenerative cognitive impairment in mice. Nat Neurosci 28, 1844–1857 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02032-y>

El alelo de riesgo *PICALM* para el Alzheimer causa gotitas lipídicas aberrantes en la microglía

A pesar de que los estudios de asociación genómica (GWAS) de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (EAIT) han identificado numerosos *loci* de riesgo genético, los mecanismos subyacentes de la enfermedad siguen siendo en gran medida inciertos. Determinar las variantes causales de la enfermedad y sus fenotipos celulares relevantes para LOAD ha sido un desafío. Utilizando un enfoque para identificar variantes de riesgo funcionales de GWAS que muestran cromatina abierta específica del alelo, **Alena Kozlova, Siwei Zhang, Ari Sudwarts, Hanwen Zhang, Stanislaw Smirnou, Seul Kee Byeon, Christina Thapa, Xiaotong Sun, Kimberley Stephenson, Xiaojie Zhao, Brendan Jamison y colegas** identificaron sistemáticamente variantes causales putativas de riesgo de LOAD en neuronas, astrocitos y microglía derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPS) humanas, y vincularon un alelo de riesgo de LOAD de *PICALM* a un papel específico de la microglía de *PICALM* en la acumulación de gotas lipídicas (LD). El mapeo de la cromatina abierta específica del alelo reveló variantes de riesgo funcionales para 26 *loci* de riesgo de LOAD, principalmente específicos de la microglía. En el *locus* *PICALM* específico de la microglía, el alelo de riesgo de LOAD del polimorfismo de un solo nucleótido rs10792832 redujo la unión del factor de transcripción (PU.1) y la expresión de *PICALM*, lo que perjudicó la captación de beta amiloide (A β) y restos de mielina. La microglía portadora del alelo de riesgo *PICALM* mostró un enriquecimiento transcripcional de las vías para la síntesis de colesterol y la formación de LD. Las perturbaciones genéticas y farmacológicas de la microglía establecieron además una relación causal entre la expresión reducida de *PICALM*, la acumulación de LD y los déficits de fagocitosis. Este trabajo dilucida la vulnerabilidad selectiva a la LOAD en la microglía en el *locus* *PICALM* a través de la acumulación perjudicial de LD, lo que proporciona una base neurobiológica que puede aprovecharse para el desarrollo de intervenciones clínicas.

Kozlova, A., Zhang, S., Sudwarts, A. et al. PICALM Alzheimer's risk allele causes aberrant lipid droplets in microglia. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09486-x>

Síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer

Las personas con síndrome de Down presentan una forma de Alzheimer genéticamente determinada, debido a una copia adicional del gen APP. Casi todas las personas con síndrome de Down desarrollan la patología de la enfermedad de Alzheimer alrededor de los 40 años, y aproximadamente el 70% son diagnosticadas con demencia alrededor de los 54 años, con un riesgo general de por vida del 95%. Además, la enfermedad de Alzheimer es la principal causa de muerte en adultos con síndrome de Down mayores de 35 años.

La intersección del síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer ha recibido mucha atención en los últimos 10 años, ya que las investigaciones indican que la trayectoria de los síntomas clínicos y los cambios en los biomarcadores en adultos con síndrome de Down se asemeja mucho a la observada en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío y la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante (ADAD). La naturaleza predictiva de la aparición de la demencia en poblaciones genéticamente determinadas permite una estadificación precisa de la enfermedad en individuos a lo largo del continuo de la enfermedad de Alzheimer. La alta prevalencia de la patología de la enfermedad de Alzheimer, combinada con las pocas comorbilidades relacionadas con la edad en estas cohortes, las convierte en la opción ideal para comprender los mecanismos biológicos relacionados con la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. La progresión más rápida de la enfermedad observada en personas con enfermedad de Alzheimer relacionada con el síndrome de Down, en comparación con personas con ADAD o enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, proporciona información importante y respalda la justificación de nuevos ensayos clínicos.

El Consorcio de Ensayos Clínicos de Alzheimer-Síndrome de Down está marcando el comienzo de una nueva era en terapias para personas con síndrome de Down. Tres ensayos clínicos en curso, en estrecha colaboración con socios de la industria, diseñados específicamente para esta población, se centran en probar tratamientos modificadores de la enfermedad. Estos esfuerzos innovadores representan un avance considerable en el acceso a terapias innovadoras para un grupo que durante mucho tiempo ha estado excluido de los ensayos clínicos para la enfermedad de Alzheimer.

Michael S Rafii et al. Down syndrome and Alzheimer's disease: insights into biomarkers, clinical symptoms, and pathology. The Lancet Neurology, Volume 24, Issue 9, p753-762, September 2025.

Incremento de apolipoproteína E en el cerebro de personas con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer

La trisomía del cromosoma 21, causante del síndrome de Down (SD), es la causa genética más común de la enfermedad de Alzheimer (EA). **Clóna Farrell, Yazeed Buhidma, Paige Mumford, Wendy E. Heywood, Jenny Hällqvist, Lisi Flores-Aguilar, Elizabeth J. Andrews, Negin Rahimzadah, Orjona Stella Taso, Eric Doran, Vivek Swarup, Elizabeth Head, Tammarny Lashley, Kevin Mills, Christina E. Toomey y Frances K. Wiseman** compararon el proteoma de la corteza frontal de personas con síndrome de Down-Alzheimer (DSAD) con casos demográficamente emparejados de EA de inicio temprano y controles con envejecimiento saludable. Encontraron una desregulación del proteoma, más allá de las proteínas codificadas por el cromosoma 21, incluyendo un aumento en la abundancia de la proteína clave asociada a la EA, APOE, en personas con DSAD en comparación con casos emparejados de EA. Para comprender los tipos celulares que pueden contribuir a los cambios en la abundancia de proteínas, realizamos un estudio emparejado de secuenciación de ARN de un solo núcleo, que demostró que la expresión de APOE estaba elevada en subtipos de astrocitos, células endoteliales y pericitos en DSAD. Investigaron más a fondo cómo la trisomía 21 puede causar un aumento de APOE. Una mayor abundancia de APOE puede afectar el desarrollo o la respuesta a la patología de la EA en el cerebro de personas con DSAD, alterando los mecanismos de la enfermedad con implicaciones clínicas. En general, estos datos destacan que la trisomía 21 altera tanto el transcriptoma como el proteoma de las personas con SD en el contexto de la EA, y que estas diferencias deben considerarse al seleccionar estrategias terapéuticas para este grupo vulnerable de personas con alto riesgo de demencia de inicio temprano.

Farrell, C. et al. Apolipoprotein E abundance is elevated in the brains of individuals with Down syndrome–Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 149, 49 (2025)

Asociaciones entre el uso de terapia hormonal y la acumulación de tau en regiones cerebrales vulnerables a la enfermedad de Alzheimer

Dilucidar el impacto posterior de las hormonas exógenas en el cerebro envejecido tendrá consecuencias trascendentales para comprender por qué la enfermedad de Alzheimer (EA) predomina casi el doble en mujeres que en hombres. **Gillian T. Coughlan et al** evaluaron el grado en el cual el uso de terapia hormonal (TH) menopáusica se asocia con la acumulación de amiloide- β (A β) y tau en etapas posteriores de la vida utilizando PET en N = 146 mujeres clínicamente normales al inicio, de 51 a 89 años de edad. Las mujeres fueron escaneadas durante un período de 4.5 años (DE, 2.1; rango, 1.3 a 10.4) y 3.5 años (DE, 1.5; rango, 1.2 a 8.1) para A β y tau, respectivamente, ~14 años después del inicio de la TH. En mujeres mayores (de >70 años), las usuarias de TH exhibieron una acumulación regional de tau más rápida en relación con las no usuarias, localizada en la corteza entorrinal y los giros fusiformes y temporales inferiores, con un efecto indirecto de la TH en el declive cognitivo a través de la acumulación regional de tau. En mujeres más jóvenes (de <70 años), las asociaciones de TH con la acumulación de tau fueron insignificantes. Los hallazgos son relevantes para optimizar las pautas de tratamiento de la menopausia.

Si las tendencias actuales continúan, la demencia por enfermedad de Alzheimer (EA) afectará a 13.8 millones de estadounidenses para 2060, de los cuales casi dos tercios serán mujeres. Cada vez hay más evidencia que demuestra que esta tasa desproporcionada de demencia por EA en mujeres puede deberse a la deposición y progresión más tempranas de la tauopatía en comparación con los hombres de la misma edad. Lo que aún no está claro son los mecanismos biológicos que influyen en la progresión patológica de la tauopatía en mujeres.

Un tercio de las mujeres en Estados Unidos se encuentran actualmente en la perimenopausia o posmenopausia. La terapia hormonal (TH) menopáusica ofrece una eficacia del 90% en el tratamiento de los síntomas, en particular los de naturaleza vasomotora. Durante las últimas dos décadas, ha habido poca claridad sobre cómo la TH afecta al cerebro. A principios de la década del 2000, el mayor ensayo clínico aleatorizado y controlado de TH del mundo, realizado por la *Women's Health Initiative*, mostró que la TH, en particular la formulación combinada de estradiol y progestina, duplicó la incidencia de demencia por cualquier causa probable. Estudios complementarios adicionales al ensayo demostraron efectos adversos crónicos sobre la cognición cuando la TH se prescribió a partir de los 65 años. Estudios observacionales y ensayos clínicos posteriores replicaron mayores tasas de deterioro cognitivo, mayores tasas de demencia por EA y una neurodegeneración más rápida en mujeres a las que se les prescribió TH a edades más avanzadas. Sin embargo, en mujeres jóvenes cercanas a la menopausia, algunos estudios informaron un riesgo mínimo o menor de deterioro cognitivo. Los diferentes niveles de riesgo según la edad avanzada dieron lugar a la hipótesis del momento oportuno para la TH, que sugiere que el uso de TH en mujeres debería iniciarse dentro de los 10 años posteriores a la menopausia para evitar efectos adversos. Hoy en día, la hipótesis del tiempo orienta las guías clínicas ofrecidas por organizaciones certificadas en Estados Unidos y Europa.

Según estudios transversales de biomarcadores de la EA, la TH podría influir en la fisiopatología de la EA. Por ejemplo, el uso de TH (en particular, la terapia con estradiol) en mujeres jóvenes cercanas a la menopausia se asocia con niveles más bajos de amiloide- β (A β) y tau, lo que respalda la hipótesis del tiempo. Por el contrario, en una muestra de mujeres clínicamente normales, la carga regional de tau es elevada en mujeres mayores que presentaron un retraso prolongado entre la menopausia y el inicio de la TH, en consonancia con los hallazgos del ensayo clínico sobre TH de la Iniciativa de Salud de la Mujer. Se desconoce si la TH predice las trayectorias de A β y tau, con posibles implicaciones para el deterioro cognitivo. Hasta ahora, muy pocos estudios observacionales tenían el poder estadístico para examinar el grado en que la TH influye en la acumulación de A β y tau medida con neuroimagen por tomografía por emisión de positrones (PET), a pesar de la necesidad crítica de fundamentar los hallazgos transversales de TH en estudios longitudinales. En una cohorte de usuarios de TH basales clínicamente normales de la misma edad (N = 73) y no usuarios (N = 73), los autores evaluaron el grado en que el uso de TH auto-reportado se asocia con la acumulación de A β y tau como una función de la edad avanzada. Se escaneó a las mujeres durante un período medio de 4.5 años para A β (DE, 2.1; rango, 1.3 a 10.4) y un período medio de 3.5 años para tau (DE, 1.5; rango, 1.2 a 8.1). Plantearon la hipótesis de que las tasas de acumulación diferirían en usuarios de TH frente a no usuarios de una manera dependiente de la edad.

Coughlan, G. T. et al. Associations between hormone therapy use and tau accumulation in brain regions vulnerable to Alzheimer's disease. Sci. Adv. 11, eadt1288 (2025).

Propagación transináptica de tau oligomérica en la parálisis supranuclear progresiva

En la enfermedad neurodegenerativa de la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la patología tau progresa a través del cerebro siguiendo un patrón espaciotemporal estereotipado, y donde aparece, se pierden sinapsis. **Robert I. McGeachan, Lois Keavey, Elizabeth M. Simzer, Ya Yin Chang, Jamie L. Rose, Maxwell P. Spires-Jones, Mollie Gilmore, Kristjan Holt, Soraya Meftah, Natalia Ravingerova y colegas** probaron la hipótesis de que la tau patológica contribuye a la pérdida de sinapsis y puede propagarse a través del cerebro al moverse de la presinapsis a la postsinapsis. Utilizando muestras de cerebro de PSP post mortem y un modelo de cultivo de cortes de cerebro humano vivo, observaron tau patológica en pares sinápticos y evidencia de que la tau oligomérica puede entrar en las postsinapsis humanas vivas. La proteómica reveló un aumento de clusterina en las sinapsis en la PSP, y las imágenes de superresolución mostraron que la clusterina se colocaliza con tau en sinapsis lo suficientemente cerca como para ser parejas de unión, lo que podría mediar la propagación de tau. La acumulación de tau en las sinapsis se correlacionó con la pérdida de sinapsis, y se observó la ingestión sináptica por astrocitos, lo que sugiere que los astrocitos contribuyen a la pérdida de sinapsis. En conjunto, estos datos indican que apuntar a la tau sináptica es un enfoque prometedor para tratar la PSP.

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la acumulación de tau en neuronas, oligodendrocitos y astrocitos, acompañada de alteraciones del movimiento, el equilibrio, la cognición y el comportamiento. La tau se acumula en el cerebro siguiendo un patrón espaciotemporal estereotipado a medida que la PSP progresa. Las áreas con una alta carga de tau presentan pérdida sináptica, y el grado de pérdida sináptica a lo largo del tiempo se correlaciona con la progresión de los síntomas de la enfermedad. La proteína tau puede unirse a las vesículas sinápticas y afectar la función sináptica, y la fosforilación y agregación patológicas de tau causan disfunción y pérdida sináptica en sistemas modelo. Por lo tanto, comprender los mecanismos de propagación de tau y cómo la tau patológica causa la pérdida sináptica es importante para el desarrollo terapéutico futuro que permita ralentizar o detener los síntomas de la PSP.

Los mecanismos que impulsan la propagación de tau y la pérdida sináptica en la PSP siguen siendo en gran medida desconocidos. Aunque una hipótesis es que la acumulación estereotipada de tau en regiones cerebrales secuenciales en tauopatías se debe a que diferentes regiones son diferencialmente vulnerables a cambios patológicos locales en tau, existe evidencia sólida que sugiere que la tau agregada y fosforilada patológicamente se propaga físicamente a través del cerebro tanto dentro de las regiones locales como entre diferentes regiones cerebrales. En modelos murinos de tauopatía, la patología de tau puede propagarse entre regiones cerebrales al ser liberada desde terminales presinápticas y captada por postsinapsis conectadas. Por ejemplo, en ratones que expresan tau humana mutante con expresión restringida a neuronas en la corteza entorrinal, la patología de tau se propaga a neuronas conectadas del giro dentado (que no expresan tau humana) a través de la propagación de presinapsis a postsinapsis. Más específicamente en el caso de la PSP, la inyección de extractos de cerebro de PSP post mortem en ratones que expresan tau humana de tipo silvestre induce la formación de inclusiones neuronales y gliales que se propagan por el cerebro. Investigaciones recientes con resonancia magnética *in vivo* sugieren que la progresión de la patología de tau en la PSP humana se produce a lo largo de regiones cerebrales funcionalmente conectadas.

Recientemente, se utilizó tomografía de matriz y microscopía electrónica para estudiar la acumulación sináptica y la posible propagación transináptica de tau en la enfermedad de Alzheimer (EA), la tauopatía más común. La tau oligomérica se acumula en pares sinápticos, lo que respalda la posible propagación entre neuronas conectadas sinápticamente. Además, se observó tau oligomérica en las terminales presinápticas de la corteza occipital, una de las últimas áreas cerebrales en la EA en acumular patología de tau. Esto respalda la hipótesis de que la liberación presináptica de oligómeros de las regiones cerebrales afectadas es un mecanismo de propagación patológica de tau. Aunque los depósitos fibrilares de tau, como los ovillos neurofibrilares (NFT) y los astrocitos en penacho, son las características patológicas de las tauopatías, la investigación en sistemas modelo sugiere que probablemente se trate de agregados terminales y que no inducen por sí mismos neurodegeneración.

ni anomalías funcionales. Cada vez hay más pruebas que sugieren que los oligómeros solubles de tau son la fuente de toxicidad, en lugar de los grandes agregados patológicos, incluidos los NFT. Los oligómeros solubles de tau inducen disfunción sináptica temprana, degeneración sináptica y neuronal, y son más propensos a propagarse y a diseminarse que las fibrillas. Un posible mecanismo de sinaptotoxicidad es la unión de tau oligomérica a vesículas sinápticas, lo que dificulta la liberación de neurotransmisores. En tejido post mortem de individuos con EA y en modelos de *Drosophila* y ratón, la proteína tau se colocaliza con la proteína vesicular presináptica sinaptogirina-3, y la reducción de los niveles de sinaptogirina-3 previno la pérdida de sinapsis y el deterioro de la memoria.

Otro posible mecanismo que conduce de la tau patológica a la pérdida de sinapsis es la inducción aberrante de la poda sináptica por la glía. La poda sináptica mediada por astrocitos y microglía es un aspecto importante del desarrollo normal del circuito. Los astrocitos y la microglía engullen sinapsis en la EA, y los astrocitos contienen más proteínas sinápticas que la microglía. Además, en la EA, las presinapsis que contienen p-tau Ser356 tienen cinco veces más probabilidades de colocalizarse con astrocitos. En el cerebro post mortem con Alzheimer, las sinapsis que colocalizan con tau oligomérica tienen mayor probabilidad de colocarse con microglía y astrocitos. Esto sugiere que la presencia de oligómeros de tau en las sinapsis puede servir como señales para el aumento de la fagocitosis sináptica mediada por la glía en la EA. En la EA, se cree que la patología amiloide impulsa gran parte de la neuroinflamación observada. La fagocitosis sináptica fue mayor en la proximidad de las placas amiloides. Se sabe menos sobre la fagocitosis sináptica en tauopatías primarias como la PSP, a pesar de la prominente patología astrocítica.

McGeachan, R.I., Keavey, L., Simzer, E.M. et al. Evidence for trans-synaptic propagation of oligomeric tau in human progressive supranuclear palsy. *Nat Neurosci* 28, 1622–1634 (2025).

<https://doi.org/10.1038/s41593-025-01992-5>

Diferencias de sexo en los fenotipos clínicos de la demencia frontotemporal variante conductual

Se ha reportado una mayor prevalencia en varones en la demencia frontotemporal variante conductual esporádica (vcDFT). **Xulin Liu, Sterre C. M. de Boer, Kasey Cortez, Jackie M. Poos, Ignacio Illán-Gala, Hilary Heuer, Leah K. Forsberg, Kaitlin Casaletto, Molly Memel, Brian S. Appleby, Sami Barmada y colegas** plantean la hipótesis de que las diferencias en los fenotipos entre mujeres con vcDFT genética y esporádica resultan en un infradiagnóstico de mujeres con vcDFT esporádica.

Estudiaron pacientes con DFTvc genética y esporádica de dos cohortes multicéntricas. Compararon los síntomas conductuales y cognitivos, así como el volumen de materia gris, entre los casos genéticos y esporádicos en cada sexo. Las mujeres con DFTvc esporádica mostraron peor comportamiento compulsivo ($p = 0.026$) y alteraciones del lenguaje ($p = 0.024$) en comparación con las mujeres con DFTvc genética ($n = 152$). Las mujeres con DFTvc genética presentaron un volumen de materia gris menor que las mujeres con DFTvc esporádica, especialmente en el lóbulo parietal.

Las mujeres con DFTvc esporádica presentan un fenotipo clínico distinto al de las mujeres con DFTvc genética. Esta diferencia podría explicar la discrepancia en la prevalencia entre los casos genéticos y esporádicos, ya que algunas mujeres sin mutaciones genéticas pueden ser diagnosticadas erróneamente debido a la presentación atípica de los síntomas de DFTvc.

La proporción de sexos es igual en la variante genética conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT), mientras que en la vcDFT esporádica hay mayor presencia de varones.

Existen fenotipos neuropsiquiátricos distintos entre la vcDFT esporádica y la genética en mujeres. El fenotipo podría explicar la diferencia en la proporción de sexos entre los casos esporádicos y genéticos.

La demencia frontotemporal (DFT) abarca un espectro de síndromes clínicos asociados con la degeneración lobar frontotemporal (DLFT). Estos síndromes variables incluyen la variante conductual de la DFT (vcDFT), la afasia progresiva primaria (APP) no fluente y semántica, la parálisis

supranuclear progresiva (PSP), el síndrome corticobasal y la DFT con enfermedad de la neurona motora, también conocida como esclerosis lateral amiotrófica (DFT-ELA). La heredabilidad de los síndromes clínicos de DFT varía, con diferencias notables entre cohortes y regiones geográficas. La DFT-ELA y la vcDFT muestran sistemáticamente la heredabilidad más alta, que oscila entre el 10% y el 40%. En contraste, la PPA exhibe consistentemente la heredabilidad más baja, inferior al 5%. Sin embargo, la mayoría de los casos de DFT carecen de causas monogénicas y a menudo se denominan DFT esporádica. La DFT vc es el subtipo clínico más común, y tanto la DFT vc genética como la esporádica se caracterizan por rasgos conductuales de desinhibición, apatía, pérdida de empatía, comportamiento compulsivo, hiperoralidad y deterioro de la función ejecutiva. Aunque la DFT vc afecta a ambos sexos, investigaciones recientes sugieren la existencia de diferencias ligadas al sexo en su presentación clínica, evolución de la enfermedad y reserva cognitiva.

La incidencia de la DFT vc muestra una notable diferencia sexual, con una mayor incidencia de hombres que de mujeres. Dado que la distribución sexual está equilibrada en la DFT vc genética, se plantea la hipótesis de que el desequilibrio sexual reportado en la DFT vc podría atribuirse a un predominio masculino en la DFT vc esporádica. Aunque las razones detrás de esta diferencia sexual observada apenas se están comenzando a explorar, probablemente se deriven de una combinación de factores biológicos y socioculturales. Desde una perspectiva biológica, por ejemplo, las mujeres con vcFTD muestran una mayor carga de atrofia cerebral que los hombres, mientras que muestran un deterioro cognitivo y funcional similar a una edad similar de diagnóstico, lo que implica la existencia de una mayor reserva conductual en las mujeres. Desde una perspectiva sociocultural, la mayor frecuencia de diagnóstico psiquiátrico erróneo inicial notificado en mujeres que presentaron cambios de comportamiento y que finalmente fueron diagnosticadas con vcFTD podría deberse a un sesgo de derivación de mujeres con trastornos de conducta. Este sesgo podría, en última instancia, conducir a la subrepresentación de las mujeres en las cohortes esporádicas de vcFTD. Por el contrario, es probable que una mujer que presente alteraciones de conducta junto con una historia familiar positiva de vcFTD sea derivada a una clínica especializada en memoria o DFT poco después del inicio de los síntomas, lo que lleva a una representación más equitativa de ambos sexos en las cohortes genéticas de vcFTD.

Con el tiempo, las investigaciones han demostrado que los síntomas de la vcFTD se extienden más allá de las características clínicas presentes en los criterios de consenso, lo que indica la participación de características neuropsiquiátricas como delirios, alucinaciones y depresión. En particular, la naturaleza, prevalencia y gravedad de estos síntomas neuropsiquiátricos en la vcFTD parecen divergir entre los sexos. Debido a que la distribución igualitaria por sexos en la vcFTD genética puede deberse a un efecto protector de una historia familiar positiva contra la clasificación errónea de las características neuropsiquiátricas en la vcFTD como trastornos psiquiátricos, los autores plantean la hipótesis de que un subtipo clínico neuropsiquiátrico puede actualmente pasarse por alto o clasificarse erróneamente como un trastorno psiquiátrico en mujeres con vcFTD esporádica.

*Liu, X. et al. Sex differences in clinical phenotypes of behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimers Dement.* 21, e14608 (2025).*

Inmunoterapias reductoras de amiloide para la enfermedad de Alzheimer

El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) ha alcanzado un hito crucial, marcado por la aprobación histórica de las primeras terapias modificadoras de la enfermedad. Estas inmunoterapias, específicamente los anticuerpos monoclonales (AcM) dirigidos a diversas especies de amiloide- β (A β), incluyendo las formas protofibrilares y fibrilares, reducen sustancialmente los niveles de A β en el cerebro. Estas terapias han demostrado colectivamente la capacidad de ralentizar el deterioro cognitivo y clínico en amplios ensayos controlados con placebo, lo que marca el comienzo de una nueva era en el tratamiento de la EA. **Michael S. Rafii y Paul S. Aisen** revisan los avances recientes en la incorporación de terapias con mAAb reductores de amiloide a la práctica clínica y exploran las futuras direcciones en este campo en rápida evolución. También profundizan en la comprensión actual de la EA como un continuo biológico, desde su etapa preclínica asintomática hasta su etapa de demencia clínicamente manifiesta. Exploran cómo esta conceptualización proporciona un marco regulatorio

para evaluar los mAb reductores de amiloide en todo el espectro de la enfermedad. Además, revisan los factores clave que afectan la integración de estos tratamientos en la práctica clínica.

La aprobación de las primeras terapias modificadoras de la enfermedad —anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos a amiloide- β (A β)— marca un cambio fundamental en el manejo de la enfermedad de Alzheimer (EA). Estas inmunoterapias reducen significativamente los niveles cerebrales de A β y han demostrado su capacidad para ralentizar el deterioro cognitivo y clínico en amplios ensayos controlados con placebo. La EA se conceptualiza actualmente como un continuo biológico, desde la etapa preclínica asintomática hasta la demencia en estado avanzado. Mientras que algunos expertos cuestionan las modestas mejoras clínicas de los mAb reductores de amiloide, terapias más recientes como lecanemab y donanemab muestran resultados más prometedores en la reducción de las placas amiloides y la ralentización del deterioro cognitivo, con riesgos controlables, como las anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide. La implementación de mAb en la atención rutinaria requiere un diagnóstico temprano y preciso, acceso a diagnósticos avanzados (por ejemplo, PET, líquido cefalorraquídeo y biomarcadores sanguíneos) e infraestructura para infusiones, monitorización por resonancia magnética y seguimiento a largo plazo, lo que plantea desafíos logísticos. Dado que la depuración de A β por sí sola ralentiza la progresión solo en aproximadamente un 35%, las estrategias futuras deben abordar la enfermedad, así como otras patologías como tau, inflamación y problemas vasculares, de forma precoz. Se están explorando terapias combinadas para abordar la naturaleza multifactorial de la enfermedad.

Rafii, M.S., Aisen, P.S. Amyloid-lowering immunotherapies for Alzheimer disease: current status and future directions. *Nat Rev Neurol* 21, 490–498 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01123-5>

Proteoma del líquido cefalorraquídeo en la degeneración lobar frontotemporal

Los mecanismos fisiopatológicos que impulsan la progresión de la degeneración lobar frontotemporal (DLFT) y sus biomarcadores correspondientes no se comprenden completamente. **Rowan Saloner, Adam M. Staffaroni, Eric B. Dammer, Erik C. B. Johnson, Emily W. Paolillo, Amy Wise, Hilary W. Heuer, Leah K. Forsberg, Argentina Lario-Lago, Julia D. Webb, Jacob W. Vogel y colegas** utilizaron la proteómica basada en aptámeros (más de 4000 proteínas) para identificar comunidades desreguladas de proteínas coexpresadas del líquido cefalorraquídeo en 116 adultos portadores de mutaciones autosómicas dominantes de DLFT (C9orf72, GRN y MAPT), en comparación con 39 controles no portadores. El análisis de redes identificó 31 módulos de coexpresión proteica. Las características proteómicas de la gravedad clínica de la DLFT genética incluyeron una mayor abundancia de módulos de empalme de ARN (particularmente en C9orf72 y GRN) y de la matriz extracelular (particularmente en MAPT), así como una menor abundancia de módulos sinápticos/neuronales y de autofagia. La generalización de las firmas proteómicas genéticas de la DLFT se evaluó y confirmó en cohortes independientes de (1) parálisis supranuclear progresiva esporádica-síndrome de Richardson y (2) síndromes clínicos del espectro de la demencia frontotemporal. La proteómica basada en redes es prometedora para identificar vías moleculares replicables en adultos con DLFT. Las proteínas "hub" que impulsan la coexpresión de los módulos afectados merecen mayor atención como biomarcadores candidatos y dianas terapéuticas.

Saloner, R. et al. Large-scale network analysis of the cerebrospinal fluid proteome identifies molecular signatures of frontotemporal lobar degeneration. *Nat. Aging* <https://doi.org/10.1038/s43587-025-00878-2> (2025)

Vulnerabilidad y resiliencia sináptica en el espectro clínico de las demencias

La preservación de las sinapsis es crucial para un envejecimiento cognitivo saludable, y la pérdida de sinapsis es uno de los correlatos anatómicos más cercanos del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal. En estas afecciones, algunas sinapsis parecen particularmente vulnerables a la degeneración, mientras que otras son resilientes y se conservan. La evidencia ha puesto de relieve que la vulnerabilidad y la resiliencia son fenómenos intrínsecamente distintos, vinculados a características estructurales y/o funcionales cerebrales específicas; sin embargo, las características clave de las sinapsis vulnerables y resilientes en las demencias aún no se comprenden completamente. Definir las características de las sinapsis vulnerables y resilientes en cada forma de demencia podría ofrecer nuevos conocimientos sobre los mecanismos de preservación y pérdida de sinapsis que subyacen al deterioro cognitivo, facilitando así el descubrimiento de biomarcadores específicos y terapias modificadoras de la enfermedad. **Raquel N. Taddei y Karen E. Duff** consideran los conceptos de vulnerabilidad y resiliencia sináptica y ofrecen una visión general de nuestro conocimiento actual sobre las asociaciones entre los cambios en las proteínas sinápticas, la neuropatología y el deterioro cognitivo. También consideran cómo la comprensión de los mecanismos subyacentes podría identificar nuevas estrategias para mitigar la disfunción cognitiva asociada a las demencias.

La patología sináptica es un rasgo distintivo de la demencia, y la degeneración selectiva de sinapsis podría ser la base anatómica de las diversas presentaciones clínicas y la gravedad de los trastornos demenciales. Las sinapsis vulnerables se ven afectadas preferentemente en la demencia, mientras que las sinapsis resilientes se mantienen relativamente intactas; comprender los mecanismos de la degeneración selectiva de sinapsis podría proporcionar resultados clínicamente más relevantes que los enfoques actuales centrados en la neuropatología. Los estudios de los cambios temporales en las sinapsis ahora son posibles mediante el análisis de biofluidos y la imagenología cerebral. Las firmas sinápticas específicas de la enfermedad y el estadio podrían revelar nuevos biomarcadores para la demencia, y su estudio en el tejido cerebral podría proponer dianas protectoras sinápticas específicas para intervenciones oportunas. La neuroinflamación, que involucra elementos centrales (células gliales) y periféricos (inmunidad innata, inmunidad adaptativa), desempeña un papel clave en la patología sináptica en las demencias, y su modulación con enfoques terapéuticos centrales y/o periféricos resulta prometedora para mitigar los síntomas de la demencia. La convergencia de múltiples proteínas oligoméricas y elementos neuroinflamatorios en las sinapsis es una característica común a las demencias; analizar su compleja comunicación cruzada y sus efectos cognitivos combinados podría revelar dianas terapéuticas críticas para bloquear interacciones potencialmente perjudiciales en las sinapsis. La patología sináptica en las demencias de progresión rápida sigue siendo poco estudiada, pero podría revelar nuevos mecanismos de degeneración sináptica fulminante y/o recuperación sináptica que podrían explotarse terapéuticamente en todas las demencias.

Taddei, R.N., Duff, K.E. Synapse vulnerability and resilience across the clinical spectrum of dementias. Nat Rev Neurol 21, 353–369 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01094-7>

Lecanemab se une preferentemente a agregados más pequeños de amiloide presentes en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer

Los anticuerpos monoclonales aducanumab, lecanemab, gantenerumab y donanemab se desarrollaron para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA). **Emre Fertan, Jeff Y. L. Lam, Giulia Albertini, Maarten Dewilde, Yunzhao Wu, Oluwatomi E. S. Akingbade, Dorothea Böken, Elizabeth A. English, Bart De Strooper y David Klenerman** utilizaron detección de moléculas individuales e imágenes de superresolución para caracterizar la unión de estos anticuerpos a agregados difusibles de beta amiloide (A β) generados *in vitro* y extraídos de cerebros humanos. Lecanemab mostró el mejor rendimiento en cuanto a la unión a los agregados pequeños difusibles de A β , la afinidad, el

recubrimiento de los agregados y la capacidad de unirse a especies modificadas postraduccionalmente, lo que explica su éxito terapéutico. Observaron un aumento dependiente del estadio de Braak en la cantidad y el tamaño de los agregados pequeños difusibles, detectable con Aducanumab y Gantenerumab, pero no con Lecanemab. Esto demuestra que los agregados difusibles de A β cambian con la progresión de la enfermedad y que los agregados más pequeños a los que Lecanemab se une preferentemente se encuentran en mayor cantidad durante las etapas iniciales. Estos hallazgos explican el éxito de Lecanemab en ensayos clínicos y sugieren que Lecanemab será más eficaz cuando se utilice en la etapa temprana de la EA.

Fertan, E. et al. *Lecanemab preferentially binds to smaller aggregates present at early Alzheimer's disease*. *Alz. Dement.* <https://doi.org/10.1002/alz.70086> (2025)

Dinámica temporal y variabilidad biológica de los biomarcadores del Alzheimer

¿Cuáles son las características y las consecuencias clínicas de los biomarcadores plasmáticos y la discordancia entre β -amiloide (A β) o tau en la tomografía por emisión de positrones (PET)?

El estudio de cohorte de **Jihwan Yun y colegas** con 2611 participantes, entre los biomarcadores plasmáticos de la enfermedad de Alzheimer (EA), la tau 217 fosforilada (p-tau217) mostró la mayor concordancia con la PET A β y tau. Los casos con discordancia entre la PET p-Tau217/A β mostraron características distintivas que afectaron la concentración de p-tau217; la PET p-tau217+/A β - mostró peores imágenes, características clínicas y trayectoria en comparación con la PET p-tau217-/A β -, y los casos con discordancia entre tau/PET y el grupo PET p-tau217-/tau- no mostraron diferencias significativas en cuanto a comorbilidades médicas ni resultados clínicos.

Los resultados sugieren que la discordancia entre biomarcadores plasmáticos y PET tiene implicaciones significativas en los resultados clínicos, y se debe considerar la variabilidad biológica de los biomarcadores plasmáticos al interpretar estas discrepancias.

Comprender las características de la discordancia entre los biomarcadores plasmáticos y los resultados de la tomografía por emisión de positrones (TEP) en la enfermedad de Alzheimer (EA) es crucial para una interpretación precisa de los hallazgos. Este estudio de cohorte multicéntrico, realizado entre 2016 y 2023, incluyó a personas con deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo leve o demencia tipo Alzheimer, a quienes se les realizó tanto una TEP de amiloide β (A β) como biomarcadores plasmáticos. Un subgrupo de participantes también se sometió a una TEP de tau. Los participantes se clasificaron en cuatro grupos según sus resultados plasmáticos y de biomarcadores PET: plasma-/PET-, plasma+/PET-, plasma-/PET+ y plasma+/PET+. Se compararon las características clínicas entre los cuatro grupos, centrándose en los grupos discordantes. Se incluyó a un total de 2611 participantes (edad media [DE]: 71.2 [8.7] años; 1656 mujeres [63.4%]), de los cuales 124 se sometieron además a PET con tau. Entre los biomarcadores plasmáticos, la tau fosforilada (p-tau) 217 presentó la mayor tasa de concordancia con la PET con A β (2326 de 2571 [90.5%]) y tau (100 de 120 [83.3%]). El grupo p-tau217+/A β PET- era mayor (edad media [DE], 75.8 [7.2] años frente a 70.0 [8.8] años; $P < 0.001$) con una prevalencia más alta de hipertensión (56 de 152 [36.8%] frente a 266 de 1073 [25.0%]), diabetes (40 de 152 [26.3%] frente a 156 de 1059 [14.7%]) y enfermedad renal crónica (17 de 152 [11.2%] frente a 21 de 1073 [2.0%]) en comparación con el grupo p-tau217-/A β PET- ($P < 0.001$ para todos). El índice de masa corporal fue mayor en el grupo p-tau217-/A β PET+ que en el grupo p-tau217+/A β PET+ (media [DE], 24.1 [2.8] frente a 23.1 [3.1], respectivamente; $P = 0.001$; calculado como peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado). El grupo p-tau217+/A β PET- presentó un volumen hipocampal menor (media [DE], 2555.4 [576.9] frente a 2979.1 [545.8]; $P < 0.001$) y una peor trayectoria clínica en comparación con el grupo p-tau217-/A β PET- ($\beta = -0.53$; $P < 0.001$). Por el contrario, los casos discordantes en la PET con tau no mostraron diferencias significativas en las comorbilidades médicas ni en los resultados clínicos en comparación

con el grupo PET– con p-tau217–/tau. Solo el grupo PET+ con p-tau217+/tau mostró un deterioro cognitivo más rápido en comparación con el grupo PET– con p-tau217–/tau ($\beta = -1.66$; $p < 0.001$).

Los resultados de este estudio de cohorte sugieren que los mecanismos subyacentes a la discordancia entre los biomarcadores plasmáticos y los hallazgos de la PET pueden ser multifacéticos, lo que subraya la necesidad de considerar la dinámica temporal y la variabilidad biológica de los biomarcadores plasmáticos.

Yun, J. et al. Temporal dynamics and biological variability of Alzheimer biomarkers. JAMA Neurol. 82, 384–396 (2025).

Enfermedad de Parkinson

Distribución generalizada de oligómeros de α -sinucleína en la enfermedad de Parkinson relacionada con *LRRK2*

Las mutaciones en la quinasa 2 con repeticiones ricas en leucina (LRRK2) son la causa más común de la enfermedad de Parkinson (EP) familiar y esporádica. Si bien las características clínicas de los pacientes con LRRK2-EP se asemejan a las de la EP típica, existen diferencias significativas en los hallazgos patológicos. El sello patológico distintivo de la EP definitiva es la presencia de una patología relacionada con Lewy con α -sinucleína (α SYN) positiva; sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes con LRRK2-EP no presentan patología relacionada con Lewy. La patología relacionada con Lewy consiste en una agregación tardía de α SYN que puede visualizarse mediante tinciones de hematoxilina y eosina o inmunohistoquímica (IHC) convencional. Cada vez hay más evidencia que indica que los oligómeros de α SYN, que representan la etapa temprana de la agregación de α SYN, pueden presentar neurotoxicidad. La visualización de oligómeros α SYN requiere técnicas de tinción especializadas, como el ensayo de ligadura de proximidad α SYN (PLA). La distribución y severidad de los oligómeros α SYN en el cerebro de pacientes con LRRK2-PD siguen siendo desconocidas. **Hiroaki Sekiya, Lukas Franke, Yuki Hashimoto, Mariko Takata, Katsuya Nishida, Naonobu Futamura, Kazuko Hasegawa, Hisatomo Kowa, Owen A. Ross, Pamela J. McLean, Tatsushi Toda, Zbigniew K. Wszolek y Dennis W. Dickson** realizaron tinción α SYN-IHC fosforilada y α SYN-PLA en secciones cerebrales post mortem de pacientes con tres mutantes patógenos LRRK2: p.G2019S ($n = 5$), p.I2020T ($n = 5$), y p.R1441C ($n = 4$). La severidad de la patología relacionada con Lewy y los oligómeros α SYN se evaluó semicuantitativamente en el tronco encefálico, el lóbulo límbico, los ganglios basales y la corteza cerebral. Se detectaron oligómeros α SYN en pacientes con LRRK2-PD incluso en aquellos sin patología relacionada con Lewy. Se observó una correlación negativa entre la patología relacionada con Lewy y los oligómeros α SYN ($r = -0.26$ [$-0.39, -0.12$]; $P < 0.0001$). Estos hallazgos sugieren que los oligómeros α SYN pueden representar una característica patológica común de LRRK2-PD. Cabe destacar que los pacientes que albergaban p.G2019S y p.I2020T tuvieron niveles significativamente más altos de oligómeros α SYN en aquellos sin patología relacionada con Lewy en comparación con aquellos con patología relacionada con Lewy. Estos pacientes también mostraron una tendencia hacia una duración más corta de la enfermedad. Estos resultados implican que en LRRK2-PD, los oligómeros α SYN pueden acumularse inicialmente en el cerebro pero no progresar para formar patología relacionada con Lewy. El presente estudio sugiere que la focalización de oligómeros α SYN puede ser una estrategia terapéutica para LRRK2-PD incluso si no hay patología relacionada con Lewy.

Sekiya, H. et al. Widespread distribution of α -synuclein oligomers in LRRK2-related Parkinson's disease. Acta Neuropathol. 149, 42 (2025)

Estrategias para modificación de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) esporádica afecta al 3% de las personas mayores de 65 años. Las personas viven más tiempo, en gran parte gracias a las mejoras en la tecnología de la salud global y al acceso a la salud para enfermedades no neurológicas. En consecuencia, las enfermedades neurológicas de la senescencia, como la EP, representan una parte cada vez mayor de la carga mundial de enfermedad. Existe un enfoque de investigación intensificado en los procesos que subyacen a estas condiciones con la esperanza de que el deterioro neurológico pueda detenerse lo antes posible. El concepto de muerte neuronal vinculada al envejecimiento (senescencia neuronal) surgió por primera vez en el siglo XIX. A finales del siglo XX, se reconoció que la neurodegeneración era común a todos los cerebros humanos envejecidos, pero en la mayoría de los casos, este proceso no condujo a la enfermedad clínica durante la vida. Condiciones como la EP son el resultado de la neurodegeneración acelerada en focos cerebrales particulares. En el caso de la EP, la degeneración de la pars compacta de la sustancia negra (SNpc) está especialmente implicada. La razón por la que la degeneración neuronal se acelera en estas regiones específicas sigue siendo un punto de controversia, aunque la evidencia actual implica una compleja interacción entre una amplia gama de funciones neuronales, la insuficiencia bioenergética y una respuesta inmunológica cerebral disfuncional. Su complejidad constituye un obstáculo considerable para los ensayos de modificación de la enfermedad, que buscan interceptar estos procesos celulares desadaptativos. **Daniel Barber y colegas** revisan la evidencia actual en el ámbito de la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson, centrándose en la acumulación y el depósito de alfa-sinucleína y el papel del estrés oxidativo y la inflamación en los cambios cerebrales progresivos. Se discuten enfoques recientes para la modificación de la enfermedad, incluyendo la prevención o reversión de la acumulación y el depósito de alfa-sinucleína, la modificación del estrés oxidativo, la alteración de los procesos inmunitarios innatos desadaptativos y las cascadas reactivas, y la regeneración de neuronas perdidas mediante células madre y factores de crecimiento. Se cuestionan las limitaciones de las metodologías de investigación anteriores, incluyendo la dificultad de reclutar pacientes en la fase prodrómica clínicamente inactiva de la enfermedad de Parkinson esporádica. Se ofrecen recomendaciones para futuros estudios que busquen identificar nuevas terapias con propiedades modificadoras de la enfermedad.

Barber D, Wijeratne T, Singh L, Barnham K, Masters CL. The Search for Disease Modification in Parkinson's Disease—A Review of the Literature. Life. 2025; 15(8):1169.

<https://doi.org/10.3390/life15081169>

La hipoxia mejora la neurodegeneración y los trastornos del movimiento en un modelo murino de enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por inclusiones de α -sinucleína (α -sin) y disfunción mitocondrial en las neuronas dopaminérgicas (DA) de la pars compacta de la sustancia negra (SNpc). Los pacientes con EP experimentan anecdóticamente una mejoría de los síntomas a gran altitud; la hipoxia crónica previene el desarrollo de la enfermedad cerebral similar a Leigh en ratones con deficiencia del complejo I mitocondrial. **Eizo Marutani, Maria Miranda, Timothy J. Durham, Sharon H. Kim, Dreson L. Russell, Presli P. Wiesenthal y colegas** informan que la inyección intraestriatal de fibrillas preformadas de α -sin (PFF) en ratones resultó en neurodegeneración y trastorno del movimiento, que se previnieron mediante la exposición continua a un 11% de oxígeno. Específicamente, la agregación de α -sin inducida por PFF resultó en hiperoxia del tejido cerebral, peroxidación lipídica y neurodegeneración de DA en el SNpc de ratones que respiraban un 21% de oxígeno, pero no en aquellos que respiraban un 11% de oxígeno. Este efecto neuroprotector de la hipoxia también se observó en *Caenorhabditis elegans*. Además, iniciar la hipoxia 6 semanas después de la inyección de PFF revirtió la disfunción motora y detuvo una mayor neurodegeneración de DA. Estos resultados sugieren que la hipoxia puede tener efectos neuroprotectores posteriores a la agregación de α -sin en la EP, incluso después del inicio de los síntomas y los cambios neuropatológicos.

Marutani, E., Miranda, M., Durham, T.J. et al. Hypoxia ameliorates neurodegeneration and movement disorder in a mouse model of Parkinson's disease. Nat Neurosci 28, 1858–1867 (2025).

<https://doi.org/10.1038/s41593-025-02010-4>

Demencia con cuerpos de Lewy y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

Las definiciones biológicas de las enfermedades neurológicas se están convirtiendo en una realidad, aunque aún se encuentran en fase de investigación. Este avance recategorizará las enfermedades neurológicas, proporcionando diagnósticos objetivos y la promesa de terapias dirigidas a mecanismos biológicos, similar a la estrategia que ha demostrado ser eficaz en tumores y otras afecciones. **YuHong Fu y Glenda M. Halliday** analizan este avance para las demencias con patología dominante de Lewy, ya que la disponibilidad de ensayos biológicos para esta patología ha despertado un nuevo interés en un diagnóstico único de la enfermedad para todos los individuos con resultados positivos para α -sinucleína. Con base en la evidencia actual, argumentan que es improbable que un ensayo de α -sinucleína por sí solo constituya un criterio específico para un espectro de síndromes clínicos con patología de Lewy ni un marcador diagnóstico definitivo para la demencia por cuerpos de Lewy. Sostienen que un único ensayo biológico no reflejará las complejas características espaciotemporales de la patología cerebral. Diversos mecanismos secuenciales sustentan los fenotipos y procesos clinicopatológicos altamente heterogéneos de las demencias por cuerpos de Lewy. La modificación de la enfermedad, de ser posible, será más eficaz cuando se centre en los mecanismos subyacentes tempranos, especialmente aquellos que conducen a fenotipos agresivos.

Fu, Y., Halliday, G.M. Dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia — the same or different and is it important?. Nat Rev Neurol 21, 394–403 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01090-x>

Ensayo de fase I/II de células dopaminérgicas derivadas de células madre pluripotenciales para la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es causada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas, responsables de los síntomas motores. Las terapias celulares iniciales con tejidos fetales mostraron resultados prometedores, pero presentaron complicaciones y preocupaciones éticas. Las células madre pluripotentes (PS) surgieron como una alternativa prometedora para el desarrollo de tratamientos seguros y efectivos. En un ensayo de fase I/II en el Hospital Universitario de Kioto, siete pacientes (de 50 a 69 años) recibieron un trasplante bilateral de progenitores dopaminérgicos derivados de células PS inducidas (iPS). Los resultados primarios se centraron en la seguridad y los eventos adversos, mientras que los resultados secundarios evaluaron los cambios en los síntomas motores y la producción de dopamina durante 24 meses. No hubo eventos adversos graves, con 73 eventos leves a moderados. Las dosis de medicación antiparkinsoniana de los pacientes se mantuvieron a menos que se requirieran ajustes terapéuticos, lo que resultó en un aumento de la discinesia. Las imágenes por resonancia magnética no mostraron sobrecrecimiento del injerto. Entre seis pacientes sometidos a evaluación de eficacia, cuatro mostraron mejoras en la puntuación OFF de la Escala de Calificación Unificada de la Enfermedad de Parkinson parte III de la Sociedad de Trastornos del Movimiento, y cinco mostraron mejoras en las puntuaciones ON. Los cambios promedio de los seis pacientes fueron de 9.5 (20.4 %) y 4.3 puntos (35.7 %) para las puntuaciones OFF y ON, respectivamente. Los estadios de Hoehn-Yahr mejoraron en cuatro pacientes. Los valores de la constante de velocidad de entrada (Ki) de flúor-18-l-dihidroxifenilalanina (18F-DOPA) en el putamen aumentaron un 44.7 %, con mayores incrementos en el grupo de dosis alta. Otras medidas mostraron cambios mínimos. Este ensayo (jRCT2090220384) demostró que los progenitores dopaminérgicos derivados de células iPS alogénicas sobrevivieron, produjeron dopamina y no formaron tumores, lo que sugiere seguridad y posibles beneficios clínicos para la enfermedad de Parkinson.

Sawamoto, N. et al. Phase I/II trial of iPS-cell-derived dopaminergic cells for Parkinson's disease. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08700-0> (2025)

Manejo del bloqueo de la marcha

El bloqueo de la marcha (CDM) es un síntoma motor debilitante que se presenta comúnmente en la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo atípico y otras enfermedades neurodegenerativas. Su manejo es complejo y requiere un enfoque multifacético que incluye intervenciones farmacológicas, quirúrgicas y no farmacológicas. **Anouk Tosserams, Alfonso Fasano, Moran Gilat, Stewart A. Factor, Nir Giladi, Simon J. G. Lewis, Caroline Moreau, Bastiaan R. Bloem, Alice Nieuwboer y Jorik Nonnekes** ofrecen recomendaciones prácticas de vanguardia para el manejo del CDM, basadas en los últimos conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad. Proponen dos flujos de tratamiento complementarios, ambos vinculados a la fisiopatología y adaptados a fenotipos específicos de CDM. El primer flujo de trabajo se centra en la reducción del flujo inhibitorio excesivo de los ganglios basales mediante el uso de medicación dopaminérgica o terapias avanzadas como la estimulación cerebral profunda y la terapia de infusión. El segundo flujo de trabajo se centra en la facilitación del procesamiento a través de las redes compensatorias cerebrales mediante el uso de intervenciones no farmacológicas. También destacan las intervenciones con potencial para CDM, pero que no cuentan con suficiente evidencia para recomendar su aplicación clínica. Estas recomendaciones actualizadas buscan facilitar un alivio sintomático efectivo una vez que se ha desarrollado la CDM, pero también consideran posibles objetivos para enfoques preventivos. Las recomendaciones se basan en evidencia científica, cuando está disponible, y se complementan con evidencia práctica basada en la experiencia clínica.

Tosserams, A., Fasano, A., Gilat, M. et al. Management of freezing of gait — mechanism-based practical recommendations. Nat Rev Neurol 21, 327–344 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01079-6>

Enfermedad de Huntington

Terapia génica CYP46A1 en la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante causada por una expansión anormal del trinucleótido citosina-adenina-guanosina (CAG) en el gen huntingtina. La expresión de huntingtina mutante (mHTT) en neuronas y células gliales afecta las funciones neuronales y astrocíticas, y provoca la pérdida de neuronas espinosas medianas del cuerpo estriado. La vía cerebral del colesterol se ve gravemente afectada por la mutación de HTT en neuronas y astrocitos, lo que contribuye a la patogénesis de la EH. La disminución de la producción y el transporte de colesterol por los astrocitos afecta la maduración sináptica y la neurotransmisión. El metabolismo cerebral del colesterol se mantiene mediante la hidroxilación del colesterol a 24-hidroxicolesterol por la enzima neuronal colesterol 24-hidroxilasa (CYP46A1). La CYP46A1 está disminuida en las regiones cerebrales afectadas en pacientes con EH y ratones. Se demostró que la administración estriatal de AAV-CYP46A1 restaura el metabolismo del colesterol con efectos neuroprotectores en dos modelos murinos de HD, caracterizados por la reducción de agregados de mHTT, un perfil transcriptómico mejorado y la señalización del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), así como la preservación de las neuronas estriatales. Desde una perspectiva terapéutica, **Louis-Habib Parsai y colegas** se propusieron aclarar los mecanismos detallados y el papel específico de las neuronas y los astrocitos en los efectos terapéuticos de la administración de AAV-CYP46A1. Primero, evaluaron la expresión de CYP46A1 en astrocitos en el putamen post mortem de HD en una etapa tardía de la progresión de la enfermedad. Para determinar la contribución específica de la expresión de CYP46A1 en astrocitos en comparación con las neuronas en el fenotipo de HD, evaluaron los efectos de la inyección estriatal de AAV-CYP46A1 bajo el control de los promotores astrocíticos (GFA2) o neuronales (hSYN) en ratones R6/2. En general, niveles equivalentes de proteína transgénica CYP46A1, tanto dirigida a astrocitos como a neuronas, mitigan la atrofia de neuronas de nervios medianos (MSN) y mejoran la densidad espinal en ratones R6/2. La reducción de agregados de mHTT en neuronas es similar cuando CYP46A1 se sobreexpresa en neuronas o en astrocitos. Sin embargo, la dirigida a astrocitos reduce los agregados de mHTT en neuronas y astrocitos, mientras

que la dirigida a neuronas restringidas reduce los agregados de mHTT solo en neuronas. En conjunto, la dirigida a astrocitos de la expresión de CYP46A1 en animales probados con CYP46A1 combina mecanismos de acción autónomos y no autónomos de células, con una mejor corrección fenotípica en comparación con la dirigida a neuronas restringidas. Permitir la expresión en ambos tipos celulares con mayores niveles de expresión de CYP46A1 mostró una mejor eficacia general. La dirigida combinada a astrocitos y neuronas con la administración de AAV-CAG-CYP46A1 aumenta la eficacia terapéutica. Este estudio aporta nueva evidencia de que la sobreexpresión estriatal de CYP46A1 mediada por CAG modifica significativamente el transcriptoma en ratones R6/2 para las vías involucradas en la sinaptogénesis y la inflamación, lo que sugiere que apuntar tanto a los astrocitos como a las neuronas brinda beneficios para la corrección fenotípica de la EH.

Parsai LH, Chali F, Subashi E, Zeitouny C, Rey E, Berniard A, Bitton W, Urli L, Rousselot L, Sarrazin N, Blouin V, Den Dunnen WFA, Michaelsen-Preusse K, Korte M, Alves S, Cartier N. Astrocyte-neuron combined targeting for CYP46A1 gene therapy in Huntington's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2025 Aug 26;13(1):184. doi: 10.1186/s40478-025-02054-4. PMID: 40859407; PMCID: PMC12382279.

Difusión a lo largo de los espacios perivasculares como marcador de deterioro del sistema glinfático en la enfermedad de Huntington

El objetivo del estudio de **Jin-Hui Yin y colegas** fue investigar si la función glinfática se ve afectada en pacientes con enfermedad de Huntington (EH) y su relevancia clínica. En este estudio se reclutaron 49 sujetos portadores de huntingtina mutante (mHTT), 35 de ellos en estado manifiesto (mHD) y 14 en estado premanifiesto (PreHD), y 35 controles sanos (CS). Se obtuvieron el índice de difusión a lo largo de los espacios perivasculares (ALPS) y el porcentaje de espacio perivascular en los ganglios basales (pPVS_BG) en diferentes grupos. Los efectos de discriminación del índice ALPS se detectaron mediante el análisis de la curva ROC (característica operativa del receptor), y se analizaron en detalle las correlaciones del índice ALPS con las características clínicas de la EH. El índice ALPS disminuyó en los portadores de mHTT en comparación con los CS, y fue menor en los pacientes con mHD que en los pacientes con PreHD. El análisis ROC mostró que el índice ALPS podía discriminar entre la mHTT y la HC (AUC [área bajo la curva] = 0.903), la mHD y la PreHD (AUC = 0.886) y la PreHD de los controles (AUC = 0.755). Un índice ALPS más bajo se correlacionó con una mayor carga de enfermedad, mayor gravedad de la enfermedad, mayor pPVS_BG y menor volumen cerebral y grosor de las cortezas. El análisis de regresión mostró que el índice ALPS podía predecir el desempeño de las funciones motoras y cognitivas. El análisis de mediación reveló que el ALPS mediaba parcialmente los efectos de la repetición de CAG y la edad en el deterioro cognitivo en la EH. Este estudio demostró que el deterioro del sistema glinfático, especialmente en la sustancia blanca paraventricular y la BG, se correlacionó con las manifestaciones clínicas, la carga de enfermedad y los cambios estructurales cerebrales en los portadores de mHTT.

Yin, J.-H. et al. Diffusion along perivascular spaces as a marker for glymphatic system impairment in Huntington's disease. *Mov. Disord*. <https://doi.org/10.1002/mds.30194> (2025)

Esclerosis Múltiple

Terapia celular para la esclerosis múltiple

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) otorgó la designación de Terapia Avanzada de Medicina Regenerativa (RMAT) a la terapia celular de Hope Biosciences, que utiliza células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (HB-adMSC) para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR).

La decisión se basó en los prometedores resultados preliminares de un ensayo de fase II realizado por la *Hope Biosciences Research Foundation* (HBRF). Este estudio, en el que participaron 24 sujetos, representó un avance significativo en este campo, marcando la primera vez a nivel mundial que pacientes con EM recibieron repetidamente dosis tan altas de células madre mesenquimales puras como terapia celular.

Durante el ensayo de 32 semanas, los participantes recibieron un total de seis infusiones intravenosas, cada una con 200 millones de células madre, para una dosis acumulada de 1200 millones de células. El ensayo empleó un método aleatorizado y doble ciego en un solo centro.

La certificación RMAT es un hito regulatorio clave, otorgado a terapias que muestran evidencia clínica inicial para abordar afecciones graves o potencialmente mortales con una necesidad médica no satisfecha. Las HB-adMSC de Hope Biosciences se han utilizado como terapia celular en más de 50 estudios clínicos y programas de acceso ampliado autorizados por la FDA, tratando a pacientes de entre 18 meses y más de 90 años con diversas afecciones.

La directora ejecutiva de Hope Biosciences, Donna Chang, elogió la designación como "un gran reconocimiento al potencial de nuestra tecnología para impactar el mundo de las enfermedades autoinmunes debilitantes". También elogió a HBRF por su "experiencia inigualable" y sus "protocolos pioneros centrados en el paciente" para el avance de la terapia.

Fuente: <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/hope-biosciences-multiple-sclerosis/?cf-view>

Avances en el manejo de la esclerosis múltiple en adultos mayores

La esclerosis múltiple (EM) suele presentarse en la adultez temprana o media, pero gracias a los avances en la atención médica, muchas personas con EM ahora tienen una esperanza de vida normal, y aproximadamente la mitad de las personas que actualmente viven con EM tienen ≥ 50 años. A medida que las personas con EM envejecen, su diagnóstico, tratamiento y manejo de la enfermedad se vuelven más complejos debido a los efectos del envejecimiento, la inmunosenescencia y las comorbilidades. Además, el diagnóstico de la EM de inicio tardío (que comienza después de los 50 años) a menudo requiere pruebas adicionales, como imágenes de la médula espinal y análisis del líquido cefalorraquídeo, para diferenciarla de afecciones asociadas con la edad, como la enfermedad cerebrovascular. El seguimiento de la progresión de la enfermedad también se complica con el aumento de la edad, ya que los cambios fisiológicos relacionados con la edad pueden confundir los hallazgos de la resonancia magnética y las mediciones de discapacidad y cognición. Las decisiones sobre el tratamiento en personas mayores con EM también son difíciles, ya que los tratamientos de alta eficacia conllevan mayores riesgos con el envejecimiento y sus beneficios pueden verse reducidos; sin embargo, existe poca evidencia disponible para guiar el tratamiento en adultos mayores. En una declaración de consenso, **Anneke van der Walt, Eva M. M. Strijbis, Francesca Bridge, Timothy Coetzee, Jennifer Graves, Wallace J. Brownlee, Helmut Butzkueven, Ruth Ann Marrie, Le H. Hua, Anna Lampe, Mar Tintore, Xavier Montalban, Peter A. Calabresi y Frederik Barkhof** en representación de los miembros del Taller sobre Ensayos Clínicos en EM del Comité Asesor Internacional presentan los resultados de un taller del Comité Asesor Internacional sobre Ensayos Clínicos (IACCT) en EM sobre el envejecimiento y la EM; revisan el estado actual del campo, identifican lagunas de conocimiento y ofrecen recomendaciones para avanzar en las áreas con necesidades no cubiertas.

van der Walt, A., Strijbis, E.M.M., Bridge, F. et al. *Advancing multiple sclerosis management in older adults*. *Nat Rev Neurol* 21, 432–448 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01115-5>

Personificación del racismo estructural y el riesgo y las consecuencias de la esclerosis múltiple en Estados Unidos

Existen disparidades en la incidencia, la prevalencia y las consecuencias de la esclerosis múltiple (EM) en EE. UU., a menudo en detrimento de las personas negras e hispanas. A pesar de la idea errónea de que la EM es una enfermedad de personas blancas, la incidencia es mayor en las personas negras. La discapacidad se acumula más rápido y a edades más tempranas en las personas negras e hispanas con EM que en sus contrapartes blancas, y la mortalidad relacionada con la EM en la adultez temprana y media es mayor en las personas negras. Estas diferencias a menudo se interpretan erróneamente como evidencia de variaciones raciales o étnicas innatas. **Annette M. Langer-Gould, Tara J. Ceron-Robins, Jada Benn Torres, E. Ann Yeh y Theresa E. Gildner** demostraron cómo la raza y la etnicidad — constructos sociales con una base biológica limitada, a menudo asignados por los sistemas de poder— pueden influir en la biología a través de las experiencias vividas, un fenómeno denominado «corporización». Analizaron cómo las consecuencias del racismo estructural pueden conducir a resultados biológicos fuertemente asociados con la susceptibilidad a la EM, como el desarrollo desequilibrado del sistema inmunitario, la respuesta inmunitaria desregulada al virus de Epstein-Barr y la obesidad infantil. También consideraron cómo la desigualdad en el acceso y la calidad de la atención médica, junto con la edad de inicio más temprana y la mayor carga de comorbilidades, podrían explicar las disparidades raciales y étnicas en el pronóstico de la EM. El modelo conceptual propuesto ofrece una hoja de ruta para generar conocimiento e implementar intervenciones que reduzcan las disparidades raciales y étnicas en la susceptibilidad y los resultados de la EM.

Langer-Gould, A.M., Ceron-Robins, T.J., Benn Torres, J. et al. Embodiment of structural racism and multiple sclerosis risk and outcomes in the USA. Nat Rev Neurol 21, 370–382 (2025).

<https://doi.org/10.1038/s41582-025-01096-5>

HLA-E*01 y la mononucleosis infecciosa en la susceptibilidad a esclerosis múltiple

El virus de Epstein-Barr (VEB) y su manifestación clínica, la mononucleosis infecciosa (MI), están estrechamente vinculados al riesgo de EM. Un estudio *in vitro* reciente sugiere que el HLA-E*01:03, a diferencia del HLA-E*01:01, podría proteger contra la EM mediante respuestas inmunitarias más eficaces contra las células B infectadas por el VEB. Sin embargo, el papel del HLA-E*01 en la EM sigue sin estar claro. **Andrea Nova, Davide Gentilini, Giovanni Di Caprio, Sonia Bourguiba-Hachemi, Nicolas Vince, Pierre-Antoine Gourraud, Luisa Bernardinelli, Teresa Fazio** investigaron si el HLA-E*01:01 se asociaba significativamente con un mayor riesgo de EM en personas con antecedentes de diagnóstico de MI, utilizando 487.144 individuos de la cohorte del Biobanco del Reino Unido. Estimaron la interacción entre el HLA-E*01:01 y la MI mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox, ajustando por datos demográficos, tabaquismo, tamaño corporal en la infancia, hermanos mayores y alelos HLA relacionados con la EM (p. ej., HLA-DRB1*15:01).

El alelo HLA-E*01:01 por sí solo no se asoció significativamente con la MI ni con la EM ($p > 0.05$). Sin embargo, se observó una interacción significativa entre el HLA-E*01:01 y el antecedente de MI en relación con el riesgo de EM ($p < 0.001$). Específicamente, el riesgo de EM fue significativamente mayor tanto en heterocigotos HLA-E*01:01 (HR = 1.74 [IC del 95%: 1.36, 1.97], $p < 0.001$) como en homocigotos (HR = 3.01 [IC del 95%: 1.81, 3.88], $p < 0.001$) con antecedentes de MI, en comparación con los homocigotos HLA-E*01:03. Por el contrario, estas asociaciones no fueron significativas en individuos sin antecedentes de MI ($p > 0.05$). La proporción estimada del riesgo combinado atribuible a los efectos de interacción fue del 40% en heterocigotos HLA-E*01:01 y del 65% en homocigotos HLA-E*01:01.

Los portadores de HLA-E*01:01 diagnosticados con MI presentan un riesgo significativamente mayor de EM, independientemente de otros alelos HLA relacionados con la EM. Esto respalda la hipótesis de que el HLA-E*01:01 podría contribuir a la susceptibilidad a la EM debido a un menor control inmunitario sobre la infección por VEB. La incorporación del HLA-E*01:01 en los modelos de riesgo de EM basados en el MHC existentes podría mejorar las evaluaciones de riesgo personalizadas en personas con antecedentes de MI.

*Nova, A. et al. Stratifying multiple sclerosis susceptibility risk: the role of HLA-E*01 and infectious mononucleosis in a population cohort. Eur. J. Neurol 32, e70131 (2025)*

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Nuevas perspectivas en la esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa mortal que se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas motoras superiores e inferiores, lo que provoca debilidad muscular, parálisis y, en última instancia, insuficiencia respiratoria. A pesar de los avances en la comprensión de su base genética, en particular las mutaciones en el marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9 (C9orf72), la superóxido dismutasa 1 (SOD1), la proteína de unión al ADN TAR (TARDBP) y el gen Fused in Sarcoma (FUS), los métodos de diagnóstico actuales resultan en intervenciones tardías, y los tratamientos disponibles ofrecen solo beneficios modestos. **Nina Bono y colegas** examinan enfoques innovadores que están transformando la investigación y el manejo clínico de la ELA. Exploraron biomarcadores emergentes, incluyendo marcadores basados en fluidos como la cadena ligera de neurofilamentos, exosomas y microARN en fluidos biológicos, junto con biomarcadores no basados en fluidos, como marcadores de neuroimagen y electrofisiológicos, para el diagnóstico temprano y la estratificación de pacientes. La integración de datos multiómicos revela mecanismos moleculares complejos que subyacen a la heterogeneidad de la ELA, lo que podría identificar nuevas dianas terapéuticas. Destacan las estrategias actuales de terapia génica, incluyendo oligonucleótidos antisentido (ASO), interferencia de ARN (ARNi) y sistemas de edición génica CRISPR/Cas9, junto con métodos avanzados de administración para cruzar la barrera hematoencefálica. Al unir la neurociencia molecular con la bioingeniería, estas tecnologías prometen revolucionar el diagnóstico y el tratamiento de la ELA, avanzando hacia intervenciones verdaderamente modificadoras de la enfermedad para esta afección previamente intratable.

Bono N, Fruzzetti F, Farinazzo G, Candiani G, Marcuzzo S. Perspectives in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Biomarkers, Omics, and Gene Therapy Informing Disease and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(12):5671. <https://doi.org/10.3390/ijms26125671>

Disfunción de chaperonas en la enfermedad de la motoneurona

La atrofia muscular espinal y la esclerosis lateral amiotrófica son enfermedades neurodegenerativas devastadoras caracterizadas por la pérdida de motoneuronas. Si bien estos dos trastornos tienen orígenes genéticos distintos, estudios recientes sugieren que comparten mecanismos etiológicos comunes basados en la disfunción proteostática. En el centro de este nuevo conocimiento se encuentra el complejo de la motoneurona de supervivencia (SMN).

El complejo de neurona motora de supervivencia (SMN) es conocido tradicionalmente por su papel central en la biogénesis de las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP), como se revisó en **Matera y Wang y Gruss et al.** Compuesto por SMN y sus proteínas asociadas, la gemina, este complejo se reconoce desde hace tiempo como chaperona de ensamblaje para las RNP. Mutaciones en el gen humano SMN1 causan AME, lo que resulta en niveles reducidos de la proteína SMN funcional. Sin embargo, el papel del complejo SMN va más allá de su función canónica en el ensamblaje de snRNP espliceosomales. Estudios realizados durante los últimos doce años han demostrado que sus funciones no canónicas se intersectan con otros procesos celulares cruciales, como el transporte de mRNP, la traducción de ARNm, la endocitosis, la neuritogénesis, la autofagia, la homeostasis proteica, el mantenimiento del citoesqueleto y la señalización inmunitaria innata. Cabe destacar que es probable que cada uno de estos procesos requiera la actividad de chaperonas moleculares (de plegamiento).

El artículo de Gregory Matera nos lleva a una pregunta fundamental en biología celular: ¿Quién vigila a los guardias? O, en este caso, ¿Quién acompaña a las chaperonas? A medida que profundiza en varios descubrimientos recientes, explora cómo las alteraciones en la red de proteostasis pueden alterar el delicado equilibrio entre las chaperonas moleculares y sus diversos clientes. En particular, analiza la hipótesis de que las perturbaciones que involucran a las chaperonas moleculares son la causa etiológica tanto de la AME como de la ELA.

Matera AG. Chaperone dysfunction in motor neuron disease: new insights from studies of the SMN complex. *Genetics*. 2025 Mar 17;229(3):iyae223. doi: 10.1093/genetics/iyae223. PMID: 39907139; PMCID: PMC11912826.

Depresión

Vías neuroinmunes, metabólicas y de estrés oxidativo en el trastorno depresivo mayor

Michael Maes, Abbas F. Almulla, Zili You y Yingqian Zhang examinan el papel de los desequilibrios neuroinmunes y su relación con el metabolismo y el estrés oxidativo en el desarrollo y la progresión del trastorno depresivo mayor (TDM) y las conductas suicidas. Ofrecen una visión general concisa del entorno neuroinflamatorio y los indicadores de lesión neuronal en el sistema nervioso central de personas con TDM. Además, exploran la evidencia de perturbaciones en el sistema inmunitario periférico y central, la activación de linfocitos T frente a la depleción de linfocitos T reguladores, las redes de señalización intracelular, incluyendo el factor nuclear κ B, el metabolismo lipídico y la neuroprotección. Por último, examinan los mecanismos por los cuales los estresores psicológicos, la translocación de bacterias Gram-negativas, las infecciones virales como el SARS-CoV-2 y el síndrome metabólico pueden contribuir a los desequilibrios neuroinmunes y, en consecuencia, a la fase aguda del TDM.

Maes, M., Almulla, A.F., You, Z. et al. *Neuroimmune, metabolic and oxidative stress pathways in major depressive disorder*. *Nat Rev Neurol* 21, 473–489 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01116-4>

Asociación entre el Klotho sérico y la depresión mayor

La depresión mayor es un problema de salud pública a nivel mundial. Un estudio de **Zufa Zhang y colegas** tuvo como objetivo identificar los factores de riesgo de la depresión mayor y esclarecer sus efectos causales. Se utilizó un análisis de regresión logística multifactorial para calcular el efecto de cada variable sobre la depresión mayor. Se realizaron análisis de subgrupos y pruebas de interacción para observar la estabilidad de la asociación entre ellos. Se exploraron correlaciones no lineales mediante gráficos spline cúbicos restringidos. Los efectos causales del Klotho sérico sobre la depresión mayor se evaluaron mediante análisis de aleatorización mendeliana (MR). Participaron en el estudio 8359 participantes. Tras ajustar por todas las covariables, el riesgo de padecer depresión mayor fue 1.47 veces mayor por cada unidad de aumento en el Klotho sérico (OR = 1.47; IC del 95% = 1.07-2.02; P = 0.0183). El análisis MR no mostró una relación causal entre los niveles séricos de Klotho y el riesgo de depresión mayor (OR = 1.09; IC del 95% = 0.91-1.30; P = 0.4120). El análisis de sensibilidad verificó la fiabilidad de los resultados. El Klotho sérico se asocia positivamente con un mayor riesgo de depresión mayor en la población estadounidense, pero los análisis MR no mostraron causalidad genética entre el Klotho y la depresión mayor en personas de ascendencia europea. Según los resultados del presente estudio, no hay indicios de que mantener niveles elevados de Klotho pueda aumentar el riesgo de depresión mayor.

Zhang Z, Guan S, Lv L, Jiang F, He D, Song H, Sun W, Tian F, Jiang S. *Association between serum Klotho and major depression: Results from the NHANES 2007-2016 and Mendelian randomization studies*. *J Affect Disord*. 2024 Oct 15;363:134-140. doi: 10.1016/j.jad.2024.07.132. Epub 2024 Jul 21. PMID: 39043308.

Depresión Mayor en Comorbilidad con Trastornos por Consumo de Sustancias

La frecuente coexistencia del trastorno depresivo mayor (TDM) y los trastornos por consumo de sustancias (TUS) conlleva importantes desafíos clínicos. En comparación con los pacientes con TDM solo, los pacientes con TDM y TUS a menudo presentan mayor anhedonia, embotamiento emocional y deterioro de la función cognitiva. Estos síntomas provocan incapacidad para controlar el antojo, mayor consumo de sustancias, mayores tasas de recaídas y una mala adherencia al tratamiento. Esto fomenta un ciclo perjudicial que conduce a síntomas depresivos más graves, deterioro funcional y cronicidad, lo que culmina en un aumento de la morbilidad, la mortalidad y el uso de recursos sanitarios. Los datos sobre el tratamiento antidepresivo en pacientes con TDM-SUD no son concluyentes y, a menudo,

contradictorios debido a diversos factores de confusión en ensayos clínicos o a la dificultad para analizar las contribuciones específicas de las intervenciones farmacológicas frente a las psicológicas en estudios de la vida real. Al elegir los tratamientos, deben considerarse las características clínicas únicas del paciente y los subtipos específicos de TDM y SUD. Idealmente, el tratamiento farmacológico para el TDM-SUD debería actuar sobre ambas afecciones y abordar los síntomas principales, como la anhedonia, el antojo y la disfunción cognitiva, a la vez que garantiza un embotamiento emocional mínimo, la ausencia de interacciones farmacológicas y la ausencia de potencial adictivo. Este enfoque busca abordar las necesidades no satisfechas y optimizar los resultados en una población clínica a menudo subrepresentada en los paradigmas de tratamiento.

De Filippis S, Martinotti G, Nicoletti F, Mastrostefano A, Trovini G, Pugliese A, Di Nicola M. Major Depression in Comorbidity with Substance use Disorders: Patients' Features and Clinical-Neurobiological Rationale of Antidepressant Treatments. Curr Neuropsychopharmacol. 2025;23(3):256-275. doi: 10.2174/1570159X22666240827165327. PMID: 39219428; PMCID: PMC11808588.

Esquizofrenia

Homeostasis de la glucosa y funciones cognitivas en la esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico asociado con disfunciones cognitivas. Las disregulaciones metabólicas comórbidas, como la diabetes y la resistencia a la insulina, pueden deteriorar aún más las funciones cognitivas. Por lo tanto, es esencial investigar los efectos de estos trastornos metabólicos en la cognición en esta población. Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis siguiendo las directrices PRISMA utilizando datos de cinco bases de datos: Medline, Embase, CENTRAL, Scopus y Web of Science. De los 26 estudios incluidos, 9 fueron metaanalizados con un modelo de efectos aleatorios. La búsqueda se completó el 23 de noviembre de 2023 y se actualizó el 2 de abril de 2025. **Alexander Kancsev y colegas** examinaron las funciones cognitivas de pacientes con esquizofrenia con y sin diabetes o resistencia a la insulina, utilizando diferencias de medias estandarizadas (DME) o diferencias de medias (DM) como resultados. La sección de revisión proporciona una visión general de la literatura sobre la relación entre la homeostasis de la glucosa y las funciones cognitivas. El riesgo de sesgo se evaluó utilizando la herramienta QUIPS. Existe una clara tendencia que sugiere que la diabetes exacerba la disfunción cognitiva en la esquizofrenia (cognición global: SMD = -0.26; P = 0.1087; IC del 95%, -0.59 a 0.08), particularmente en dominios como el razonamiento (SMD = -0.40; P = 0.0109; IC del 95%, -0.58 a -0.22) y la velocidad de procesamiento (SMD = -0.43; P = 0.0005; IC del 95%, -0.52 a -0.35). Se observaron resultados contradictorios en estudios sobre la resistencia a la insulina (cognición global: SMD = -0.12; P = 0.5890; IC del 95%, -0.91 a 0.68). Estos hallazgos sugieren que las disregulaciones del metabolismo de la glucosa podrían empeorar las disfunciones cognitivas en la esquizofrenia. Sin embargo, se necesitan más investigaciones con muestras más amplias y estudios menos heterogéneos para determinar si el efecto es estadísticamente significativo. Abordar estos problemas metabólicos podría ayudar a mejorar los resultados cognitivos y funcionales en pacientes con esquizofrenia.

Kancsev A, Virág-Tulassay EE, Engh MA, Kiss-Dala S, Horváth AA, Hegyi P, Kéri S. Glucose homeostasis and cognitive functions in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2025 Jul 2;15(1):22898. doi: 10.1038/s41598-025-06225-0. PMID: 40594261; PMCID: PMC12215534.

Síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia

La esquizofrenia (SCZ) representa un problema de salud considerable, no solo por su impacto en las áreas cognitiva y psiquiátrica, sino también por su asociación con anomalías metabólicas. Las personas con SCZ enfrentan un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico (SM), lo que contribuye al aumento de la carga cardiovascular y la reducción de la esperanza de vida observada en esta población. Las alteraciones metabólicas se asocian tanto con la propia enfermedad de la esquizofrenia como con factores extrínsecos, en particular el uso de antipsicóticos. Además, el vínculo entre la esquizofrenia y la esclerosis múltiple (EM) parece estar determinado por distintos parámetros genéticos. **Aspasia Manta y colegas** resumen la relación entre la esquizofrenia y la EM y destaca los diversos enfoques terapéuticos para el manejo de sus componentes en pacientes con estas afecciones. Los enfoques terapéuticos recomendados incluyen modificaciones del estilo de vida como estrategia principal, con especial atención a programas de mejora del estilo de vida, que aborden los patrones dietéticos y la actividad física. Las intervenciones farmacológicas incluyen la administración de antidiabéticos comunes y la selección de antipsicóticos menos perjudiciales para el metabolismo. También se analizan intervenciones alternativas con aplicación clínica limitada. En definitiva, un enfoque terapéutico personalizado que abarque tanto los aspectos psicológicos como los metabólicos es esencial para el manejo eficaz de la EM en pacientes con esquizofrenia.

Manta A, Georganta A, Roumpou A, Zoumpourlis V, Spandidos DA, Rizos E, Peppas M. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Underlying mechanisms and therapeutic approaches (Review). *Mol Med Rep.* 2025 May;31(5):114. doi: 10.3892/mmr.2025.13479. Epub 2025 Feb 28. PMID: 40017113; PMCID: PMC11894597.

Cambios en los diagnósticos de esquizofrenia incidente asociados con el trastorno por consumo de cannabis tras la legalización del cannabis

A pesar de las preocupaciones de salud pública sobre que la legalización del cannabis podría aumentar el número de casos de esquizofrenia causados por cannabis, la evidencia sobre este tema es limitada. Daniel T Myran y colegas examinaron los cambios en la fracción de riesgo atribuible a la población (PARF) para el trastorno por consumo de cannabis (TCC) asociado con la esquizofrenia tras la liberalización del cannabis medicinal y la legalización del cannabis no medicinal en Canadá. Este estudio de cohorte poblacional se realizó en Ontario, Canadá, del 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2022, con 13 588 681 personas de entre 14 y 65 años sin antecedentes de esquizofrenia.

Cambios en el PARF para el TCC asociado con la esquizofrenia (códigos F20x y F25x de la CIE-10-CA y código 295x del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales [Cuarta Edición] [DSM-IV]) durante tres periodos de política: prelegalización (enero de 2006 a noviembre de 2015), liberalización del cannabis medicinal y no medicinal (diciembre de 2015 a septiembre de 2018) y legalización del cannabis no medicinal (octubre de 2018 a diciembre de 2022). Un resultado secundario fue el diagnóstico de psicosis no especificada (NOS) (código F29x de la CIE-10-CA y código 298x del DSM-IV). Se utilizó una regresión lineal segmentada para examinar los cambios tras la liberalización del cannabis medicinal en 2015 y la legalización del cannabis no medicinal en 2018.

El estudio incluyó a 13 588 681 personas (edad media [DE]: 39.3 [16.1] años; 6 804 906 hombres [50.1%]), de las cuales 118 650 (0.9%) presentaban TCC. Un total de 91 106 personas (0.7%) desarrollaron esquizofrenia (80 523 de 13 470 031 [0.6%] en la población general sin TCC frente a 10 583 de 118 650 [8.9%] con TCC). El PARF para el CUD asociado con la esquizofrenia casi se triplicó del 3.7% (IC del 95%, 2.7%-4.7%) durante el período de prelegalización al 10.3% (IC del 95%, 8.9%-11.7%) durante el período de legalización. El PARF en el período de poslegalización varió del 18.9% (IC del 95%, 16.8%-21.0%) entre los hombres de 19 a 24 años al 1.8% (IC del 95%, 1.1%-2.6%) entre las mujeres de 45 a 65 años. La incidencia anual de esquizofrenia se mantuvo estable a lo largo del tiempo, mientras que la incidencia de psicosis NOS aumentó de 30.0 a 55.1 por 100 000 individuos (83.7%) en el período de poslegalización en relación con el período de prelegalización. El PARF para el TCC

asociado con la esquizofrenia aumentó de forma constante a lo largo del estudio, sin aceleraciones tras los cambios en la política del cannabis, mientras que los aumentos del PARF para el TCC asociado con la psicosis no especificada (NOS) se aceleraron tras la liberalización del cannabis medicinal.

En este estudio de cohorte de personas de 14 a 65 años en Ontario, Canadá, la proporción de casos incidentes de esquizofrenia asociada con el TCC casi se triplicó durante un período de liberalización sustancial de la política del cannabis. Se recomienda realizar investigaciones en curso para comprender las asociaciones a largo plazo de la política del cannabis con la prevalencia de trastornos psíquicos.

Myran DT, Pugliese M, Harrison LD, Solmi M, Anderson KK, Fiedorowicz JG, Finkelstein Y, Manuel D, Taljaard M, Webber C, Tanuseputro P. *Changes in Incident Schizophrenia Diagnoses Associated With Cannabis Use Disorder After Cannabis Legalization*. *JAMA Netw Open*. 2025 Feb 3;8(2):e2457868. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.57868. PMID: 39903464; PMCID: PMC11795325.

Trastorno de Conducta Alimentaria

Anorexia y Caquexia

La caquexia es una afección grave y multifactorial que se caracteriza por la pérdida significativa de masa muscular esquelética y tejido adiposo. Se observa comúnmente en pacientes con cáncer avanzado, infecciones crónicas y enfermedades crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y enfermedades autoinmunes inflamatorias en etapa avanzada. Esta afección se asocia con un aumento de factores proinflamatorios y profundos cambios metabólicos que la diferencian de la inanición simple. En la caquexia, las reservas de grasa se movilizan para reemplazar la glucosa como principal fuente de energía, lo que provoca un estado metabólico alterado y un déficit energético. Esta desregulación metabólica, combinada con inflamación sistémica, disfunción del tracto digestivo y anorexia, hace que el soporte nutricional convencional sea ineficaz para revertir la afección. Cuando la anorexia significativa acompaña a la caquexia, se denomina síndrome de anorexia-caquexia.

La frecuencia y la gravedad de la caquexia varían según el cáncer. Los pacientes con cáncer gastrointestinal, pancreático y pulmonar experimentan caquexia con mayor frecuencia, mientras que quienes padecen cáncer de mama, sarcomas y neoplasias hematológicas se ven afectados con menos frecuencia. La caquexia, independientemente de su causa subyacente, disminuye el bienestar general, reduce la tolerancia a los tratamientos médicos y quirúrgicos y se relaciona con una reducción de las tasas de supervivencia.

El diagnóstico de la caquexia implica un enfoque multifactorial que incorpora evaluaciones clínicas, bioquímicas y funcionales. Las organizaciones profesionales han desarrollado criterios diagnósticos y recomendaciones de tratamiento que se solapan, pero no existen directrices universalmente aceptadas. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) define la caquexia oncológica como un síndrome multifactorial caracterizado por una pérdida continua de masa muscular esquelética que no se revierte completamente con el apoyo nutricional convencional, lo que lleva a un deterioro funcional progresivo. Los criterios de diagnóstico incluyen una pérdida de peso superior al 5% en 6 meses o superior al 2% en personas que ya presentan sarcopenia o un índice de masa corporal (IMC) bajo, inferior a 20 kg/m². Además, la Sociedad de Caquexia y Trastornos de Desgaste ha propuesto criterios de diagnóstico para la caquexia no específica del cáncer, que incluyen una pérdida de peso del 5% en 6 meses con al menos 3 de 5 síntomas clínicos: fatiga, anorexia, disminución de la fuerza muscular, reducción de la masa magra o signos sistémicos de inflamación. Los criterios del Grupo de Trabajo Asiático para la Caquexia incluyen la presencia de una enfermedad crónica subyacente, pérdida de peso superior al 5% en 6 meses o un IMC inferior a 20 kg/m² con pérdida de peso continua superior al 2%, y al menos uno de los siguientes: anorexia con pérdida de apetito o reducción de la ingesta de alimentos, disminución de la fuerza muscular medida mediante fuerza de prensión y elevación de marcadores inflamatorios, como un nivel de proteína C reactiva superior a 5 mg/L.

La fisiopatología de la caquexia implica una compleja interacción entre inflamación sistémica y alteraciones metabólicas. Estos factores contribuyen a la pérdida de peso, la atrofia muscular y la disminución de la función física, empeorando el pronóstico de los pacientes. Reconocer y tratar la caquexia de forma temprana es crucial, ya que su progresión afecta significativamente la calidad de vida y los resultados del tratamiento.

Daley SF, Ali MA, Ohnuma T, Adigun R. Anorexia and Cachexia. 2025 Jan 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 28613696.

Complicaciones Médicas de la Anorexia Nerviosa

La anorexia nerviosa (AN) es el trastorno alimentario más prevalente, que afecta a casi 3 millones de personas y presenta la tasa de mortalidad más alta entre las afecciones psiquiátricas. El estado hipometabólico en la AN, causado por un desequilibrio entre la ingesta y las necesidades energéticas, conlleva diversas complicaciones médicas, incluyendo trastornos gastrointestinales, anomalías cardiovasculares, alteraciones hematológicas, deterioro neurocognitivo, baja densidad mineral ósea, desequilibrios electrolíticos, problemas nefrológicos y lesiones dermatológicas. Algunas de estas complicaciones son potencialmente mortales y requieren un diagnóstico y tratamiento inmediatos por parte de pediatras y psiquiatras. De hecho, el pronóstico desfavorable de la AN se debe principalmente a comorbilidades médicas y psiquiátricas. Aproximadamente un tercio de las muertes en casos de AN se atribuyen a complicaciones cardiovasculares. Las alteraciones hematológicas y los síntomas de inestabilidad médica, como bradicardia, hipotensión, ortostasis y alteraciones electrolíticas, se presentan en 1 de cada 5 jóvenes con AN que requieren hospitalización, y casi el 40% requiere hospitalizaciones repetidas. Las evaluaciones médicas, psiquiátricas y nutricionales integrales y oportunas, junto con exámenes físicos y análisis de laboratorio exhaustivos, son cruciales para la identificación y el manejo tempranos de estas complicaciones. La hospitalización inmediata es esencial en casos potencialmente mortales para prevenir un mayor deterioro clínico o controlar el riesgo de suicidio.

Trapani S, Rubino C. Medical Complications of Anorexia Nervosa. Pediatrics. 2025 Aug 1;156(2):e2024-070304. doi: 10.1542/peds.2024-070304. PMID: 40659363.

Repaso a los Trastornos de la Conducta Alimentaria

Los trastornos de la conducta alimentaria se caracterizan por alteraciones en la conducta alimentaria y se presentan en todo el mundo, con una prevalencia a lo largo de la vida del 2% al 5%. Son más comunes en mujeres que en hombres y pueden estar asociados con complicaciones médicas y psiquiátricas, deterioro funcional y disminución de la calidad de vida. Los trastornos de la conducta alimentaria comunes incluyen la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa, el trastorno por atracones y el trastorno de evitación/restricción de la ingesta de alimentos. Estos trastornos pueden estar asociados con cambios de peso, anomalías electrolíticas (p. ej., hiponatremia, hipopotasemia), bradicardia, alteraciones en las hormonas reproductivas (p. ej., disminución de los niveles de estradiol en mujeres) y disminución de la densidad ósea. Las personas con anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y trastorno por atracón tienen altas tasas de depresión a lo largo de la vida (76.3% para bulimia nerviosa, 65.5% para trastorno por atracón y 49.5% para anorexia nerviosa) y tasas más altas de intentos de suicidio que quienes no padecen trastornos de la alimentación. La anorexia nerviosa se asocia con una tasa de mortalidad de 5.1 muertes por cada 1000 personas-año (IC del 95%, 4.0-6.1), casi 6 veces mayor que la de las personas de la misma edad sin anorexia nerviosa; el 25% de las muertes entre las personas con anorexia nerviosa se deben al suicidio. Los tratamientos de primera línea para los trastornos de la alimentación incluyen apoyo nutricional, psicoterapia y farmacoterapia. Las terapias centradas en el comportamiento, incluida la terapia cognitivo-conductual, pueden ser eficaces, especialmente para la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón. Los jóvenes con anorexia nerviosa se benefician del tratamiento familiar con supervisión parental de la alimentación, lo que resulta en una tasa de remisión a los 6-12 meses del 48.6% frente al 34.3% con tratamiento individual (odds ratio [OR]: 2.08; IC del 95%: 1.07-4.03; $p = 0.03$). La fluoxetina y otros antidepresivos disminuyen los episodios de atracones en personas con bulimia nerviosa, incluso en aquellas sin depresión (fluoxetina frente a placebo, diferencia de medias estandarizada = -0.24 [tamaño del efecto pequeño; IC del 95%: -0.41 a -0.08]). Los

antidepresivos y el estimulante del sistema nervioso central lisdexanfetamina reducen la frecuencia de los atracones en el trastorno por atracón en comparación con placebo (antidepresivos frente a placebo, diferencia de medias estandarizada = -0.29 [tamaño del efecto pequeño; IC del 95%, -0.51 a -0.06]; lisdexanfetamina frente a placebo, g de Hedges = 0.57 [tamaño del efecto mediano; IC del 95%, 0.28-0.86]). Actualmente no existen medicamentos eficaces para el tratamiento de la anorexia nerviosa. Las personas con complicaciones médicas o psiquiátricas graves de los trastornos alimentarios, como bradicardia o tendencias suicidas, deben ser hospitalizadas para recibir tratamiento.

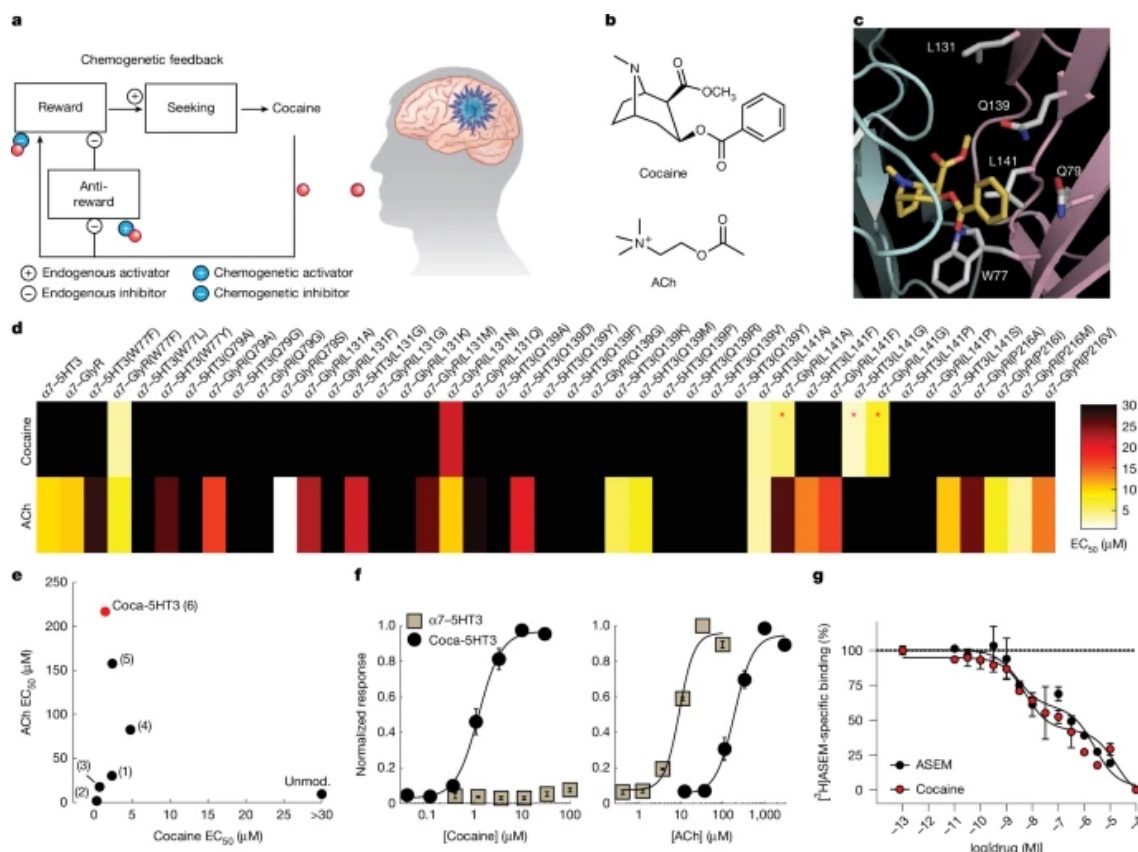
Attia E, Walsh BT. *Eating Disorders: A Review.* JAMA. 2025 Apr 8;333(14):1242-1252. doi: 10.1001/jama.2025.0132. PMID: 40048192.

Trastorno de Adicción

La quimiogenética de la cocaína mitiga la búsqueda de la droga mediante fisiología sintética

La retroalimentación química es omnipresente en fisiología, pero resulta difícil estudiarla sin perturbar las funciones basales. Un ejemplo son las drogas adictivas, que inducen un ciclo de retroalimentación positiva de búsqueda e ingesta de la droga al actuar sobre el cerebro para aumentar la señalización de dopamina. Sin embargo, interferir con este proceso alterando la dopamina basal también afecta negativamente el aprendizaje, el movimiento, la atención y la vigilia. Inspirados por los sistemas de control fisiológico, **Juan L. Gomez, Christopher J. Magnus, Jordi Bonaventura, Oscar Solis, Fallon P. Curry, Marjorie R. Levinstein, Reece C. Budinich, Meghan L. Carlton, Emily N. Ventriglia, Sherry Lam, Le Wang, Ingrid Schoenborn, William Dunne, Michael Michaelides y Scott M. Sternson** y colegas desarrollaron un enfoque de fisiología sintética altamente selectivo para interferir con el ciclo de retroalimentación positiva de la adicción mediante la instalación de un proceso de señalización opuesto dependiente de la cocaína en este circuito de señalización cuerpo-cerebro. Utilizaron ingeniería de proteínas para crear canales iónicos regulados por la cocaína que son selectivos para esta droga frente a otras drogas y moléculas endógenas. La expresión de un canal excitatorio regulado por la cocaína en la habénula lateral de la rata, una región cerebral normalmente inhibida por la cocaína, suprimió la autoadministración de cocaína sin afectar la motivación alimentaria. Este proceso quimiogenético artificial activado por la cocaína redujo el aumento de dopamina extracelular inducido por la cocaína en el núcleo accumbens. Estos resultados muestran que la quimiogenética de la cocaína es un enfoque selectivo para contrarrestar el refuerzo farmacológico al inhibir la liberación de dopamina en presencia de cocaína. En el futuro, podrían desarrollarse receptores quimiogenéticos para otras drogas adictivas, hormonas y metabolitos, lo que facilitaría los esfuerzos para investigar los mecanismos de sus circuitos neuronales mediante un enfoque de fisiología sintética. Dado que estos canales iónicos quimiogenéticos son específicos de la cocaína, en lugar de las recompensas naturales, también podrían ofrecer una vía hacia las terapias génicas para la adicción a la cocaína.

Las propiedades adictivas de las drogas dependen de la dinámica temporal de su exposición cerebral, la cual se ve fuertemente afectada por la dosis, la vía de administración y el programa de refuerzo. Los enfoques tradicionales para la investigación y el tratamiento de la adicción utilizan perturbaciones neuronales de bucle abierto, como la farmacología y la quimiogenética, que no están directamente asociadas a las concentraciones cerebrales de la droga adictiva, e incluso la estimulación optogenética o eléctrica a escala temporal rápida no está vinculada a los cambios en los niveles de exposición a la droga adictiva. Dado que las vías de señalización neuronal de las drogas adictivas son sensibles a la evolución temporal de la exposición, es deseable adaptar las perturbaciones neuronales a la dinámica temporal de la exposición a la droga adictiva.



Gomez, J.L., Magnus, C.J., Bonaventura, J. et al. Cocaine chemogenetics blunts drug-seeking by synthetic physiology. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09427-8>

Índice metabólico urinario de fármacos para el manejo del dolor y el tratamiento del abuso de sustancias

Agnes Cua, Eugene Wickett y Amadeo J Pesce presentan datos que muestran que el índice metabólico urinario (IM) de metabolito a fármaco original puede utilizarse para estimar las interacciones fármaco-fármaco (IDF) de fármacos para el manejo del dolor y el tratamiento del abuso de sustancias con otros fármacos coadministrados. Miden cuantitativamente 18 fármacos y sus metabolitos de fase I y monitorizan los efectos de 14 fármacos interferentes sobre sus IM. Los 18 fármacos incluyen dextrometorfano, oxicodona, hidrocodona, tramadol, morfina, buprenorfina, fentanilo, clonazepam, alprazolam, quetiapina, carisoprodol, tapentadol, ketamina, metadona, impramina y amitriptilina. Los 14 fármacos interferentes incluyen fluoxetina, paroxetina, bupropión, citalopram, sertralina, venlafaxina, duloxetina, risperidona, trazodona, aripiprazol, ciclobenzaprina, anfetamina y tetrahidrocannabinol. Algunos de estos fármacos interferentes son inhibidores de las vías CYP2D6, CYP3A4/5 o CYP2C19. Mediante el análisis de la RM urinaria del metabolito/fármaco original, observan patrones de inhibición y potenciación debidos a las interacciones farmacológicas (DDI). Utilizando los intervalos de referencia de RM de los 18 pares de fármacos establecidos en un estudio anterior y el sistema actual de DDI, pueden alertar a los profesionales sanitarios sobre el metabolismo inusual causado por DDI. Esto les permitirá prescribir mejor o revisar con mayor detalle todos los medicamentos y suplementos que toman los pacientes, evitando así la infradosificación o posibles reacciones adversas a los medicamentos.

Cua A, Wickett E, Pesce AJ. Urinary metabolic ratio of pain management and substance abuse treatment drugs: Drug-drug interactions. *J Opioid Manag.* 2025 Special Supplement: Data and Analysis of Apr Million Drug Samples;21(7):41-68. doi: 10.5055/jom.0907. PMID: 40738618.

Trastorno del Sueño

Evaluación de los niveles circulantes de ICAM-1 en adultos con apnea obstructiva del sueño

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una afección común que se caracteriza por colapsos repetidos de las vías respiratorias durante el sueño, lo que contribuye a la desaturación de oxígeno, despertares y complicaciones cardiovasculares significativas. **Mohammad Moslem Imani y colegas** evalúan la asociación entre los niveles sanguíneos de ICAM-1 y la AOS, explorando su potencial como biomarcador de enfermedad cardiovascular (ECV) e identificando los factores que contribuyen a la heterogeneidad de los resultados. Siguiendo las directrices PRISMA, este metanálisis abordó el marco PECO para evaluar los niveles circulantes de ICAM-1 en adultos con AOS en comparación con controles. Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library y CNKI hasta el 23 de abril de 2025, complementada con revisiones de citas y Google Académico. Se realizaron análisis estadísticos, incluyendo análisis de subgrupos y metarregresiones, utilizando RevMan, CMA 3.0 y el software TSA para calcular las diferencias de medias, evaluar la heterogeneidad y evaluar el sesgo de publicación. Los resultados se analizaron mediante modelos de efectos aleatorios, con una significación estadística de $p < 0.05$ para todas las métricas, excepto para el sesgo de publicación ($p < 0.10$). Este estudio incluyó 34 artículos. La diferencia de medias (DM) agrupada de los niveles de ICAM-1 fue de 184.06 ng/mL ($p < 0.00001$), significativamente mayor en pacientes con AOS con alta heterogeneidad. El análisis de subgrupos destacó DM más altas en asiáticos y muestras de plasma, así como mayores elevaciones de ICAM-1 en casos graves de AOS. A pesar del sesgo de publicación indicado por las pruebas de Begg ($p = 0.036$) y Egger ($p = 0.016$), los hallazgos se mantuvieron robustos, respaldados por análisis de sensibilidad y metarregresión. Este metaanálisis subraya una asociación significativa entre los niveles elevados de ICAM-1 y la AOS, destacando su potencial como biomarcador para la estratificación del riesgo de ECV en pacientes con AOS.

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una afección caracterizada por el colapso repetido de las vías respiratorias superiores durante el sueño, lo que provoca episodios de desaturación de oxígeno y despertares frecuentes. Entre los adultos jóvenes, se estima que la prevalencia de AOS es de aproximadamente el 16%, aunque las variaciones en la definición de hipopnea, los umbrales del índice de apnea-hipopnea (IAH) y los tipos de dispositivos han contribuido a inconsistencias en la prevalencia entre los estudios. El IAH, definido como el número de apneas e hipopneas por hora de sueño, se utiliza comúnmente para diagnosticar AOS en adultos, con un umbral de cinco o más eventos por hora que indica su presencia. Este índice también categoriza la gravedad de la enfermedad: las personas con un IAH de 5 a 15, 16 a 30 o más de 30 eventos por hora se clasifican como con AOS leve, moderada o grave, respectivamente. La AOS se ha relacionado cada vez más con diversas complicaciones cardiovasculares, como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas e hipertensión pulmonar. Si bien los mecanismos precisos subyacentes a estas asociaciones aún no están claros, la hipoxia inducida por la AOS desempeña un papel importante en la activación de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1; CD54), que contribuye a la inflamación y disfunción vascular. Los factores de riesgo de la AOS incluyen la obesidad, las anomalías anatómicas craneofaciales u orofaríngeas, el sexo masculino y el tabaquismo. Además, la AOS grave se ha identificado como un predictor independiente de mortalidad por todas las causas y cardiovascular, independientemente de la raza o el origen étnico.

La ICAM-1, una proteína de 90 kDa de la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig), desempeña un papel fundamental en la detención de los leucocitos y su transmigración a través de los vasos sanguíneos hacia los tejidos. Los niveles plasmáticos de ICAM-1 se han vinculado a un mayor riesgo de infarto de miocardio, muerte coronaria y angina de pecho. Las concentraciones basales elevadas de ICAM-1 también se asocian con una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad macrovascular. Los niveles solubles de ICAM-1 reflejan factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) establecidos en individuos aparentemente sanos, lo que destaca el papel de la inflamación vascular

en la progresión de la enfermedad. Además, se ha implicado a ICAM-1 en la disfunción vascular y la hipertensión impulsadas por la angiotensina II.

Cabe destacar que se han observado niveles significativamente más altos de ICAM-1 en individuos con AOS en comparación con individuos sin AOS, lo que respalda aún más su papel como mediador crítico del riesgo de ECV inducido por AOS. La AOS puede elevar de forma independiente los niveles circulantes de moléculas de adhesión, como ICAM-1. En poblaciones sin AOS, el aumento de los niveles de ICAM-1 se asocia con un riesgo 5,53 veces mayor de enfermedad coronaria incidente.

Imani MM, Imani A, Sadeghi M, Brühl AB, Brand S. Evaluation of Circulating Levels of ICAM-1 in Obstructive Sleep Apnea (OSA) Adults: Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis of Link Between OSA and Cardiovascular Disease. Life. 2025; 15(8):1278. <https://doi.org/10.3390/life15081278>

La variación estacional y diaria de la luz y la temperatura en interiores se asocia con alteraciones del sueño en la demencia

Los mecanismos que regulan el sueño y la fisiología humana han evolucionado en respuesta a la variación rítmica de las variables ambientales impulsadas por la rotación de la Tierra alrededor de su eje y el Sol. Se desconoce hasta qué punto estos mecanismos son funcionales en personas vulnerables que están expuestas principalmente al ambiente interior. **Anne C Skeldon, Thalia Rodriguez, Eyal Soreq, Chloe Walsh y Derk-Jan Dijk**, en representación del Centro de Investigación y Tecnología del Cuidado del Instituto de Investigación de la Demencia del Reino Unido, analizaron 26 523 días de datos de sensores ambientales exteriores e interiores, así como de un sensor de comportamiento y fisiología sin contacto que monitoriza la ocupación de camas y la frecuencia cardíaca y respiratoria en 70 personas con demencia. La luz y la temperatura interiores, el horario, la duración y la fragmentación del sueño, así como el momento de la frecuencia cardíaca mínima, variaron según la estación. Más allá de los efectos de la estación, una temperatura más alta en el dormitorio y una luz diurna interior menos brillante se asocian con un sueño más interrumpido y una frecuencia respiratoria más alta. Esta sensibilidad del sueño y la fisiología a las variaciones ecológicamente relevantes en las variables ambientales interiores implica que la implementación de estrategias para controlar la luz y la temperatura interiores puede mejorar el sueño.

Skeldon, A. C. et al. Seasonal and daily variation in indoor light and temperature associate with sleep disturbance in dementia. Sleep <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaf125> (2025).

Oveporexton, un agonista selectivo del receptor oral de orexina 2, en la narcolepsia tipo 1

La narcolepsia tipo 1 es un trastorno de hipersomnolencia causado por la pérdida de neuronas orexínicas, lo que resulta en niveles bajos de orexina en el cerebro.

En un ensayo de fase 2, aleatorizado y controlado con placebo, los participantes con narcolepsia tipo 1 recibieron oveporextona (TAK-861), un agonista selectivo del receptor 2 de orexina oral, una o dos veces al día, o placebo. El criterio de valoración principal fue el cambio medio desde el inicio hasta la semana 8 en la latencia promedio del sueño (el tiempo que se tarda en conciliar el sueño) en la Prueba de Mantenimiento de la Vigilia (PMV) (rango: 0 a 40 minutos; normal: ≥ 20). Los criterios de valoración secundarios incluyeron el cambio desde el inicio hasta la semana 8 en la puntuación total de la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) (rango: 0 a 24; normal: ≤ 10), la tasa semanal de cataplejía en la semana 8 y la aparición de eventos adversos.

Un total de 90 participantes recibieron oveporexton (0.5 mg dos veces al día, 23 participantes; 2 mg dos veces al día, 21 participantes; 2 mg seguidos de 5 mg al día, 23 participantes; y 7 mg una vez al día, 23 participantes) y 22 recibieron placebo. Los cambios medios desde el inicio hasta la semana 8 en la latencia promedio del sueño en la prueba MWT fueron de 12.5, 23.5, 25.4, 15.0 y -1.2 minutos, respectivamente (p ajustada ≤ 0.001 para todas las comparaciones frente a placebo). Los cambios medios en la puntuación total de la ESS en la semana 8 fueron de -8.9, -13.8, -12.8, -11.3 y -2.5,

respectivamente (p ajustada ≤ 0.004 para todas las comparaciones frente a placebo). La incidencia semanal de cataplejía en la semana 8 fue de 4.24, 3.14, 2.48, 5.89 y 8.76, respectivamente (p ajustada < 0.05 para 2 mg dos veces al día y 2 mg seguidos de 5 mg al día frente a placebo). Los efectos adversos más frecuentes asociados con oreporexton fueron insomnio (en el 48% de los participantes; la mayoría de los casos se resolvieron en una semana), urgencia urinaria (en el 33%) y frecuencia urinaria (en el 32%), sin efectos hepatotóxicos.

En este ensayo de fase 2 con participantes con narcolepsia tipo 1, el oreporexton mejoró significativamente los niveles de vigilia, somnolencia y cataplejía durante un período de 8 semanas. (Financiado por el Centro de Desarrollo de Takeda para las Américas; TAK-861-2001, número de ClinicalTrials.gov: NCT05687903).

Dauvilliers, Y. et al. Oreporexton, an oral orexin receptor 2-selective agonist, in narcolepsy type 1. N. Engl. J. Med. 392, 1905–1916 (2025)

Trastornos del Neurodesarrollo

El autismo está en aumento

El 16 de abril, Robert F. Kennedy Jr. ofreció una conferencia de prensa sobre el aumento de los diagnósticos de autismo. El secretario de Salud y Servicios Humanos (HHS) de EE. UU. mencionó nuevos datos que muestran que la prevalencia del autismo en Estados Unidos ha aumentado drásticamente, de uno de cada 150 niños de ocho años en 2000 a uno de cada 31 en 2022. Lo calificó de "epidemia" causada por "una toxina ambiental" y afirmó que pronto anunciará un estudio para encontrar el agente responsable.

Al mes siguiente, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE. UU., parte del departamento que dirige Kennedy, anunciaron la Iniciativa de Ciencia de Datos sobre Autismo (ADSI). La iniciativa ofreció hasta 50 millones de dólares para financiar estudios sobre las causas del autismo. Se espera que las solicitudes ganadoras se anuncien en septiembre.

Normalmente, los científicos acogen con satisfacción las grandes inversiones en investigación, pero no esta vez. Muchos se mostraron consternados porque estos avances parecían ignorar décadas de trabajo sobre el aumento, bien documentado, de los diagnósticos de autismo y las causas de este trastorno del desarrollo. Aunque Kennedy afirmó que los factores ambientales son la principal causa del autismo, las investigaciones han demostrado que la genética desempeña un papel más importante. Estudios poblacionales han vinculado algunos factores ambientales, principalmente presentes durante el embarazo, con un mayor riesgo de autismo, pero su papel preciso ha sido difícil de determinar. Más que nada, las investigaciones han demostrado que las causas del autismo son extremadamente complejas. «Nunca habrá una respuesta concisa sobre las causas del autismo», afirma Helen Tager-Flusberg, psicóloga que estudia los trastornos del neurodesarrollo en la Universidad de Boston, Massachusetts.

El aumento de la prevalencia, según muchos investigadores, se debe principalmente a un aumento de los diagnósticos, más que a un verdadero aumento de los síntomas y rasgos subyacentes. "No vemos una epidemia de autismo, pero sí una epidemia de diagnósticos", afirma Sven Bölte, especialista en psiquiatría infantil y adolescente del Instituto Karolinska de Estocolmo. A los investigadores les preocupa que Kennedy, activista antivacunas, utilice la ADSI para promover la idea, refutada, de que las vacunas están relacionadas con el autismo.

Los comentarios de Kennedy provocaron reacciones igualmente contundentes tanto por parte de personas autistas como de grupos de autistas, afirma Alycia Halladay, directora científica de la Fundación para la Ciencia del Autismo, una organización sin fines de lucro dedicada a la investigación

y la defensa de los derechos de las personas con autismo en la ciudad de Nueva York. Las personas con autismo presentan una amplia gama de rasgos y síntomas, lo que significa que muchas viven y trabajan de forma independiente, mientras que otras necesitan apoyo intensivo. Algunas personas desean que se investiguen más las causas, añade, y otras no.

Sin embargo, a muchos miembros de la comunidad autista les pareció denigrante y ofensivo que Kennedy dijera en la rueda de prensa que “estos son niños que nunca pagarán impuestos, nunca tendrán un trabajo”. Estos factores no determinan el valor de una persona, afirma Halladay, y muchas personas autistas tienen empleo y pagan impuestos.

Tanto los científicos como las personas autistas están preocupados por la reducción de fondos que la administración del presidente estadounidense Donald Trump está destinando a la investigación del autismo y al apoyo a las personas autistas, incluso mediante la cancelación o el retraso de subvenciones. “Todo el mundo está muy, muy molesto por el desvío de fondos de estos importantes proyectos de investigación”, afirma Halladay.

Muchos estudios sugieren que la prevalencia del autismo está aumentando, y no solo en Estados Unidos. La tendencia se ha observado en otros países de altos ingresos, como el Reino Unido, Dinamarca, Corea del Sur y Japón. “En todas partes, se investiga y se analizan las cifras, y estas están aumentando”, afirma Bölte. Sin embargo, en algunos países menos ricos, la falta de servicios de salud y de datos dificulta la evaluación de la prevalencia.

Existen varias razones para pensar que el aumento de los diagnósticos explica en gran medida esta tendencia. Una de ellas es que los criterios diagnósticos han cambiado con el tiempo en dos herramientas que los profesionales de la salud actualizan periódicamente: el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), utilizado principalmente en Estados Unidos, y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).

Estos manuales describen a las personas autistas, generalmente, como personas con diferencias en la interacción social y la comunicación, además de presentar comportamientos e intereses restringidos y repetitivos. Sin embargo, hasta principios de la década de 1990, los manuales tenían una definición limitada del autismo, según Diana Schendel, epidemióloga que estudia el autismo en la Universidad de Drexel en Filadelfia, Pensilvania. Por ejemplo, la tercera edición del DSM solo reconocía el autismo en niños pequeños y exigía que cumplieran un número mínimo de criterios.

Las versiones actualizadas de ambos manuales (CIE-10 en 1990 y DSM-IV en 1994) ampliaron los criterios diagnósticos para que pudieran aplicarse a personas con menos síntomas y de diferentes edades. “Eso cambió drásticamente la posibilidad de clasificar a las personas bajo el paraguas del autismo”, afirma Schendel. En 2013, el DSM-V eliminó algunos diagnósticos independientes, como el síndrome de Asperger, y los incluyó bajo el término trastorno del espectro autista. El autismo se diagnostica comúnmente con trastornos coexistentes, como la discapacidad intelectual o el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Un estudio de 2015, coautor de Schendel, intentó cuantificar las causas del aumento de la prevalencia del autismo entre los daneses nacidos entre 1980 y 1991, y diagnosticados hasta 2011. Los autores estimaron que el 60% de este aumento podría explicarse por los cambios a principios de la década de 1990 en los criterios de diagnóstico y en la forma en que se notificaban los diagnósticos a los registros sanitarios nacionales.

Los diagnósticos también han aumentado a medida que los profesionales de la salud han ajustado la interpretación y aplicación de los criterios, y han adoptado herramientas de diagnóstico estandarizadas mejoradas, como entrevistas estructuradas y observaciones. Eva Loth, neurocientífica cognitiva del *King's College* de Londres, afirma que ahora diagnostica en proyectos de investigación a personas que habría excluido hace diez años. “Nuestra comprensión del autismo ha cambiado”, afirma Loth.

Otro cambio que ha impulsado los diagnósticos, según los investigadores, es la mayor concienciación sobre el autismo y la disminución del estigma entre profesores, profesionales sanitarios y el público en

general, junto con una mayor disponibilidad de servicios de diagnóstico y apoyo. Los padres son más propensos a observar signos de autismo en sus hijos y a menudo se les incentiva a buscar un diagnóstico si este puede ayudar a sus hijos a acceder a apoyo, por ejemplo, en la escuela. "Donde antes un niño podía ser clasificado como difícil o problemático en el aula, ahora puede buscar un diagnóstico", afirma Nick Puts, estudiante de neurodesarrollo en el *King's College* de Londres y autista.

Los niños también reciben diagnósticos a una edad más temprana que antes. Cada vez más adultos buscan diagnósticos, y estos se han vuelto más comunes en niñas y mujeres, en quienes históricamente el autismo se ha pasado por alto.

Bölte argumenta que las altas exigencias de las escuelas modernas, como el trabajo en grupo intensivo y la información digital, también podrían influir. "El entorno de aprendizaje es extremadamente complejo hoy en día", afirma, "y cada vez hay más niños con rasgos o síntomas menos evidentes que simplemente se sienten abrumados". De igual manera, es posible que más adultos, al desenvolverse en un mundo altamente complejo, busquen ayuda y asesoramiento, lo que conlleva un mayor número de diagnósticos de autismo.

¿Qué proporción del aumento del autismo se debe al aumento de diagnósticos y la concienciación? "Sin duda, la gran mayoría", afirma Schendel, aunque la proporción exacta es difícil de calcular. ¿Qué prevalencia tiene el autismo actualmente? La cifra que citó Kennedy —una prevalencia de uno de cada 31 niños de ocho años— proviene de un informe de abril de la Red de Monitoreo del Autismo y las Discapacidades del Desarrollo, un programa de vigilancia estadounidense que contabiliza el autismo en niños utilizando registros de salud y educación. Estos muestran quién ha recibido un diagnóstico y quién es elegible para recibir educación relacionada con el autismo. Los resultados de este tipo de estudio a veces se denominan prevalencia de registro o administrativa, porque se basan en bases de datos administrativas.

Sin embargo, algunos investigadores consideran estos estudios con cautela, afirma Damian Santomauro, epidemiólogo de salud mental de la Universidad de Queensland en Brisbane, Australia. La identificación del autismo puede provenir de diversas fuentes, como psiquiatras, psicólogos y entornos educativos. Algunos niños con necesidades conductuales o educativas adicionales podrían estar incluidos en una base de datos administrativa, pero no cumplirían con los estrictos criterios de diagnóstico en una evaluación clínica independiente, añade Santomauro. Por el contrario, algunas personas con autismo no diagnosticado podrían ser excluidas de los registros.

Una forma más precisa de estimar la prevalencia es mediante una encuesta poblacional, en la que los investigadores examinan a todas las personas de un grupo representativo de niños o adultos para detectar autismo. Santomauro dirigió el informe más reciente sobre autismo del estudio Carga Global de Enfermedad (el mayor proyecto científico sobre el impacto de las afecciones de salud), basado únicamente en datos de encuestas. Este estimó que el trastorno del espectro autista tenía una prevalencia de una de cada 127 personas a nivel mundial (menos del 1%) en 2021. Esto representa un total de 62 millones de personas. Un estudio a largo plazo con niños suecos, publicado este año, comparó la prevalencia de registros y encuestas en niños nacidos entre 1993 y 2001. Encontró que la prevalencia de síntomas de autismo que los padres reportaron al cumplir sus hijos 18 años se mantuvo estable, incluso cuando la prevalencia de diagnósticos registrados aumentó. Y la mayor parte del aumento en la prevalencia observado en los estudios proviene de diagnósticos de personas autistas que no presentan problemas de lenguaje ni una discapacidad intelectual coexistente, afirma Tager-Flusberg, mientras que el número de personas autistas diagnosticadas con estas afecciones ha cambiado poco o nada. Todo esto refuerza el argumento de que el aumento repentino de las estadísticas de autismo se debe principalmente a una mejor detección y diagnóstico.

Pero Santomauro afirma que otras encuestas de alta calidad le han hecho reconsiderar su postura. Un estudio publicado en 2020, que utilizó métodos de encuesta rigurosos, reportó una prevalencia de más del 3% en niños de cinco años en Japón, una cifra superior a las estimaciones previas para el autismo en otros países asiáticos. Así pues, aunque Santomauro coincide en que la mayor parte del aumento del autismo se explica por una mayor detección y diagnóstico, afirma que sigue siendo posible que algo también esté impulsando la "prevalencia real". Pero ¿qué? ¿Qué causa el autismo?

Los investigadores llevan décadas buscando las causas del autismo y se han topado con dificultades a cada paso. "Simplemente no comprendemos mucho sobre cómo funciona el cerebro humano", afirma James Cusack, director ejecutivo de Autistica, una organización benéfica británica de investigación y campañas sobre autismo con sede en Londres, quien ha trabajado en la investigación del autismo y es autista. "Por lo tanto, intentar encontrar los mecanismos causales del autismo es, en mi opinión, mucho más difícil de lo que se pensaba hace 20 años".

Una conclusión general que se desprende de los datos disponibles es que la genética desempeña un papel fundamental. "El riesgo de antecedentes familiares es probablemente el factor de riesgo más importante", afirma Schendel.

Los investigadores captan la contribución genética mediante medidas de heredabilidad: una estimación de cuántas de las diferencias en los rasgos del autismo entre individuos pueden explicarse por genes heredados en lugar de por factores ambientales. Un amplio estudio de cinco países publicado en 2019 estimó la heredabilidad del autismo en aproximadamente un 80%, equivalente a la heredabilidad de la estatura. A modo de comparación, las estimaciones de heredabilidad para la depresión se sitúan entre el 30% y el 50%.

Sin embargo, identificar los genes individuales implicados ha resultado difícil. "La genética en sí misma es extremadamente compleja", afirma Craig Newschaffer, investigador de autismo en la Universidad Estatal de Pensilvania en *University Park*. Los investigadores han buscado genes comparando los genomas de personas autistas y personas no autistas en familias, así como en estudios poblacionales más amplios. Esto ha ayudado a identificar una selección de variantes genéticas raras (variaciones en la secuencia de ADN) que causan un aumento relativamente grande en las probabilidades de autismo. Muchas de estas son mutaciones *de novo* que probablemente surgieron en un espermatozoide o un óvulo y se transmitieron a un hijo. Se cree que estas variantes de gran impacto son un factor determinante del autismo en aproximadamente un 10% a un 20% de las personas autistas.

Pero «la arquitectura genética varía mucho de un individuo a otro», afirma el genetista Thomas Bourgeron, quien estudia el autismo en el Instituto Pasteur de París. Los investigadores también han descubierto que cientos, quizás miles, de variantes comunes tienen un efecto mínimo individualmente, lo que dificulta su identificación, pero un gran impacto cuando se combinan. Si alguien presenta suficientes variantes, podría presentar síntomas y un diagnóstico.

Después de la genética, los factores ambientales representan una porción menor del pastel en el desarrollo del autismo, afirma Schendel, aunque existe debate sobre su tamaño. Algunos investigadores argumentan que la influencia de los factores ambientales es mínima, mientras que otros discrepan. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones sugieren que cualquier factor ambiental ejerce su influencia antes del nacimiento, y los estudios han demostrado de forma convincente que no existe vínculo con las vacunas.

Muchos estudios sugieren que una mayor edad parental (tanto para madres como para padres) está relacionada con una mayor probabilidad de autismo en los niños. La edad fértil promedio ha aumentado en muchos países de altos ingresos, por lo que esto podría tener un pequeño papel en el aumento de la prevalencia del autismo, según los investigadores. Una posible explicación es que los hijos de padres mayores tienen más probabilidades de presentar mutaciones *de novo* que los hijos de padres más jóvenes.

Las infecciones durante el embarazo también se han relacionado en muchos estudios con una mayor probabilidad de autismo, al igual que la exposición a la contaminación atmosférica antes del nacimiento. Por ejemplo, un estudio estadounidense publicado en junio, en el que participaron más de 8000 niños y sus madres, reveló que la exposición a niveles más altos de ozono se asociaba con el autismo.

Sin embargo, Newschaffer afirma que otros estudios han arrojado resultados contradictorios sobre los contaminantes que subyacen a esta relación. Y aunque los investigadores han vinculado una serie de otros factores ambientales con una mayor probabilidad de autismo —como la diabetes gestacional y la obesidad materna, los antidepresivos y otros medicamentos tomados durante el embarazo, y la

deficiencia de ácido fólico—, los resultados han sido, una vez más, contradictorios. El problema con los estudios sobre factores ambientales es la "falta de consistencia y replicabilidad", afirma Newschaffer. Es casi seguro que no se pueda encontrar una única causa ambiental de "enorme magnitud", añade, pero aun así vale la pena buscar influencias ambientales concretas.

La enorme variabilidad entre las personas autistas es quizás el mayor desafío para los científicos que buscan causas. Probablemente sea el resultado de combinaciones de factores genéticos y ambientales que interactúan de forma compleja. "Y cuando los combinamos, y los combinamos en diferentes proporciones en distintos estudios, observaremos resultados distintos", afirma Newschaffer. "La complejidad es nuestro enemigo aquí".

Por eso, algunos investigadores están adoptando un enfoque diferente. Estudian rasgos comunes en el autismo, como las características de la salud mental o las formas en que las personas perciben el tacto y el sonido, en lugar de intentar encontrar causas generales. Ese es uno de los objetivos de AIMS-2-TRIALS, un importante consorcio de investigación sobre el autismo que funcionará entre 2018 y 2026, financiado principalmente por la Unión Europea y la industria farmacéutica, y en el que participan casi 50 instituciones de investigación, empresas y otros grupos de todo el mundo.

Puts, por ejemplo, investiga si los niveles alterados de mensajeros químicos cerebrales, como el glutamato, podrían ser la base de los rasgos de procesamiento sensorial en personas autistas. La idea es avanzar hacia enfoques más personalizados, afirma, que se centren en las experiencias de cada persona y en cómo apoyarla.

Newschaffer afirma que el ADSI de los NIH está en sintonía con la ciencia convencional. Su objetivo es investigar las causas del autismo y la eficacia de las intervenciones actuales, utilizando principalmente bases de datos de salud existentes y otras fuentes de información. Un objetivo clave, según el anuncio de financiación, es integrar y analizar esos datos, como los relativos a la genética y la exposición ambiental.

Esto se ajusta a un objetivo de investigación: explorar cómo la interacción de factores genéticos y ambientales contribuye al autismo. Esto requiere un gran número de personas para detectar los pequeños efectos de estas interacciones. Un gran proyecto estadounidense para estudiar conjuntamente los factores genéticos y ambientales, denominado red de Centros de Excelencia para el Autismo GEARS, combina información de unas 175 000 personas de 18 centros de Estados Unidos, Canadá y Dinamarca. Esto incluye datos sobre la contaminación atmosférica, las infecciones prenatales y muchos otros factores.

Yijie Geng, biólogo de la Universidad de Washington en Seattle, agradece cualquier apoyo adicional para los estudios sobre las causas ambientales del autismo. Estas "han recibido durante mucho tiempo un apoyo insuficiente" por parte de los financiadores de la investigación públicos y privados en comparación con las causas genéticas, afirma, y la ADSI podría trabajar "para cerrar esta brecha histórica de financiación".

Otros científicos están preocupados por la ADSI debido al historial antivacunas de Kennedy y sus comentarios en la conferencia de prensa de abril. Esto "amenaza la credibilidad de la plataforma sobre la que se construye esta iniciativa", afirma Newschaffer. En abril, más de 250 investigadores estadounidenses (incluidos Tager-Flusberg, Schendel, Amaral, Halladay y Newschaffer) formaron la Coalición de Científicos del Autismo para expresar su preocupación por las declaraciones de Kennedy sobre el autismo y abogar por una investigación rigurosa. Investigadores y grupos de defensa también han expresado su preocupación sobre la protección de la privacidad de las personas en las bases de datos utilizadas para la investigación. "Al final, no creo que estemos más cerca de las causas del autismo", afirma Newschaffer.

Y a los investigadores y grupos de autismo les preocupa que los recortes de fondos y las políticas introducidas por la administración Trump acaben retrasando la investigación sobre el autismo y apoyando mucho más de lo que la ADSI podría impulsar. Un análisis de *Nature* sobre proyectos de investigación financiados por los NIH, utilizando la herramienta RePORTER, muestra que la investigación sobre el

autismo recibió 62 millones de dólares menos de financiación en el primer semestre de 2025 que en el mismo período de 2024 (212 millones de dólares en comparación con 274 millones).

La inversión en el ADSI "no puede compensar la erosión generalizada del apoyo" causada por los recortes a las becas de investigación y a Medicaid (el sistema de seguro médico público estadounidense para personas con bajos ingresos), la financiación de la educación y otros servicios, declaró un portavoz de la Sociedad de Autismo de América en Rockville, Maryland, en una declaración a *Nature*. "Estos recortes amenazan la infraestructura que sustenta tanto el progreso científico como la calidad de vida de las personas con autismo y sus familias".

Un portavoz del HHS no respondió directamente a la afirmación de que la administración Trump está recortando la investigación y el apoyo al autismo, pero rechazó las acusaciones de que Kennedy ha difundido información errónea sobre el autismo y sus causas. "El Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) está tomando medidas contra el autismo como la emergencia de salud pública que es", afirmaron, incluyendo el lanzamiento del ADSI, que podría "profundizar nuestra comprensión de la condición y mejorar el bienestar y la salud de las personas con espectro autista". Todas las bases de datos administradas por los NIH cumplen con los más altos estándares de seguridad y privacidad, señalaron, y "los NIH están totalmente comprometidos a no escatimar esfuerzos para enfrentar esta catastrófica epidemia, empleando únicamente ciencia de referencia basada en la evidencia".

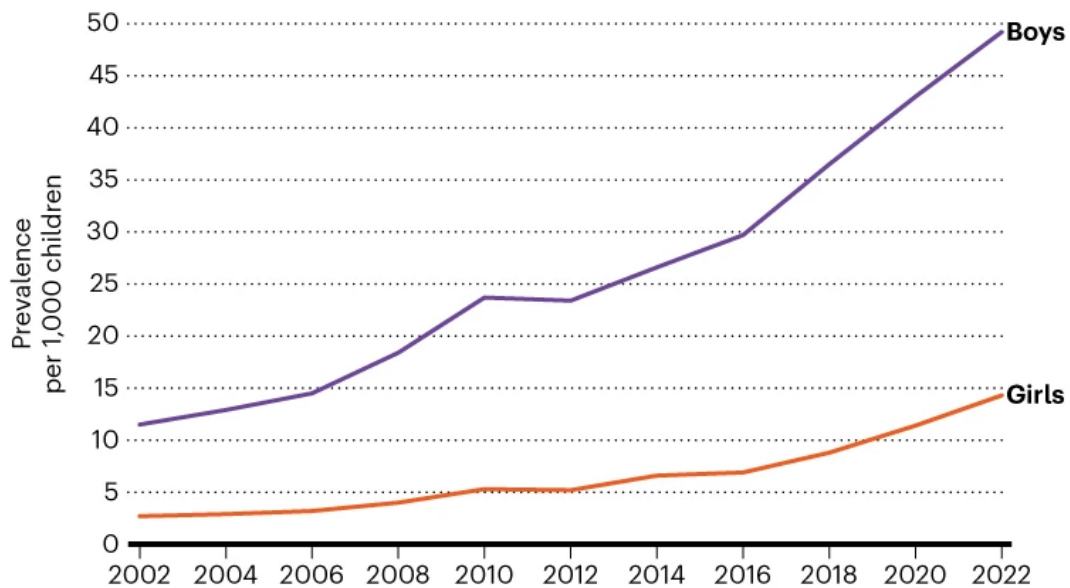
David Amaral, investigador de autismo en el Instituto MIND de la Universidad de California, Davis, afirma que si tuviera 50 millones de dólares para encontrar las causas del autismo, primero convocaría a un grupo de investigadores, médicos clínicos, grupos de apoyo y personas con autismo. Les pediría que llegaran a un consenso sobre las preguntas pendientes respecto a las causas y qué investigaciones deberían llevarse a cabo. Muchos investigadores y agencias de financiación ya trabajan con miembros de la comunidad autista en la planificación y realización de investigaciones. Anteriormente, el HHS recibía asesoramiento sobre autismo, incluyendo directrices de investigación, del Comité Coordinador Interinstitucional del Autismo (IACC), un grupo de empleados federales, investigadores y miembros del público.

Sin embargo, los investigadores afirman que el comité no se ha reunido este año y que hubo poca consulta externa con investigadores o defensores del autismo sobre el desarrollo del ADSI. El portavoz del HHS afirmó que los NIH están comprometidos a incorporar las aportaciones de la comunidad autista y las principales partes interesadas en las iniciativas relacionadas con el autismo, y que el ADSI espera colaborar con el IACC y solicitar su orientación una vez convocado.

Otras consultas han sugerido que encontrar las causas no es una prioridad para algunas personas autistas. En 2016, Autística y un grupo de otras organizaciones benéficas del Reino Unido dedicadas al autismo consultaron a más de 1000 personas autistas, sus familias y profesionales, y les pidieron que elaboraran una lista de las diez preguntas principales que deseaban que la investigación respondiera. Esta lista incluía la búsqueda de maneras de mejorar y apoyar la salud mental, la comunicación, la educación y otras necesidades. Ninguna de las prioridades enumeradas se refería a encontrar las causas del autismo. Cusack afirma sentirse alentado por los avances de los últimos 30 años en la comprensión del autismo, su representación y cómo brindar apoyo. Su mayor preocupación, afirma, es que Kennedy y el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) "declararán falsamente la causa del autismo, lo que obstaculizará un gran progreso".

TALLYING AUTISM DIAGNOSES

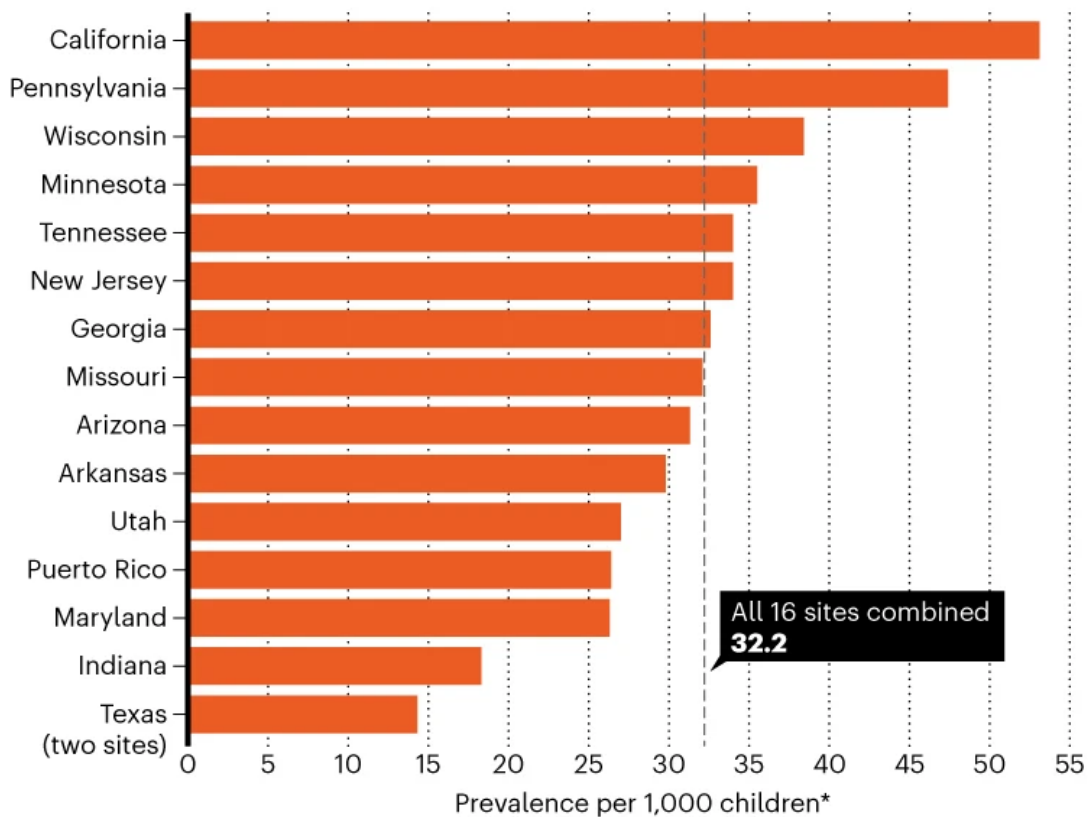
Reported autism prevalence has more than doubled in US boys and girls since 2010, according to data from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, which draws on health and education records.



©nature

AUTISM PREVALENCE ACROSS THE UNITED STATES

The estimated prevalence of autism varies drastically across US states and territories, which many researchers attribute to differences in detection and diagnostic services.



©nature

*Data come from a selection of sites within states and territories.

Epilepsia

Alerta Neonatal para Tegretol

El organismo regulador europeo de medicamentos ha emitido una guía que limita el uso de Tegretol (carbamazepina) 100 mg/5 mL en suspensión oral en neonatos debido a que las concentraciones de propilenglicol superan los límites de seguridad recomendados para recién nacidos. Tegretol se utiliza para tratar diversas afecciones, incluida la epilepsia, y las formulaciones líquidas son importantes para una dosificación precisa en pacientes pediátricos. Sin embargo, esta suspensión oral contiene 25 mg de propilenglicol por 1 mL, lo que supera significativamente el límite recomendado de 1 mg/kg/día para neonatos. A tales niveles, el propilenglicol puede acumularse en los neonatos, cuyo hígado y riñones inmaduros no pueden metabolizar ni eliminar eficazmente el excipiente.

En su reciente reunión, el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) debatió una comunicación directa a profesionales sanitarios (DHPC) que alertará a los médicos y otros profesionales sanitarios de toda la Unión Europea sobre estas restricciones y la necesidad de una monitorización rigurosa.

La suspensión oral de Tegretol 100 mg/5 mL no debe utilizarse en neonatos menores de 4 semanas de edad en el caso de bebés a término o de 44 semanas de edad posmenstrual en bebés prematuros, a menos que no exista otra opción de tratamiento disponible y el beneficio esperado supere los riesgos.

Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de que la acumulación de propilenglicol puede provocar reacciones adversas graves, como acidosis metabólica, disfunción renal con necrosis tubular aguda, insuficiencia renal aguda y disfunción hepática. Cuando se considere necesario el tratamiento con Tegretol 100 mg/5 mL en neonatos, se requiere una monitorización intensiva, que incluya mediciones de la osmolaridad y/o el hiato aniónico para evaluar el equilibrio hídrico y detectar niveles anormales de acidez en sangre.

Los médicos deben tener especial precaución al administrar concomitantemente otros medicamentos que contengan propilenglicol o sustancias metabolizadas por la alcohol deshidrogenasa, como el etanol, ya que esto aumenta el riesgo de acumulación y toxicidad del propilenglicol.

La información del producto de Tegretol 100 mg/5 mL se actualizará para reflejar el uso restringido en neonatos e informar sobre el riesgo de reacciones adversas graves debido a la concentración de propilenglicol. Estas restricciones se aplican específicamente a la suspensión oral de Tegretol 100 mg/5 mL y no afectan a otras formulaciones líquidas de carbamazepina que no contienen propilenglicol. La guía garantiza el acceso continuo al tratamiento con carbamazepina, a la vez que protege a la población de pacientes más vulnerables de la toxicidad prevenible relacionada con los excipientes.

La DHPC será difundida a los profesionales sanitarios por los titulares de la autorización de comercialización y se publicará en la página web de DHPC o en los registros nacionales de los Estados miembros de la UE.

Zeel Mehta. Medscape, 8 de septiembre de 2025. <https://www.medscape.com/viewarticle/>.

Epilepsia asociada a encefalitis autoinmune

La encefalitis autoinmune (EA), definida por criterios clínicos y su frecuente asociación con autoanticuerpos neuronales, suele manifestarse con convulsiones, que suelen remitir con inmunoterapia. Sin embargo, un subconjunto de afecciones encefalíticas presenta convulsiones recurrentes resistentes a la inmunoterapia. **Claude Steriade, Jan Bauer y Christian G. Bien** analizan tres constelaciones neurológicas principales que se enmarcan en este subconjunto: la epilepsia del lóbulo temporal con anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico, la epilepsia en el contexto de anticuerpos paraneoplásicos de alto riesgo y la epilepsia tras una EA mediada por anticuerpos de superficie con tratamiento adecuado. Todas estas entidades comparten un mecanismo común de lesión estructural y pérdida neuronal focal potencialmente epileptogénica, a menudo inducida por linfocitos T citotóxicos. Proponen conceptualizar estas afecciones bajo el término epilepsia asociada a encefalitis autoinmune (AEAE). Discuten el nuevo concepto de AEAE como un campo de estudio emergente. Las características clínicas de los pacientes deben ser investigados por AEAE y debe hacerse un uso juicioso de las terapias tradicionales para la epilepsia, junto con consideraciones inmunoterapéuticas cuya

eficacia es incierta e incompleta para este grupo de trastornos. Finalmente, discuten los esfuerzos futuros necesarios para diagnosticar a los individuos antes de que la epileptogénesis estructural haya reemplazado a la inflamación y para desarrollar terapias mejoradas que se dirijan a las alteraciones inmunológicas o funcionales específicas en esta entidad.

Steriade, C., Bauer, J. & Bien, C.G. Autoimmune encephalitis-associated epilepsy. Nat Rev Neurol 21, 312–326 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01089-4>

Trastornos Cerebrovasculares

Accidente cerebrovascular e infarto de miocardio con anticonceptivos hormonales

Harman Yonis y colegas evaluaron la asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales contemporáneos y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico incidente e infarto de miocardio en un estudio de cohorte prospectivo, en la práctica clínica, a nivel nacional en Dinamarca. El estudio incluyó mujeres de 15 a 49 años residentes en Dinamarca entre 1996 y 2021, sin antecedentes de trombosis arterial o venosa, uso de antipsicóticos, cáncer, trombofilia, enfermedad hepática, enfermedad renal, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, tratamiento de infertilidad, uso de terapia hormonal, ooforectomía ni histerectomía. Entre 2 025 691 mujeres con un seguimiento de 22 209 697 años-persona, se produjeron 4730 ictus isquémicos y 2072 infartos de miocardio. La tasa estandarizada de ictus isquémico por 100 000 personas-año fue de 18 (IC del 95%: 18 a 19) para quienes no usaron anticonceptivos orales combinados, de 39 (IC del 95%: 36 a 42) para quienes usaron anticonceptivos orales combinados, de 33 (IC del 95%: 25 a 44) para quienes usaron anticonceptivos orales solo de progestina y de 23 (IC del 95%: 17 a 29) para quienes usaron dispositivos intrauterinos. La tasa estandarizada de infarto de miocardio por 100 000 personas-año fue de 8 (IC del 95%: 8 a 9) para quienes no usaron anticonceptivos orales combinados, de 18 (IC del 95%: 16 a 20) para quienes usaron anticonceptivos orales combinados, de 13 (IC del 95%: 8 a 19) para quienes usaron anticonceptivos orales solo de progestina y de 11 (IC del 95%: 7 a 16). En comparación con la ausencia de uso, el uso actual de anticonceptivos orales combinados se asoció con una razón de tasas ajustada de 2.0 (1.9 a 2.2) para ictus isquémico y de 2.0 (1.7 a 2.2) para infarto de miocardio. Estas diferencias correspondieron a diferencias de tasas estandarizadas de 21 (18 a 24) ictus isquémicos adicionales y 10 (7 a 12) infartos de miocardio adicionales por 100 000 personas-año. En comparación con la falta de uso, el uso actual de píldoras que contienen solo progestina se asoció con una razón de tasas ajustada de 1.6 (IC del 95%: 1.3 a 2.0) para el accidente cerebrovascular isquémico y 1.5 (1.1 a 2.1) para el infarto de miocardio, lo que equivale a 15 (6 a 24) accidentes cerebrovasculares isquémicos adicionales y cuatro (-1 a 9) infartos de miocardio adicionales por 100 000 años-persona. También se observó un mayor riesgo de trombosis arterial con el uso del anillo vaginal combinado (cociente de incidencia ajustado de 2.4 [1.5 a 3.7] para ictus isquémico y 3.8 [2.0 a 7.3] para infarto de miocardio), el parche (3.4 [1.3 a 9.1] y ningún infarto de miocardio) y el implante de progestina sola (2.1 [1.2 a 3.8] y ≤ 3 infartos de miocardio), mientras que no se observó un mayor riesgo con el dispositivo intrauterino de progestina sola (1.1 [1.0 a 1.3] para ictus isquémico y 1.1 [0.9 a 1.3] para infarto de miocardio). El uso de anticonceptivos contemporáneos de estrógeno-progestina y de solo progestina se asoció con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y, en algunos casos, de infarto de miocardio, excepto en el caso del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, que no se asoció con ninguno de estos factores. Si bien los riesgos absolutos fueron bajos, los profesionales sanitarios deben incluir el riesgo potencial de trombosis arterial al evaluar los beneficios y riesgos al prescribir un método anticonceptivo hormonal.

Yonis H, Løkkegaard E, Kragholm K, Granger CB, Møller AL, Mørch LS, Torp-Pedersen C, Meaidi A. Stroke and myocardial infarction with contemporary hormonal contraception: real-world, nationwide, prospective cohort study. BMJ. 2025 Feb 12;388:e082801. doi: 10.1136/bmj-2024-082801. PMID: 39938934; PMCID: PMC11816856.

Cefalea/Migraña

Ubrogepant para el tratamiento de los síntomas prodrómicos de la migraña

PRODROME fue un ensayo cruzado, doble ciego, controlado con placebo de fase 3 que evaluó si ubrogepant 100 mg, un antagonista del receptor peptídico relacionado con el gen de la calcitonina, administrado durante la fase premonitoria (prodrómica) de la migraña, previno el desarrollo de la cefalea y resolvió los síntomas prodrómicos. Los eventos prodrómicos clasificatorios se definieron como ataques con síntomas en los que el participante confiaba en que la cefalea se presentaría en un plazo de 1 a 6 horas. De los 1087 participantes evaluados, 477 formaron la población de análisis de eficacia. Los resultados se recopilaron a lo largo de 48 horas, mostrando, por ejemplo, a las 2 horas posteriores a la dosis, ausencia de fotofobia en el 19.5% y el 12.5% de los eventos tratados con ubrogepant y placebo, respectivamente (odds ratio [OR] = 1.72 [IC del 95%] = 1.13-2.61); a las 3 h después de la dosis, la ausencia de fatiga se produjo en el 27.3% y el 16.8% (OR = 1.85 (IC del 95% = 1.17-2.92)) y la ausencia de dolor de cuello en el 28.9% y el 15.9% (OR = 2.04 (IC del 95% = 1.25-3.32)) de los eventos; a las 4 h después de la dosis, la ausencia de fonofobia en el 50.7% y el 35.8% (OR = 1.97 (IC del 95% = 1.38-2.80)) de los eventos; y a las 24 h post-dosis, ausencia de mareos en 88.5% y 82.3% (OR = 1.82 (IC del 95% = 1.00-3.30)) de los eventos. A las 1 h y 6 h post-dosis, respectivamente, la ausencia de dificultad para concentrarse ocurrió en 8.7% y 2.1% (OR = 4.26 (IC del 95% = 1.17-15.54)) y la ausencia de dificultad para pensar ocurrió en 56.9% y 41.8% (OR = 2.05 (IC del 95% = 1.14-3.71)) de los eventos. El tratamiento con ubrogepant durante la fase prodrómica puede mejorar los síntomas prodrómicos comunes, con mejoras posiblemente tan pronto como 1 hora después de la dosis.

Goadsby, P. J. et al. *Ubrogepant for the treatment of migraine prodromal symptoms: an exploratory analysis from the randomized phase 3 PRODROME trial*. *Nat. Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03679-7> (2025)

Cefaleas nocturnas primarias en niños

Muchas cefaleas nocturnas se deben a trastornos de cefalea primarios, que se presentan independientemente de otros síntomas y no son causados por otra afección médica. Los trastornos de cefalea primarios con ataques nocturnos pueden incluir cefaleas tensionales, migrañas, cefaleas hípnicas y cefaleas en racimos. La cefalea hípnica a veces se denomina "cefalea de despertador" porque los síntomas tienden a aparecer a la misma hora de la noche. Además de considerar las cefaleas primarias, se deben considerar y descartar las causas secundarias de las cefaleas nocturnas, en particular las cefaleas secundarias a hipertensión intracraneal, problemas de la articulación temporomandibular (como el bruxismo) y la apnea del sueño. Los tratamientos varían según el tipo de cefalea, pero suelen incluir una combinación de medicamentos y estrategias de prevención. **Beatrice Baldo y colegas** revisan abarca los aspectos básicos de las cefaleas primarias nocturnas en niños, incluyendo la fisiopatología, la etiología, las características clínicas de las diferentes formas y su tratamiento. También analizan las diferencias en las características de la cefalea entre niños y adultos.

Baldo B, Bonemazzi I, Morea A, Rossi R, Ferretti A, Scirucchio V, Raffagnato A, Raieli V, Versace A, Toldo I. *Nighttime Primary Headaches in Children: Beyond Hypnic Headache, a Comprehensive Review*. *Life*. 2025; 15(8):1198. <https://doi.org/10.3390/life15081198>

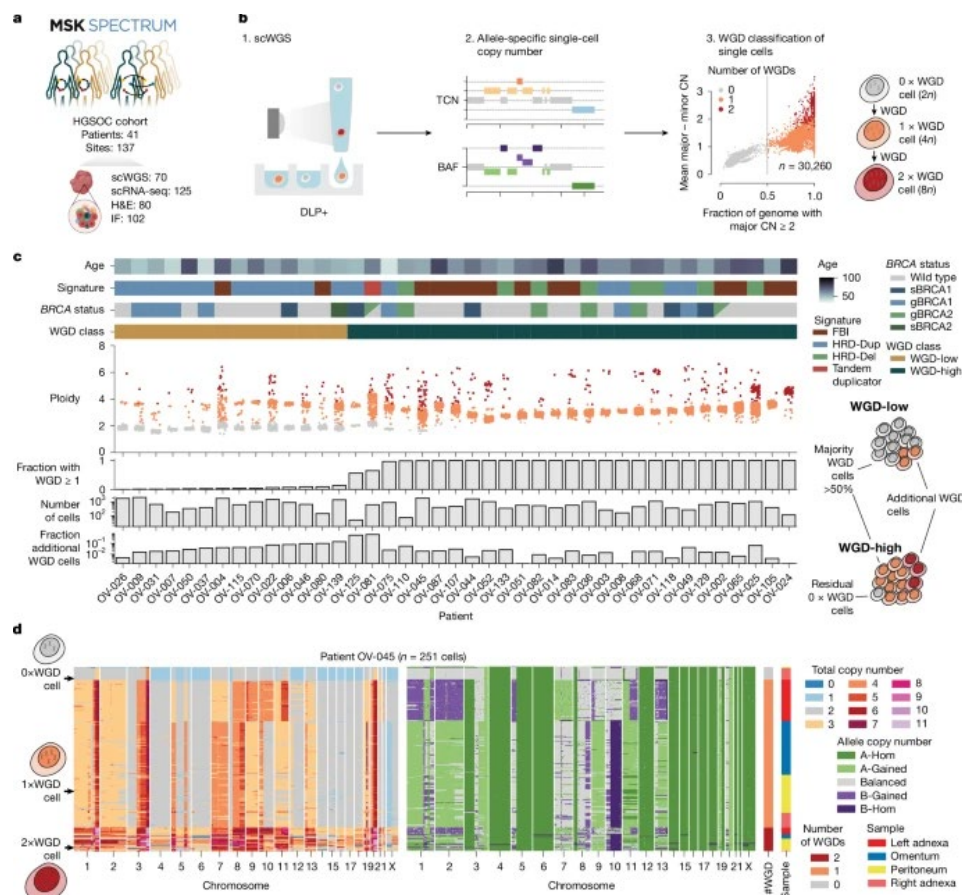


euroespes
health

Cáncer

La duplicación genómica en curso influye en la capacidad evolutiva y la inmunidad en el cáncer de ovario

La duplicación del genoma completo (DGC) es una característica común en los cánceres humanos y está relacionada con la progresión tumoral, la farmacoresistencia y la metástasis. **Andrew McPherson, Ignacio Vázquez-García, Matthew A. Myers, Duaa H. Al-Rawi, Matthew Zatzman, Adam C. Weiner y colegas** examinaron el impacto de la DGC en la evolución somática y la evasión inmunitaria con resolución unicelular en tumores de pacientes. Mediante la secuenciación unicelular del genoma completo, analizaron 70 muestras de cáncer de ovario seroso de alto grado de 41 pacientes (30 260 genomas tumorales) y observaron evidencia casi ubicua de que la DGC es un proceso mutacional continuo. La DGC se asoció con una mayor diversidad intercelular y mayores tasas de segregación cromosómica incorrecta y la consiguiente micronucleación. Desarrollaron un método de cronometraje de WGD basado en mutaciones, denominado doubleTime, para delinear los modos específicos mediante los cuales WGD puede impulsar la evolución tumoral, incluyendo la fijación temprana seguida de una diversificación considerable, múltiples eventos de WGD paralelos en un contexto preexistente de diversidad en el número de copias, y WGD evolutivamente tardío en clones pequeños y células individuales. Además, mediante secuenciación de ARN unicelular emparejado y microscopía de inmunofluorescencia de alta resolución, observaron que la señalización inflamatoria y la activación de la vía cGAS-STING son resultado de la inestabilidad cromosómica continua, pero esto se limita a tumores predominantemente diploides (WGD-bajo). Por el contrario, los tumores predominantemente WGD (WGD-alto), a pesar de una mayor segregación errónea, mostraron desregulación del ciclo celular, represión de STING1 y estados fenotípicos inmunosupresores. En conjunto, estos hallazgos establecen que WGD es un proceso mutacional continuo que promueve la capacidad evolutiva y la desregulación inmunitaria en el cáncer de ovario seroso de alto grado.



McPherson, A., Vázquez-García, I., Myers, M.A. et al. Ongoing genome doubling shapes evolvability and immunity in ovarian cancer. *Nature* 644, 1078–1087 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09240-3>

Terapia celular CAR-Macrófago: Una nueva era de esperanza para el cáncer de páncreas

El adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) es una de las neoplasias malignas más letales, caracterizada por un diagnóstico tardío, metástasis temprana y resistencia a las terapias convencionales. Una barrera importante para un tratamiento eficaz es su microambiente tumoral desmoplásico e inmunosupresor, que restringe la infiltración de células T y reduce la respuesta a los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI). Estas características resaltan la urgente necesidad de estrategias inmunoterapéuticas innovadoras capaces de superar las barreras inmunológicas y físicas del ACDP. La terapia con receptor de antígeno quimérico (CAR)-macrófago (CAR-M) se ha convertido en un enfoque prometedor para abordar estos desafíos. A diferencia de las células CAR-T o CAR-NK, las CAR-M pueden infiltrarse eficazmente en los tumores, remodelar el microambiente tumoral, fagocitar células tumorales y estimular la inmunidad adaptativa. **Daoyan Wei, Liang Wang, Yi Liu y colegas** destacan los avances recientes en la terapia CAR-M para tumores sólidos, con énfasis en el PDAC. Estudios preclínicos muestran que las CAR-M mejoran la presentación de antígenos, secretan citocinas proinflamatorias y reclutan linfocitos T citotóxicos, amplificando así las respuestas antitumorales. Los avances en la ingeniería de CAR-M, como las estrategias de doble diana, las modificaciones basadas en CRISPR y las combinaciones con ICI u otras terapias, refuerzan aún más su potencial terapéutico. Los ensayos clínicos en fase inicial en tumores sólidos respaldan la seguridad, la tolerabilidad y la capacidad de modulación tumoral de las CAR-M, sentando las bases para su aplicación en el PDAC. Para aprovechar al máximo la terapia CAR-M en el ACDP, es necesario abordar diversos desafíos, como mejorar la persistencia y la eficacia de la terapia CAR-M, optimizar la focalización tumoral, desarrollar plataformas de fabricación escalables y rentables, e integrar combinaciones estratégicas con otras terapias, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ICI) y los inhibidores de KRAS. Con la innovación continua y la validación clínica, la terapia CAR-M tiene el potencial de transformar el tratamiento del ACDP, satisfacer necesidades clínicas cruciales no cubiertas y brindar nuevas esperanzas a los pacientes.

Daoyan Wei et al. CAR-Macrophage Cell Therapy: A New Era of Hope for Pancreatic Cancer. Clin Cancer Res OF1–OF14. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-25-1201>.

Células T-CAR dirigidas a GD2 en neuroblastoma de alto riesgo

El antidiisialogangliósido (GD2), linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR) de tercera generación (GD2–CART01), ha demostrado una eficacia prometedora en niños con neuroblastoma metastásico, recidivante o refractario de alto riesgo en el análisis intermedio de un ensayo clínico de fase 1/fase 2. **Franco Locatelli, Daria Pagliara, Maria A. De Ioris, Marco Becilli, Giada Del Baldo y colegas** presentaron los resultados finales obtenidos en los 35 pacientes inscritos y en 19 niños adicionales seleccionados con los mismos criterios del ensayo y tratados en un entorno de exención hospitalaria. Los criterios de valoración principales del ensayo fueron la seguridad, la dosis máxima tolerada, la tasa de respuesta global (TRO) y la tasa de remisión completa en diversos momentos. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia global (SG) a 5 años y la persistencia de GD2–CART01. No se observaron nuevas señales de seguridad. Se diagnosticó síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias de grado 3 en cuatro niños, que se controló rápidamente mediante la activación del gen suicida inducible de la caspasa-9 con rimiducid. La dosis máxima tolerada fue de 10×10^6 células CAR+ por kg. La ORR de los pacientes inscritos en el ensayo clínico fue del 66% (21/32, excluyendo los tres pacientes tratados sin evidencia de enfermedad). La tasa de remisión completa a las 6 semanas, 3 meses y 6 meses alcanzó el 37%, 34% y 40%, respectivamente. GD2–CART01 persistió ≥ 12 meses en el 64% de los pacientes inscritos en el ensayo clínico. Con una media de seguimiento de 4.2 años, la SG a 5 años para la cohorte del ensayo fue del 42.67%. En total, 38 de 54 niños fueron tratados con baja carga de enfermedad a 10×10^6 células GD2–CART01 por kg (definida como la población diana), incluidos ocho pacientes consolidados sin evidencia de enfermedad después de la primera línea. La tasa de respuesta global (TRO) en la población diana fue del 77%, y la supervivencia global (SG) a 5 años y la supervivencia libre de eventos fueron del 68% y

el 53%, respectivamente. Se observaron una SG a 5 años y una supervivencia libre de eventos sustancialmente superiores en los pacientes tratados tras una o dos líneas de terapia, en comparación con aquellos tratados tras ≥ 3 líneas de terapia. Se observaron mejores resultados en los pacientes cuya recolección de linfocitos se realizó en el momento del diagnóstico. Estos resultados confirman que GD2-CART01 puede inducir remisiones duraderas en niños con neuroblastoma metastásico, recidivante o refractario de alto riesgo. Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03373097.

Locatelli, F., Pagliara, D., De Ioris, M.A. et al. GD2-targeting CAR T cells in high-risk neuroblastoma: a phase 1/2 trial. Nat Med (2025). <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03874-6>

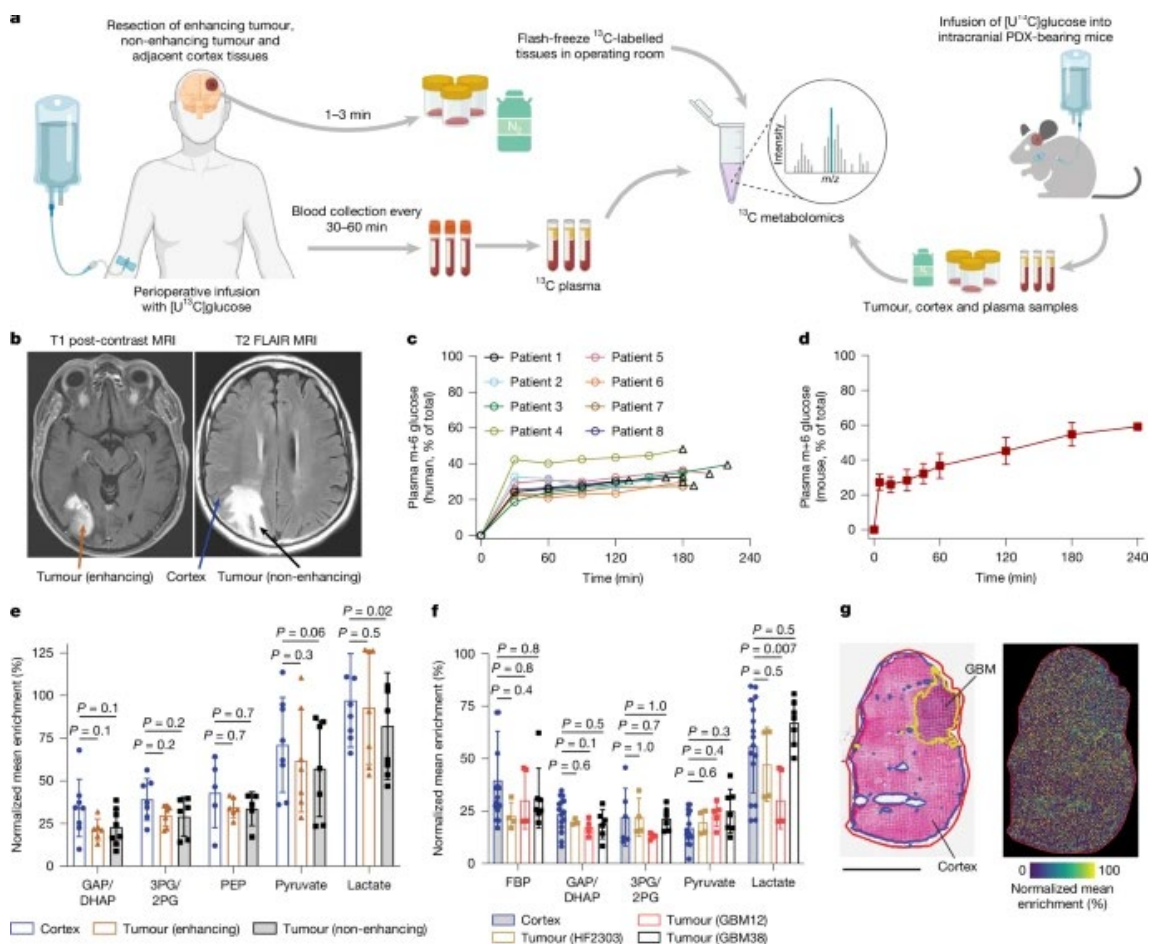
La reconfiguración del metabolismo cortical de la glucosa impulsa el crecimiento del cáncer cerebral humano

El cerebro consume glucosa con avidez para impulsar la neurofisiología. Los cánceres cerebrales, como el glioblastoma, pierden su integridad fisiológica y adquieren la capacidad de proliferar e invadir tejido sano. Aún no se ha esclarecido cómo los cánceres cerebrales reconfiguran el uso de la glucosa para impulsar un crecimiento agresivo. **Andrew J. Scott, Anjali Mittal, Baharan Meghdadi, Alexandra O'Brien, Justine Bailleul, Palavalasa Sravya, Abhinav Achreja, Weihua Zhou, Jie Xu, Angelica Lin, Kari Wilder-Romans y colegas** infundieron glucosa marcada con ^{13}C en pacientes y ratones con cáncer cerebral, junto con un análisis cuantitativo del flujo metabólico, para mapear el destino del carbono derivado de la glucosa en el tumor y en la corteza. Mediante mediciones directas y exhaustivas del marcaje de carbono y nitrógeno tanto en la corteza como en los tejidos del glioma, identificaron profundas transformaciones metabólicas. En la corteza humana, los carbonos de la glucosa impulsan procesos fisiológicos esenciales, como la oxidación del ciclo del ácido tricarboxílico y la síntesis de neurotransmisores. Por el contrario, los gliomas regulan a la baja estos procesos y extraen fuentes alternativas de carbono, como los aminoácidos del entorno, reutilizando los carbonos derivados de la glucosa para generar las moléculas necesarias para la proliferación y la invasión. La modulación selectiva de aminoácidos dietéticos en ratones altera selectivamente el metabolismo del glioblastoma, ralentiza el crecimiento tumoral y aumenta la eficacia de los tratamientos habituales. Estos hallazgos ilustran cómo los tumores cerebrales agresivos utilizan la glucosa para suprimir la actividad fisiológica normal y favorecer la expansión maligna, y ofrecen posibles estrategias terapéuticas para mejorar los resultados del tratamiento.

Los gliomas son los tumores cerebrales malignos más prevalentes, originados por la transformación glial en células agresivas que invaden el cerebro. El glioblastoma (GBM), el tumor cerebral maligno primario más común y agresivo en adultos, se caracteriza por su invasividad, resistencia al tratamiento y pronóstico fatal. A pesar de los tratamientos de referencia, como la resección quirúrgica, la radioterapia (RT) y la quimioterapia con temozolomida (TMZ), los GBM recurren invariablemente y la mayoría de los pacientes fallecen en un plazo de 1 a 2 años tras el diagnóstico. Los malos resultados se deben principalmente a la resistencia al tratamiento, ya que la amplia heterogeneidad tumoral limita la eficacia terapéutica, pero podrían superarse definiendo y abordando las vulnerabilidades metabólicas comunes del GBM que promueven la resistencia.

Comprender la actividad metabólica en los tumores es fundamental para guiar adecuadamente la terapia metabólicamente dirigida. Si bien métodos como la tomografía por emisión de positrones (PET) con análogos de glucosa, la espectroscopia por resonancia magnética y la metabolómica permiten medir la captación de glucosa y la abundancia de metabolitos, el rastreo de isótopos estables monitoriza directamente la actividad metabólica. Para determinar cómo se metabolizan los nutrientes de forma diferencial, se rastrean sustratos que contienen isótopos pesados (pero no radiactivos) hasta llegar a los metabolitos posteriores, lo que revela qué vías están activas en diferentes condiciones. La aplicación de esta metodología a cánceres humanos ha revelado una supresión de la oxidación de glucosa en el cáncer de riñón y una mejora en la utilización de lactato, la glucólisis y la oxidación de glucosa en el cáncer de pulmón. Aplicaciones limitadas de esta tecnología al cáncer cerebral humano han demostrado que el ciclo del ácido tricarboxílico (ATC) es activo y puede ser alimentado tanto por glucosa como por acetato. La actividad de otras vías en el glioma, cómo difiere esta actividad de la del tejido cerebral adyacente y su viabilidad terapéutica son preguntas sin respuesta. Para responder a estas preguntas, los autores infundieron nutrientes

marcados con isótopos en pacientes con gliomas de alto grado y ratones portadores de GBM ortotópicos, siguiendo su metabolismo hacia vías descendentes en tejido cerebral canceroso y cortical. Combinaron estas mediciones con modelos de flujo metabólico para cuantificar las tasas absolutas de reacciones metabólicas *in vivo*. Observaron que los cánceres cerebrales agresivos desvían el uso del carbono de la glucosa de los procesos fisiológicos, como la oxidación del ciclo del ácido tricarboxílico (ATC) y la síntesis de neurotransmisores de aminoácidos, en parte mediante la recuperación de nutrientes como la serina del entorno. En su lugar, utilizan preferentemente carbonos de la glucosa para sintetizar los nucleótidos necesarios para su crecimiento. También observaron que esta regulación metabólica es plástica, ya que los GBM regulan al alza estas vías de forma adaptativa en respuesta a la terapia. Restringir las fuentes alternativas de carbono mediante la modulación de la dieta desvía el metabolismo del GBM de la producción de biomasa y aumenta la eficacia de la quimiorradiación. En conjunto, estos estudios presentan mediciones exhaustivas que comparan la actividad metabólica en tumores cerebrales con el tejido cortical adyacente, revelando una reconfiguración metabólica específica del tumor que puede abordarse selectivamente con intervenciones dietéticas precisas.



Scott, A.J., Mittal, A., Meghdadi, B. et al. Rewiring of cortical glucose metabolism fuels human brain cancer growth. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09460-7>

El confinamiento mecánico regula la plasticidad fenotípica en el melanoma

El cambio de fenotipo es una forma de plasticidad celular en la que las células cancerosas oscilan reversiblemente entre dos extremos opuestos: estados proliferativos e invasivos. Aunque se ha planteado durante mucho tiempo la hipótesis de que dicho cambio se desencadena por señales externas, la identidad de estas señales sigue sin estar clara. **Miranda V. Hunter, Eshita Joshi, Sydney Bowker, Emily Montal, Yilun Ma, Young Hun Kim y colegas** demostraron que el confinamiento mecánico media el cambio de fenotipo a través de la remodelación de la cromatina. Utilizando un modelo de melanoma de pez cebra acoplado con muestras humanas, perfilaron las células tumorales en la interfaz entre el tumor y el microambiente circundante. El análisis morfológico de las células de la interfaz mostró núcleos elípticos, sugestivos de confinamiento mecánico por el tejido adyacente. La transcriptómica espacial y de células individuales demostró que las células de la interfaz adoptaron un programa genético de invasión neuronal, incluyendo la adquisición de una jaula de tubulina acetilada que protege el núcleo durante la migración. Identificaron la proteína HMGB2, que flexiona el ADN, como un mediador del estado neuronal inducido por confinamiento. HMGB2 se regula positivamente en células confinadas, y el modelado cuantitativo reveló que el confinamiento prolonga el tiempo de contacto entre HMGB2 y la cromatina, lo que provoca cambios en la configuración de la cromatina que favorecen el fenotipo neuronal. La disrupción genética de HMGB2 demostró que regula el equilibrio entre los estados proliferativo e invasivo, en el que las células tumorales confinadas con alto contenido de HMGB2 son menos proliferativas, pero más resistentes a los fármacos. Estos resultados implican el microambiente mecánico como un mecanismo que impulsa el cambio de fenotipo en el melanoma.

Hunter, M.V., Joshi, E., Bowker, S. et al. Mechanical confinement governs phenotypic plasticity in melanoma. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09445-6>

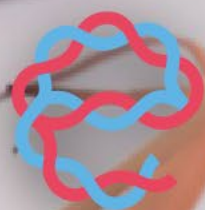
Complicaciones neurológicas de la terapia con células CAR-T para el cáncer

Las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) modificadas genéticamente se han convertido en una potente opción de tratamiento para pacientes con neoplasias malignas de células B. Sin embargo, los efectos adversos neurológicos son frecuentes y dificultan el éxito de estas terapias. El síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias abarca una amplia gama de efectos adversos neurológicos agudos, como la encefalopatía con alteraciones en la cognición y el comportamiento, el lenguaje, la función motora y la coordinación. En pacientes tratados con células CAR-T para neoplasias malignas del SNC, puede desarrollarse de forma aguda un síndrome de neurotoxicidad más localizado en el tumor y en la diana, denominado neurotoxicidad asociada a la inflamación tumoral, que provoca edema localizado con efecto de masa o disfunción electrofisiológica con síntomas neurológicos. Tras el desarrollo de terapias con células T CAR dirigidas a antígenos para la maduración de células B, se reconocen cada vez más complicaciones neurológicas tardías, como parálisis de pares craneales y un síndrome de parkinsonismo de inicio tardío único. El manejo de las complicaciones neurológicas incluye tratamientos sintomáticos como fármacos antiepilépticos o derivación de líquido cefalorraquídeo, inmunosupresión temporal con corticosteroides, diversos agentes dirigidos a citocinas y otros enfoques específicos según la naturaleza de la toxicidad. A medida que aumenta nuestra comprensión de los mecanismos que contribuyen a los diversos efectos adversos neurológicos de las células T CAR y otras terapias que interactúan con células T, las nuevas estrategias de tratamiento para aliviar los síntomas, así como los diseños innovadores de CAR, prometen mejorar la seguridad y la neurotoxicidad de estas potentes inmunoterapias.

Las terapias con células T CAR para el cáncer se asocian con una amplia gama de eventos adversos neurológicos, tanto agudos como tardíos, y los mecanismos subyacentes de estas diversas complicaciones aún no se comprenden completamente. El síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias, que clásicamente se presenta con encefalopatía, es la complicación neurológica aguda más común, pero suele ser totalmente reversible. La neurotoxicidad asociada a la

inflamación tumoral es una forma específica de síndrome de neurotoxicidad localizada que se observa únicamente en pacientes tratados por neoplasias malignas del SNC. Las neurotoxicidades de inicio tardío, como parálisis de pares craneales, neuropatías periféricas o parkinsonismo, se presentan particularmente con terapias con células T CAR dirigidas a antígenos de maduración de células B, pueden ser irreversibles y representan el mayor desafío en la práctica clínica. Las estrategias de tratamiento actuales se basan principalmente en medidas de soporte, corticosteroides e inhibidores de citocinas, aunque su eficacia varía según el tipo y el momento de aparición del síndrome de neurotoxicidad subyacente. Las futuras estrategias para limitar las formas más graves de neurotoxicidad podrían incluir nuevos diseños de CAR con interruptores de seguridad, y ensayos controlados que prueben intervenciones neuroprotectoras nos permitirán comprender mejor y potencialmente prevenir estas afecciones, así como mejorar los resultados de los pacientes.

Karschnia, P., Dietrich, J. Neurological complications of CAR T cell therapy for cancers. Nat Rev Neurol 21, 422–431 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01112-8>



eurospes
health

Enfermedades Cardiovasculares

Coronariopatía y aterosclerosis

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es la principal causa de morbilidad y muerte en todo el mundo, y la aterosclerosis representa la principal vía fisiopatológica responsable de la EAC. El proceso aterosclerótico es una compleja interacción de mecanismos y mediadores que resulta en la formación, progresión y desestabilización de la placa, siendo esta última la causa más frecuente de eventos cardiovasculares agudos. Considerando la naturaleza sistémica de la aterosclerosis, la afectación por enfermedad polivascular es posible y se ha descrito desde la década de 1960. En consecuencia, estudios epidemiológicos informaron que la EAC concomitante y la aterosclerosis en otros lechos arteriales, como las arterias carótidas, las arterias de las extremidades inferiores, la circulación mesentérica y renal, y la aorta, es frecuente y se relaciona con una mayor probabilidad de futuros eventos cardiovasculares. Si bien los factores de riesgo, las características de la placa aterosclerótica y los mecanismos de desestabilización de la placa son en gran medida comunes entre diferentes sitios, muchos estudios han reportado algunas disparidades entre distritos. Además, la enfermedad polivascular simultánea se ha asociado con una mayor probabilidad de presentar características particulares de la placa según el nivel arterial afectado. **Michele Russo y colegas** discuten la epidemiología de la EAC concomitante y la aterosclerosis en otros lechos arteriales, y examinan las diferencias en los factores de riesgo, las características de la placa y los mecanismos de inestabilidad de la placa entre la EAC y otras localizaciones ateroscleróticas.

La enfermedad vascular aterosclerótica (ECVA), que incluye la cardiopatía isquémica (CI), el accidente cerebrovascular isquémico y la enfermedad arterial periférica (EAP), es una de las plagas más importantes de la salud moderna, causando en total casi 13 millones de muertes y 311 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en 2022 en todo el mundo. La CI y el accidente cerebrovascular representan las primeras causas globales de muerte y AVAD de nivel 3 entre todas las enfermedades, respectivamente, y se espera que mantengan este récord también en 2050, como se muestra en un análisis de pronóstico de la Carga Mundial de Enfermedad 2021 publicado recientemente. La aterosclerosis, que representa el sustrato fisiopatológico común de la ECVA, es una enfermedad sistémica compleja y dinámica que encierra una amplia gama de mecanismos y mediadores. En resumen, la aterogénesis comienza con el depósito del espacio subendotelial arterial de lipoproteínas potenciado por la disfunción de las células endoteliales. Este proceso puede actuar como un estímulo para la inmunidad innata y adaptativa causando la fagocitosis de lípidos por los macrófagos que se convierten en "células espumosas". La posterior acumulación de células espumosas íntimas, la liberación de citocinas y otras sustancias pueden amplificar la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la respuesta inflamatoria local reclutando otras células inflamatorias (es decir, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T cooperadores, etc.). La activación y migración de las células musculares lisas vasculares (VSMC) determinan la producción de componentes de la matriz extracelular con evolución patogénica del xantoma intimal al engrosamiento intimal patológico. La apoptosis y necrosis de las células espumosas y las VSMC liberan gotitas de lípidos en el espacio intimal y determinan la formación del núcleo necrótico. Cuando el núcleo necrótico queda rodeado por una capa fibrosa, se completa la transición al estadio de fibroateroma. La amplificación de la respuesta inflamatoria, la neoangiogénesis, la remodelación vascular y, finalmente, la calcificación contribuyen aún más al proceso aterosclerótico en evolución. El aumento del núcleo lipídico, el depósito de cristales de colesterol en la íntima, el aumento de la vascularización, el aumento de la inflamación y el adelgazamiento de la capa fibrosa pueden hacer que la placa se vuelva más propensa a romperse, lo que se define como "vulnerable". La rotura de la placa representa la etapa más temible del proceso aterosclerótico, ya que la rotura de la capa fibrosa provoca la liberación de lípidos y restos de placa hacia la luz, lo que provoca trombosis local y, potencialmente, oclusión vascular. La erosión de la placa representa un mecanismo diferente de desestabilización de la placa y está relacionada con la denudación del endotelio y la exposición al factor tisular, lo que provoca el reclutamiento de leucocitos, la activación plaquetaria, la generación de fibrina y la trombosis. Los nódulos calcificados representan la causa menos frecuente de desestabilización de la placa y se encuentran con mayor frecuencia en personas mayores y en mujeres. La formación de placa aterosclerótica y su eventual desestabilización son responsables de las manifestaciones clínicas de la ECVA, que abarcan desde la isquemia estable (es decir, síndrome

coronario crónico, isquemia crónica de miembros inferiores, isquemia mesentérica crónica) hasta las manifestaciones clínicas agudas (es decir, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia mesentérica aguda), con desenlaces potencialmente fatales.

Considerando la naturaleza sistémica de la aterosclerosis como entidad patogénica, es frecuente la coexistencia de afectación aterosclerótica polivascular en el mismo paciente. En particular, la evidencia que respalda este concepto proviene de estudios histológicos realizados desde la década de 1960, que demostraron que los pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC), principal causa de CI, presentan con frecuencia aterosclerosis carótida, ilíaca y aórtica simultánea. También se ha descrito que la carga y la gravedad de la EAC se asociaron con la carga y la gravedad de la aterosclerosis en otros distritos arteriales. Estudios recientes también han demostrado que la enfermedad polivascular aterosclerótica que afecta más de un lecho arterial en el mismo paciente está asociada con peores resultados cardiovasculares.

El avance de la aterosclerosis dentro de distritos arteriales individuales y en diferentes lechos arteriales es heterogéneo y, a menudo, impredecible con certeza. Además, los factores de riesgo modificables (p. ej., hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo, etc.) y no modificables (p. ej., sexo, edad, sustrato genético, etc.) pueden tener diferente influencia en su progresión en diferentes sitios arteriales. Estudios histológicos y de imagen también han demostrado que las características de la placa aterosclerótica y los mecanismos de desestabilización de la placa pueden diferir en prevalencia en diferentes lechos vasculares. Cada vez hay más evidencia que indica que las características de la placa pueden diferir dentro de los mismos pacientes según los sitios vasculares afectados. Las crecientes herramientas de diagnóstico por imágenes, tanto (1) no invasivas como la angiografía por tomografía computarizada (ATC), que permite estudiar de forma no invasiva la carga de placa aterosclerótica, la remodelación y las características de vulnerabilidad (es decir, el signo del anillo de servilleta, la microcalcificación, etc.), y (2) técnicas invasivas como la ecografía intravascular (IVUS), que muestra una capacidad óptima para evaluar la carga de placa, la calcificación y la remodelación de la placa gracias a su alta profundidad de penetración, y la tomografía de coherencia óptica (OCT), que demuestra la más alta resolución espacial con una excelente evaluación de las microestructuras y las características de vulnerabilidad (es decir, fibroateroma de capa delgada, macrófagos), etc., han alentado la investigación reciente sobre la evaluación de la placa polivascular *in vivo*.

Russo M, Gurgoglione FL, Russo A, Rinaldi R, Torlai Triglia L, Foschi M, Vigna C, Vergallo R, Montone RA, Benedetto U, et al. Coronary Artery Disease and Atherosclerosis in Other Vascular Districts: Epidemiology, Risk Factors and Atherosclerotic Plaque Features. *Life*. 2025; 15(8):1226. <https://doi.org/10.3390/life15081226>

El propionato de imidazol es un impulsor y un objetivo terapéutico en la aterosclerosis

La aterosclerosis es la principal causa subyacente de las enfermedades cardiovasculares. Su prevención se basa en la detección y el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Sin embargo, a menudo no se identifica a las personas con riesgo de enfermedad vascular temprana. Investigaciones recientes han identificado nuevas moléculas en la fisiopatología de la aterosclerosis, lo que pone de relieve la necesidad de biomarcadores alternativos de la enfermedad y dianas terapéuticas para mejorar el diagnóstico precoz y la eficacia del tratamiento. **Annalaura Mastrangelo, Iñaki Robles-Vera, Diego Mañanes, Miguel Galán, Marcos Femenía-Muiña, Ana Redondo-Urzaínqui, Rafael Barrero-Rodríguez, Eleftheria Papaioannou y colegas** observaron que el propionato de imidazol (ImP), producido por microorganismos, se asocia con la extensión de la aterosclerosis en ratones y en dos cohortes humanas independientes. Además, la administración de ImP a ratones con propensión a la aterosclerosis alimentados con dieta de pienso fue suficiente para inducir la aterosclerosis sin alterar el perfil lipídico, y se relacionó con la activación de la inmunidad innata y adaptativa, tanto sistémica como local, y de la inflamación. ImP causaba aterosclerosis a través del receptor de imidazolina-1 (I1R, también conocido como nischarina) en las células mieloides. El bloqueo de este eje ImP-I1R inhibió el desarrollo de la aterosclerosis inducida por ImP o una dieta rica en colesterol en ratones. La identificación de la fuerte asociación de ImP con la aterosclerosis

activa y la contribución del eje ImP-1IR a la progresión de la enfermedad abre nuevas vías para mejorar el diagnóstico precoz y el tratamiento personalizado de la aterosclerosis.

Mastrangelo, A., Robles-Vera, I., Mañanes, D. et al. Imidazole propionate is a driver and therapeutic target in atherosclerosis. Nature 645, 254–261 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09263-w>

Manejo de la disección aórtica aguda tipo B

Un hombre de 74 años acude a urgencias con un día de evolución de dolor torácico y lumbar intenso. Presenta antecedentes de hipertensión y se le ha agotado la medicación. No tiene antecedentes de eventos similares ni antecedentes familiares relevantes. Dejó de fumar hace 10 años. Se palpan los pulsos pédicos. Los resultados de las pruebas de laboratorio, incluyendo los niveles de troponina, y un electrocardiograma son normales. La angiografía por tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis revela una disección aórtica que se extiende desde la arteria subclavia izquierda hasta la arteria ilíaca derecha. ¿Cómo se debe manejar este caso?

La disección aórtica es un evento catastrófico que afecta aproximadamente a 13 000 personas cada año en Estados Unidos. La mayoría de los pacientes con disección aórtica tipo B, en la que el origen del desgarro de entrada aórtico es distal a la arteria subclavia izquierda, reciben tratamiento inicial con medicamentos para reducir la presión arterial y la contractilidad miocárdica. La terapia quirúrgica o endovascular se reserva para complicaciones, como la rotura aórtica o la mala perfusión de órganos diana. **Firas F. Mussa y Dr. Panos Kougias** describen el estado actual de la evidencia que fundamenta la práctica clínica para el tratamiento de la disección aórtica tipo B, así como las áreas de controversia y las futuras direcciones. La disección aórtica aguda, el hematoma intramural y la úlcera aórtica penetrante son tres entidades distintas que se incluyen en el diagnóstico clínico del síndrome aórtico agudo. La disección aórtica comienza con un desgarro de la íntima, que puede estar precedido por una degeneración de la media y seguido de la separación y elevación de la íntima de la media de forma anterógrada y retrógrada. Esta secuencia de eventos crea dos (o en ocasiones más) canales por donde la sangre puede fluir fuera de la luz verdadera de la aorta, y surgen complicaciones si el flujo sanguíneo hacia las ramas laterales aórticas se ve comprometido por la disección.

La disección aórtica aguda y el hematoma intramural presentan características clínicas similares, pero diferentes mecanismos fisiopatológicos. La rotura de los vasa vasorum causa un hematoma intramural, con sangrado hacia la media aórtica. El hematoma intramural puede progresar a disección aórtica si la pared aórtica isquémica se rompe y causa un desgarro de la íntima.

Firas F. Mussa, Panos Kougias. Management of Acute Type B Aortic Dissection. N Engl J Med 2025;393:895-905. DOI: [10.1056/NEJMr2405257](https://doi.org/10.1056/NEJMr2405257)

Betabloqueantes después de un infarto de miocardio sin fracción de eyección reducida

Las recomendaciones actuales de las guías para el uso de betabloqueantes tras un infarto de miocardio sin fracción de eyección reducida se basan en ensayos clínicos realizados antes de que la reperfusión sistemática, la atención invasiva, la revascularización completa y las terapias farmacológicas contemporáneas se convirtieran en práctica estándar.

Borja Ibáñez y colegas realizaron un ensayo clínico abierto y aleatorizado en España e Italia para evaluar el efecto del tratamiento con betabloqueantes, en comparación con la ausencia de tratamiento, en pacientes con infarto agudo de miocardio (con o sin elevación del segmento ST) y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 40%. El resultado principal fue una variable compuesta por muerte por cualquier causa, reinfarto u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

En total, 4243 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con betabloqueantes y 4262 a no recibirlo; tras las exclusiones, 8438 pacientes fueron incluidos en el análisis principal. Durante una mediana de seguimiento de 3.7 años, se produjo un evento de resultado primario en 316 pacientes

(22.5 eventos por 1000 pacientes-año) en el grupo de betabloqueantes y en 307 pacientes (21.7 eventos por 1000 pacientes-año) en el grupo sin betabloqueantes. Se produjo muerte por cualquier causa en 161 y 153 pacientes, respectivamente (11.2 frente a 10.5 eventos por 1000 pacientes-año), reinfarto en 143 pacientes (10.2 frente a 10.1 eventos por 1000 pacientes-año) y hospitalización por insuficiencia cardíaca en 39 pacientes (2.7 frente a 3.0 eventos por 1000 pacientes-año). No se observaron diferencias aparentes entre los grupos en los resultados de seguridad.

En los pacientes dados de alta tras la atención invasiva por un infarto de miocardio con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 40%, el tratamiento con betabloqueantes no pareció tener efecto sobre la incidencia de muerte por cualquier causa, reinfarto u hospitalización por insuficiencia cardíaca. (Financiado por el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III y otros; número ClinicalTrials.gov, NCT03596385; número EudraCT, 2017-002485-40).

Borja Ibanez et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction without Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. Published August 30, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2504735.

Reducción del tratamiento antihipertensivo en residentes de centros geriátricos

En adultos mayores con fragilidad, la evidencia sobre los beneficios y riesgos de suspender los antihipertensivos es limitada. En un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado realizado en Francia, se asignó, en una proporción 1:1, a internos de residencias de ancianos de 80 años o más que recibían más de un fármaco antihipertensivo y tenían una presión arterial sistólica inferior a 130 mmHg a una estrategia protocolizada de reducción progresiva del tratamiento antihipertensivo (grupo de reducción gradual) o a recibir la atención habitual (grupo de atención habitual). Se realizó un seguimiento de los pacientes durante un máximo de 4 años. El criterio de valoración principal fue la muerte por cualquier causa. Los criterios de valoración secundarios incluyeron los cambios en el número de fármacos antihipertensivos utilizados desde el inicio hasta la última visita del ensayo y la variación de la presión arterial sistólica durante el período de seguimiento.

Se aleatorizó a un total de 1048 pacientes: 528 al grupo de reducción gradual y 520 al grupo de atención habitual. La media estimada de seguimiento potencial fue de 38.4 meses. Entre el inicio y la última visita del estudio, la media (\pm DE) del número de antihipertensivos utilizados disminuyó de 2.6 ± 0.7 a 1.5 ± 1.1 en el grupo de reducción gradual de la dosis y de 2.5 ± 0.7 a 2.0 ± 1.1 en el grupo de atención habitual. La diferencia media ajustada entre grupos (grupo de reducción gradual menos grupo de atención habitual) en el cambio de la presión arterial sistólica durante el período de seguimiento fue de 4.1 mmHg. Se produjo muerte por cualquier causa en 326 pacientes (61.7%) del grupo de reducción gradual y en 313 (60.2%) del grupo de atención habitual. No se observaron diferencias aparentes en los eventos adversos entre los grupos del estudio.

En pacientes mayores frágiles de residencias de ancianos que recibían tratamiento con antihipertensivos y tenían una presión arterial sistólica inferior a 130 mmHg, una estrategia de reducción gradual del tratamiento antihipertensivo no redujo la mortalidad por todas las causas en comparación con la atención habitual. (Financiado por el Ministerio de Salud francés y otros; número de RETREAT-FRAIL ClinicalTrials.gov: NCT03453268).

Los pacientes mayores con hipertensión presentan un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares. Debido a este mayor riesgo, estos pacientes pueden obtener beneficios sustanciales de los fármacos antihipertensivos. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados generalmente han excluido a los pacientes con fragilidad clínicamente significativa, quienes son más propensos que otros pacientes de edades similares a sufrir efectos adversos de los fármacos antihipertensivos. Varios estudios observacionales han encontrado que entre los pacientes con fragilidad, la presión arterial baja se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, especialmente en aquellos que reciben tratamiento antihipertensivo. En el estudio observacional PARTAGE (Valores predictivos de la presión arterial y la rigidez arterial en la población institucionalizada muy anciana), que incluyó a residentes de hogares de ancianos que tenían al menos

80 años de edad con hipertensión, la mortalidad por todas las causas entre los participantes con una presión arterial sistólica inferior a 130 mm Hg que recibían más de un medicamento antihipertensivo fue el doble que entre otros residentes.

Este hallazgo del estudio PARTAGE plantea preguntas sobre el manejo de la hipertensión en pacientes mayores con fragilidad clínicamente significativa. Las guías sobre el manejo de la hipertensión enfatizan la necesidad de adaptar las estrategias terapéuticas según el nivel de fragilidad y considerar la reducción gradual del tratamiento antihipertensivo en pacientes con presión arterial baja. Sin embargo, la evidencia sobre los beneficios y riesgos de suspender los fármacos en adultos mayores es limitada, y existe consenso en que la investigación clínica debe centrarse en poblaciones donde la incertidumbre sobre los beneficios y riesgos del uso de antihipertensivos es mayor, como las personas con fragilidad, las personas mayores y quienes toman múltiples medicamentos.

Athanase Benetos y colegas describen los resultados de RETREAT-FRIL (Reducción del Tratamiento Antihipertensivo en Pacientes Frágiles), un ensayo pragmático, intervencionista y aleatorizado que evaluó el efecto de una estrategia protocolizada de reducción progresiva de los tratamientos antihipertensivos, en comparación con la atención habitual, sobre la mortalidad por cualquier causa en residentes de residencias de ancianos de 80 años o más, con fragilidad, presión arterial sistólica inferior a 130 mmHg y que recibían al menos dos antihipertensivos.

Athanase Benetos et al. Reduction of Antihypertensive Treatment in Nursing Home Residents. N Engl J Med. Published August 29, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2508157

Digitoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida

No se ha establecido la eficacia terapéutica del glucósido cardíaco digitoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. En un ensayo internacional, doble ciego y controlado con placebo, **Udo Bavendiek y colegas** asignaron aleatoriamente a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 40% o inferior y una clase funcional III o IV de la *New York Heart Association* (NYHA), o con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 30% o inferior y una clase funcional II de la NYHA, en una proporción de 1:1, a recibir digitoxina (dosis inicial de 0,07 mg una vez al día) o placebo equivalente, además del tratamiento médico recomendado por las guías clínicas. El resultado principal fue una combinación de muerte por cualquier causa o ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, lo que ocurriera primero.

De los 1240 pacientes aleatorizados, 1212 cumplieron los criterios de inclusión en la población por intención de tratar modificada: 613 pacientes en el grupo de digitoxina y 599 en el grupo placebo. Durante un seguimiento medio de 36 meses, se produjo un evento de resultado primario en 242 pacientes (39.5%) en el grupo de digitoxina y 264 (44.1%) en el grupo placebo (cociente de riesgos de muerte o primer ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, 0.82; intervalo de confianza del 95% [IC], 0.69 a 0.98; $P = 0.03$). Se produjo muerte por cualquier causa en 167 pacientes (27.2%) en el grupo de digitoxina y 177 (29.5%) en el grupo placebo (cociente de riesgos, 0.86; IC del 95%, 0.69 a 1.07). Se produjo un primer ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en 172 pacientes (28.1%) en el grupo de digitoxina y 182 (30.4%) en el grupo placebo (cociente de riesgos, 0.85; IC del 95%, 0.69 a 1.05). Se produjo al menos un evento adverso grave en 29 pacientes (4.7%) del grupo de digitoxina y en 17 (2.8%) del grupo placebo.

El tratamiento con digitoxina redujo el riesgo combinado de muerte por cualquier causa o de ingreso hospitalario por agravamiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida que recibieron tratamiento médico según las directrices. (Financiado por el Ministerio Federal de Investigación, Tecnología y Espacio de Alemania y otros; número de EudraCT de DIGIT-HF: 2013-005326-38).

Los glucósidos cardíacos se han utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca durante dos siglos. Sin embargo, la evidencia de beneficios en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida es limitada. En el ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo DIG (Efecto de la digoxina en la mortalidad y la morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca), que incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, la digoxina no fue superior al placebo con respecto a la muerte por cualquier causa (el resultado primario), pero se asoció con una menor incidencia de hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (un resultado secundario). Los pacientes con una fracción de eyección marcadamente reducida (<25 %) o con síntomas avanzados de insuficiencia cardíaca (clase funcional III o IV de la *New York Heart Association* [NYHA]) pueden beneficiarse de la digoxina. En el ensayo DIG, las concentraciones séricas bajas de digoxina (0.5 a 0.9 ng por mililitro) se asociaron con mejores resultados clínicos que el placebo, mientras que las concentraciones superiores a 1.0 ng por mililitro se asociaron con peores resultados. Debido a que el ensayo DIG se realizó hace décadas, la terapia de base para la insuficiencia cardíaca se limitó a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los diuréticos, mientras que los tratamientos disponibles actualmente incluyen betabloqueantes, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, antagonistas del receptor de angiotensina-neprilisina, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y terapias con dispositivos cardíacos, como el uso de un desfibrilador automático implantable y la terapia de resincronización cardíaca.

La digitoxina es el otro glucósido cardíaco clínicamente relevante. Aunque la farmacodinámica de la digoxina y la digitoxina es similar, los niveles de absorción enteral y unión a proteínas séricas son mayores con la digitoxina, que es más lipofílica, que con la digoxina. A diferencia de la digoxina, la digitoxina se elimina eficazmente por excreción enterohepática cuando la función renal está marcadamente deteriorada. Las concentraciones de digitoxina en sangre pueden permanecer estables sin ajustes de dosis, incluso en pacientes con disfunción renal progresiva. Sin embargo, la falta de ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego que utilicen digitoxina subraya la necesidad de mayor investigación. El ensayo DIGIT-HF (Digitoxina para mejorar los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada) se realizó para evaluar la eficacia y seguridad de la digitoxina en concentraciones bajas en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida que habían sido tratados con terapias actuales con dispositivos médicos y cardíacos.

Udo Bavendiek et al. Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

N Engl J Med. Published August 29, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2415471

Aumento del nivel de potasio en pacientes con alto riesgo de arritmias ventriculares

La hipopotasemia e incluso los niveles plasmáticos de potasio en valores normales-bajos aumentan el riesgo de arritmias ventriculares en pacientes con enfermedad cardiovascular. Es necesario evaluar una estrategia para aumentar activamente los niveles plasmáticos de potasio hasta el rango normal-alto. En un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado y basado en eventos, de superioridad, realizado en Dinamarca, se inscribieron participantes con alto riesgo de arritmias ventriculares (definidos como portadores de un desfibrilador automático implantable [DAI]) y con un nivel basal de potasio plasmático de 4.3 mmol por litro o inferior. Los participantes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a un régimen de tratamiento dirigido a aumentar el potasio plasmático a un nivel normal-alto (4.5 a 5.0 mmol por litro) mediante suplementos de potasio, un antagonista del receptor de mineralocorticoides, o ambos, además de orientación dietética y atención estándar (grupo de potasio normal-alto), o a solo atención estándar (grupo de atención estándar). El criterio de valoración principal fue una combinación de taquicardia ventricular sostenida documentada o terapia adecuada con DAI, hospitalización no programada (más de 24 horas) por arritmia o insuficiencia cardíaca, o fallecimiento por cualquier causa, evaluado mediante un análisis del tiempo hasta el primer evento.

Entre los 1200 participantes aleatorizados (600 asignados a cada grupo), la media de duración del seguimiento fue de 39.6 meses (rango intercuartil: 26.4 a 49.3). Se presentó un evento principal en 136 participantes (22.7%; 7.3 eventos por 100 personas-año) del grupo con niveles de potasio altos-normales, en comparación con 175 participantes (29.2%; 9.6 eventos por 100 personas-año) del grupo de atención estándar (cociente de riesgos instantáneos: 0.76; intervalo de confianza del 95%: 0.61 a 0.95; $p = 0.01$). La incidencia de hospitalización por hiperpotasemia o hipopotasemia fue similar en ambos grupos.

Entre los participantes con cualquier enfermedad cardiovascular que tenían un DCI y presentaban un alto riesgo de arritmias ventriculares, un aumento en los niveles plasmáticos de potasio inducido por el tratamiento condujo a un riesgo significativamente menor de terapia apropiada con DCI, hospitalización no planificada por arritmia o insuficiencia cardíaca, o muerte por cualquier causa, que la atención estándar. (Financiado por el Fondo de Investigación Independiente de Dinamarca y otros; número POTCAST ClinicalTrials.gov: NCT03833089).

El potasio desempeña un papel fundamental en la función eléctrica y mecánica del corazón, y se ha observado una relación en forma de U entre los niveles plasmáticos de potasio y la muerte. Entre los pacientes con trastornos cardiovasculares, la mortalidad es mayor en personas con niveles plasmáticos de potasio entre 3.5 y 4.0 mmol por litro (rango normal: 3.5 a 5.0), y los niveles plasmáticos de potasio en el rango normal-alto (4.5 a 5.0 mmol por litro) se asocian con una menor mortalidad.

Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca, los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina reducen el riesgo de muerte, incluido el riesgo de muerte súbita por causas cardíacas, así como la incidencia de fibrilación auricular. Ambas clases de fármacos aumentan los niveles plasmáticos de potasio y reducen el riesgo de hipopotasemia. Un ensayo aleatorizado mostró que entre las personas con mayor riesgo, la sustitución de parte de la ingesta dietética de cloruro de sodio por cloruro de potasio redujo la incidencia de eventos cardiovasculares, incluyendo la muerte por cualquier causa.

El conocimiento clínico sobre el manejo de la hipopotasemia o la hiperpotasemia manifiestas es alto, pero las guías no han abordado el beneficio potencial de aumentar los niveles plasmáticos de potasio al rango normal-alto. Dicho aumento puede proteger contra la arritmia causada por episodios de hipopotasemia. Una amplia gama de enfermedades cardíacas puede complicarse con arritmias ventriculares malignas que pueden causar síncope o muerte súbita cardíaca. Las estrategias para reducir las arritmias ventriculares siguen siendo una necesidad crítica insatisfecha. El ensayo POTCAST (Niveles de Potasio Objetivo para Disminuir la Carga de Arritmias en Pacientes de Alto Riesgo con Enfermedades Cardiovasculares) se diseñó para evaluar la eficacia y la seguridad de un aumento de los niveles plasmáticos de potasio inducido por el tratamiento, buscando niveles normales-altos, mediante guía dietética, suplementos de potasio o tratamiento con un antagonista de los receptores de mineralocorticoides en participantes con alto riesgo de arritmias ventriculares.

Christian Jøns et al. Increasing the Potassium Level in Patients at High Risk for Ventricular Arrhythmias. N Engl J Med. Published August 29, 2025. DOI: [10.1056/NEJMoa2509542](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2509542)

Miocardiopatía Hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es un trastorno complejo y heterogéneo que afecta directamente solo al corazón. Se caracteriza por la hipertrofia de cualquier porción de la pared del ventrículo izquierdo, con frecuencia afecta el tabique interventricular basal y no se explica por condiciones de carga anormales ni por infiltración miocárdica. La MCH es el trastorno cardíaco monogénico más común, con una prevalencia de aproximadamente 1 de cada 500 adultos. Se presenta en todo el mundo en ambos sexos, en todas las razas y en todos los grupos de edad. La cavidad ventricular izquierda suele ser pequeña en pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MIH), con aumento de la contractilidad y una fracción de eyección anormalmente elevada. Los hallazgos histológicos incluyen miocitos agrandados y desorganizados, así como la presencia de fibrosis intersticial y arterias coronarias intramurales de paredes gruesas.

Durante casi dos siglos se han descrito casos aislados de lo que probablemente fue MIH. En 1958, Teare, un patólogo londinense, describió los corazones de ocho pacientes con probable MIH, siete de los cuales fallecieron repentinamente. En 1959, se describió la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, y a este amplio subgrupo de pacientes con MIH se le conoce ahora como MIH obstructiva. La obstrucción es dinámica y varía inversamente con el volumen ventricular izquierdo, aumentando cuando el paciente está en posición vertical y con el esfuerzo de la maniobra de Valsalva, el ejercicio y la administración de agentes inotrópicos. La obstrucción suele estar causada por una combinación de la hipertrofia del tabique interventricular basal y el movimiento sistólico anterior de la valva anterior de la válvula mitral. Algunos pacientes presentan obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo sin hipertrofia septal, pero con anomalías de la válvula mitral o de los músculos papilares (o ambos). La disfunción diastólica, causada por el llenado lento del ventrículo izquierdo engrosado y fibrótico, puede provocar agrandamiento de la aurícula izquierda y elevación de las presiones telediastólica, de enclavamiento capilar pulmonar y arterial pulmonar del ventrículo izquierdo.

Las personas con miocardiopatía hipertrófica (MIH) pueden ser asintomáticas, presentar diversos grados de fatiga, disnea de esfuerzo, angina de pecho, arritmias, síncope o insuficiencia cardíaca, o incluso muerte súbita cardíaca. La angina puede ser causada por la combinación de mayores requerimientos de oxígeno del ventrículo izquierdo disfuncional hipertrofiado, la luz reducida de las arterias coronarias intramurales de paredes gruesas y la fibrosis miocárdica intersticial. El conocimiento actual de la miocardiopatía hipertrófica ha resultado en mejoras sustanciales en el diagnóstico, el tratamiento y los resultados.

Las primeras descripciones de la miocardiopatía hipertrófica (MIH) indicaban la naturaleza familiar del trastorno en muchos pacientes. En 1990, Gustafers-Lawrence et al., en el laboratorio Seidman, describieron una mutación sin sentido en el gen que codifica una cadena pesada de β -miosina cardíaca. Actualmente, las variantes patogénicas en al menos ocho genes que codifican proteínas sarcoméricas se consideran causales de miocardiopatía hipertrófica con aumento del grosor de la pared ventricular izquierda. Cuando cualquiera de estas está presente, se dice que la persona presenta un gen positivo, un hallazgo presente en aproximadamente el 40% de las personas que se someten a evaluación. Con menor frecuencia, también se ha reportado la asociación de variantes en otros genes con la miocardiopatía hipertrófica (MCH). En personas con genes positivos, las variantes patogénicas más frecuentes detectadas mediante paneles multigénicos se encuentran en los genes que codifican la proteína de unión a β -miosina (MYBPC3) y la cadena pesada de β -miosina (MYHC), presentes en aproximadamente el 45% y el 35%, respectivamente, de las personas con genes positivos. Al modificar las proteínas sarcoméricas codificadas, las variantes patogénicas pueden alterar la sensibilidad al calcio, los mecanismos contráctiles de la actomiosina, el metabolismo energético y la función mitocondrial de los cardiomiocitos. Se considera que las personas con cambios clínicos o funcionales de MCH tienen fenotipo positivo. Las personas con genes positivos pero no fenotipo positivo deben ser monitoreadas cuidadosamente, ya que corren el riesgo de desarrollar fenotipo positivo más adelante en la vida. Sin embargo, no todas las personas con genes positivos desarrollan fenotipo positivo, debido a la variabilidad de la penetrancia y la expresividad genéticas. Las personas con genes positivos y fenotipo positivo presentan manifestaciones clínicas más graves, con una aparición más temprana de miocardiopatía hipertrófica manifiesta y arritmias e insuficiencia

cardíaca más frecuentes que las personas con genes negativos y fenotipo positivo. En pacientes con miocardiopatía hipertrófica confirmada o sospechada, se debe obtener una historia familiar detallada y realizar pruebas genéticas con paneles multigénicos en personas con genes positivos. Los familiares también deben someterse a pruebas, que pueden confirmar el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica y detectar otros síndromes asociados con la hipertrofia ventricular: los llamados síndromes miméticos de miocardiopatía hipertrófica (p. ej., enfermedad de Fabry, así como enfermedad de Danon, enfermedad de Andersen y otras enfermedades de almacenamiento de glucógeno) y amiloidosis hereditaria.

Puntos clave: La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es un trastorno heterogéneo complejo que no se explica por condiciones de carga anormales. Aproximadamente el 70% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MIH) presentan obstrucción muscular subaórtica del flujo de salida del ventrículo izquierdo, que puede ser provocada o exacerbada por el ejercicio u otra estimulación de la contractilidad miocárdica. En la MIH, el ventrículo izquierdo, especialmente el tabique interventricular, está engrosado y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo suele ser supranormal. La disfunción diastólica ralentiza el llenado ventricular. La MIH es la cardiopatía monogénica más común. Los pacientes pueden ser asintomáticos o presentar insuficiencia cardíaca, angina de pecho o muerte súbita cardíaca. Las pruebas de imagen cardíaca (ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca) son importantes para el diagnóstico y el tratamiento de la MIH. El pronóstico mejora considerablemente con terapias de eficacia comprobada, como betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la miosina cardíaca, implante de un desfibrilador automático, terapia de reducción del tabique y trasplante cardíaco.

Eugene Braunwald. *Hypertrophic Cardiomyopathy*. *N Engl J Med*. Published August 30, 2025. DOI: [10.1056/NEJMra2413445](https://doi.org/10.1056/NEJMra2413445)

Monoterapia con Aficamten o Metoprolol para la Miocardiopatía Hipertrófica Obstructiva

Los betabloqueantes han sido el tratamiento inicial para la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática (Miocardiopatía hipertrófica)(MCH) a pesar de la evidencia limitada sobre su eficacia. Aficamten es un inhibidor de la miosina cardíaca que reduce los gradientes del tracto de salida del ventrículo izquierdo, mejora la capacidad de ejercicio y disminuye los síntomas de MCH cuando se añade a la medicación habitual. Se desconoce si Aficamten en monoterapia proporciona un mayor beneficio clínico que los betabloqueantes en monoterapia.

Pablo García-Pavía y colegas realizaron un ensayo internacional, doble ciego, con doble simulación, en el que adultos con MCH obstructiva sintomática fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir Aficamten (dosis diaria de 5 mg a 20 mg) más placebo o metoprolol (dosis diaria de 50 mg a 200 mg) más placebo. El criterio de valoración principal fue el cambio en el consumo máximo de oxígeno en la semana 24. Los criterios de valoración secundarios fueron la mejoría en la semana 24 de la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) y los cambios en la puntuación clínica del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-CSS), el gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo tras la maniobra de Valsalva, la concentración de péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), el índice de volumen auricular izquierdo y el índice de masa ventricular izquierdo.

Se asignó a 88 pacientes al grupo de aficamten y a 87 al grupo de metoprolol. La edad media de los pacientes fue de 58 años, el 58.3% eran hombres y el gradiente medio del tracto de salida del ventrículo izquierdo fue de 47 mmHg en reposo y de 74 mmHg tras la maniobra de Valsalva. A las 24 semanas, el cambio en el consumo máximo de oxígeno fue de 1.1 ml por kilogramo de peso corporal por minuto en el grupo de aficamten y de -1.2 ml por kilogramo por minuto en el grupo de metoprolol (diferencia intergrupal de media de mínimos cuadrados: 2.3 ml por kilogramo por minuto; IC del 95%: 1.5 a 3.1; $p < 0.001$). Los pacientes que recibieron aficamten presentaron mejoras significativamente mayores en la clase de la NYHA, la escala KCCQ-CSS, el gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo, el nivel de NT-proBNP y el índice de volumen auricular izquierdo que los pacientes que

recibieron metoprolol. No se observaron diferencias significativas en el índice de masa ventricular izquierda. Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

En pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática, la monoterapia con aficamten fue superior a la monoterapia con metoprolol para mejorar el consumo máximo de oxígeno y la hemodinámica, así como para disminuir los síntomas. (Financiado por Cytokinetics; número de MAPLE-HCM ClinicalTrials.gov: NCT05767346).

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la cardiopatía hereditaria más común a nivel mundial y se asocia con una considerable morbilidad relacionada con la enfermedad. Una subpoblación considerable de pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MIH) presenta una enfermedad caracterizada por un ventrículo izquierdo hipercontráctil que promueve el contacto de la válvula mitral con el tabique ventricular y un aumento de la presión sistólica ventricular izquierda debido a la obstrucción dinámica del flujo sanguíneo que sale del ventrículo izquierdo. Las consecuencias clínicas más comunes de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo son síntomas que limitan las actividades y reducen la capacidad de ejercicio.

Desde la observación de Cohen y Braunwald hace casi 60 años de que el bloqueo del receptor beta-adrenérgico podía reducir la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, los betabloqueantes se han utilizado como tratamiento de primera línea en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática. Sin embargo, esta práctica se ha basado principalmente en la opinión de expertos, y solo unos pocos estudios pequeños, unicéntricos y controlados con placebo respaldan las recomendaciones de las guías.

Aficamten es un inhibidor de la miosina cardíaca de vanguardia que reduce la hipercontractilidad miocárdica al disminuir el número de puentes cruzados actina-miosina activos dentro del sarcómero. Carece de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes y está diseñado farmacológicamente para tener una relación dosis-respuesta estrecha que facilita los ajustes de dosis individualizados. En un ensayo reciente, aficamten produjo una disminución sustancial de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, una disminución de los síntomas y mejoras en la capacidad funcional, la estructura cardíaca y los biomarcadores cardíacos, en comparación con placebo, en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática, a pesar de recibir terapia estándar convencional, incluyendo betabloqueantes en la mayoría de los pacientes. Se desconoce si aficamten administrado en monoterapia sería superior a los betabloqueantes en monoterapia. El ensayo MAPLE-HCM (Metoprolol versus Aficamten en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo en la capacidad de ejercicio en HCM) fue un ensayo de fase 3 que comparó aficamten como monoterapia con betabloqueo con metoprolol como monoterapia en pacientes con HCM obstructiva sintomática.

Pablo Garcia-Pavia et al. Aficamten or Metoprolol Monotherapy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. N Engl J Med. Published August 30, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2504654

Betabloqueantes tras un infarto de miocardio en pacientes sin insuficiencia cardíaca

La evidencia que respalda el tratamiento con betabloqueantes tras un infarto de miocardio se estableció antes de la introducción de la terapia moderna de reperfusión coronaria y las estrategias de prevención secundaria. En un ensayo clínico abierto, aleatorizado y con evaluación ciega de los criterios de valoración, realizado en Dinamarca y Noruega, se asignó a pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio y presentaban una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de al menos el 40%, en una proporción 1:1, a recibir tratamiento con betabloqueantes a largo plazo en los 14 días posteriores al evento o a no recibir tratamiento con betabloqueantes. El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte por cualquier causa o eventos cardiovasculares adversos mayores (nuevo infarto de miocardio, revascularización coronaria no planificada, ictus isquémico, insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares malignas).

Un total de 5574 pacientes fueron aleatorizados y se incluyeron en los análisis principales: 2783 en el grupo de betabloqueantes y 2791 en el grupo sin betabloqueantes. Tras una mediana de seguimiento de 3.5 años (rango intercuartil: 2.2 a 4.6), se produjo un evento de resultado primario en 394 pacientes (14.2%) del grupo de betabloqueantes y en 454 pacientes (16.3%) del grupo sin betabloqueantes (cociente de riesgos instantáneos: 0.85; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.75 a 0.98; $p = 0.03$). Se produjo muerte por cualquier causa en el 4.2% de los pacientes del grupo de betabloqueantes y en el 4.4% del grupo sin betabloqueantes. Se presentó infarto de miocardio en el 5.0% y el 6.7%, respectivamente (cociente de riesgos instantáneos: 0.73; IC del 95%: 0.59 a 0.92), revascularización coronaria no planificada en el 3.9% y el 3.9%, ictus isquémico en el 1.6% y el 1.3%, insuficiencia cardíaca en el 1.5% y el 1.9%, y arritmias ventriculares malignas en el 0.5% y el 0.6%. No se observaron diferencias aparentes en los resultados de seguridad entre los grupos.

En pacientes con infarto de miocardio y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de al menos el 40%, el tratamiento con betabloqueantes redujo el riesgo de muerte o de eventos cardiovasculares adversos mayores en comparación con la ausencia de tratamiento con betabloqueantes. (Financiado por el programa de investigación *Health South-East* en Noruega y otros; números BETAMI–DANBLOCK ClinicalTrials.gov, NCT03646357 y NCT03778554.)

Los betabloqueantes se han prescrito para la prevención secundaria después de un infarto de miocardio con base en la evidencia de ensayos que se llevaron a cabo hace más de 40 años. Desde entonces, la introducción de la terapia de reperfusión coronaria moderna y el manejo preventivo secundario efectivo han mejorado sustancialmente los resultados a largo plazo. Además, la distribución relativa de los factores de riesgo causales como el tabaquismo y los niveles altos de colesterol en pacientes con infarto de miocardio ha cambiado, y las mediciones de troponina cardíaca de alta sensibilidad han mejorado la precisión diagnóstica. Aunque la terapia con betabloqueantes se recomienda encarecidamente para pacientes con infarto de miocardio y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida ($<40\%$), su papel es incierto en pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada ($\geq 50\%$) o levemente reducida (40 a 49%). Los ensayos que evalúan el uso de betabloqueantes que se han realizado en los últimos 10 años se limitan a aquellos que involucran a pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada, un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), o un síndrome coronario crónico.

Los betabloqueantes tienen propiedades antiarrítmicas y reducen la demanda de oxígeno del miocardio a través de efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos. Los ensayos clínicos de la era anterior a las terapias de reperfusión coronaria mostraron que los betabloqueantes reducían el riesgo de muerte por cualquier causa y de nuevo infarto de miocardio después del infarto de miocardio índice. Además, la terapia con betabloqueantes se asoció con el alivio de los síntomas de angina y una menor incidencia de arritmias ventriculares e insuficiencia cardíaca. El ensayo BETAMI (Tratamiento noruego con betabloqueantes después de un infarto agudo de miocardio en pacientes revascularizados sin fracción de eyección ventricular izquierda reducida) y el ensayo DANBLOCK (Ensayo danés de terapia con betabloqueantes después de un infarto de miocardio sin insuficiencia cardíaca) utilizaron protocolos similares y se combinaron para evaluar si la terapia oral a largo plazo con betabloqueantes reduciría el riesgo de muerte, de cualquier causa, nuevo infarto de miocardio, revascularización coronaria no planificada, accidente cerebrovascular isquémico, insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares malignas (un punto final compuesto) entre pacientes hospitalizados con infarto de miocardio que tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada o levemente reducida.

John Munkhaugen et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction in Patients without Heart Failure. N Engl J Med. Published August 30, 2025. DOI: [10.1056/NEJMoa2505985](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2505985)

Apixabán para el tratamiento prolongado de la tromboembolia venosa provocada

La duración adecuada de la anticoagulación para la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes con un factor desencadenante transitorio (p. ej., cirugía, traumatismo o inmovilidad) y factores de riesgo persistentes concomitantes es incierta. En un ensayo unicéntrico, doble ciego y aleatorizado, se asignó a adultos con TEV tras la aparición de un factor desencadenante transitorio, que presentaban al menos un factor de riesgo persistente y habían completado al menos 3 meses de anticoagulación, a recibir apixabán oral (en dosis de 2.5 mg dos veces al día) o placebo durante 12 meses. El criterio principal de valoración de eficacia fue el primer TEV recurrente sintomático. El criterio principal de valoración de seguridad fue el primer episodio de hemorragia mayor según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

Se aleatorizó a un total de 600 pacientes (edad media: 59.5 años; sexo femenino: 57.0%; raza no blanca: 19.2%). La población del ensayo presentó una amplia gama de factores desencadenantes y factores de riesgo persistentes. Se produjo TEV recurrente sintomático en 4 de los 300 pacientes (1.3%) del grupo de apixabán y en 30 de los 300 pacientes (10.0%) del grupo placebo (cociente de riesgos instantáneos: 0.13; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.04 a 0.36; $P < 0.001$). Se produjo una hemorragia mayor en 1 paciente del grupo de apixabán y en ninguno del grupo placebo. Se observó una hemorragia menor clínicamente relevante en 14 de los 294 pacientes (4.8%) del grupo de apixabán y en 5 de los 294 pacientes (1.7%) del grupo placebo (cociente de riesgos instantáneos: 2.68; IC del 95%: 0.96 a 7.43; $P = 0.06$). Fallecieron un paciente del grupo de apixabán y 3 pacientes del grupo placebo, sin que se atribuyeran muertes a causas cardiovasculares o hemorrágicas. Se presentaron eventos adversos no hemorrágicos ni mortales en 6 pacientes (2.0%) de cada grupo.

En pacientes con TEV provocada y factores de riesgo persistentes, la terapia de baja intensidad con apixabán durante 12 meses resultó en un menor riesgo de TEV recurrente sintomática que el placebo, con un bajo riesgo de hemorragia grave. (Financiado por la Alianza Bristol-Myers Squibb–Pfizer; número HI-PRO ClinicalTrials.gov: NCT04168203).

Gregory Piazza et al. Apixaban for Extended Treatment of Provoked Venous Thromboembolism. N Engl J Med. Published August 30, 2025. DOI: [10.1056/NEJMoa2509426](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2509426)

Eficacia y seguridad de Baxdrostat en la hipertensión no controlada y resistente

La desregulación de la aldosterona desempeña un papel patogénico importante en la hipertensión de difícil control. En varios estudios, baxdrostat, un inhibidor de la aldosterona sintasa, redujo la presión arterial sistólica en sedestación en pacientes con hipertensión no controlada o resistente.

En un ensayo de fase 3, multinacional, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, **John M. Flack y colegas** reclutaron pacientes con una presión arterial sistólica en sedestación de entre 140 mmHg y menos de 170 mmHg a pesar de recibir tratamiento estable con dos antihipertensivos (hipertensión no controlada) o tres o más (hipertensión resistente), incluyendo un diurético. Tras un período de preinclusión con placebo de dos semanas, asignaron aleatoriamente a los pacientes con una presión arterial sistólica en sedestación de 135 mmHg o más, en una proporción 1:1:1, a recibir baxdrostat en dosis de 1 mg, baxdrostat en dosis de 2 mg o placebo una vez al día durante 12 semanas. El criterio de valoración principal fue el cambio en la presión arterial sistólica en sedestación desde el inicio hasta la semana 12.

Un total de 796 pacientes fueron aleatorizados y 794 recibieron baxdrostat 1 mg (264 pacientes), baxdrostat 2 mg (266 pacientes) o placebo (264 pacientes) además del tratamiento de base. A las 12 semanas, el cambio desde el inicio en la media de mínimos cuadrados de la presión arterial sistólica en sedestación fue de -14.5 mmHg con baxdrostat 1 mg, de -15.7 mmHg con baxdrostat 2 mg y de -5.8 mmHg con placebo. La diferencia estimada con respecto al placebo (diferencia corregida con placebo) fue de -8.7 mmHg con 1 mg de baxdrostat y de -9.8 mmHg con 2 mg de baxdrostat ($p <$

0.001). Se notificó un nivel de potasio superior a 6.0 mmol por litro en 6 pacientes (2.3%) con 1 mg de baxdrostat, en 8 pacientes (3.0%) con 2 mg de baxdrostat y en 1 paciente (0.4%) con placebo.

En pacientes con hipertensión no controlada o resistente, la adición de baxdrostat al tratamiento de base resultó en una presión arterial sistólica en sedestación significativamente menor a las 12 semanas que con placebo. (Financiado por AstraZeneca y otros; número de BaxHTN ClinicalTrials.gov, NCT06034743.)

John M. Flack et al. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. N Engl J Med. Published August 30, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2507109

Aspirina en pacientes con síndrome coronario crónico que reciben anticoagulación oral

Se desconoce el régimen antitrombótico adecuado para pacientes con síndrome coronario crónico con alto riesgo aterotrombótico que reciben anticoagulación oral a largo plazo. **Gilles Lemesle y colegas** realizaron un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en Francia, en pacientes con síndrome coronario crónico que se habían sometido a un implante previo de stent (más de 6 meses antes del reclutamiento), presentaban alto riesgo aterotrombótico y recibían anticoagulación oral a largo plazo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir aspirina (100 mg una vez al día) o placebo; todos los pacientes continuaron recibiendo su tratamiento anticoagulante oral actual. El criterio principal de valoración de eficacia fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, embolia sistémica, revascularización coronaria o isquemia aguda de extremidades. El criterio de valoración de seguridad clave fue la hemorragia mayor.

Se aleatorizó a un total de 872 pacientes; 433 fueron asignados al grupo de aspirina y 439 al grupo placebo. El ensayo se detuvo prematuramente por recomendación del comité independiente de monitorización de datos y seguridad tras una mediana de seguimiento de 2.2 años debido a un exceso de muertes por cualquier causa en el grupo de aspirina. Se produjo un evento de resultado primario de eficacia en 73 pacientes (16.9%) del grupo de aspirina y en 53 pacientes (12.1%) del grupo placebo (cociente de riesgos ajustado: 1.53; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.07 a 2.18; $P = 0.02$). Se produjo muerte por cualquier causa en 58 pacientes (13.4%) del grupo de aspirina y en 37 (8.4%) del grupo placebo (cociente de riesgos ajustado: 1.72; IC del 95%: 1.14 a 2.58; $P = 0.01$). Se presentó hemorragia mayor en 44 pacientes (10.2%) del grupo de aspirina y en 15 pacientes (3.4%) del grupo placebo (cociente de riesgos instantáneos ajustado: 3.35; IC del 95%: 1.87 a 6.00; $p < 0.001$). Se notificaron un total de 467 y 395 eventos adversos graves en el grupo de aspirina y en el grupo placebo, respectivamente.

En pacientes con síndrome coronario crónico con alto riesgo aterotrombótico que recibían un anticoagulante oral, la adición de aspirina conllevó un mayor riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, embolia sistémica, revascularización coronaria o isquemia aguda de extremidades que el placebo, así como un mayor riesgo de muerte por cualquier causa y hemorragia mayor. (Financiado por el Ministerio de Salud francés y Bayer Healthcare; número de ClinicalTrials.gov: NCT04217447).

Gilles Lemesle et al. Aspirin in Patients with Chronic Coronary Syndrome Receiving Oral Anticoagulation. N Engl J Med. Published August 30, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2507532



euroespes
health

Enfermedades Metabólicas

Diabetes: El cuento de la obesidad y la diabetes

La asociación entre la obesidad y la diabetes tipo 2 se reconoce desde hace décadas; por ejemplo, Ethan Sims y sus colegas acuñaron el término «diabetes» en la década de 1970. Sin embargo, ambas afecciones se han tratado por separado, a menudo de forma contradictoria, y se ha aceptado el aumento de peso observado con algunos hipoglucemiantes. El descubrimiento de fármacos para el control del peso y la glucemia fue independiente, siguiendo diferentes mecanismos percibidos para la regulación del apetito y el control glucémico. Además, el uso de medicamentos para bajar de peso se vio afectado por su eficacia limitada, efectos secundarios y problemas de seguridad. Salvo en el caso de la cirugía bariátrica, la pérdida de peso en personas con diabetes tipo 2 parecía un objetivo difícil de alcanzar.

Esta situación cambió en 2005 con la introducción de terapias basadas en incretinas para la diabetes tipo 2. Muchos sentimos angustia al implementar en nuestras consultas las necesarias inyecciones dos veces al día de exenatida, un análogo del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1). Las discusiones sobre los efectos secundarios, así como la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo, hicieron que la mayoría desconfiara de esta nueva terapia. La introducción de preparados con dosis menos frecuentes (liraglutida diaria y semaglutida semanal) fue bien recibida por los pacientes, que experimentaron una mejoría en su glucemia y el control inesperado de los hábitos alimenticios excesivos y la pérdida de peso. Por primera vez, una terapia abordó tanto la hiperglucemia como el sobrepeso. Muchas de nuestras ansiedades se aliviaron gracias a los beneficios para la salud observados no solo en pacientes con diabetes, sino también en quienes padecían obesidad y sus complicaciones, que a menudo son un pródromo de la diabetes. Los avances continuos condujeron al desarrollo de agentes con diversas acciones incretínicas (tirzepatida, un análogo del GLP-1 y del polipéptido insulínotropo dependiente de la glucosa [GIP], y mazdutida, un agonista del receptor de GLP-1 y glucagón) y triple acción (retatrutida, un análogo del receptor de GLP-1, GIP y glucagón). La combinación de un análogo del GLP-1 con un agonista o un antagonista del GIP promueve la pérdida de peso, lo que pone de relieve el gran potencial de aprendizaje que aún queda por descubrir sobre las incretinas intestinales y la regulación del apetito.

Jastreboff et al. nos presentan maridebart cafraglutida (conocido como MariTide), un análogo de GLP-1 y antagonista de GIP que se administra mediante inyección subcutánea mensual y que se estudió en pacientes con obesidad y aquellos con obesidad y diabetes tipo 2. Esta preparación parece ser eficaz para promover la pérdida de peso y mejorar la hiperglucemia. Los pacientes con diabetes tipo 2 tuvieron una menor pérdida de peso que aquellos sin diabetes, una observación conocida pero poco comprendida. Los resultados de este estudio confirmaron la importancia del aumento gradual de la dosis de las terapias con incretinas para mejorar el perfil de efectos secundarios y la eficacia. La interrupción del régimen de prueba fue más frecuente con maridebart cafratida que con placebo, especialmente en los grupos de maridebart cafratida que no recibieron aumento de dosis.

Aunque la administración mensual del fármaco es atractiva, las preparaciones semanales tienen buena aceptación, con buena adherencia y efectos secundarios aparentemente mínimos. La disminución del apetito, la mejora de la saciedad y la disminución de la preocupación por la comida son consideradas transformadoras por los pacientes. Intriga el potencial de una preparación mensual para promover el mantenimiento del peso. Disponemos de datos limitados sobre la desescalada exitosa del tratamiento con incretinas tras la pérdida de peso. Sin embargo, este es un objetivo al que aspiran nuestros pacientes, más que una terapia de por vida para el control del peso. Se ha reportado aumento de peso tras la interrupción de semaglutida y tirzepatida.

El entusiasmo por el progreso en este campo se ve atenuado por factores ajenos a la medicina, factores que impiden gestionar adecuadamente. Sin embargo, representan la barrera más común para el acceso y la adherencia a largo plazo a estos medicamentos: los costos y la cobertura. La diabetes y la obesidad son amenazas comunes para nuestra salud y longevidad, pero no se consideran por igual. Tenga en cuenta que diferentes preparaciones del mismo medicamento se comercializan por separado para la diabetes y la obesidad. Cuando estos medicamentos se recetan para la obesidad, surgen obstáculos. ¿Cuál será el precio de este agente? ¿Lo cubrirán las aseguradoras? ¿Se requerirá autorización previa? ¿Habrá un límite monetario? ¿Los cupones disponibles lo harán asequible para mi paciente?

El desarrollo de terapias basadas en incretinas representa un triunfo en el manejo de la diabetes y la obesidad. En el caso de los pacientes con obesidad, este triunfo se ve obstaculizado por factores ajenos a la toma de decisiones médicas.

Maria L. Collazo-Clavell. A Tale of Two Diseases. N Engl J Med 2025;393:916-917.

DOI: 10.1056/NEJMe2510196

Patogenia y tratamiento clínico de la enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica

La enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD) es una hepatopatía crónica y progresiva con un impacto sustancial en la salud global. Dado que la MASLD tiene una etiología compleja y es una enfermedad multisistémica, se requiere un enfoque multidisciplinario para su tratamiento. El fármaco óptimo para la MASLD debe disminuir la esteatosis, la fibrosis y la inflamación hepática. Aunque la industria farmacéutica aún está retrasada en el desarrollo de una terapia farmacológica aprobada para la MASLD, la investigación se ha intensificado recientemente y se espera que muchas moléculas que se encuentran en las etapas finales de ensayos clínicos sean aprobadas en los próximos años. **Roxana Liana Lucaciu y colegas** actualizan la información sobre la patogénesis, el diagnóstico y las opciones terapéuticas de la MASLD, el manejo clínico actual de los pacientes y las perspectivas futuras.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) se caracteriza por el depósito excesivo de triglicéridos en los hepatocitos y se considera una enfermedad hepática metabólica. Representa un nombre genérico para varias enfermedades hepáticas, entre ellas el hígado graso no alcohólico (HGNA), el hígado graso simple (HGS), la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC). Actualmente, la investigación sobre la EHGNA se ha vuelto urgente e importante debido a que la edad de diagnóstico disminuye progresivamente y su relación con el riesgo de cáncer es bien conocida.

Tras comprender la patogénesis de la EHGNA, la EHGNA se convirtió en EHNA (enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica), el hígado graso no alcohólico (HGNA) se convirtió en HGA (hígado graso asociado a disfunción metabólica) y la EHNA se convirtió en esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH). De esta manera, la MASLD se convirtió en un importante problema de salud mundial. Se caracteriza por la acumulación excesiva de lípidos hepáticos (esteatosis hepática), que puede provocar inflamación (esteatohepatitis) y fibrosis progresiva.

La evolución clínica de la MASLD es impredecible. En casos desfavorables, puede ser mortal. En casos desfavorables, puede progresar a enfermedades hepáticas avanzadas como cirrosis, descompensación hepática o carcinoma hepatocelular, que aumentan significativamente el riesgo de mortalidad relacionada con el hígado. Además, la MASLD suele asociarse con un mayor riesgo cardiovascular, lo que también puede contribuir a desenlaces fatales. En general, la MASLD permanece asintomática hasta que se desarrolla una cirrosis descompensada. Cuando aparecen los síntomas, consisten en un dolor leve en el hipocondrio derecho y fatiga. La gravedad de la MASLD está mediada por factores como la susceptibilidad genética, el contenido nutricional, la adiposidad, la resistencia a la insulina, el microbioma intestinal y diversos efectores endocrinos de la enfermedad. La patogénesis y las manifestaciones clínicas de la MASLD son heterogéneas, ya que en ella intervienen numerosas y diferentes vías moleculares patogénicas. La obesidad y la disfunción del tejido adiposo (adiposopatía) son factores de riesgo importantes para la MASLD. Estas afecciones están estrechamente asociadas con trastornos metabólicos como la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión y la dislipidemia, que se observan comúnmente en pacientes con MASLD.

Como resultado de las interacciones entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales, la patogénesis de MASH/MASLD es compleja. La consecuencia de estas interacciones se manifiesta por una disfunción metabólica sistémica que afecta al hígado, con alteraciones en las vías moleculares y la comunicación intercelular entre hepatocitos, células sinusoidales hepáticas, células estrelladas, células de Kupffer y células inmunitarias reclutadas. La combinación variable de estos factores puede generar diferentes fenotipos clínicos en individuos con MASLD. Por ello, es necesario desarrollar un manejo personalizado de la enfermedad.

La propia MASLD determina la aparición de algunas complicaciones extrahepáticas, como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2/resistencia a la insulina, enfermedad renal crónica y algunos tipos de cánceres extrahepáticos. Los pacientes con fibrosis hepática grave probablemente desarrollen aterosclerosis carotídea subclínica con enfermedades cardiovasculares, que representan la principal causa de mortalidad relacionada con MASLD.

Las tasas de mortalidad por cánceres extrahepáticos en MASLD superan las causadas por carcinoma hepatocelular, ya que la prevalencia global de MASLD es de aproximadamente el 30%. Se encontró que el aumento del riesgo de cáncer extrahepático en pacientes con MASLD es independiente del estadio de fibrosis hepática. Considerando esta prevalencia significativa, en el futuro, el acceso a la atención médica y los costos del tratamiento de MASLD serán considerables.

El diagnóstico de MASLD se está orientando cada vez más hacia métodos de detección temprana no invasivos debido a su naturaleza a menudo asintomática y a la creciente incidencia mundial. La confianza tradicional en la biopsia hepática, si bien precisa, resulta poco práctica para su uso generalizado, en particular en MASLD delgado, lo que desafía las expectativas típicas asociadas a la obesidad y complica el diagnóstico debido a la escasa concienciación y a los criterios obsoletos. La elastografía hepática FibroScan se ha convertido en una herramienta diagnóstica rápida y eficaz capaz de detectar la esteatosis hepática y la fibrosis en etapas tempranas y subclínicas, demostrando ser valiosa en poblaciones adultas y pediátricas. Las modalidades basadas en imágenes, como la resonancia magnética y la ecografía, han demostrado una precisión diagnóstica prometedora, con valores de AUROC de hasta 0.94-1.0; sin embargo, las definiciones patológicas inconsistentes y la falta de validación en los estudios dificultan la estandarización. Mientras tanto, las vesículas extracelulares (VE) ofrecen un nuevo potencial diagnóstico y terapéutico debido a su papel en las alteraciones fisiopatológicas del tejido hepático, lo que las posiciona como biomarcadores de próxima generación en investigación activa. En conjunto, estos avances representan una evolución significativa en el diagnóstico de MASLD, pasando de procedimientos invasivos a herramientas integradas y no invasivas que priorizan la detección temprana, la elaboración de perfiles de riesgo personalizados y la monitorización continua.

Equipos multidisciplinarios compuestos por hepatólogos, cardiólogos, endocrinólogos, fisioterapeutas, dietistas y psicólogos deben participar en el tratamiento de pacientes con MASLD. El tratamiento óptimo de la MASLD también debe considerar los factores de riesgo metabólico que promueven el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, no solo la progresión de la enfermedad hepática. Dado que la MASLD es una enfermedad de evolución lenta, los criterios de valoración clínicos son difíciles de alcanzar y evaluar en ensayos clínicos. Dentro de ellos, se busca, en primer lugar, la reversión de la fibrosis, ya que la gravedad de la fibrosis es el principal factor pronóstico en la MASLD. Los biomarcadores implicados en la MASLD y sus mecanismos moleculares no se comprenden completamente, por lo que encontrar un tratamiento farmacológico adecuado representa un desafío. El tratamiento óptimo de MASLD debe tener un perfil de seguridad, para no causar más daño que beneficio a algunos pacientes asintomáticos, que pueden estar libres de eventos mórbidos durante muchos años.

Lucaciu RL, Coste SC, Hangan AC, Iancu M, Orășan OH, Cozma A, Gog Bogdan S, Procopciuc LM. Pathogenesis and Clinical Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(12):5717. <https://doi.org/10.3390/ijms26125717>

Metabolitos microbianos intestinales de triptófano aumentan la diferenciación de células enteroendocrinas en organoides colónicos humanos: Potencial terapéutico para la secreción desregulada de GLP1 en la obesidad

Las células enteroendocrinas (CEE) son células secretoras especializadas en el epitelio intestinal que se diferencian de las células madre intestinales (CMI). Las CEE maduras secretan hormonas incretinas que estimulan la secreción de insulina pancreática y regulan el apetito. La disminución del número de CEE y la secreción deficiente de la incretina péptido similar al glucagón-1 (GLP1) se han relacionado con las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. Recientemente se ha demostrado que los metabolitos microbianos intestinales del triptófano dietético (TRP) modulan la proliferación y diferenciación de las ISC. Sin embargo, se desconocen sus efectos específicos sobre la diferenciación de los EEC. **James Hart y colegas** plantean la hipótesis de que los metabolitos microbianos intestinales del triptófano dietético contrarrestan la producción y función alteradas de GLP1 en la obesidad al estimular la diferenciación de los EEC a partir de las ISC. Utilizaron modelos complementarios de intestinos humanos y de ratas para determinar los efectos de la obesidad o los metabolitos de TRP sobre la diferenciación de los EEC. La diferenciación de los EEC se evaluó mediante los niveles del marcador de EEC, cromogranina A (CHGA), en la mucosa intestinal de ratas normales frente a ratas obesas. Los efectos de los metabolitos de TRP sobre la diferenciación de los EEC se determinaron en organoides intestinales humanos tratados con indol, un metabolito primario de TRP, o el sobrenadante de cultivo de *Lactobacillus acidophilus* cultivado en medio TRP (LA-CS-TRP). Los resultados mostraron que los niveles de ARNm y proteína de CHGA, el marcador de EEC, disminuyeron significativamente (~60%) en la mucosa intestinal de ratas con obesidad inducida por una dieta alta en grasas. La expresión de los factores de transcripción que dirigen la diferenciación de las células madre inducidas (ISC) hacia el linaje de EEC también disminuyó en la obesidad. En organoides humanos, el tratamiento con indol o LA-CS-TRP incrementó significativamente (más del doble) los niveles de CHGA, que fueron bloqueados por el antagonista del receptor de arilhidrocarburos (AhR) CH-223191. Por lo tanto, la estimulación de la diferenciación de EEC por metabolitos microbianos colónicos destaca un nuevo papel terapéutico de los metabolitos de TRP en la obesidad y los trastornos metabólicos asociados.

Hart J, Mansour H, Sawant H, Chicko M, Arthur S, Haynes J, Borthakur A. Gut Microbial Metabolites of Tryptophan Augment Enteroendocrine Cell Differentiation in Human Colonic Organoids: Therapeutic Potential for Dysregulated GLP1 Secretion in Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(15):7080. <https://doi.org/10.3390/ijms26157080>

La desregulación inmunitaria como conexión entre la diabetes tipo 2 y las complicaciones cardiovasculares

La diabetes tipo 2 (DT2) es un trastorno metabólico prevalente que se caracteriza por hiperglucemia persistente, hiperinsulinemia y complicaciones cardiovasculares a largo plazo. Otra característica distintiva de la DT2 es la alteración de la homeostasis hormonal, caracterizada por niveles elevados de insulina y leptina y una reducción de adiponectina, que desempeña un papel crucial en la modulación de la función de las células inmunitarias. Las personas con diabetes tipo 2 presentan un perfil inmunitario sesgado, con una secreción elevada de citocinas proinflamatorias como IFN- γ , TNF- α , IL-17 e IL-6, que son factores desencadenantes bien conocidos de la inflamación y la disfunción vascular. Además, la desregulación de las hormonas metabólicas en la diabetes tipo 2 promueve la adquisición de un fenotipo proinflamatorio en las células inmunitarias, lo que sugiere que estas hormonas no solo regulan el equilibrio energético, sino que también actúan como potentes activadores inmunitarios. Su desregulación probablemente desempeña un papel significativo, y quizás subestimado, en la aparición y progresión de las complicaciones cardiovasculares diabéticas.

Deck K, Mora C, Deng S, Rogers P, Rafferty T, Palade PT, Mu S, Liu Y. Immune Dysregulation Connecting Type 2 Diabetes and Cardiovascular Complications. *Life*. 2025; 15(8):1241. <https://doi.org/10.3390/life15081241>

Cafraglutida Maridebart mensual para el tratamiento de la obesidad

Maridebart cafraglutida (conocido como MariTide) es un conjugado péptido-anticuerpo de acción prolongada que combina el agonismo del receptor del péptido similar al glucagón-1 y el antagonismo del receptor del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa, y está indicado para el tratamiento de la obesidad. **Ania M. Jastreboff y colegas** realizaron un ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de rango de dosis, que incluyó 11 grupos en dos cohortes. Los participantes con obesidad (cohorte de obesidad) fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 3:3:3:2:2:2:3 para recibir maridebart cafraglutida por vía subcutánea en dosis de 140, 280 o 420 mg cada 4 semanas sin aumento de dosis; 420 mg cada 8 semanas sin aumento de dosis; 420 mg cada 4 semanas con aumento de dosis de 4 semanas; 420 mg cada 4 semanas con aumento de dosis de 12 semanas; o placebo. Los participantes con obesidad y diabetes tipo 2 (cohorte de obesidad-diabetes) fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1:1 para recibir maridebart cafraglutida en dosis de 140, 280 o 420 mg cada 4 semanas (todas sin aumento de dosis) o placebo. El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 52.

Se inscribieron 592 participantes. En la cohorte de obesidad (465 participantes; sexo femenino, 63%; edad media, 47.9 años; índice de masa corporal medio [IMC, el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros], 37.9), el cambio porcentual medio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 52 sobre la base de la estimación de la política de tratamiento (enfoque por intención de tratar) varió de -12.3% a -16.2% con maridebart cafraglutida, en comparación con -2.5% con placebo. En la cohorte de obesidad y diabetes (127 participantes; sexo femenino, 42%; edad media, 55.1 años; IMC medio, 36.5), el cambio porcentual medio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 52 en función de la estimación de la política de tratamiento varió de -8.4% a -12.3% con maridebart cafraglutida, en comparación con -1.7% con placebo. El cambio medio en el nivel de hemoglobina glucosilada en función de la estimación de la política de tratamiento en esta cohorte fue de -1.2 a -1.6 puntos porcentuales en los grupos de maridebart cafraglutida y de 0.1 puntos porcentuales en el grupo placebo. Los eventos adversos gastrointestinales fueron comunes con maridebart cafraglutida, aunque menos frecuentes con el aumento de la dosis y una dosis inicial más baja. No se observaron señales de seguridad inesperadas.

En este ensayo de fase 2, la administración mensual de maridebart cafraglutida resultó en una reducción de peso sustancial en participantes con obesidad, con o sin diabetes tipo 2. (Financiado por Amgen; número de ClinicalTrials.gov: NCT05669599).

Ania M. Jastreboff et al. Once-Monthly Maridebart Cafraglutide for the Treatment of Obesity — A Phase 2 Trial. N Engl J Med 2025;393:843-857. DOI: 10.1056/NEJMoa2504214

Zimislecel: Islotes totalmente diferenciados derivados de células madre para la diabetes tipo 1

Zimislecel es una terapia alogénica de células de islotes derivadas de células madre. Se necesitan datos sobre la seguridad y eficacia de zimislecel en personas con diabetes tipo 1. **Trevor W. Reichman y colegas** realizaron un estudio de fase 1-2 con zimislecel en personas con diabetes tipo 1. En la parte A, los participantes recibieron media dosis de zimislecel (0.4×10^{-1} células) en una infusión única en la vena porta, con opción a una segunda mitad de dosis en un plazo de 2 años. En las partes B y C, los participantes recibieron una dosis completa de zimislecel (0.8×10^{-1} células) en una infusión única. Todos los participantes recibieron además terapia inmunosupresora sin glucocorticoides. El criterio de valoración principal de la parte A fue la seguridad. El criterio de valoración principal de la parte C fue la ausencia de eventos hipoglucémicos graves entre los días 90 y 365, con un nivel de hemoglobina glucosilada inferior al 7% o una disminución de al menos 1 punto porcentual con respecto al valor inicial en dicho nivel en uno o más puntos temporales entre los días 180 y 365. Los criterios de valoración secundarios de la parte C incluyeron la seguridad y la independencia insulínica entre

los días 180 y 365. La evaluación de los criterios de valoración principal y secundario de la parte C incluyó a los participantes que recibieron la dosis completa de zimislecel en una sola infusión en las partes B o C. La detección del péptido C sérico durante una prueba de tolerancia a comidas mixtas de 4 horas se utilizó para evaluar el injerto y la función de los islotes. Todos los análisis fueron provisionales y no preespecificados.

Un total de 14 participantes (2 en la parte A y 12 en las partes B y C) completaron al menos 12 meses de seguimiento y fueron incluidos en los análisis. El péptido C fue indetectable al inicio del estudio en los 14 participantes. Tras la infusión de zimislecel, todos los participantes presentaron injerto y función islote, evidenciada por la detección del péptido C. La neutropenia fue el evento adverso grave más frecuente, presentándose en 3 participantes. Se produjeron dos fallecimientos: uno causado por meningitis criptocócica y otro por demencia grave con agitación debido a la progresión del deterioro neurocognitivo preexistente. Los 12 participantes de las secciones B y C no presentaron hipoglucemias graves y presentaron un nivel de hemoglobina glucosilada inferior al 7%; estos participantes permanecieron más del 70% del tiempo en el rango objetivo de glucosa (70 a 180 mg por decilitro). Diez de los 12 participantes (83%) presentaban independencia insulínica y no utilizaban insulina exógena el día 365.

Los resultados de este pequeño estudio a corto plazo en personas con diabetes tipo 1 respaldan la hipótesis de que el zimislecel puede restaurar la función fisiológica de los islotes, lo que justifica una mayor investigación clínica. (Financiado por Vertex Pharmaceuticals; número VX-880-101 FORWARD ClinicalTrials.gov, NCT04786262).

Más de 8 millones de personas en todo el mundo viven con diabetes tipo 1. Esta enfermedad crónica es causada por la destrucción autoinmune de las células beta productoras de insulina en los islotes pancreáticos, lo que provoca disglucemia y dependencia de por vida a la terapia con insulina. Para prevenir las complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo de la diabetes tipo 1, la dosis de insulina se ajusta para alcanzar niveles de glucosa que resulten en un nivel de hemoglobina glucosilada inferior al 7% y un porcentaje de tiempo en el rango objetivo de glucosa (70 a 180 mg por decilitro [3.9 a 10 mmol por litro]) superior al 70%, según lo recomendado por la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD).

El rango de niveles terapéuticos de insulina es estrecho, y los ajustes de dosis aumentan el riesgo de hipoglucemia y dificultan el logro de los objetivos glucémicos. Aproximadamente el 75% de las personas con diabetes tipo 1 no tienen un nivel de hemoglobina glucosilada inferior al 7%. Los niveles de hemoglobina glucosilada del 7% o superiores se asocian con un mayor riesgo de retinopatía, neuropatía, nefropatía, enfermedad cardiovascular y muerte prematura. Los eventos hipoglucémicos graves son emergencias médicas que pueden resultar de un exceso de insulina en relación con la necesidad y pueden provocar pérdida del conocimiento, accidentes (p. ej., caídas o colisiones de vehículos motorizados), convulsiones, coma y muerte. A pesar de los avances terapéuticos en la diabetes tipo 1, las opciones de tratamiento disponibles son onerosas y no tienen la precisión, exactitud ni fiabilidad de la regulación fisiológica de la glucosa que resulta de la restauración de la función de los islotes pancreáticos. En una encuesta reciente de pacientes que utilizaban un sistema automatizado de administración de insulina, una tecnología que representa el enfoque más avanzado para el control de la glucemia, aproximadamente el 35% no alcanzó el nivel objetivo de hemoglobina glucosilada de menos del 7% recomendado por la ADA y la EASD, y aproximadamente el 9% informó eventos hipoglucémicos graves recurrentes.

Restaurar la función de los islotes puede conducir a Control glucémico fisiológico sin mayor riesgo de hipoglucemia. El reemplazo de células beta mediante trasplante de islotes o páncreas reduce o elimina la necesidad de terapia con insulina, lo que disminuye el riesgo de hipoglucemia grave causada por la insulina. Sin embargo, el reemplazo de células beta está limitado por la disponibilidad de órganos y la calidad variable de los islotes. La necesidad de múltiples trasplantes de múltiples donantes para lograr resultados clínicos aceptables limita aún más la utilidad del trasplante de islotes.

Las células madre pluripotentes pueden diferenciarse en células terapéuticas para reemplazar las células dañadas o destruidas durante la enfermedad. Algunos estudios han demostrado que las células madre pueden diferenciarse en células beta que expresan insulina y células alfa que expresan glucagón,

capaces de revertir la diabetes en modelos preclínicos. Utilizando un enfoque basado en este descubrimiento, los autores desarrollaron zimislecel (VX-880), un tratamiento compuesto por islotes totalmente diferenciados derivados de células madre alogénicas. Plantearon la hipótesis de que la administración de zimislecel mediante procedimientos utilizados en el trasplante de islotes de un donante fallecido conduciría a una secreción regulada de insulina endógena, un mejor control glucémico, la eliminación de episodios hipoglucémicos graves y la independencia de la insulina en humanos. Presentaron datos provisionales de un estudio de fase 1-2 que evalúa los efectos de una sola infusión de zimislecel en personas con diabetes tipo 1 que presentan episodios hipoglucémicos graves recurrentes y una percepción reducida de la hipoglucemia a pesar de la enfermedad correspondiente.

Trevor W. Reichman et al. Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islets for Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2025;393:858-868. DOI: 10.1056/NEJMoa2506549

Foco en APOC3 con Olezarsen en hipertrigliceridemia

Se carece de terapias altamente efectivas para reducir los niveles de triglicéridos. Olezarsen es un oligonucleótido antisentido conjugado con N-acetilgalactosamina que actúa sobre el ARN mensajero de la apolipoproteína C-III, que inhibe la depuración de triglicéridos. En un ensayo de fase 3, internacional, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, **Brian A. Bergmark** y colegas incluyeron a pacientes con hipertrigliceridemia moderada (nivel de triglicéridos de 150 a 499 mg por decilitro) y riesgo cardiovascular elevado, o con hipertrigliceridemia grave (nivel de triglicéridos ≥ 500 mg por decilitro), y los asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:3 a una cohorte de 50 mg u 80 mg. Posteriormente, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 3:1 para recibir olezarsen subcutáneo mensual o un placebo equivalente dentro de cada cohorte. El resultado principal fue el cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados en el nivel de triglicéridos desde el inicio hasta los 6 meses en pacientes con hipertrigliceridemia moderada, expresado como la diferencia entre cada grupo de dosis de olezarsen y el grupo placebo (cambio ajustado al placebo).

Un total de 1349 pacientes (254 en el grupo de olezarsen 50 mg, 766 en el grupo de olezarsen 80 mg y 329 en el grupo placebo) fueron incluidos en el análisis principal de eficacia. La mediana de edad fue de 64 años, el 40% de los pacientes eran mujeres y la media del nivel de triglicéridos al inicio fue de 238.5 mg por decilitro (rango intercuartil: 190.5 a 307.5). A los 6 meses, el cambio en la media de mínimos cuadrados ajustada al placebo en el nivel de triglicéridos fue de -58.4 puntos porcentuales (intervalo de confianza [IC] del 95%: -65.1 a -51.7; $p < 0.001$) en el grupo de olezarsen 50 mg y de -60.6 puntos porcentuales (IC del 95%: -67.1 a -54.0; $p < 0.001$) en el grupo de olezarsen 80 mg. La incidencia de eventos adversos graves pareció ser similar en los grupos del ensayo.

En pacientes con hipertrigliceridemia moderada y riesgo cardiovascular elevado, el tratamiento con olezarsen resultó en una reducción significativamente mayor de los niveles de triglicéridos a los 6 meses que el placebo. (Financiado por Ionis Pharmaceuticals; número ESSENCE-TIMI 73b en ClinicalTrials.gov, NCT05610280).

La hipertrigliceridemia es común y se asocia con un mayor riesgo de aterosclerosis, pero se carece de terapias altamente efectivas para reducir los niveles de triglicéridos. La apolipoproteína C-III es un regulador central del metabolismo de los triglicéridos que limita la depuración de lipoproteínas ricas en triglicéridos mediante la inhibición de la lipoproteína lipasa y la captación hepática de los remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos. El olezarsen es un oligonucleótido antisentido conjugado con N-acetilgalactosamina que se dirige al ARN mensajero APOC3. Se ha demostrado que olezarsen disminuye los niveles de triglicéridos en pequeños ensayos de fase 2 y reduce los niveles de triglicéridos y el riesgo de pancreatitis aguda entre pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar. El ensayo Essence-TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) 73b fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de olezarsen en pacientes con hipertrigliceridemia moderada que tienen un alto riesgo cardiovascular y en aquellos con hipertrigliceridemia grave.

Brian A. Bergmark et al. Targeting APOC3 with Olezarsen in Moderate Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. Published August 30, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2507227



eurospes
health

Enfermedades Infecciosas

Un fragmento de ARN derivado del SARS-CoV-2 induce una disfunción miocárdica mediante la supresión similar a un ARNip de la ATP sintasa mitocondrial

La lesión miocárdica es un determinante crítico del pronóstico en la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2); sin embargo, sus mecanismos subyacentes aún no se comprenden completamente. **Shota Nukaga y colegas** examinaron los efectos de fragmentos de ARN derivados del SARS-CoV-2 en cardiomiocitos humanos. Identificaron una secuencia de 19 nucleótidos dentro del genoma viral que comparte homología de secuencia completa con el gen humano F1F0 de la subunidad alfa de la ATP sintasa (ATP5A). Se descubrió que esta secuencia se asocia con Argonaute 2 (AGO2) y regula negativamente la expresión de ATP5A mediante un mecanismo análogo a la interferencia de ARN. En consecuencia, se suprimió la fosforilación oxidativa en los cardiomiocitos, lo que provocó un deterioro de la maduración miocárdica y la aparición de fenotipos similares a la insuficiencia cardíaca. La administración liposomal de este fragmento de ARN a los cardiomiocitos, mediante un mimético de exosomas, reprodujo el efecto supresor de ATP5A. Estos hallazgos sugieren que los fragmentos de ARN derivados del SARS-CoV-2 podrían contribuir a la lesión miocárdica mediante la modulación, similar a la de los ARNip, de la expresión génica mitocondrial. Se justifica una mayor validación en modelos animales y materiales derivados de pacientes.

Nukaga S, Fujiwara-Tani R, Mori T, Kawahara I, Nishida R, Miyagawa Y, Goto K, Ohmori H, Fujii K, Sasaki T, et al. SARS-CoV-2-Derived RNA Fragment Induces Myocardial Dysfunction via siRNA-like Suppression of Mitochondrial ATP Synthase. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(11):5392. <https://doi.org/10.3390/ijms26115392>

Asociación de variantes del gen *TMEM173/STING1* con COVID-19 grave entre personas vacunadas y no vacunadas

La proteína STING es activada por el segundo mensajero cGAMP para promover la respuesta inmunitaria innata contra las infecciones. Además de esta función, se ha descrito una hiperactividad crónica de la señalización de STING en varios trastornos. Los pacientes con COVID-19 grave presentan una respuesta hiperinflamatoria (tormenta de citocinas) que está mediada en parte por la vía cGAS-STING. Varios inhibidores de STING pueden proteger contra la COVID-19 grave mediante la regulación negativa de varias citocinas inflamatorias. Esta vía se ha implicado en el establecimiento de una respuesta óptima a las vacunas antivirales. Los agonistas de STING como adyuvantes mejoraron los títulos de IgG contra las vacunas de proteína Spike del SARS-CoV-2. **Daniel Vázquez-Coto y colegas** investigaron la asociación entre dos polimorfismos funcionales comunes de *STING1/TMEM173* (rs78233829 C>G/p.Gly230Ala y rs1131769C>T/p.His232Arg) y la COVID-19 grave que requirió hospitalización. Se genotipó a un total de 801 pacientes no vacunados y 105 pacientes completamente vacunados (vacuna de ARNm), así como a 300 controles de población. Se compararon estadísticamente las frecuencias entre los grupos. No hubo diferencias en las frecuencias de la variante *STING1* entre los pacientes no vacunados y los controles. Los pacientes vacunados mostraron una frecuencia significativamente mayor de rs78233829 C (230Gly) en comparación con los pacientes no vacunados (CC vs. CG + GG; p = 0.003). Las dos variantes de *STING1* estaban en fuerte desequilibrio de ligamiento, siendo los haplotipos rs78233829 C significativamente más comunes en los vacunados. También estudiaron el polimorfismo LTZFL1 rs67959919 G/A que se asoció significativamente con COVID-19 grave. Sin embargo, no hubo diferencias entre los pacientes no vacunados y vacunados para este polimorfismo. Según estos resultados, parece que hay una asociación significativa entre los polimorfismos funcionales comunes de *STING1* y el riesgo de desarrollar COVID-19 grave entre pacientes completamente vacunados.

Vázquez-Coto D, García-Clemente M, Albaiceta GM, Amado L, Vega-Prado LM, García-Lago C, Lorca R, Gómez J, Coto E. Association of *TMEM173/STING1* Gene Variants with Severe COVID-19 Among Fully Vaccinated vs. Non-Vaccinated Individuals. *Life*. 2025; 15(8):1171. <https://doi.org/10.3390/life15081171>

Manejo del virus de la encefalitis japonesa como enfermedad infecciosa veterinaria

El virus de la encefalitis japonesa (VEJ) es un flavivirus zoonótico transmitido por mosquitos que circula principalmente en poblaciones animales y ocasionalmente se propaga a los humanos, causando enfermedades neurológicas graves. Si bien los humanos son huéspedes terminales, especies veterinarias como los cerdos y las aves desempeñan un papel esencial en la amplificación y el mantenimiento del virus, lo que convierte al VJE en una enfermedad infecciosa veterinaria con potencial zoonótico. **Jae-Yeon Park y Hye-Mi Lee** resumen el conocimiento actual sobre la dinámica de transmisión del virus de la encefalitis japonesa (VEJ) desde una perspectiva veterinaria y ecológica, destacando el papel de los hospedadores amplificadores y la vigilancia animal en el control de la circulación viral. Los recientes cambios genotípicos y la evolución viral han suscitado inquietudes sobre la eficacia de las vacunas y su emergencia regional. Se examinan los sistemas nacionales de vigilancia y las estrategias de monitoreo basadas en animales por su valor predictivo en la detección temprana de brotes. También se revisan las estrategias de vacunación veterinaria y humana, destacando la importancia de los enfoques integrados de Una Sola Salud. Los avances en la modelización y la vigilancia adaptada al clima subrayan aún más el panorama dinámico y cambiante de la transmisión del VJE. Al gestionar la infección en reservorios animales, las intervenciones veterinarias sientan las bases para un control sostenible de las enfermedades zoonóticas.

Park J-Y, Lee H-M. Managing Japanese Encephalitis Virus as a Veterinary Infectious Disease Through Animal Surveillance and One Health Control Strategies. Life. 2025; 15(8):1260.

<https://doi.org/10.3390/life15081260>

Leptospirosis bovina

La leptospirosis es una zoonosis de importancia mundial que afecta la salud animal, la productividad y el medio ambiente. Si bien suele asociarse con climas tropicales, su persistencia en regiones semiáridas como La Laguna, México —caracterizadas por baja humedad, altas temperaturas y recursos hídricos limitados— sigue siendo poco conocida. Si bien estas condiciones ambientales adversas limitan teóricamente la supervivencia de *Leptospira*, la alta densidad de ganado y los reservorios sinantrópicos (p. ej., roedores) podrían compensar esta situación, facilitando la transmisión. **Alejandra María Pescador-Gutiérrez y colegas** analizaron sueros sanguíneos de 445 vacas lecheras (28 rebaños: 12 intensivos [MI], 16 sistemas semi-intensivos [MSI]) mediante pruebas de aglutinación microscópica (MAT) contra 10 serovares patógenos. Se cultivaron muestras de orina para la detección activa de *Leptospira*. Se evaluaron los factores de riesgo mediante encuestas epidemiológicas y análisis multivariable. Este estudio reveló una seroprevalencia aparente general del 27.0%, con tasas significativamente más altas en los rebaños MSI (54.1%) frente a los MI (12.2%) ($p < 0.001$) y una seroprevalencia verdadera estimada del 56.3% en MSI y del 13.1% en los rebaños MI ($p < 0.001$). El serogrupo Sejroe se aisló de la orina en ambos sistemas, lo que confirmó la circulación activa. En los rebaños MI, la presencia de roedores se identificó como un factor de riesgo para la seropositividad a *Leptospira*, mientras que los abortos en el primer trimestre se asociaron significativamente con la infección. En los rebaños MSI, los factores de riesgo asociados con la seropositividad a *Leptospira* incluyeron la coocurrencia con gallinas y la monta natural, mientras que la mastitis/agalactiae representó un resultado clínico asociado con la seropositividad. A pesar de las condiciones semiáridas, la transmisión de *Leptospira* se mantiene en La Laguna, especialmente en sistemas semiintensivos. La coexistencia de serogrupos adaptados (Sejroe) e incidentales subraya la necesidad de intervenciones específicas, como el control de roedores en sistemas de microintensidad y el manejo avícola en sistemas de microintensidad de suelo (MSI), para mitigar los impactos zoonóticos y económicos.

Pescador-Gutiérrez AM, Chávez-Sánchez JF, Galaviz-Silva L, Zarate-Ramos JJ, Villarreal-Villarreal JP, Bernal-García SE, Castillo-Velázquez U, Cervantes-Vega R, Avalos-Ramírez R. Bovine Leptospirosis: Serology, Isolation, and Risk Factors in Dairy Farms of La Laguna, Mexico. Life. 2025; 15(8):1224.

<https://doi.org/10.3390/life15081224>

Una dosis *versus* tres dosis de penicilina G benzatínica en la sífilis temprana

Existe controversia sobre la duración adecuada del tratamiento con penicilina G benzatínica en personas con sífilis temprana (es decir, primaria, secundaria o latente temprana) (infección por *Treponema pallidum*). En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado y de no inferioridad, se asignó a personas con sífilis temprana, con o sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a recibir inyecciones intramusculares de penicilina G benzatínica en una dosis única de 2.4 millones de unidades o en dosis de 2.4 millones de unidades administradas en tres intervalos semanales sucesivos. El criterio de valoración principal fue la serorreversión a un estado no reactivo o una disminución en el título de reagina plasmática rápida en dos o más diluciones a los 6 meses, lo que se denomina aquí respuesta serológica (margen de no inferioridad, 10 puntos porcentuales). Un criterio de valoración secundario clave fue la respuesta serológica dentro de los subgrupos definidos según el estado serológico respecto al VIH, también evaluada en un análisis de no inferioridad.

Se inscribieron 249 personas con sífilis temprana. La mayoría de los participantes eran hombres (97%), el 62% eran de raza negra y 153 (61%) vivían con la infección por VIH. La distribución según el estadio de la sífilis fue: 19% con sífilis primaria, 47% con sífilis secundaria y 33% con sífilis latente temprana. El porcentaje de participantes con respuesta serológica a los 6 meses fue del 76% en el grupo de dosis única y del 70% en el grupo de tres dosis (diferencia: -6 puntos porcentuales; IC del 90%: -15 a 3, lo que indica no inferioridad). No se produjo ninguna recaída clínica ni fracaso del tratamiento en ninguno de los grupos. En el grupo de dosis única, se observó una respuesta serológica a los 6 meses en el 76% de los participantes con infección por VIH y en el 76% de los que no la tenían, y en el grupo de tres dosis, se observó una respuesta serológica a los 6 meses en el 71% de los participantes con infección por VIH y en el 70% de los que no la tenían. La mayoría de los participantes de cada grupo presentaron dolor y sensibilidad local en el lugar de la inyección durante el tratamiento (76% con una dosis única y 85% con tres dosis).

El tratamiento con una dosis de 2.4 millones de unidades de penicilina G benzatínica no fue inferior al tratamiento con tres dosis en cuanto a la respuesta serológica 6 meses después del tratamiento. (Financiado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas; número de ClinicalTrials.gov: NCT03637660).

Edward W. Hook III et al. One Dose versus Three Doses of Benzathine Penicillin G in Early Syphilis. N Engl J Med 2025;393:869-878. DOI: [10.1056/NEJMoa2401802](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401802).



euroespes
health

Genómica

Un ADN antiguo aclara el origen de los eslavos

La segunda mitad del primer milenio d. C. en Europa Central y Oriental estuvo acompañada de transformaciones culturales y políticas fundamentales. Este período de cambio se asocia comúnmente con la aparición de los eslavos, respaldada por evidencia textual, y coincide con el surgimiento de horizontes arqueológicos similares. Sin embargo, hasta la fecha no ha habido consenso sobre si este horizonte arqueológico se extendió por migración, eslavización o una combinación de ambas. Los datos genéticos siguen siendo escasos, especialmente debido a la práctica generalizada de la cremación en la fase temprana del asentamiento eslavo. **Joscha Gretzinger, Felix Biermann, Hellen Mager, Benedict King, Denisa Zlámlová, Luca Traverso, Guido A. Gneccchi Ruscone, Sanni Peltola, Elina Salmela, Gunnar U. Neumann y colegas** presentan datos genómicos de 555 individuos antiguos, incluyendo 359 muestras de contextos eslavos que datan del siglo VII d. C. Estos datos demuestran un movimiento poblacional a gran escala desde Europa Oriental durante los siglos VI al VIII, que reemplazó más del 80% del acervo genético local en Alemania Oriental, Polonia y Croacia. Sin embargo, también muestran una heterogeneidad regional sustancial, así como la ausencia de mezcla basada en el sexo, lo que indica diversos grados de asimilación cultural de las poblaciones autóctonas. Al comparar la evidencia arqueológica y genética, observan que el cambio de ascendencia en Alemania Oriental coincidió con un cambio en la organización social, caracterizado por una intensificación de la relación genética inter e intralocal y la patrilocalidad. A escala europea, parece plausible que los cambios en la cultura material y la lengua entre los siglos VI y VIII estuvieran relacionados con estos movimientos de población a gran escala.

Gretzinger, J., Biermann, F., Mager, H. et al. *Ancient DNA connects large-scale migration with the spread of Slavs*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09437-6>

La supresión genética presenta ABHD18 como objetivo terapéutico del síndrome de Barth

La cardiolipina (CL) es el fosfolípido característico de la membrana mitocondrial interna, donde estabiliza el transporte de electrones. El paso final en la biosíntesis de CL se relaciona con su remodelación: el intercambio de cadenas acilo nacientes por cadenas insaturadas más largas. Sin embargo, la enzima responsable de la escisión de CL naciente (nCL) ha permanecido esquivada. **Sanna N. Masud, Anchal Srivastava, Patricia Mero, Victoria Saba Echezarreta, Eve Anderson, Lennard van Buren, Jiarun Wei, David Thomson Taylor, Adrian Granda Farias, Nicholas Mikolajewicz y colegas** describen a ABHD18 como una desacilasa candidata en la vía de biosíntesis de CL. En consecuencia, ABHD18 convierte CL en monolisocardiolipina (MLCL) *in vitro*, y su inactivación en células y ratones resulta en un cambio a nCL en suero y tejidos. Cabe destacar que la desactivación de ABHD18 rescata los defectos mitocondriales en las células y la morbilidad y mortalidad en ratones asociadas con el síndrome de Barth. Esta rara enfermedad genética se caracteriza por la acumulación de MLCL resultante de mutaciones inactivadoras en TFAZZIN (TAZ), que codifica la enzima final en la cascada de remodelación de CL. También identificaron un inhibidor selectivo, covalente y de molécula pequeña de ABHD18 que rescata fenotipos mutantes de TAZ en fibroblastos de pacientes humanos y en embriones de peces. Este estudio destaca un ejemplo notable de supresión genética de una enfermedad monogénica, que revela una enzima canónica en la vía de biosíntesis de CL.

Se sabe que la disfunción mitocondrial tiene efectos pleiotrópicos en la fisiología celular y tisular, y se manifiesta como un conjunto clínicamente diverso de trastornos. Las miopatías, en particular las miocardiopatías y las encefalomiopatías, se asocian comúnmente con la disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial (CMR), y se ven afectados predominantemente los tejidos y órganos con alta dependencia de la respiración aeróbica.

El síndrome de Barth (BTHS) es una cardiopatía congénita rara ligada al cromosoma X que afecta a 1 de cada 300 000 personas en todo el mundo y está causada por mutaciones de pérdida de función (LOF) del gen TAZ2. La presentación clínica del BTHS varía considerablemente entre pacientes, mientras que en ratones se ha observado que el trasfondo genético influye en el fenotipo knockout

(KO) de Taz. Esto indica que las interacciones genéticas (IG) entre TAZ y otros genes (aún por identificar) pueden empeorar o mejorar los efectos de la alteración de la remodelación de la CL.

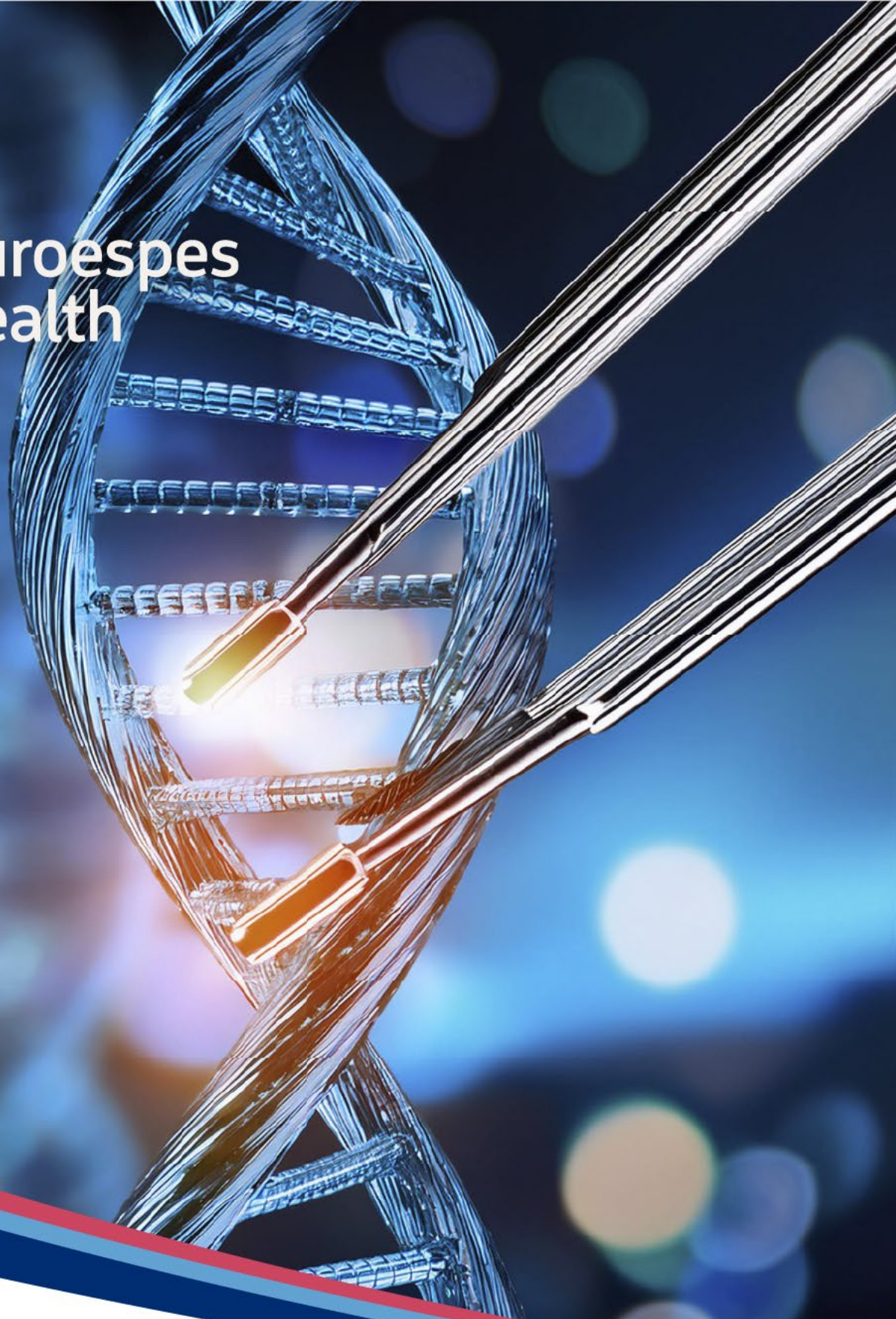
El CL es un lípido difosfatidilglicerol tetraacilado, cuya longitud de cadena acilo y grado de saturación varían según la especie y el tejido, y se alteran en ciertas condiciones patológicas. El CL maduro (mCL), que contiene principalmente cadenas acilo insaturadas, se produce en un proceso gradual a partir del nCL, con MLCL triacilado como intermediario. Las mutaciones patógenas en TAZ provocan un aumento de los niveles de MLCL y una reducción de mCL. La estructura dimérica característica del CL es crucial para la organización de las subunidades proteicas individuales en complejos multisubunitarios, incluyendo los supercomplejos MRC, además de desempeñar un papel integral en la morfología, estabilidad y dinámica de la membrana mitocondrial. Aunque se desconoce el mecanismo preciso de citotoxicidad resultante de la deficiencia de TAZ, se cree que está relacionado con la acumulación de MLCL y la deficiencia de CL tetraacilado, lo que provoca la interrupción del ensamblaje del supercomplejo y la organización de la membrana mitocondrial interna.

A gran escala, la identificación de IG proporciona una red genética de conexiones funcionales entre genes y vías, y en el contexto de las enfermedades genéticas, las IG pueden ayudar a explicar la heterogeneidad de las enfermedades. Además, las IG pueden identificar posibles dianas terapéuticas, por lo que su identificación ha generado un gran interés. En este estudio, los autores utilizan la genómica funcional para identificar sistemáticamente IG con TAZ e identificar ABHD18 como un supresor genético que codifica una enzima canónica en la maduración de CL, y una posible diana farmacológica para el tratamiento del BTHS.

Masud, S.N., Srivastava, A., Mero, P. et al. Genetic suppression features ABHD18 as a Barth syndrome therapeutic target. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09373-5>



euroespes
health



Terapia génica

Terapia génica de la enfermedad de Fabry

Sangamo Therapeutics, empresa de medicina genómica, ha anunciado datos positivos detallados de su estudio STAAR de fase 1/2 con isargagene civalparvovec (ST-920), una terapia génica en investigación para adultos con enfermedad de Fabry. Los resultados, presentados en un reciente congreso médico en Kioto, Japón, sugieren que una sola dosis de la terapia proporciona beneficios clínicos significativos y duraderos con un perfil de seguridad favorable.

La enfermedad de Fabry es un trastorno genético poco común causado por la deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A (α -Gal A), lo que provoca la acumulación de una sustancia grasa que puede dañar órganos vitales. ST-920 es una terapia génica de una sola administración que utiliza un vector de virus adenoasociado (AAV) recombinante. Específicamente, utiliza un vector AAV 2/6 para administrar una copia funcional del gen GLA al hígado, lo que permite al organismo producir su propia enzima α -Gal A funcional.

El estudio incluyó a 32 pacientes, y el paciente con el tratamiento más prolongado cuenta con un seguimiento de 4.5 años. Los resultados más significativos son los siguientes:

Mejora de la Función Renal: El estudio mostró una pendiente positiva de la TFGe (tasa de filtración glomerular estimada) media anualizada después de 52 semanas, una medida clave de la función renal. Este resultado se compara favorablemente con los tratamientos aprobados para la enfermedad de Fabry.

Función Cardíaca Estable: La terapia se asoció con una función cardíaca estable, incluyendo medidas clave como la masa ventricular izquierda y la deformación longitudinal global, que suelen disminuir en pacientes con Fabry.

Durabilidad a Largo Plazo: La terapia ha mantenido niveles elevados de la enzima α -Gal A hasta 4.5 años en el paciente con el tratamiento más prolongado, demostrando un efecto duradero.

Interrupción de la Terapia Existente: Los 18 pacientes que recibían terapia de reemplazo enzimático (TRE) al inicio del estudio pudieron interrumpirla de forma segura y han permanecido sin este tratamiento oneroso.

Mejor calidad de vida: Los pacientes reportaron mejoras estadística y clínicamente significativas en diversas medidas de calidad de vida, incluyendo la función física, el dolor corporal y el funcionamiento social.

Perfil de seguridad favorable: La terapia fue bien tolerada sin necesidad de precondicionamiento. Los efectos secundarios más comunes fueron de leves a moderados, y ningún paciente abandonó el estudio debido a un evento relacionado con la seguridad.

Según Sangamo, estos datos respaldan el potencial de isargagene civalparvovec como tratamiento único y duradero que podría ofrecer beneficios significativos con respecto a los estándares de atención actuales. La compañía planea presentar una Solicitud de Licencia de Biológicos (BLA) bajo la vía de Aprobación Acelerada a partir del primer trimestre de 2026.

Fuente: <https://investor.sangamo.com/news-releases/news-release-details/sangamo-therapeutics-presents-detailed-data-registrational-staar>

Una terapia génica de una sola dosis mejora la calidad de vida de pacientes con anemia de células falciformes y β -talasemia

Exa-cel, una terapia celular de dosis única editada con el gen CRISPR-Cas9, ha mostrado mejoras significativas y sostenidas en la calidad de vida de adolescentes y adultos con anemia de células falciformes (ECF) grave y β -talasemia dependiente de transfusiones (TDT). Los hallazgos de dos estudios independientes se publicaron en la revista *Blood Advances*.

Los estudios, financiados por Vertex Pharmaceuticals, se centraron en los resultados informados por los pacientes (PRO), que proporcionan información crucial sobre la vida diaria de los pacientes más allá de los valores clínicos de laboratorio.

¿Qué es Exa-cel?

Comercializada bajo la marca Casgevy, Exa-cel es una innovadora terapia génica de una sola dosis. Es la primera terapia de este tipo aprobada que utiliza la tecnología de edición genética CRISPR-Cas9. El tratamiento se personaliza para cada paciente utilizando sus propias células madre sanguíneas. En el laboratorio, estas células se editan genéticamente para aumentar la producción de hemoglobina fetal (HbF), un tipo de hemoglobina presente de forma natural durante el desarrollo. Al activar la producción de HbF, la terapia ayuda a prevenir la drepanocitosis, causa principal de los síntomas dolorosos y debilitantes de la anemia de células falciformes. En pacientes con β -talasemia, este proceso puede reducir o incluso eliminar la necesidad de transfusiones de sangre regulares.

Beneficios significativos para el paciente: En el ensayo de fase 3 CLIMB SCD-121, los investigadores realizaron un seguimiento de 30 adultos y 12 adolescentes con anemia de células falciformes grave. Los resultados mostraron que, tan solo seis meses después de la infusión de Exa-cel, los pacientes reportaron mejoras sustanciales en su salud y bienestar general, incluyendo dolor, función física y estado emocional. Estos beneficios no solo fueron clínicamente significativos, sino que se mantuvieron hasta por 36 meses.

Un estudio independiente publicado en la misma revista analizó a 35 adultos y 19 adolescentes con TDT. Este grupo también mostró mejoras significativas en la calidad de vida tras el tratamiento con exa-cel. Los beneficios, incluyendo una mejor salud física y psicosocial, se mantuvieron hasta por 48 meses y superaron los parámetros establecidos para lo que se considera una "diferencia mínima clínicamente importante".

El Dr. Josu de la Fuente, del *Imperial College Healthcare NHS Trust* de Londres, destacó el valor de los hallazgos y señaló: "Aunque Exa-cel es un tratamiento complejo y costoso, las mejoras significativas en la calidad de vida demostradas en estos estudios lo convierten en una inversión que vale la pena, especialmente para los pacientes más jóvenes, que mostraron mejoras notables".

Fuente: <https://www.healthday.com/healthpro-news/blood-disorders/exa-cel-gene-therapy-improves-quality-of-life-in-severe-sickle-cell-disease>

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/doi/10.1182/bloodadvances.2025016701/546756/improvements-in-Health-Related-Quality-of-Life-in>

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/doi/10.1182/bloodadvances.2025016702/546757/improvements-in-Health-Related-Quality-of-Life-in>

Ensayo clínico emblemático de terapia celular para la enfermedad hepática

Resolution Therapeutics, compañía biofarmacéutica en fase clínica, anunció que el primer paciente recibió la dosis de su terapia regenerativa de macrófagos, RTX001, en el estudio de fase I/II EMERALD. Tras la administración exitosa y segura, el estudio ya está abierto para la inscripción completa en el Reino Unido y España.

Esta es la primera vez que se administra una terapia regenerativa de macrófagos a un paciente con enfermedad hepática terminal, lo que representa un avance significativo en el desarrollo de este novedoso tratamiento.

“La primera dosis a un paciente representa un hito significativo en el avance de RTX001 como una posible opción de tratamiento de primera clase para pacientes con enfermedad hepática terminal”, declaró el Dr. Amir Hefni, director ejecutivo de Resolution Therapeutics. Esta es una enfermedad con alta mortalidad y opciones terapéuticas muy limitadas. Esperamos publicar los primeros resultados clínicos del estudio EMERALD en 2026.

El estudio EMERALD, de un solo brazo y abierto, tiene como objetivo evaluar la seguridad y la eficacia de RTX001 en hasta 25 pacientes que se han recuperado recientemente de una descompensación hepática. El ensayo se lleva a cabo en centros hepatológicos líderes, incluido el *Royal Infirmary* de Edimburgo, donde se administró la dosis al primer paciente.

El trasplante de hígado es actualmente el único tratamiento eficaz para la cirrosis descompensada, pero está limitado por la disponibilidad de donantes y su idoneidad para un pequeño subgrupo de pacientes.

El profesor Jonathan Fallowfield, investigador principal del estudio, destacó esta necesidad insatisfecha, afirmando: «La mayoría de las hospitalizaciones y muertes relacionadas con el hígado se deben a la cirrosis descompensada; sin embargo, no existen terapias autorizadas que estabilicen o reviertan la enfermedad en esta etapa avanzada». Añadió: «Esperamos que RTX001 pueda ayudar a prevenir futuros eventos clínicos, reduciendo el riesgo de nuevas hospitalizaciones y retrasando o evitando la necesidad de un trasplante».

Esta terapia representa un avance de una versión no modificada genéticamente, que mostró resultados prometedores en estudios académicos previos. RTX001 está modificado genéticamente con ARNm de IL-10 y MMP-9 para potenciar sus efectos antiinflamatorios y antifibróticos naturales, con el objetivo de obtener resultados mejores y más duraderos para los pacientes.

Fuente: <https://www.prnewswire.com/news-releases/resolution-therapeutics-announces-first-patient-dosed-in-phase-iii-emerald-study-of-rtx001-for-the-treatment-of-end-stage-liver-disease-302544011.html>

Terapia génica de enfermedades autoinmunes

Vertex Pharmaceuticals ha establecido una alianza estratégica con Enlaza Therapeutics para desarrollar fármacos de acondicionamiento de última generación para su terapia génica para la anemia falciforme y la talasemia, Casgevy, y para explorar nuevos tratamientos para enfermedades autoinmunes. La colaboración, anunciada hoy, se centra en los conjugados farmacológicos de "formato pequeño" de unión permanente y los captadores de células T patentados por Enlaza.

Según los términos del acuerdo, Vertex proporcionará un pago de 45 millones de dólares, que incluye un pago inicial y una inversión de capital en Enlaza. Enlaza puede recibir más de 2000 millones de dólares en futuros pagos por hitos durante los cuatro años de colaboración.

Esta alianza se alinea con los esfuerzos continuos de Vertex para desarrollar regímenes de acondicionamiento más suaves para Casgevy. El tratamiento actual requiere que los pacientes se sometan a quimioterapia intensiva para preparar su médula ósea para las nuevas células madre

sanguíneas modificadas genéticamente. Esto puede provocar efectos secundarios graves y a largo plazo, como la infertilidad, y limita la población de pacientes elegibles para la terapia. Un régimen de acondicionamiento más seguro podría ampliar significativamente el acceso de los pacientes a Casgevy.

La tecnología de Enlaza se basa en la creación de fármacos proteicos con enlaces covalentes permanentes. Esto supone un cambio con respecto a los enlaces no covalentes típicos, más débiles, que se utilizan en los fármacos proteicos. Enlaza cree que este enfoque dará lugar a fármacos basados en anticuerpos más seguros y eficaces, al garantizar que el tratamiento se mantenga localizado en las células enfermas, minimizando así los efectos no deseados en las células sanas.

Si bien no se revelaron las enfermedades autoinmunes específicas que se tratarán, esta colaboración se basa en las colaboraciones previas de Vertex con ImmunoGen y Orum Therapeutics para abordar la necesidad crítica de tratamientos de acondicionamiento más seguros. La búsqueda de regímenes de acondicionamiento más suaves es un objetivo clave para las empresas del sector de la terapia génica, como Beam Therapeutics, cuyo objetivo es que estas terapias potencialmente curativas sean más accesibles y seguras para los pacientes.

Fuente: <https://endpoints.news/vertex-enlists-enlaza-for-gene-therapy-conditioning-and-autoimmune-disease-pact/>

Terapia génica con AAV para tratar el daño cardíaco

Ingenieros biomédicos de la Universidad de Duke han realizado un estudio pionero que demuestra el éxito de la terapia génica para tratar el daño cardíaco en primates no humanos. La investigación, publicada en la revista *Circulation Research*, es la primera de su tipo en un modelo de cardiopatía en primates no humanos.

El equipo, dirigido por el profesor Nenad Bursac, utilizó una terapia génica basada en AAV que administra un canal de sodio bacteriano modificado genéticamente al corazón dañado. Este innovador enfoque busca abordar el daño permanente causado por los ataques cardíacos, ya que las células del músculo cardíaco no se regeneran de forma natural.

Los hallazgos clave del estudio incluyen:

Mejora de la función: La terapia génica restauró en gran medida la capacidad del corazón para bombear sangre y previno ritmos irregulares peligrosos (arritmias) en cuestión de semanas tras su administración.

Dosis mínima: Los investigadores utilizaron una dosis 100 veces inferior a la clínicamente aprobada para terapias similares, y la administración puede realizarse mediante un catéter, lo que evita la necesidad de una cirugía a corazón abierto.

Perfil de seguridad: Los genes no se encontraron fuera de sus ubicaciones previstas y no se observaron efectos adversos durante el período de estudio, lo que destaca su sólido perfil de seguridad.

Esta investigación marca un avance significativo hacia los ensayos en humanos y ofrece nuevas esperanzas para los cientos de miles de estadounidenses que sufren ataques cardíacos cada año y sufren un corazón debilitado.

Fuente: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.125.326570>

La terapia de edición genética en pacientes con anemia de células falciformes

En un anuncio histórico, CorrectSequence Therapeutics (Correctseq) ha informado del primer tratamiento exitoso en un paciente con anemia de células falciformes (ECF) mediante su terapia de edición de bases de alta precisión, CS-101. Este avance clínico, logrado en colaboración con el Primer Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Guangxi, marca la primera cura clínica de la ECF reportada en China mediante esta tecnología.

La paciente, una nigeriana de 21 años que previamente sufría crisis vasooclusivas (CVO) recurrentes y dolorosas, se ha mantenido libre de crisis y con buena salud durante seis meses después del tratamiento. Su notable recuperación destaca el potencial de la edición de bases para proporcionar una cura definitiva para este trastorno genético debilitante.

La anemia de células falciformes es uno de los trastornos monogénicos más comunes a nivel mundial, y afecta a aproximadamente 300 000 bebés nacidos cada año. Está causada por una mutación en el gen de la beta-globina, que produce glóbulos rojos anormales con forma de hoz. Estas células se atascan en los vasos sanguíneos, causando dolor crónico, anemia y daño orgánico. Los tratamientos actuales a menudo solo controlan los síntomas, mientras que la única opción curativa, el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), se ve limitada por la necesidad de un donante compatible.

CS-101 ofrece un nuevo enfoque específico para cada paciente. Utiliza la tecnología de Edición de Bases por Transformador (tBE) para modificar con precisión las células madre hematopoyéticas del propio paciente. La terapia se dirige a un elemento regulador de los genes de la gamma-globina (HBG1/2), imitando las mutaciones naturales que causan la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal (HPFH). Este cambio genético reactiva la producción de hemoglobina fetal (HbF), que es saludable y previene la drepanocitosis de los glóbulos rojos.

Tras la infusión de CS-101 en febrero de 2025, la paciente experimentó una rápida recuperación hematopoyética. Sus recuentos de neutrófilos y plaquetas se normalizaron en cuestión de semanas. Sus niveles de HbF, inicialmente del 4.4%, se dispararon a más del 60% en tres meses y se han mantenido estables. Simultáneamente, sus niveles de hemoglobina falciforme (HbS) disminuyeron, lo que resultó en una relación HbF/HbS estable de 6.5:3.5. Lo más importante es que no ha experimentado ningún evento adverso relacionado con el tratamiento ni eventos adversos relacionados con el tratamiento durante los seis meses de seguimiento. Sus niveles de hemoglobina total se han mantenido consistentemente por encima de 120 g/L, una mejora significativa con respecto a su valor basal de 67.3 g/L.

La plataforma tBE de Correctseq está diseñada para ser más precisa que las terapias convencionales basadas en CRISPR/Cas9. La compañía señala que CS-101 logra una mayor proporción de HbF/HbS y una recuperación hematopoyética más rápida sin los riesgos de grandes deleciones de ADN ni reordenamientos cromosómicos. El primer paciente con beta-talasemia tratado con CS-101 ha permanecido sin transfusiones durante más de 22 meses, lo que refuerza aún más la promesa de la terapia como un posible tratamiento de primera clase para las hemoglobinopatías.

Con un ensayo de Fase I completado para beta-talasemia y un primer paciente con anemia de células falciformes (ACF) exitoso, Correctseq se prepara para lanzar ensayos pivotaes de Fase II/III para ambas enfermedades. El reclutamiento global está en marcha, y la compañía busca que esta terapia de edición genética, pionera en su clase y de origen chino, sea accesible para pacientes de todo el mundo.

Fuente: <https://www.correctsequence.com/news/shownews.php?id=472&lang=en>

Terapia génica para el déficit de L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC)

El Hospital Infantil de Texas anunció un importante hito médico: el tratamiento exitoso de una niña de tres años con la primera terapia génica con AAV aprobada por la FDA para la deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC). Este raro trastorno neurológico hereditario impide que el cerebro produzca sustancias químicas esenciales como la dopamina y la serotonina, que controlan el movimiento y el estado de ánimo. Históricamente, un diagnóstico de deficiencia de AADC implicaba una esperanza de vida de tan solo cinco a siete años.

El fármaco aprobado, Kebilidi (eladocagene exuparvovec-tneq), es una terapia génica basada en el vector AAV2 modificado que se administra directamente en el área del putamen del cerebro. La neurocirugía mínimamente invasiva fue realizada por el Dr. Daniel J. Curry, Director de Neurocirugía Funcional y Cirugía de Epilepsia del Hospital Infantil de Texas.

“Hasta ahora, la deficiencia de AADC era un diagnóstico sin esperanza”, afirmó el Dr. Curry. “Con este tratamiento, hemos entrado en una nueva era en la que podemos ofrecer soluciones a problemas genéticos que antes no tenían tratamiento. Este es el primer paso de, esperamos, muchos avances futuros hacia la corrección molecular de déficits innatos para los que antes no existía cura”.

La joven paciente, diagnosticada a los 18 meses, presentaba un control muscular deficiente y retrasos en el desarrollo. El tratamiento se administró sin complicaciones. Tras dos semanas de seguimiento hospitalario, ha regresado a casa y ya muestra signos de mayor energía y felicidad. Si bien se espera que los efectos completos de la terapia tarden varios meses, la familia se muestra optimista sobre su futuro.

El Hospital Infantil de Texas fue el principal contribuyente al ensayo clínico que condujo a la aprobación del fármaco. El equipo del Dr. Curry también investiga la terapia génica para otras enfermedades neurodegenerativas, como el síndrome de Rett y la deficiencia de NGLY-1, con la esperanza no solo de tratar la causa raíz de estas afecciones, sino también de revertir sus efectos.

Fuente: <https://www.news-medical.net/news/20250819/Texas-Childrene28099s-successfully-treats-AADC-deficiency-using-FDA-approved-gene-therapy.aspx>



euroespes
health



Farmacogenómica

Farmacogenómica nano-habilitada

La combinación de la farmacogenómica y la nanotecnología en una única entidad altamente avanzada ha dado origen a la medicina personalizada conocida como farmacogenómica nano-habilitada. **Ruchi Tiwari y colegas** abarcan todos los aspectos, desde la farmacogenómica hasta las herramientas de edición genética, cómo estas han evolucionado o es probable que evolucionen para su aplicación farmacogenómica, y cómo pueden administrarse mediante sistemas de administración de nanopartículas. Los autores exploran la evolución de la farmacogenómica a lo largo de los años, así como los nuevos logros en el campo de las ciencias genómicas, los desafíos en la creación de fármacos y la aplicación de la estrategia de la medicina personalizada. Se presta especial atención a cómo la nanotecnología ayuda a evitar los problemas que acompañaron el desarrollo previo de la farmacogenómica, como por ejemplo, la resistencia a los fármacos y la administración dirigida. También revisan los últimos avances en farmacogenómica basada en la nanotecnología, como la combinación con otras nanobiotechnologías, la inteligencia artificial y el aprendizaje automático en farmacogenómica, así como los aspectos éticos y regulatorios de estas tecnologías en desarrollo. Los posibles usos de la nanotecnología para mejorar las posibilidades de desarrollar y tratar cánceres resistentes a los fármacos se ejemplifican mediante estudios de caso, junto con los usos clínicos actuales de la nanotecnología. En la última sección, analizan las tendencias futuras y las perspectivas de investigación en esta área en constante crecimiento, destacando la importancia de nuevos avances y colaboraciones que impulsen la farmacogenómica basada en la nanotecnología a su máximo potencial.

Tiwari R, Dev D, Thalla M, Aher VD, Mundada AB, Mundada PA, Vaghela K. Nano-enabled pharmacogenomics: revolutionizing personalized drug therapy. J Biomater Sci Polym Ed. 2025 May;36(7):913-938. doi: 10.1080/09205063.2024.2431426. Epub 2024 Nov 26. PMID: 39589779.

Farmacogenómica de la buprenorfina

La buprenorfina, un opioide semisintético, se utiliza para tratar el trastorno por consumo de opioides (TUO) y como analgésico. Las ventajas de la buprenorfina sobre otros opioides incluyen una mayor duración de acción, un menor potencial de abuso y un efecto techo para efectos adversos graves como la depresión respiratoria. **Lakshmi Aravindan y colegas** revisan las variantes genéticas que afectan la farmacocinética y la farmacodinamia de la buprenorfina a partir de bases de datos como PubMed. Los polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo y la unión al receptor de la buprenorfina pueden alterar la farmacocinética y la respuesta a la buprenorfina. Específicamente, las variantes genéticas en CYP3A4, UGT2B7, OPRM1, PDYN y SLC6A3 pueden afectar el metabolismo y la respuesta clínica a la buprenorfina. Existe evidencia sólida que vincula el polimorfismo en el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y la UDP-glucuronosiltransferasa-2B7 (UGT2B7), enzimas involucradas en el metabolismo de la buprenorfina, con los requisitos de dosificación, el tratamiento del OUD y el alivio del dolor. La respuesta a la buprenorfina, un tratamiento eficaz para el trastorno por consumo de opioides y el manejo del dolor, difiere significativamente en función de varias variaciones genéticas humanas. Sin embargo, actualmente no existe suficiente evidencia sobre la relevancia clínica del tratamiento individualizado con buprenorfina según las variantes genéticas. Por lo tanto, es crucial que las investigaciones futuras prioricen la evaluación de la viabilidad y la relevancia clínica de las predicciones de riesgo individualizadas y la dosificación personalizada de buprenorfina.

Aravindan L, Velu S, Sivam I, Sivam S, Tallapaneni PS, Ressler R, Marks M, Venkataramanan R, Radhakrishnan R, Sadhasivam S. Pharmacogenomics of buprenorphine - a narrative review. Pharmacogenomics. 2025 May-Jun;26(7-9):263-270. doi: 10.1080/14622416.2025.2546770. Epub 2025 Sep 5. PMID: 40908813.

Farmacogenómica en el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido

Durante la última década, ha habido un entusiasmo considerable y creciente en torno a la promesa de utilizar la genómica para fundamentar la atención médica. En particular, el uso de datos genéticos para fundamentar la práctica de prescripción se ha convertido en una prioridad política imperiosa para los sistemas de salud de todo el mundo, en particular para el NHS. Se han desarrollado diversas iniciativas y estrategias para explorar el valor de la farmacogenómica en el Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido e identificar estrategias para su implementación. La Red de Excelencia del *NHS England* para la Farmacogenómica y la Optimización de Medicamentos (PGx-NoE) se lanzó en 2024 y celebró dos reuniones con las partes interesadas a lo largo del año en colaboración con la Red de Farmacogenética y Medicina Estratificada del Reino Unido y la Sociedad Farmacológica Británica (BPS). **John H McDermott y colegas** describen los resultados de dichas reuniones, que se debaten en el contexto de los desafíos y oportunidades previamente identificados. En lugar de simplemente identificar barreras o facilitadores adicionales, los resultados se contextualizan en torno a recomendaciones tangibles y ejercicios de implementación en el mundo real. Estos se agrupan en tres áreas clave: genética, datos y servicio. Se destaca el trabajo de los socios en todo el Reino Unido, incluyendo el desarrollo del Directorio de Pruebas Genómicas del *NHS England*, los patrones informáticos de prueba de principio demostrados por el estudio PROGRESS y el lanzamiento del Centro de Excelencia en Ciencia e Innovación Regulatoria (CERSI) en Farmacogenómica, que creará una guía específica para el Reino Unido y aclarará las complejas vías regulatorias. Muchas de las barreras bien definidas para la implementación de la farmacogenómica se han abordado en los últimos años, y este trabajo destaca cómo el Reino Unido tiene la oportunidad de emerger como un líder mundial en atención médica basada en la genómica.

McDermott JH, Tsakiroglou M, Newman WG, Pirmohamed M. Pharmacogenomics in the UK National Health Service: Progress towards implementation. *Br J Clin Pharmacol*. 2025 Aug;91(8):2241-2250. doi: [10.1002/bcp.70109](https://doi.org/10.1002/bcp.70109). Epub 2025 Jun 3. PMID: 40460990; PMCID: PMC12304836.



euroespes
health



Epigenética

Perfil epigenético del ADN libre celular en el líquido cefalorraquídeo

Debido a su heterogeneidad clínica, síntomas inespecíficos y las limitaciones de los biomarcadores y las modalidades de imagen existentes, las enfermedades cerebrales metabólicas (EMM), como las encefalopatías mitocondriales, los trastornos de almacenamiento lisosomal y los síndromes del metabolismo de la glucosa, plantean importantes desafíos diagnósticos. **Kyle Sporn y colegas** examinan el creciente potencial del ADN libre de células (cfDNA) derivado del perfil epigenético del líquido cefalorraquídeo (LCR) como un enfoque dinámico, específico para cada tipo celular y mínimamente invasivo de biomarcadores para el diagnóstico y la monitorización de la TCM. Revisan importantes plataformas tecnológicas y su uso en la identificación de patrones de metilación del ADN específicos del SNC indicativos de lesión neuronal, neuroinflamación y reprogramación metabólica, incluyendo cfMeDIP-seq, secuenciación enzimática de metilos (EM-seq) y secuenciación dirigida de bisulfito. Al sintetizar los hallazgos actuales en trastornos como MELAS, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, síndrome de deficiencia de GLUT1 y deterioro cognitivo asociado a la diabetes, destacan la superior resolución diagnóstica y pronóstica que ofrecen las firmas de metilación de cfDNA en LCR en relación con los marcadores convencionales de LCR o la neuroimagen. También abordan las limitaciones técnicas, los desafíos interpretativos y las barreras traslacionales para la implementación clínica. Esta revisión explora el análisis epigenético del ADNcf del LCR como técnica de biopsia líquida. El objetivo principal es evaluar si el perfil epigenético del ADNcf derivado del LCR puede servir como un biomarcador fiable y clínicamente viable para mejorar el diagnóstico y el seguimiento longitudinal de las enfermedades metabólicas cerebrales.

Sporn K, Kumar R, Marla K, Ravi P, Vaja S, Paladugu P, Zaman N, Tavakkoli A. Epigenetic Profiling of Cell-Free DNA in Cerebrospinal Fluid: A Novel Biomarker Approach for Metabolic Brain Diseases. Life. 2025; 15(8):1181. <https://doi.org/10.3390/life15081181>

Atlas epigenético del envejecimiento

Un mapa de los cambios en la metilación del ADN en órganos humanos podría ayudar a los investigadores a descubrir más dianas para terapias antienvjecimiento.

Los efectos visibles del envejecimiento en nuestro cuerpo están, en parte, relacionados con cambios invisibles en la actividad genética. El proceso epigenético de metilación del ADN (la adición o eliminación de marcadores llamados grupos metilo) se vuelve menos preciso a medida que envejecemos. El resultado son cambios en la expresión génica que se relacionan con una menor función orgánica y una mayor susceptibilidad a las enfermedades.

Ahora, un metaanálisis de los cambios epigenéticos en 17 tipos de tejido humano a lo largo de toda la vida adulta proporciona la imagen más completa hasta la fecha de cómo el envejecimiento altera nuestros genes. El estudio evaluó los patrones de metilación del ADN en muestras de tejido humano y reveló que algunos tejidos parecen envejecer más rápido que otros. La retina y el estómago, por ejemplo, acumulan más cambios en la metilación del ADN relacionados con el envejecimiento que el cuello uterino o la piel. El análisis también encontró marcadores epigenéticos universales del envejecimiento en diferentes órganos. Este «atlas epigenético» podría ayudar a los investigadores a estudiar la relación entre la metilación del ADN y el envejecimiento, así como a identificar dianas moleculares para tratamientos antienvjecimiento.

«Creo que es un recurso excelente» para comprender el envejecimiento, afirma João Pedro Magalhaes, biólogo molecular de la Universidad de Birmingham (Reino Unido). «Este metaanálisis de datos de metilación en distintos órganos es, según mi conocimiento, el mayor recurso de este tipo recopilado hasta la fecha. Estoy seguro de que será valioso para los investigadores». El trabajo se publica en el servidor de preimpresión Research Square.

Los investigadores ya pueden analizar los patrones de metilación del ADN en los genomas de las personas para crear relojes de envejecimiento: herramientas que miden la edad biológica. Sin embargo, existen preguntas fundamentales sin resolver sobre si estas señales del envejecimiento se comparten entre los distintos tipos de tejidos.

Para dilucidar la relación entre la metilación y el envejecimiento, Nir Eynon, de la Universidad de Monash en Melbourne (Australia), y sus colegas realizaron un metaanálisis de más de 15 000 muestras de adultos de diferentes edades. Mapearon los cambios de metilación en 900 000 sitios potenciales del ADN y crearon un atlas de acceso abierto. «Contábamos con muestras de personas de entre 18 y

100 años aproximadamente», afirma Eynon, lo que nos permite observar los marcadores epigenéticos y cómo cambian a lo largo de la vida humana.

En general, los investigadores descubrieron que la cantidad media de metilación varía considerablemente entre tejidos, desde el 39% en el cuello uterino hasta el 48% en la piel, el 51% en el músculo, el 53% en el corazón, el 57% en el estómago y hasta el 63% en la retina.

La coautora del estudio, Macsue Jacques, también de la Universidad de Monash, afirma que la metilación del ADN aumenta en casi todos los tejidos con la edad. Las excepciones son el músculo esquelético y el pulmón, "que presentan una mayor pérdida de metilación con la edad". Su análisis también reveló que los diferentes órganos tienen patrones de envejecimiento distintos en la metilación del ADN. "Cada tejido experimenta un cambio diferente", afirma Jacques.

Además de examinar las diferencias entre los tejidos, los investigadores analizaron sitios genéticos individuales en el genoma de cada tejido. "Queríamos encontrar un mecanismo de envejecimiento común que se transmita a todos los tipos de tejido", explica Jacques.

Encontraron varios genes con cambios de metilación que eran potentes marcadores biológicos del envejecimiento en diversos tejidos. Entre ellos se encontraban los reguladores del desarrollo HDAC4 y HOX, relacionados con la senescencia y el deterioro relacionado con la edad, y MEST, asociado con la diabetes y la obesidad, dos conocidos aceleradores del envejecimiento.

Los investigadores identificaron la alta metilación de la familia de genes de la protocadherina gamma (PCDHG) como un factor desencadenante del proceso de envejecimiento en múltiples órganos. Otros estudios han demostrado que la hipermetilación en la familia de genes PCDHG está relacionada con la reducción de la sustancia blanca cerebral, un marcador de deterioro cognitivo acelerado.

Jacques considera el atlas un recurso para acelerar el descubrimiento de los mecanismos moleculares fundamentales del envejecimiento en todo el cuerpo, así como en tejidos individuales. Espera que pueda impulsar la búsqueda de terapias antienvjecimiento y plantea la atractiva idea de pasar del tratamiento de enfermedades individuales relacionadas con la edad, como las cardiovasculares o las hepáticas, al tratamiento del envejecimiento en su conjunto. Holger Bierhoff, epigenetista del Instituto Leibniz sobre el Envejecimiento – Instituto Fritz Lipmann en Jena, Alemania, afirma que la gran pregunta al trabajar con relojes epigenéticos siempre ha sido "¿qué causa el envejecimiento?". "Este trabajo analiza la relevancia funcional de la metilación, en lugar de simplemente usarla como un cronómetro del envejecimiento".

Aunque el estudio es extenso, afirma Bierhoff, esta es una fracción minúscula de los aproximadamente 30 millones de sitios epigenéticos del genoma humano, por lo que podría no presentar el panorama completo de la metilación del ADN relacionada con la edad. Eynon lo acepta, pero afirma que los datos de su atlas aún podrían ayudar a identificar los mecanismos que subyacen al envejecimiento y revelar cómo ralentizarlo.

Un trabajo previo de un equipo en el que participa Eynon ha demostrado que el ejercicio se asocia con patrones de metilación más jóvenes en el músculo esquelético humano, por ejemplo. "Casi ningún tejido del cuerpo se ve afectado por el ejercicio", afirma, por lo que este trabajo podría conducir a un modelo de cómo el ejercicio, y factores como el sueño y la dieta, modifican las vías en muchos tejidos del cuerpo para mantenernos biológicamente más jóvenes.

Chris Simms. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02735-z>

Eynon, N. et al. Preimpresión en Research Square <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7184037/v1> (2025).

Perfil espacial conjunto del metiloma y el transcriptoma del ADN en tejidos

La resolución espacial de los análisis ómicos es fundamental para comprender la biología tisular. La capacidad para perfilar espacialmente la metilación del ADN, una marca epigenética canónica ampliamente implicada en la regulación transcripcional, es insuficiente. **Chin Nien Lee, Hongxiang Fu, Angelysia Cardilla, Wanding Zhou y Yanxiang Deng** presentan un método para el coperfilado espacial de todo el genoma de la metilación del ADN y el transcriptoma de la misma sección de tejido con una resolución cercana a la de una sola célula. La aplicación de esta tecnología a la embriogénesis y al cerebro postnatal de ratones resultó en mapas tisulares bimodales de ADN-ARN de gran riqueza. Estos mapas revelaron el contexto espacial de la biología de la metilación conocida y su interacción con la expresión génica. La concordancia y distinción en los patrones espaciales de ambas

Un miRNA esencial para los machos es clave para la compensación de la dosis de los cromosomas sexuales en aves

Las aves tienen un sistema de cromosomas sexuales en el que las hembras son heterogaméticas (ZW) y los machos homogamético (ZZ). La diferenciación de los cromosomas sexuales aviares a partir de autosomas ancestrales conlleva la pérdida de la mayoría de los genes del cromosoma W durante la evolución. Sin embargo, aún no está claro hasta qué punto evolucionaron los mecanismos que contrarrestan esta reducción sustancial en la dosis de genes femeninos. **Amir Fallahshahroudi, Sara Yousefi Taemeh, Leticia Rodríguez-Montes, Nils Trost, Dana Frank y colegas** informan sobre análisis funcionales *in vivo* y evolutivos de un microARN ligado a Z (miR-2954) con una fuerte expresión sesgada hacia los machos, previamente propuesto para mediar la compensación de la dosis de los cromosomas sexuales aviares. Eliminaron miR-2954 en pollos, lo que resultó en una letalidad embrionaria temprana en machos knockout homocigotos, probablemente impulsada por la sobreexpresión específica de genes diana ligados a Z sensibles a la dosis. Los análisis de expresión génica evolutiva revelaron además que estos genes diana sensibles a la dosis experimentaron una sobreexpresión tanto transcripcional como traduccional en el Z único en las hembras. Este trabajo revela un escenario en el que las presiones evolutivas tras la pérdida del gen W impulsaron la sobreexpresión transcripcional y traduccional de genes ligados al cromosoma Z sensibles a la dosis en hembras, pero también su sobreexpresión transcripcional en machos. El exceso resultante de transcripciones en machos, resultante de la actividad combinada de dos copias sobreexpresadas del gen Z sensibles a la dosis, se vio compensado a su vez por la aparición de un mecanismo de degradación de transcripciones altamente específico mediado por miR-2954 durante la evolución aviar. Este estudio reveló un sistema único de compensación de la dosis en los cromosomas sexuales de las aves, en el que un microARN se ha vuelto esencial para la supervivencia de los machos.

Fallahshahroudi, A., Yousefi Taemeh, S., Rodríguez-Montes, L. et al. A male-essential miRNA is key for avian sex chromosome dosage compensation. Nature 645, 148–157 (2025).

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09256-9>



euroespes
health

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

Los regímenes funcionales definen la respuesta del microbioma del suelo al cambio ambiental

La actividad metabólica de los microbiomas del suelo desempeña un papel fundamental en los ciclos globales de nutrientes. Comprender cómo la actividad metabólica del suelo responde a las perturbaciones ambientales provocadas por el clima es un desafío clave. Sin embargo, la complejidad ecológica, espacial y química de los suelos dificulta comprender cómo estas comunidades responden a las perturbaciones. **Kiseok Keith Lee, Siqi Liu, Kyle Crocker, Jocelyn Wang, David R. Huggins, Mikhail Tikhonov, Madhav Mani y Seppe Kuehn** abordaron esta complejidad combinando mediciones dinámicas del metabolismo respiratorio de nitratos con modelos para revelar regímenes funcionales que definen las respuestas del suelo al cambio ambiental. Las mediciones en más de 1500 microcosmos de suelo sometidos a perturbaciones del pH revelan regímenes en los que distintos mecanismos rigen la dinámica de los metabolitos. Un modelo mínimo con dos parámetros, la actividad de la biomasa y la disponibilidad de nutrientes que limitan el crecimiento, predice la dinámica de utilización de nitratos en diferentes suelos y perturbaciones del pH. Los cambios de parámetros bajo perturbación revelan tres regímenes funcionales, cada uno vinculado a mecanismos distintos: (1) un régimen ácido caracterizado por la muerte celular y la supresión del metabolismo; (2) un régimen limitado en nutrientes en el que los taxones dominantes aprovechan los nutrientes liberados por la matriz; y (3) un régimen de crecimiento resurgente impulsado por el crecimiento exponencial de taxones raros en condiciones ricas en nutrientes. Los autores validamos estos mecanismos derivados del modelo mediante mediciones de nutrientes, experimentos de enmienda, secuenciación y estudios de aislamientos. Experimentos y metaanálisis adicionales sugieren que los regímenes funcionales están ampliamente extendidos en suelos con pH alterado.

La actividad metabólica de los microbiomas del suelo, marinos y de agua dulce impulsa las transformaciones de carbono y nitrógeno que sustentan los ciclos biogeoquímicos y la vida en la biosfera. Estos microbiomas también están sujetos a perturbaciones ambientales, incluyendo cambios de temperatura, pH, humedad, oxígeno y nutrientes derivados de eventos naturales y antropogénicos. Para predecir el efecto del cambio climático en los ciclos globales de nutrientes, es necesario comprender cómo el metabolismo del microbioma responde a los cambios ambientales en la naturaleza.

Determinar cómo el cambio ambiental afecta el metabolismo comunitario ha resultado difícil debido a la complejidad de los microbiomas naturales. Esta complejidad es quizás más evidente en los suelos, que poseen una inmensa diversidad taxonómica, heterogeneidad espacial y entornos químicamente diversos. Como resultado, las perturbaciones ambientales pueden modificar la actividad metabólica colectiva de diversas maneras, desde cambios directos en la composición microbiana, la fisiología y las interacciones ecológicas hasta la modificación indirecta de la disponibilidad de nutrientes y la organización espacial. Por lo tanto, una pregunta clave es qué mecanismos determinan la respuesta metabólica de los microbiomas complejos al cambio ambiental.

Los estudios a gran escala abordan esta cuestión cuantificando las correlaciones entre la variación ambiental, la composición de la comunidad y los procesos metabólicos en la naturaleza. Si bien los estudios han revelado correlaciones robustas, enfrentan dos desafíos para descubrir los mecanismos que determinan la respuesta de la comunidad al cambio ambiental. En primer lugar, y más importante, los estudios no pueden controlar factores de confusión como las variables ambientales correlacionadas, lo que hace inviable cualquier inferencia causal. En segundo lugar, es difícil cuantificar la dinámica metabólica *in situ* a gran escala en la naturaleza. Como resultado, los estudios tienen una capacidad limitada para determinar los mecanismos que rigen la respuesta metabólica al cambio ambiental en comunidades naturales.

Para controlar los factores de confusión y obtener información mecanicista, los autores utilizaron microcosmos del suelo, lo que elimina las fluctuaciones ambientales correlacionadas y permite el control de perturbaciones en el laboratorio. Para un mayor control de los factores de confusión, estos suelos provienen de un único sitio (Cook Agronomy Farm, WA, EE. UU.), que presenta una gran variación natural del pH, pero una variabilidad mínima en otros factores ambientales. Fundamentalmente, los microcosmos del suelo permiten una cuantificación de alto rendimiento de la dinámica de los metabolitos en respuesta a las perturbaciones ambientales.

Lee, K.K., Liu, S., Crocker, K. et al. *Functional regimes define soil microbiome response to environmental change*. *Nature* 644, 1028–1038 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09264-9>

Un microbioma diverso y distintivo dentro de los árboles vivos

A pesar de los avances significativos en la investigación del microbioma en diversos entornos, el microbioma del mayor reservorio de biomasa de la Tierra —la madera de los árboles vivos— permanece en gran parte inexplorado. **Wyatt Arnold, Jonathan Gewirtzman, Peter A. Raymond, Marlyse C. Duguid, Craig R. Brodersen, Cade Brown, Naomi Norbraten, Qespi T'ika Vizcarra Wood, Mark A. Bradford y Jordan Peccia** analizan el microbioma que habita y se adapta a la madera, y se especializa aún más en especies de árboles hospedantes individuales, revelando que la madera es un refugio para la biodiversidad y un factor clave potencial para la salud de los árboles y las funciones de los ecosistemas forestales. Demostraron que un solo árbol alberga aproximadamente un billón de bacterias en sus tejidos leñosos, con comunidades microbianas claramente divididas entre el duramen y la albura, cada una manteniendo microbiomas únicos con mínima similitud con otros tejidos vegetales o componentes del ecosistema. El microbioma del duramen emerge como un nicho ecológico particularmente único, distinguido por arqueas especializadas y bacterias anaeróbicas que impulsan procesos biogeoquímicos consecuentes. Los hallazgos respaldan el concepto de plantas como "holobiontes" (unidades ecológicas integradas de hospedador y microorganismos asociados), con implicaciones para la salud, las enfermedades y la funcionalidad de los árboles. Al caracterizar la composición, la estructura y las funciones de los microbiomas internos de los árboles, este trabajo abre caminos para la comprensión de la fisiología arbórea y la ecología forestal y establece una nueva frontera en la microbiología ambiental.

Arnold, W., Gewirtzman, J., Raymond, P.A. et al. A diverse and distinct microbiome inside living trees. *Nature* 644, 1039–1048 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09316-0>

Inmunidad antitumoral impulsada por la microbiota mediada por la migración de células dendríticas

La microbiota intestinal influye en la eficacia antitumoral del bloqueo de puntos de control inmunitario, pero los mecanismos de acción no se han dilucidado por completo. **Nina Yi-Tzu Lin, Shota Fukuoka, Shohei Koyama, Daisuke Motooka, Dieter M. Tourlousse, Yuko Shigeno, Yuki Matsumoto, Hiroyuki Yamano, Kazutoshi Murotomi, Hideyuki Tamaki y colegas** demostraron que una nueva cepa del género bacteriano *Hominenteromicrobium* (denominada YB328), aislada de las heces de pacientes que respondieron al bloqueo de la muerte celular programada 1 (PD-1), aumentó las respuestas antitumorales en ratones. YB328 activó linfocitos T CD8⁺ específicos del tumor mediante la estimulación de células dendríticas convencionales (CDc) CD103+CD11b[–], que, tras la exposición en el intestino, migraron al microambiente tumoral. Los ratones mostraron una eficacia antitumoral mejorada del bloqueo de PD-1 cuando se trataron con trasplantes fecales de pacientes no respondedores suplementados con YB238. Este resultado sugiere que YB328 podría funcionar de manera dominante. Los CD103+CD11b[–] activados por YB328 mostraron una interacción prolongada con los linfocitos T CD8⁺ específicos del tumor y promovieron la expresión de PD-1 en estos linfocitos. Además, se observó una mayor eficacia antitumoral del tratamiento con bloqueo de PD-1 mediante YB238 en múltiples modelos murinos de cáncer. Los pacientes con una elevada concentración de YB328 presentaron una mayor infiltración de CD103+CD11b[–] en los tumores y una respuesta favorable al tratamiento con bloqueo de PD-1 en diversos tipos de cáncer. La microbiota intestinal potencia la inmunidad antitumoral al acelerar la maduración y la migración de los CD103+CD11b[–] para aumentar el número de linfocitos T CD8⁺ que responden a diversos antígenos tumorales.

Lin, N.Y.T., Fukuoka, S., Koyama, S. et al. Microbiota-driven antitumour immunity mediated by dendritic cell migration. *Nature* 644, 1058–1068 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09249-8>

Los nutrientes activan patrones distintivos de neuronas entéricas del intestino delgado.

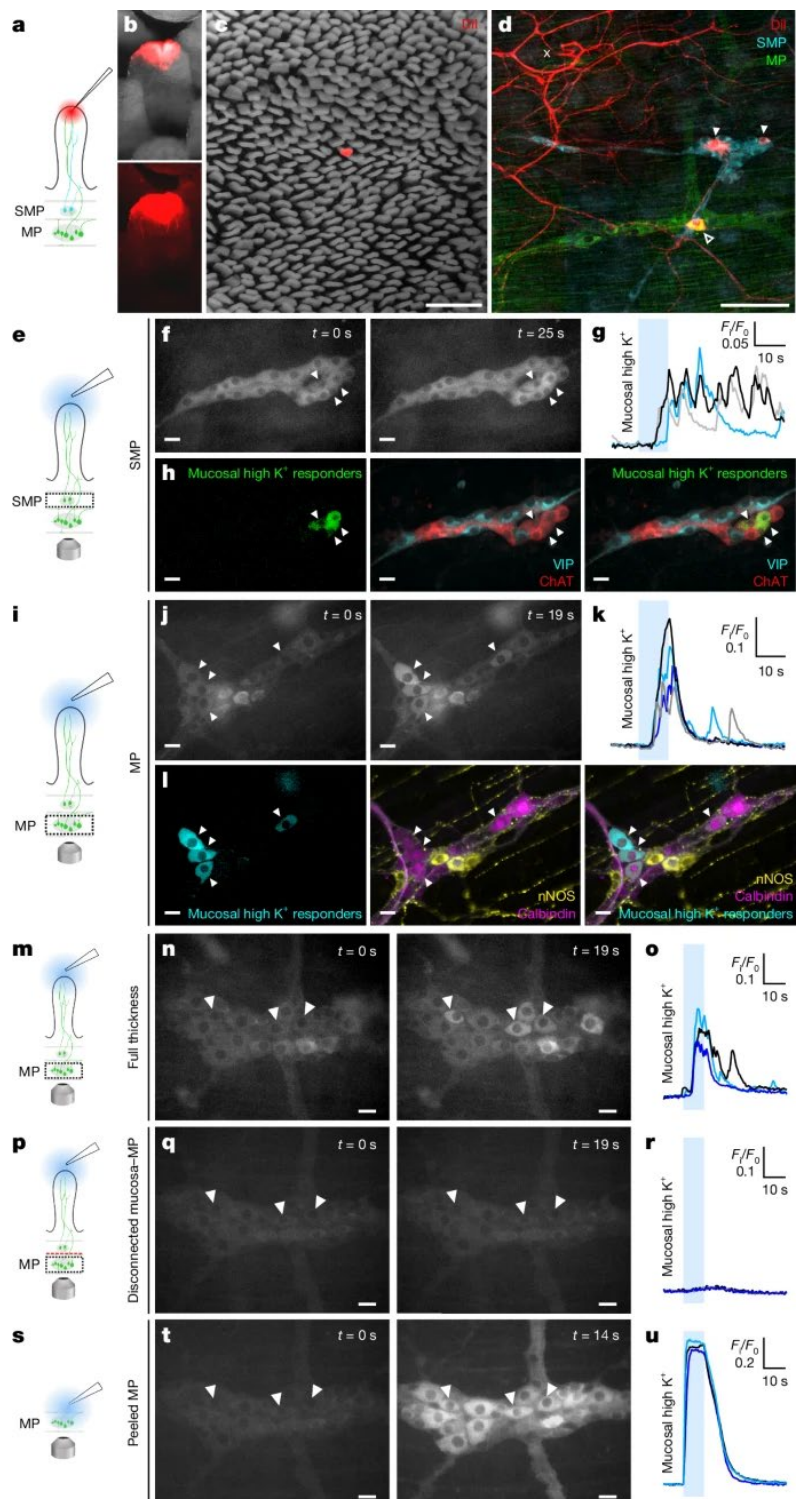
La capacidad de detectar y responder adecuadamente a los nutrientes ingeridos es esencial para la supervivencia del organismo y para garantizar que se satisfagan sus necesidades metabólicas. Las señales nutricionales del lumen intestinal desencadenan reflejos intestinales locales en el sistema nervioso entérico (SNE) para facilitar la digestión y la absorción. Sin embargo, las vías celulares precisas que intervienen en el proceso sensorial neuronal inicial aún no están claras. También se desconoce hasta qué punto el ENS es capaz de discernir diferentes sustancias químicas luminales.

Candice Fung, Tom Venneman, Amy M. Holland, Tobie Martens, Milvia I. Alata, Marlene M. Hao, Ceyhun Alar, Yuuki Obata, Jan Tack, Alejandro Sifrim, Vassilis Pachnis, Werend Boesmans y Pieter Vanden Berghe utilizaron imágenes de calcio para identificar vías entéricas específicas que se activan en respuesta a la aplicación de nutrientes luminales al yeyuno de ratón. Demostraron que diferentes nutrientes activan conjuntos neuroquímicamente definidos de neuronas mientéricas y submucosas.

Además, observaron que las neuronas entéricas no son directamente sensibles a los nutrientes, sino que detectan diferentes sustancias químicas luminales a través del epitelio, principalmente mediante una vía de señalización de serotonina. Estos datos revelan una distribución espacial de la información luminal a lo largo del eje radial del intestino, donde algunas señales que se originan en el epitelio veloso se transmiten primero al plexo mientérico y luego de vuelta al plexo submucoso, que se encuentra más cerca del lumen.

Fung, C., Venneman, T., Holland, A.M. et al. Nutrients activate distinct patterns of small-intestinal enteric neurons. Nature 644, 1069–1077 (2025).

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09228-z>



Microbioma del Mamut

Técnicas de secuenciación genética han descubierto el ADN microbiano asociado a hospedador más antiguo jamás registrado, dentro de muestras de dientes y huesos de mamuts lanudos y esteparios.

Un análisis de los huesos y dientes de antiguos mamuts (*Mammuthus*) ha identificado algunos de los microorganismos que vivieron en la boca y el cuerpo de estos animales hace más de un millón de años. El estudio, publicado en *Cell* el 2 de septiembre, describe el ADN microbiano más antiguo secuenciado y revela que algunas especies de bacterias patógenas que se han relacionado con la muerte de elefantes africanos (*Loxodonta africana*) infectaron en el pasado las bocas de sus primos ancestrales.

Los hallazgos ofrecen "una buena oportunidad para obtener una visión global sobre qué tipo de bacterias o virus podríamos encontrar en esta especie extinta", afirma Benjamin Guinet, coautor del estudio y paleomicrobiólogo del Centro de Paleogenética de Estocolmo, Suecia. Investigaciones futuras podrían proporcionar información sobre cómo los microbios pudieron haber ayudado a los animales antiguos a adaptarse a entornos diversos y si pudieron haber estado involucrados en la extinción de estas especies.

Las investigaciones previas sobre restos antiguos se han centrado principalmente en el ADN de humanos y microorganismos asociados a ellos, y pocos estudios han analizado las interacciones microbio-huésped en animales prehistóricos.

Para investigar la relación entre los mamuts y los microorganismos, los investigadores analizaron ADN microbiano antiguo de muestras de dientes, cráneos y piel de 483 mamuts. Los especímenes abarcan diversas ubicaciones geográficas, desde Norteamérica y Gran Bretaña hasta Siberia, y datan desde el Pleistoceno Temprano (hace aproximadamente un millón de años) hasta la extinción de los últimos mamuts en la isla de Wrangel (una isla remota frente a la costa de Siberia) durante el Holoceno, hace 4000 años.

Los investigadores identificaron 310 especies microbianas asociadas con los tejidos de los mamuts. Muchos de estos eran microorganismos ambientales que habrían colonizado los tejidos tras la muerte, por lo que el equipo primero filtró las secuencias de ADN de estas bacterias post mortem. Esto les permitió centrarse en las bacterias que habitaban en el interior de los mamuts durante su vida.

Mediante el cribado metagenómico —una técnica para secuenciar material genético en muestras que contienen genomas de una mezcla de organismos—, los investigadores analizaron el ADN presente en los especímenes de mamut. Posteriormente, emplearon la inferencia filogenética para identificar los géneros bacterianos, comparando las secuencias microbianas antiguas con las de las bacterias modernas.

El análisis halló seis grupos microbianos asociados a los hospedadores, algunos de los cuales podrían haber causado enfermedades en los mamuts. Entre ellos se encontraba una cepa similar a *Actinobacillus*, previamente aislada de heces de cerdo (*Sus domesticus*) y que se cree que forma parte del microbioma oral del mamut. También identificaron *Pasteurella*, un género bacteriano estrechamente relacionado con un patógeno vinculado a la muerte de varios elefantes africanos en Botsuana y Zimbabue en 2020. El patógeno infectó las bocas de los elefantes y luego se filtró al torrente sanguíneo, causando una septicemia mortal.

El equipo también reconstruyó los genomas de una familia de bacterias llamada *Erysipelothrix* a partir de muestras de cuatro mamuts lanudos y de un mamut estepario de 1.1 millones de años, que constituye el ADN microbiano asociado a un huésped más antiguo descubierto hasta la fecha. A diferencia de los otros grupos bacterianos, que se asociaban únicamente con las células dentales, este microorganismo se encontró, en el caso de los especímenes de mamíferos lanudos, en el tejido óseo.

Los efectos exactos que estas colonias bacterianas tuvieron en la salud de los mamuts son difíciles de dilucidar a partir de este análisis genético, pero los investigadores afirman que su estudio proporciona una primera mirada a los microbios de animales antiguos.

Eva-Maria Geigl, paleogenetista del Instituto Jacques Monod de París, cuestiona la relevancia biológica de analizar muestras de hace más de un millón de años, dada la falta de referencias adecuadas para la comparación. Sin embargo, afirma que el equipo "realizó un excelente trabajo y generó una gran cantidad de datos". "El artículo proporciona una buena prueba de concepto: incluso algunas de las bacterias más antiguas pueden recuperarse genéticamente", añade.

Estos hallazgos sientan las bases para futuras investigaciones destinadas a comprender los microbiomas antiguos y su impacto en la salud y la enfermedad, afirman los autores. "Es realmente gratificante contar con este tipo de narración. Queremos abrir el libro de la vida y ampliar los límites de lo que podríamos saber", afirma **Guinet**.



Katie Kavanagh. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02799-x>

Guinet, B. et al. *Célula* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.08.003> (2025).



Miscelánea Médica

Primer trasplante de pulmón de cerdo a humanos

Por primera vez en el mundo, se trasplantó un pulmón de un cerdo modificado genéticamente a una persona. El receptor, un hombre chino de 39 años, presentaba muerte cerebral, pero el órgano sobrevivió nueve días.

Al menos media docena de personas en Estados Unidos y China han recibido órganos de cerdos modificados genéticamente, incluyendo corazones, riñones, hígados y un timo. El último procedimiento sugiere que casi cualquier órgano de cerdo podría trasplantarse a personas, según los investigadores. Esperan que estos órganos puedan algún día salvar a las miles de personas que mueren cada año mientras esperan un donante.

Los pulmones son el órgano más difícil de trasplantar, afirma Muhammad Mohiuddin, cirujano e investigador de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland en Baltimore, quien en 2022 dirigió el primer trasplante de corazón de cerdo a una persona viva. Los pulmones tienen la mayor cantidad de vasos sanguíneos de cualquier órgano trasplantable, por lo que son más propensos a ser atacados por el sistema inmunitario, lo que puede provocar coágulos sanguíneos y daño tisular, afirma Mohiuddin. "Aplaudo su esfuerzo", afirma: "es un primer paso" hacia el xenotrasplante de pulmón, el uso de órganos de otras especies en humanos. Este año se aprobaron ensayos clínicos en EE. UU. con hígados y riñones de cerdo.

El pulmón izquierdo trasplantado se extrajo de un cerdo con seis modificaciones genómicas, creado por la firma de investigación Chengdu Clonorgan Biotechnology en China. Esto incluyó la eliminación de tres genes para reducir el riesgo de que el órgano desencadenara una respuesta inmunitaria y la adición de tres genes humanos para protegerlo del rechazo. En el ensayo de prueba de concepto, el pulmón fue trasplantado el 15 de mayo del año pasado por investigadores del Primer Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Guangzhou en China. Sus hallazgos se publicaron esta en *Nature Medicine*.

El equipo informa que no hubo signos de rechazo, infección ni fallo del injerto en los primeros tres días después de la cirugía. Sin embargo, 24 horas después del trasplante, los investigadores notaron que el pulmón se estaba inflamando y que el tejido se había dañado tras un periodo sin oxígeno durante el procedimiento. También observaron daños causados por anticuerpos que atacaban el órgano en los días tres y seis, pero observaron que el daño pulmonar se había reducido en el día nueve, cuando se suspendió el estudio a petición de la familia del receptor.

Wayne Hawthorne, cirujano de trasplantes de la Universidad de Sídney (Australia), afirma que el siguiente paso serían pequeños ensayos clínicos de xenotrasplante de pulmón. Añade que los xenotrasplantes de pulmón podrían utilizarse en personas con enfermedad pulmonar terminal que no tienen otras opciones de tratamiento. "Son los pacientes que morirán en la lista de espera para trasplantes de órganos". Mohiuddin afirma que la circulación de una solución de preservación a través de los vasos sanguíneos del órgano tras su extracción podría reducir el riesgo de daño.

Los autores del estudio reconocieron que la preservación de órganos podría mejorarse y que las modificaciones genéticas, como la adición de genes protectores que ayudan a prevenir la formación de coágulos sanguíneos y que el sistema inmunitario ataque al órgano, podrían reducir el riesgo de daño.

Rachel Fieldhouse. Nature 645, 20 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02708-2>

He, J. et al. Nature Med. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03861-x> (2025).

El estrés materno desencadena eccema en etapas tempranas de la vida a través de la programación de los mastocitos fetales

El estrés prenatal (EP) es una exposición repetida a situaciones aversivas durante el embarazo, incluyendo una alta tensión emocional, que se sospecha que afecta los sistemas homeostáticos en los bebés. El eccema pediátrico se desarrolla rápidamente después del nacimiento en zonas de flexión sujetas a restricciones mecánicas continuas. Aunque estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre la PS y un mayor riesgo de eccema en niños, aún no se ha identificado un vínculo biológico causal. **Nadine Serhan, Nasser S. Abdullah, Nadine Gheziel, Alexia Loste, Rüçhan Ekren, Elodie Labit, Anne-Alicia Gonzalez, Giulia Oliva, Pauline Tarot, Camille Petitfils y colegas** demostraron que el eccema al nacer se origina a partir de desregulaciones moleculares de los circuitos neuroinmunes en el útero, desencadenadas por fluctuaciones en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal materno. Descubrieron que las crías de madres gestantes estresadas presentan mastocitos y neuronas que proyectan la piel desregulados, y desarrollan rápidamente eccema en respuesta a la fricción mecánica inocua. Demostraron que la PS modula transitoriamente las concentraciones de corticosterona en el líquido amniótico, lo que altera directamente el programa de activación de los mastocitos cutáneos que expresan el receptor de glucocorticoides Nr3c1 y las neuronas sensoriales adyacentes que transmiten la mecanosensibilidad. La normalización terapéutica de las concentraciones maternas de corticosterona o la depleción genética de mastocitos Mcpt5+ durante la gestación con estrés previene la desregulación inmunitaria fetal y protege contra el desarrollo de eccema posparto. Estos hallazgos respaldan un nuevo modelo según el cual el eccema pediátrico de inicio temprano se origina a partir de desregulaciones en el sistema inmunitario fetal, causadas por fluctuaciones en los glucocorticoides maternos inducidas por el estrés.

Para estudiar el efecto del estrés prenatal (EP) sobre la dermatitis atópica al nacer, los autores utilizaron un modelo murino no infeccioso de EP7, en el que las madres gestantes fueron sujetadas y expuestas a luz brillante durante 30 minutos, 3 veces al día, desde el día embrionario (E)13 hasta el E18. El protocolo de EP no afectó al peso de las madres gestantes, el tamaño de la camada ni el peso de las crías posparto. La piel de las crías PS de 8 semanas de edad (W8) fue visual e histológicamente comparable a la de las crías control (CT), sin cambios detectables en las características macroscópicas y microscópicas clave, incluyendo el patrón de distribución y abundancia de proteínas de barrera clave. Sin embargo, tanto las crías W3 como W8 mostraron una pérdida de agua transepidérmica (TEWL) relativamente alta en estado estacionario, un indicador funcional bien conocido de barrera suelta en dermatitis atópica, especialmente en niños. El suero de las crías W8 mostró, en estado estacionario, concentraciones aumentadas de interleucina (IL)-7, CXCL9 y de las citocinas tipo 2 IL-5 e IL-9. Estos hallazgos indican que, aunque parecen tener una piel normal, los descendientes de PS muestran alteraciones sutiles en la barrera cutánea e indicaciones subyacentes de una predisposición a respuestas inmunes de tipo 2 en estado estable.

Serhan, N., Abdullah, N.S., Gheziel, N. et al. Maternal stress triggers early-life eczema through fetal mast cell programming. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09419-8>

Carga de hospitalización relacionada con la temperatura bajo el cambio climático

El cambio climático ha incrementado notablemente los efectos adversos sobre la salud humana y el crecimiento económico. Sin embargo, pocos estudios han diferenciado los impactos de las temperaturas extremas a nivel urbano y analizado las implicaciones futuras para la salud humana bajo diversos escenarios de cambio climático. **Shujie Liao, Wei Pan, Li Wen, Rongkai Chen, Dongyang Pan, Renjie Wang, Cheng Hu, Hongbo Duan, Hong Weng, Chenxiao Tian, Wenxuan Kong, Jinghan Ruan, Yichuan Zhang, Xi Ming, Xianbin Zhang y Xinghuan Wang** utilizaron datos sobre las relaciones históricas entre seis tipos de enfermedades sensibles al clima (ECC) y las hospitalizaciones y temperaturas asociadas en 301 ciudades (más del 90% del total de ciudades) y más de 7000

hospitales en China, y usaron un modelo de retardo distribuido no lineal. Este estudio proyecta los riesgos de hospitalización asociados a temperaturas extremas hasta el año 2100 y desarrolla el índice económico de carga hospitalaria para evaluar dicha carga en tres escenarios de emisiones de carbono en diferentes ciudades. Se han evaluado cinco dimensiones: distribución espacial, categorías de enfermedades, grupos de edad de la población, horizontes temporales futuros y vías de desarrollo de las emisiones de carbono. Los datos históricos indican una mayor incidencia de riesgos relacionados con la temperatura entre los CSD del noroeste y suroeste de China. Cabe destacar que los riesgos de enfermedades relacionadas con la gestación se asocian con una mayor vulnerabilidad al calor extremo en regiones específicas. Las proyecciones muestran que, bajo las condiciones térmicas actuales sin adaptaciones, el exceso de hospitalizaciones por calor extremo alcanzará los 0.6, 3.8 y 5.1 millones para 2100 en los escenarios de emisiones bajas, medias y altas, respectivamente. Estos hallazgos resaltan la necesidad de estrategias de mitigación específicas para reducir la desigualdad en los riesgos de hospitalización y las cargas económicas relacionados con el clima, considerando las diferencias en la geografía de las ciudades, las temperaturas extremas, los grupos de población y las vías de desarrollo de las emisiones de carbono.

El cambio climático pone en peligro cada vez más la salud humana a lo largo de las generaciones, tanto por sus impactos directos en la salud como por las perturbaciones generalizadas en los sistemas ambientales y sociales. A medida que el cambio climático continúa, las temperaturas extremas constituyen el desafío más extendido y global para la salud pública y los sistemas de atención sanitaria. La creciente frecuencia de temperaturas extremas plantea mayores riesgos para la salud, caracterizados por fallos en la termorregulación que conducen a patologías específicas de órganos mediante mecanismos como enfermedades agudas relacionadas con el calor, desequilibrios electrolíticos y la exacerbación de afecciones preexistentes (por ejemplo, trastornos cardiovasculares, respiratorios y renales), junto con resultados adversos para la salud materna y neonatal, así como enfermedades sensibles al clima (ECC). Además, la evidencia emergente identifica el embarazo como una importante ventana de vulnerabilidad, en la que los factores de estrés inflamatorios y metabólicos aumentan el riesgo de parto prematuro, diabetes gestacional y complicaciones obstétricas relacionadas. Simultáneamente, la exposición al calor aumenta la incidencia de nefrolitiasis por deshidratación, altera la homeostasis electrolítica y acelera la progresión de la lesión renal aguda y el deterioro crónico de la función renal. Por lo tanto, los ingresos hospitalarios relacionados con la temperatura siguen siendo el principal indicador de descompensación clínica.

El impacto de las temperaturas extremas en la salud varía entre poblaciones y regiones debido a complejas interacciones fisiológicas, conductuales, ambientales y socioeconómicas. Numerosos estudios han destacado mayores riesgos entre las personas mayores, los recién nacidos y las poblaciones rurales. Las vulnerabilidades fisiológicas en los distintos grupos de edad exacerbaban de forma diferente las amenazas para la salud sensibles al clima. Además, se han observado desigualdades en la carga médica derivada de las temperaturas extremas entre los hemisferios y los grupos étnicos. Dada la complejidad del problema y las limitaciones de los estudios existentes, la sensibilidad climática de los resultados de salud a la temperatura justifica una mayor investigación en contextos geográficos y demográficos más amplios.

Las ciudades, como unidades fundamentales de la actividad socioeconómica y la distribución de los recursos sanitarios, ofrecen un entorno ideal para estudiar la dinámica entre la temperatura y la salud. Las poblaciones urbanas experimentan condiciones climáticas, estilos de vida y sistemas de salud relativamente uniformes, lo que permite una caracterización más precisa de los riesgos y la formulación de políticas. Además, las ciudades con menor desarrollo económico pueden tener dificultades con recursos médicos insuficientes, mientras que las ciudades desarrolladas enfrentan desafíos relacionados con la carga de enfermedades crónicas y problemas de salud mental. Por lo tanto, se necesitan estrategias de adaptación específicas y localizadas para aumentar la resiliencia ante futuras amenazas para la salud derivadas del clima.

Si bien la atención mundial a los impactos de las temperaturas extremas en la salud ha aumentado, los análisis sistemáticos a nivel de ciudad siguen siendo escasos. La vasta población de China se distribuye en diversos entornos, condiciones geográficas y orígenes demográficos, lo que genera

heterogeneidad en los eventos de temperaturas extremas y los riesgos para la salud asociados. Esta heterogeneidad no solo plantea desafíos generalizados, sino que también reviste gran importancia para la investigación. La evidencia acumulada apunta a vulnerabilidades sistémicas que abarcan las vías de estrés termorregulador —desde la descompensación cardiovascular hasta la disregulación metabólica—, con especial gravedad en los trastornos respiratorios, genitourinarios y de salud mental. Por otro lado, un mayor número de hallazgos destaca el embarazo como un importante periodo de morbilidad sensible al clima, como lo demuestran los riesgos para la salud relacionados con el calor, como el ictus, la muerte fetal, lesiones específicas y las enfermedades cardiovasculares. Normalmente, los centros regionales o de monitoreo carecen de un análisis exhaustivo a nivel de ciudad debido a la escasez de datos. Además, China enfrenta considerables disparidades en la adaptabilidad regional, la infraestructura médica y las condiciones socioeconómicas. Es necesario estudiar el impacto y la preparación del sistema de salud en el contexto del cambio climático. Más importante aún, los estudios previos suelen enfatizar los impactos en la salud relacionados con el calor o el frío de forma independiente, a menudo ignorando las diferentes cargas médicas que el calor y el frío extremos imponen a las distintas categorías de enfermedades. Esta brecha se hace particularmente evidente ante el cambio climático futuro y las incertidumbres socioeconómicas.

Liao, S., Pan, W., Wen, L. et al. *Temperature-related hospitalization burden under climate change. Nature* 644, 960–968 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09352-w>

La suplementación con CFHR2 mitiga las patologías de la neuromielitis óptica mediante la regulación de la activación del complemento

El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) es una enfermedad autoinmune recurrente que afecta principalmente a los nervios ópticos y la médula espinal. Si bien la patogénesis de la NMO implica anticuerpos contra la acuaporina-4 (AQP4-IgG) y daño mediado por el complemento, las funciones específicas de la vía del complemento aún no se han dilucidado por completo. **Wei Jiang, Pengyan He, Mao Lin y colegas** observaron una disminución significativa de la proteína 2 relacionada con el factor H del complemento (CFHR2), un regulador que inhibe la vía alternativa del complemento C3, en el suero de pacientes con NMO y una correlación negativa con la puntuación de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS). Además, se observó una marcada reducción en la expresión de CFHR2 en astrocitos, tanto en modelos de NMO *in vitro* como *in vivo*. La administración de la proteína CFHR2 humana recombinante o la sobreexpresión de CFHR2 mediada por el virus adenoasociado (AAV) en astrocitos alivió significativamente las lesiones y los déficits motores relacionados con la NMO al inhibir la inflamación en estos modelos. Además, los exosomas funcionalizados modificados con CFHR2 demostraron eficacia en la mejora de las lesiones y la disfunción motora relacionadas con la NMO, lo que ofrece una nueva y prometedora estrategia terapéutica para la NMO.

Wei Jiang et al. *CFHR2 Supplementation Mitigates Pathologies of Neuromyelitis Optica by Regulating Complement Activation. Molecular Therapy*, September 01, 2025. [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/abstract/S1525-0016\(25\)00722-1](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/abstract/S1525-0016(25)00722-1).

Lipopolisacárido y proteína priónica recombinante inducen patologías neurodegenerativas distintivas

Las enfermedades priónicas se atribuyen clásicamente a la acumulación de la proteína priónica resistente a la proteasa (PrP^{Sc}); sin embargo, evidencia reciente sugiere que los conformadores priónicos alternativos mal plegados y los factores inflamatorios sistémicos también pueden contribuir a la neurodegeneración. **Sayed Ali Goldansaz y colegas** investigaron si la moPrP^{Res} recombinante, generada mediante la incubación de PrP^C de ratón de tipo silvestre con lipopolisacárido (LPS) bacteriano, puede inducir enfermedad similar a priones en ratones hembra FVB/N, si el LPS por sí solo causa neurodegeneración y cómo el LPS modula la progresión de la enfermedad en ratones inoculados con la cepa de priones *Rocky Mountain Laboratory* (RML). Ratones hembra FVB/N de tipo

silvestre se aleatorizaron en seis grupos de tratamiento subcutáneo: solución salina, LPS, moPrPRes, moPrPRes + LPS, RML y RML + LPS. Los animales fueron monitoreados longitudinalmente para determinar su supervivencia, peso corporal y signos clínicos. Los tejidos cerebrales se analizaron histológica e inmunohistoquímicamente para detectar degeneración vacuolar, acumulación de PrPSc, astrogliosis reactiva y deposición de placa de amiloide- β . La moPrPRes recombinante indujo una encefalopatía espongiforme progresiva caracterizada por vacuolización generalizada y astrogliosis, sin que se detectara PrPSc mediante Western blot o inmunohistoquímica. El LPS por sí solo desencadenó un fenotipo neurodegenerativo distintivo, que incluyó acumulación de placa de amiloide- β cerebelosa y espongiosis terminal, con una mortalidad de aproximadamente el 40% al final del estudio. La coadministración de moPrPRes y LPS resultó en una patología regional variable y una supervivencia intermedia (50% a los 750 días tras la inoculación). Curiosamente, el cotratamiento con RML + LPS condujo a una aparición clínica y mortalidad más tempranas en comparación con la RML sola; sin embargo, los niveles de vacuolización no se elevaron significativamente y, en algunas regiones cerebrales, se redujeron. Estos resultados demuestran que la endotoxemia crónica y los conformeros de PrP mal plegadas no infecciosas pueden inducir, de forma independiente o sinérgica, características neuropatológicas clave de la enfermedad priónica, incluso en ausencia de PrPSc clásica. La focalización de la señalización inflamatoria y de los intermediarios priónicos tóxicos puede ofrecer nuevas estrategias terapéuticas para los trastornos priónicos y similares.

Goldansaz SA, Hailemariam D, Dervishi E, Zwierzchowski G, Wójcik R, Wishart DS, Ametaj BN. Lipopolysaccharide and Recombinant Prion Protein Induce Distinct Neurodegenerative Pathologies in FVB/N Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(13):6245.

<https://doi.org/10.3390/ijms26136245>

Screening genómico de mujeres posparto con diabetes mellitus gestacional y diabetes tipo 2

La etiología de las mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG) y un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (DT2) después del parto sigue siendo desconocida. **Samar Sultan** investigó la expresión génica global en cuatro mujeres posparto con DMG previa (DMGp), tres con DMT2 y tres con antecedentes de embarazo normoglucémico (controles). El ARN total se extrajo de sangre completa entre marzo y mayo de 2020. La expresión global de ARNm se determinó utilizando un array Affymetrix Human Gene 2.0 ST. La expresión de los genes seleccionados se validó mediante RT-PCR. El microarray reveló 140 transcripciones ($p < 0.05$) en pacientes con pGDM en comparación con los controles. Identificaron 583 transcripciones alteradas en genes entre pacientes con DT2 y controles. Curiosamente, 60 transcripciones tenían genes compartidos por pGDM o DT2 frente a los controles. Los genes sobreexpresados seleccionados implicados en la respuesta inflamatoria, la glicosilación y los dominios similares a la muerte, según el análisis de red funcional de pGDM (TNFAIP6, PDK3) y DT2 (MMP9 y CARD6), mostraron tendencias similares a las obtenidas mediante microarray. Por lo tanto, estos genes expresados diferencialmente y sus correspondientes análisis de redes y vías en mujeres con pGDM y DT2 ofrecen información valiosa sobre los posibles mecanismos biológicos de la progresión de la DMG a DT2.

Sultan S. Microarray Analysis of Differentially Expressed Genes in Peripheral Blood of Postpartum Women with Gestational Diabetes Mellitus and Type 2 Diabetes. *Life*. 2025; 15(8):1270.

<https://doi.org/10.3390/life15081270>

La FDA propone un nuevo proceso de aprobación más rápido en terapias para enfermedades ultrarraras

El Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) y el Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER) de la FDA han propuesto conjuntamente los Principios de Evidencia para Enfermedades Raras (RDEP), un nuevo marco para facilitar la aprobación de terapias para enfermedades excepcionalmente raras. Esto formaliza un proceso que se venía desarrollando, especialmente durante el mandato del exdirector del CBER, Peter Marks.

Los componentes clave del marco RDEP son:

Evidencia para la Aprobación: Para terapias dirigidas a un defecto genético conocido en una población de menos de 1000 estadounidenses, la FDA permitiría que un estudio de un solo grupo sirviera como evidencia principal de eficacia, siempre que estuviera respaldado por otros datos sólidos. Esto supone una diferencia con el requisito tradicional de dos investigaciones clínicas bien controladas.

Criterios de Elegibilidad: El proceso RDEP está diseñado para terapias que tratan enfermedades con un defecto genético conocido que resultan en discapacidad significativa o muerte, y para las cuales no existen terapias alternativas adecuadas.

Presentación Previa al Ensayo Pivotal: Los patrocinadores deben presentar su solicitud para ser considerados bajo el RDEP antes de iniciar un ensayo pivotal.

Participación Inicial: Las empresas aceptadas tendrán una reunión inicial con el equipo de revisión de la FDA para definir los datos necesarios para demostrar la seguridad y la eficacia. La FDA fomenta el uso de datos de la experiencia del paciente, incluyendo sesiones de escucha con el paciente, para fundamentar este proceso.

Datos de Apoyo: El estudio de un solo brazo puede complementarse con diversas formas de evidencia confirmatoria, incluyendo: Datos sobre el efecto del fármaco en la fisiopatología de la enfermedad; evidencia de modelos no clínicos; datos farmacodinámicos clínicos relevantes; otros datos clínicos, como informes de casos y datos de acceso ampliado.

Coherencia y Supervisión: Para garantizar un enfoque coherente entre el CDER y el CBER, todas las decisiones de aceptar un medicamento para su revisión bajo el RDEP se tomarán en consulta con el Consejo de Política y Cartera de Enfermedades Raras (RDPPC).

Requisitos Poscomercialización: Los medicamentos aprobados a través de esta vía pueden estar sujetos a requisitos poscomercialización adicionales.

La iniciativa, que el Comisionado de la FDA, Marty Makary, ya había mencionado, se basa en el trabajo de Peter Marks, quien defendió la aceleración de las aprobaciones para terapias génicas para enfermedades raras. También es similar a iniciativas legislativas, como la "Ley de la Vía Prometedora", que buscaba crear una vía de aprobación provisional para medicamentos para enfermedades raras que mostraran evidencia temprana de seguridad y eficacia.

Fuente: https://endpoints.news/cder-and-cber-offer-new-submission-program-for-rare-disease-gene-therapies/?utm_source=dlvr.it&utm_medium=linkedin

Perfil polifenólico y pleiotrópico de *Allium kharputense* y *Anchusa azurea* var. *azurea*

Los géneros *Allium* (Liliaceae) y *Anchusa* (Boraginaceae) son géneros de plantas con flores con una rica diversidad, que también incluyen las especies *Allium kharputense* Freyn & Sint. y *Anchusa azurea* Mill. var. *azurea*. Se han estudiado los efectos antioxidantes, antialzhéimer (EA), antidiabéticos y antiglaucomatosos de *Allium kharputense* Freyn & Sint. y *Anchusa azurea* Mill. var. *azurea*. Se estudiaron especies de *azurea*, alimentos comúnmente consumidos en el sureste de Turquía para el tratamiento de varias enfermedades. Para interpretar las capacidades antioxidantes del extracto etanólico de dos especies de plantas, se analizaron las partes aéreas mediante ensayos ABTS y DPPH. Los valores de CI50 de los extractos etanólicos y acuosos de *A. kharputense* y *A. azurea* para las actividades ABTS+ se registraron en el rango de 30.93 a 33.94 µg/mL y 33.45 a 33.78 µg/mL, respectivamente. Además, las actividades DPPH se midieron en 30.78 a 36.87 µg/mL y 31.67 a 32.45 µg/mL, respectivamente. El mejor de los valores de CI50 se midió en el extracto etanólico de *A. kharputense* como 30.78 µg/mL para la actividad depuradora de DPPH. Se midieron las cantidades totales de fenólicos y flavonoides en plantas de *A. kharputense* y *A. azurea*. Los mayores contenidos de fenólicos y flavonoides en las especies de *A. kharputense* y *A. azurea* se registraron en cantidades de 445.52 y 327.35 mg de GAE/g en extractos etanólicos, respectivamente, y 332.88 y 234.03 mg de QE/g en extractos etanólicos, respectivamente. Se estudiaron los efectos de *A. kharputense* y *A. azurea* sobre la diabetes, la EA y el glaucoma en las enzimas diana de las enfermedades. Los valores de CI50 más eficientes se registraron en 10.72 µg/mL frente a la α-glicosidasa, 35.01 µg/mL frente a

la AChE, 38.05 µg/mL frente a la BChE, 9.21 µg/mL frente a las isoenzimas hCA I y 81.02 µg/mL frente a las hCA II. Los tipos y las cantidades de compuestos fenólicos en *A. kharputense* y *A. azurea* se determinaron mediante LC-MS/MS frente a 53 estándares. Las plantas de *A. kharputense* y *A. azurea* tienen un uso potencial en el tratamiento del glaucoma, la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la epilepsia y los trastornos cancerosos.

Tahiroglu V, Karagecili H, Aslan K, Gulcin İ. Polyphenolic Profiling and Evaluation of Antioxidant, Antidiabetic, Anti-Alzheimer, and Antiglaucoma Activities of Allium kharputense and Anchusa azurea var. azurea. Life. 2025; 15(8):1209. <https://doi.org/10.3390/life15081209>

Rinitis gestacional

La rinitis gestacional (RP) es una afección nasal transitoria y no infecciosa que afecta a un número significativo de mujeres embarazadas, aunque a menudo permanece infradiagnosticada o mal clasificada. Puede afectar sustancialmente la calidad de vida materna, el sueño e incluso la oxigenación fetal. **Cristina Stefania Dumitru y colegas** exploran el conocimiento actual sobre la RP, incluyendo los mecanismos hormonales y vasculares, los criterios clínicos y los enfoques terapéuticos considerados seguros durante el embarazo. A pesar de su creciente reconocimiento, la diferenciación entre la RP y otras formas de rinitis sigue siendo un desafío. Las limitadas opciones terapéuticas y la ausencia de guías diagnósticas estandarizadas complican aún más su manejo. La evidencia respalda una etiología multifactorial que involucra estrógeno, progesterona y factores de crecimiento placentario. Las estrategias no farmacológicas son de primera línea, mientras que las intervenciones farmacológicas se emplean con cautela. La RP es una afección clínicamente relevante que requiere mayor concienciación entre los profesionales de otorrinolaringología y obstetricia. Las investigaciones futuras deben centrarse en criterios diagnósticos estandarizados y protocolos de tratamiento basados en la evidencia para mejorar los resultados materno-fetales.

Dumitru CS, Zara F, Novacescu D, Szekely D, Iovanescu D, Iovanescu G, Patrascu R, Dumitru C. Pregnancy Rhinitis: Pathophysiological Mechanisms, Diagnostic Challenges, and Management Strategies—A Narrative Review. Life. 2025; 15(8):1166. <https://doi.org/10.3390/life15081166>

Impacto de los disruptores endocrinos en el microbioma del tracto genital femenino

Los disruptores endocrinos (DE) son sustancias químicas xenobióticas que alteran la señalización hormonal y la homeostasis en el cuerpo humano. La evidencia acumulada sugiere que los DE podrían afectar el equilibrio hormonal sistémico y las comunidades microbianas locales, incluyendo el microbioma del tracto genital femenino (TGF). El microbioma del TGF, y especialmente la microbiota vaginal, contribuye significativamente al mantenimiento de la salud reproductiva, la defensa contra infecciones y los resultados favorables del embarazo. La alteración del delicado entorno microbiano se asocia con afecciones como la vaginosis bacteriana, la infertilidad y el parto prematuro. **Efthalia Moustakli y colegas** resumen la literatura existente sobre el potencial de los DE para cambiar el microbioma del tracto urinario superior (TGF). Analizaron DE como el bisfenol A (BPA), los ftalatos y los parabenos y su potencial para alterar el microbioma del TGF a través de perturbaciones hormonales inducidas por los DE, la modulación inmunitaria y la ruptura de la barrera epitelial, lo que podría conducir a una disbiosis microbiana. La evidencia preliminar sugiere que la exposición a DE y la composición microbiana cambian las relaciones; sin embargo, la evidencia humana sólida sobre los cambios de los DE en el microbioma del TGF sigue siendo escasa. Este estudio aborda las principales lagunas de investigación y sugiere futuras direcciones de investigación, como la necesidad de estudios longitudinales y mecanísticos que combinen el microbioma, el exposoma y los parámetros endocrinos. La relación entre los DE y el microbioma del TGF podría ser fundamental para mejorar la salud reproductiva de las mujeres y para orientar las políticas regulatorias sobre la exposición a sustancias químicas ambientales.

Moustakli E, Grigoriadis T, Potiris A, Drakaki E, Zikopoulos A, Anagnostaki I, Zachariou A, Domali E, Drakakis P, Stavros S. The Impact of Endocrine Disruptors on the Female Genital Tract Microbiome: A Narrative Review. Life. 2025; 15(8):1177. <https://doi.org/10.3390/life15081177>

Osteoarthritis

La osteoartritis (OA) es una enfermedad articular crónica y progresiva que se caracteriza por la degradación del cartílago, la remodelación del hueso subcondral y la inflamación sinovial. Este complejo trastorno surge de la interacción entre el estrés mecánico y los procesos inflamatorios, mediada por vías de señalización molecular interconectadas. **Wafa Ali Batarfi y colegas** exploran el papel dual de la señalización inflamatoria y mecánica en la patogénesis de la OA, centrándose en vías cruciales como NF- κ B, JAK/STAT y MAPK en la inflamación, así como Wnt/ β -catenina, Integrina-FAK e Hippo-YAP/TAZ en la mecanotransducción. La interacción entre estas vías pone de manifiesto un círculo vicioso en el que el estrés mecánico exacerba la inflamación, y esta debilita el cartílago, aumentando su vulnerabilidad al daño mecánico. Además, analizan las estrategias terapéuticas emergentes dirigidas a estas vías, incluyendo inhibidores de enzimas que degradan el cartílago, fármacos biológicos antiinflamatorios, enfoques regenerativos celulares e intervenciones mecánicas no farmacológicas. Al analizar los mecanismos moleculares subyacentes a la OA, buscan proporcionar información sobre nuevas intervenciones que aborden los componentes inflamatorios y mecánicos de la enfermedad, allanando el camino para la medicina de precisión en el manejo de la OA.

La OA es una enfermedad articular crónica, progresiva y degenerativa que se caracteriza por la destrucción del cartílago articular y anomalías del hueso subcondral. Es una de las principales causas de discapacidad y afecta a más de 240 millones de personas en todo el mundo. Un análisis exhaustivo de 88 estudios, en los que participaron más de 10 millones de personas, reveló que la prevalencia mundial de la OA es del 16.0% en adultos de 15 años o más, aumentando significativamente al 22.9% en los mayores de 40 años. El estudio indicó además que la prevalencia de la OA era 1.69 veces mayor en mujeres que en hombres, con una incidencia también elevada en mujeres, lo que resulta en una tasa de incidencia del 1.39%. La aparición de OA también mostró una correlación positiva con la edad, alcanzando un máximo entre los 70 y los 79 años. Este aumento constante de la prevalencia de la OA en todo el mundo se explica en gran medida por el envejecimiento de la población y la epidemia de obesidad. Los costos socioeconómicos de la OA son significativos, además del impacto que tiene en las personas; como resultado, la OA constituye un problema de salud importante durante las décadas posteriores.

La OA se asocia con el envejecimiento y las presiones mecánicas repetitivas. Estudios recientes han identificado tres subgrupos principales de factores etiológicos: masa corporal, anatomía y sexo. Los signos clínicos incluyen dolor y rigidez articular, reducción del rango de movimiento, debilidad del músculo cuádriceps y cambios en la propiocepción. Los cambios radiológicos incluyen estrechamiento del espacio articular, formación de osteofitos, quistes periarticulares y esclerosis subcondral. La reducción de la fuerza en los músculos que rodean las articulaciones es importante porque conduce a una pérdida gradual de la función. Estos síntomas limitan gravemente la capacidad del individuo para moverse, subir escaleras y levantarse de una silla. Las personas con OA también pueden presentar inestabilidad, mala alineación de las extremidades y cojera. Debido a las superficies articulares irregulares causadas por la artritis, se pueden escuchar ruidos crepitantes durante los movimientos.

La OA se puede dividir en dos categorías: OA primaria y secundaria. La OA idiopática, también conocida como OA primaria, describe los cambios degenerativos en las articulaciones provocados por trastornos hereditarios sin una causa subyacente establecida. Además, la OA primaria se puede clasificar en OA monoarticular, que afecta a una articulación, y OA poliarticular, que afecta a tres o más articulaciones. Se han vinculado lesiones o factores de riesgo con la OA secundaria. Algunas afecciones relacionadas con la osteoartritis secundaria incluyen la obesidad, la diabetes, la alimentación, la actividad física, la artritis reumatoide y otros trastornos que afectan el metabolismo o los huesos.

Hasta la fecha, no existe un tratamiento eficaz ni curativo para la OA, solo terapias que retardan o previenen su progresión. Aunque los únicos métodos disponibles para tratar a las personas con OA terminal siguen siendo las osteotomías y las artroplastias, lamentablemente este método es invasivo y la función articular no se recupera por completo. Por lo tanto, comprender el doble papel de la inflamación y el estrés mecánico en la OA es fundamental para desarrollar estrategias terapéuticas integrales dirigidas tanto a modular la inflamación como a restaurar la biomecánica articular con integridad tisular.

Batarfi WA, Yunus MHM, Hamid AA, Maarof M, Abdul Rani R. Breaking Down Osteoarthritis: Exploring Inflammatory and Mechanical Signaling Pathways. Life. 2025; 15(8):1238.
<https://doi.org/10.3390/life15081238>

Estilo de vida materno durante el embarazo y su influencia en la longitud telomérica de la descendencia

Los telómeros son secuencias protectoras de ADN ubicadas en los extremos de los cromosomas, esenciales para mantener la estabilidad genómica. **Elena Vakonaki y colegas** examinan cómo los factores del estilo de vida materno durante el embarazo influyen en la longitud telomérica fetal (LT). Se han identificado asociaciones positivas entre la LT de la descendencia y el consumo materno de nutrientes como las vitaminas C y D, el folato y el magnesio. Además, la adherencia a una dieta mediterránea y la actividad física regular durante el embarazo se correlacionan con un aumento de la LT placentaria, lo que favorece la integridad genómica fetal. Por el contrario, los patrones dietéticos maternos ricos en carbohidratos, grasas o alcohol, así como la exposición al triclosán y los trastornos respiratorios del sueño, se correlacionan negativamente con la longitud de los telómeros (LT) de la descendencia. Las infecciones maternas también pueden acortar la LT mediante un aumento de la inflamación y el estrés oxidativo. Sin embargo, la evidencia sobre el impacto de otros factores del estilo de vida, como el estrés materno, el tabaquismo, la ingesta de cafeína, el consumo de ácidos grasos poliinsaturados, la obesidad y la calidad del sueño, sigue siendo inconsistente. Dado que una longitud de telómero más corta se ha asociado con enfermedades cardiovasculares, pulmonares y neurodegenerativas, así como con ciertos tipos de cáncer, estos hallazgos resaltan la importancia vital de la salud materna durante el embarazo para prevenir posibles efectos adversos en el feto. Se requieren más estudios para dilucidar el momento preciso, la intensidad y la interacción de estas influencias, lo que permitirá intervenciones prenatales específicas para mejorar los resultados de salud de la descendencia.

Vakonaki E, Vitiadou MT, Panteris E, Tzatzarakis M, Tsatsakis A, Hatzidaki E. *Maternal Lifestyle During Pregnancy and Its Influence on Offspring's Telomere Length*. *Life*. 2025; 15(8):1250. <https://doi.org/10.3390/life15081250>

Las interacciones dinámicas entre fibroblastos e inmunidad influyen en la recuperación tras una lesión cerebral

Los fibroblastos y las células inmunitarias coordinan la regeneración tisular y cicatrización necesaria tras una lesión. En el cerebro, los fibroblastos son células con bordes enriquecidos, cuyos estados moleculares dinámicos e interacciones inmunitarias tras una lesión siguen sin estar claros. **Nathan A. Ewing-Crystal, Nicholas M. Mroz, Amara Larphaveesarp, Carlos O. Lizama, Remy Pennington, Pailin Chiaranunt, Jason I. Dennis, Anthony A. Chang, Eric Dean Merrill y colegas** definen la respuesta inmunitaria compartida entre fibroblastos y lesiones cerebrales. Los miofibroblastos profibróticos tempranos se desarrollan a partir de fibroblastos cerebrales preexistentes e infiltran lesiones cerebrales, orquestados por la señalización de TGF β de fibroblastos, macrófagos y microglía profibróticos, y glía perilesional. Los miofibroblastos transitan a varios estados tardíos de fibroblastos, incluyendo fibroblastos interactivos con linfocitos. La interrupción del estado temprano de miofibroblastos exacerbó la lesión cerebral subaguda, la pérdida de tejido y la neuroinflamación secundaria, con un aumento de la mortalidad en el modelo de accidente cerebrovascular con oclusión transitoria de la arteria cerebral media. La disrupción de los nichos tardíos de linfocitos y fibroblastos mediante la pérdida selectiva de la quimiocina de fibroblastos CXCL12 condujo a una inflamación innata tardía específica del cerebro y a la dispersión de linfocitos con un aumento de la producción de IFN γ . Estos datos indican que la respuesta a la lesión cerebral está coordinada por la evolución de estados de fibroblastos temporales y espaciales que limitan la pérdida de tejido funcional y la neuroinflamación crónica.

Ewing-Crystal, N.A., Mroz, N.M., Larphaveesarp, A. et al. *Dynamic fibroblast-immune interactions shape recovery after brain injury*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09449-2>

Expectativas de cura para la psoriasis

Para las personas con psoriasis de moderada a grave, los tratamientos altamente específicos basados en anticuerpos, introducidos en los últimos 10 a 15 años, han cambiado la vida. La piel inflamada que cubre áreas del cuerpo suele curarse por completo. Es difícil encontrar a una persona que no responda a estas terapias, afirma Curdin Conrad, dermatólogo clínico e investigador de psoriasis en el Hospital Universitario de Lausana (Suiza).

Pero estas terapias con anticuerpos, que eliminan selectivamente las moléculas inflamatorias que impulsan la enfermedad, tienen un inconveniente importante: deben tomarse de por vida. Si el tratamiento se interrumpe, la enfermedad regresa con fuerza. Al menos, eso es lo que suele ocurrir. Algunas personas con psoriasis pueden dejar el tratamiento con anticuerpos y no sufrir una recaída. Conrad comenta que una de sus pacientes que había estado tomando el fármaco con anticuerpos tuvo que suspenderlo para prepararse para una operación dental, y que "seis años después, seguía completamente libre de la enfermedad, sin una sola lesión".

A medida que se realizan grandes ensayos clínicos para evaluar este fenómeno y los investigadores desentrañan los mecanismos moleculares subyacentes de la psoriasis, crece el interés por la posibilidad de que los nuevos tratamientos para esta enfermedad sean mucho más duraderos.

La psoriasis afecta al menos a 100 millones de personas en todo el mundo y actualmente se considera incurable. La enfermedad se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas dolorosas e inflamadas, llamadas placas, colonizadas por células inmunitarias hiperactivas. Sin embargo, el daño inflamatorio de la psoriasis es más profundo. Las personas con psoriasis tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, diabetes y artritis. La disminución de la calidad de vida y la estigmatización pueden afectar negativamente la salud mental.

El desencadenante biomolecular que inicia la hiperactivación de las células inmunitarias en la piel afectada sigue siendo un misterio, afirma Asolina Braun, de la Universidad de Monash en Clayton, Australia, quien estudia esta primera fase de la enfermedad. "Es difícil detectar ese momento al principio, por lo que aún no sabemos qué la desencadena", añade. Sin embargo, al comparar la piel psoriásica con la piel sana, se ha obtenido una imagen clara de la cascada de moléculas de señalización inflamatoria, o citocinas, que impulsan la enfermedad. Y, de forma prometedora, afirma Braun, "ahora sabemos cómo controlar esta cascada de citocinas".

Las terapias con anticuerpos se dirigen a una de tres citocinas clave: el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina 17 (IL-17); o interleucina 23 (IL-23). El bloqueo de cualquiera de estas sustancias detiene la inflamación en la piel afectada. Las principales terapias con anticuerpos para la psoriasis incluyen secukinumab de Novartis en Basilea, Suiza, que actúa sobre la IL-17, y guselkumab de Johnson & Johnson en Nuevo Brunswick, Nueva Jersey, que actúa sobre la IL-23.

Aunque los tratamientos con anticuerpos para la psoriasis son seguros y eficaces, tomar modificadores del sistema inmunitario de por vida plantea inquietudes. El uso prolongado de estos fármacos "altera sistémicamente el equilibrio inmunitario de una persona", afirma Liv Eidsmo, médica e investigadora en psoriasis del Instituto Karolinska de Estocolmo. Por ejemplo, bloquear el TNF- α puede aumentar el riesgo de tumores cutáneos no melanoma, y bloquear la IL-17 puede desencadenar enfermedad inflamatoria intestinal. "Sin embargo, no podemos suspender el tratamiento, así que estamos en un callejón sin salida", afirma Eidsmo.

Para encontrar una salida a esta situación, los investigadores están estudiando al 10-20% de las personas con psoriasis que no recaen durante meses o incluso años después de suspender el tratamiento. En un ensayo, los investigadores administraron secukinumab a personas con psoriasis moderada a grave durante un año, luego suspendieron la terapia y monitorearon la rapidez con la que su afección recayó. El factor clave en el tiempo de recaída fue qué tan pronto después del inicio de la enfermedad habían comenzado el tratamiento. "Los pacientes con una duración corta de la enfermedad, que habían comenzado el tratamiento dentro del año posterior al inicio, se mantuvieron

libres de recaídas durante mucho tiempo", dice Conrad. En aquellos que esperaron más tiempo para comenzar el tratamiento, las probabilidades de permanecer libres de recaídas disminuyeron gradualmente. Las personas con un historial de la enfermedad de cinco años o más antes de comenzar el tratamiento tuvieron recaídas rápidas.

Si el tratamiento con anticuerpos se administra a tiempo, según sugieren los resultados, se podría evitar el tratamiento de por vida. "Ahora sabemos", afirma Conrad, "que tenemos una oportunidad para modificar la enfermedad, donde podemos tratar al paciente para que entre en remisión y, potencialmente, retirarlo por completo".

Conrad y Eidsmo participan en el primer ensayo sobre psoriasis diseñado para evaluar la intervención temprana seguida de la retirada del tratamiento. El estudio STEPI_n analizó los resultados tras un año de tratamiento con secukinumab en personas cuya psoriasis se agravó en los 12 meses siguientes a su desarrollo.

Al final del primer año, más del 90% de las personas tratadas habían experimentado una reducción del 90% o más en la gravedad y la propagación de la enfermedad. Posteriormente, se retiró el tratamiento; se espera que los resultados del segundo año se conozcan antes de que finalice este año. Si un número considerable de personas permanece libre de la enfermedad, esto podría tener importantes consecuencias para el momento de la administración de esta terapia. "Si el tratamiento temprano resulta en una menor carga de enfermedad, entonces esa podría ser la mejor opción", afirma Eidsmo.

Mientras tanto, el ensayo GUIDE investiga la reducción gradual de la dosis tras la intervención temprana con el anticuerpo guselkumab. Abordar la IL-23 parece incluso más eficaz que dirigirse a la IL-17, afirma Conrad, quizás porque se encuentra en una fase más avanzada de la cascada inflamatoria de la psoriasis. Los resultados iniciales de GUIDE han demostrado que a los participantes cuya piel se aclara por completo tras la intervención temprana se les podría reducir a la mitad la frecuencia de la dosis. La fase final de GUIDE evaluará la interrupción completa del tratamiento.

Estos ensayos de intervención temprana ya han transformado el tratamiento de la psoriasis en la práctica clínica. "A los pacientes que se agravan rápidamente", afirma Conrad, "podemos brindarles acceso temprano a estos medicamentos". La intervención temprana potencialmente convierte su enfermedad debilitante en un caso leve, controlable con tratamientos tópicos ocasionales.

Aunque los ensayos clínicos se han centrado en la psoriasis de moderada a grave, las personas con enfermedad leve (la forma más común) también podrían beneficiarse de la intervención temprana. En un estudio de 2022 dirigido por John Frew, dermatólogo de la Universidad de Nueva Gales del Sur en Sídney, Australia, los investigadores administraron tratamiento temprano con anticuerpos a personas con psoriasis guttata. Esta forma leve de psoriasis suele resolverse rápidamente, pero el 30% de las personas que la padecen progresa a psoriasis crónica en placas. "Nuestro estudio demostró que es posible intervenir de forma temprana y reducir el riesgo de progresión", afirma Frew.

El mecanismo por el cual la intervención temprana reduce el riesgo de recaída sigue sin estar claro. La atención inicial se ha centrado en los linfocitos T, un tipo de célula inmunitaria que se ha vinculado desde hace tiempo con la psoriasis. Normalmente, los linfocitos T patrullan el cuerpo en busca de péptidos específicos producidos por patógenos. En la psoriasis, algunos linfocitos T reaccionan por error a los propios péptidos del cuerpo, el desencadenante aún no identificado que Braun está buscando.

Un tipo de linfocito T, conocido como linfocito T de memoria residente en el tejido (TRM), se encuentra permanentemente en la piel y se reconoce cada vez más como un factor clave en la psoriasis. En ensayos clínicos de terapias con anticuerpos, "siempre se observa una disminución de estas células TRM", afirma Conrad. Cuando se interrumpe el tratamiento, los niveles de células TRM vuelven a aumentar en las personas cuya enfermedad recae, y las placas cutáneas vuelven a aparecer. Por lo tanto, las células TRM son un objetivo obvio en la psoriasis. Sin embargo, existe un debate sobre si eliminarlas es una buena idea, ya que, según Conrad, "la gran mayoría de las células TRM de la piel nos protegen de los patógenos".

En lugar de aniquilar las células TRM, Braun espera poder rehabilitarlas identificando los péptidos que las células TRM aberrantes identifican erróneamente como una amenaza. "Una vez que conozcamos los péptidos desencadenantes, podríamos desarrollar una vacuna inversa que reeduca al sistema inmunitario para que este péptido pueda ignorarse con seguridad", explica.

Eidsmo también se dirige a las células TRM, centrándose en las numerosas personas con psoriasis que nunca progresan más allá de una enfermedad leve y para quienes las opciones de tratamiento apenas han mejorado desde la década de 1990. "Me gustaría encontrar una manera de manipular localmente las células TRM en casos leves", afirma.

Abordar las células TRM no es la única vía potencial para la remisión de la psoriasis, afirma Conrad. En lugar de las células T —parte del sistema inmunitario adaptativo—, Conrad se centra en la inmunidad innata, una forma de defensa ancestral y más evolutiva.

Durante décadas, se creía que la inmunidad innata, a diferencia de la adaptativa, no podía aprender de encuentros previos con patógenos. Sin embargo, en los últimos 15 años, esta idea ha sido refutada. Los científicos ahora saben que, una vez que el sistema inmunitario innato combate a un invasor, puede combatir con mayor eficacia a un segundo.

Esta capacidad de memoria inmunitaria innata tiene implicaciones directas para la psoriasis. En 2017, investigadores que estudiaban la inflamación cutánea similar a la psoriasis en ratones demostraron que la memoria inmunitaria en las células cutáneas llamadas queratinocitos era el factor desencadenante de la enfermedad. El equipo demostró que la memoria inmunitaria de los queratinocitos se basaba en la reprogramación epigenética: anotaciones moleculares en su ADN que marcaban genes de respuesta al estrés, lo que desencadenaba su comportamiento inflamatorio crónico.

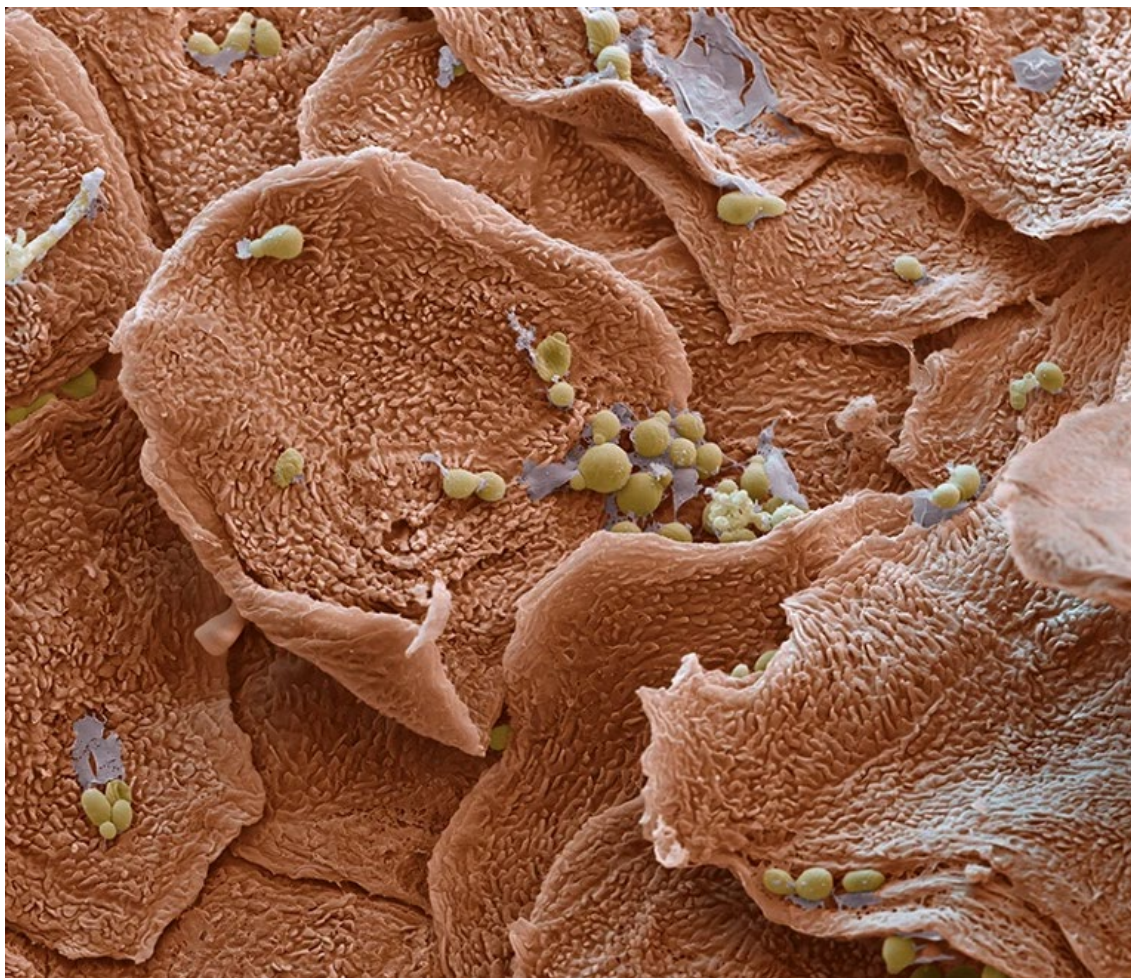
La memoria inmunitaria epigenética desempeña un papel clave en la recaída de la psoriasis. "Ahora sabemos", afirma Frew, "que los remanentes epigenéticos innatos permanecen presentes incluso después de la remisión clínica de la enfermedad psoriásica" tras la terapia con anticuerpos. "Aunque la persona esté completamente libre de enfermedad clínica, aún queda una cicatriz inflamatoria residual".

Es esta acumulación gradual de cicatrización epigenética lo que explica la ventana de tratamiento temprana para la modificación del curso de la enfermedad, afirma Conrad. "Intervenir con terapia con anticuerpos de forma temprana podría prevenir o revertir estos cambios epigenéticos", añade.

La evidencia también apunta en esa dirección. En un análisis epigenético presentado en un congreso de dermatología en 2023, los participantes del ensayo de intervención temprana STEPIn que llevaban menos de un año con la enfermedad al inicio del tratamiento observaron que la cicatrización epigenética, en forma de metilación del ADN, se normalizaba a los 12 meses. En cambio, las personas que llevaban más de cinco años con la enfermedad presentaban una cicatrización epigenética más pronunciada antes del tratamiento y aún conservaban cicatrices residuales tras un año de terapia con anticuerpos.

Quizás, con un tratamiento más prolongado, esta cicatrización podría desaparecer con el tiempo. "La siguiente pregunta es: ¿podemos añadir algo junto con la terapia con anticuerpos que influya directamente en el cambio epigenético?", plantea Conrad. Si una segunda terapia puede eliminar estos marcadores epigenéticos, podría ser posible suspender el tratamiento con anticuerpos sin desencadenar un brote psoriásico.

Con múltiples líneas de investigación centradas en los linfocitos T y la memoria inmunitaria innata, la próxima década podría transformar el tratamiento de la psoriasis, afirma Conrad. "Hace diez años, pensé que no curaríamos la psoriasis en mi vida", concluye. Ahora, creo que podremos curar a algunos pacientes dentro de una década.



James Mitchell Crow. *Nature* 644, S16-S17 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02649-w>.

Anticuerpos monoclonales en la patogénesis de la trombocitopenia inducida por heparina

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un trastorno plaquetario inmunomediado causado por anticuerpos que atacan complejos del factor plaquetario 4 (PF4) y la heparina. La TIH se ha caracterizado como una respuesta inmunitaria policlonal; sin embargo, estudios de otros trastornos anti-PF4 poco frecuentes han identificado anticuerpos con restricción clonal.

Jared Treverton y colegas investigaron la clonalidad de los anticuerpos patógenos contra la TIH. Los anticuerpos contra PF4-heparina se purificaron por afinidad mediante microesferas de PF4-heparina a partir de muestras de suero obtenidas de nueve pacientes con TIH confirmada clínica y serológicamente. La clonalidad de los anticuerpos se evaluó mediante electroforesis de inmunofijación y espectrometría de masas. La unión de los anticuerpos a PF4 se evaluó mediante un ensayo de inmunofijación, y la activación plaquetaria funcional se evaluó mediante un ensayo de expresión de P-selectina. Se mapearon los epítomos de anticuerpos contra la TIH en dos pacientes mediante una biblioteca de mutantes de PF4.

Las muestras de suero de los nueve pacientes con TIH dieron positivo para anticuerpos activadores de plaquetas contra PF4-heparina mediante ensayo de inmunofijación, así como mediante el ensayo de expresión de P-selectina, y seis muestras (67%) presentaron un anticuerpo monoclonal detectable mediante electroforesis de inmunofijación. Los anticuerpos purificados por afinidad contra PF4-heparina de las nueve muestras activaron las plaquetas en el ensayo de expresión de P-selectina, y la

espectrometría de masas mostró monoclonalidad. Tras la purificación por afinidad, las muestras de suero con depleción de anticuerpos perdieron la actividad de unión en el ensayo de inmunoensayo y la actividad funcional en el ensayo de expresión de P-selectina, lo que confirmó la eliminación de los anticuerpos patógenos. Los epítomos de PF4 a los que se dirigieron los anticuerpos anti-PF4-heparina de las muestras de suero fueron los mismos que a los que se dirigieron los anticuerpos monoclonales purificados por afinidad.

Los anticuerpos patógenos en los nueve pacientes con TIH resultaron ser monoclonales. Este hallazgo proporciona información sobre la patogénesis de la TIH y tiene implicaciones para mejorar el diagnóstico y las terapias dirigidas. (Financiado por los Institutos Canadienses de Investigación en Salud y los Institutos Nacionales de Salud).

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH), una reacción inmunomediada al tratamiento con heparina, se caracteriza por una reducción del recuento plaquetario y un mayor riesgo de trombosis. La TIH es causada por anticuerpos IgG que reconocen complejos del factor plaquetario 4 (PF4; también conocido como CXCL4) y heparina. Estos complejos inmunitarios activan las plaquetas a través de los receptores Fc (FcγRIIa), lo que conduce a la liberación de micropartículas plaquetarias procoagulantes y a la generación de trombina. La respuesta inmunitaria de la TIH presenta varias características inusuales, como el rápido desarrollo de anticuerpos IgG anti-PF4-heparina sin una respuesta IgM previa y anticuerpos transitorios que duran hasta 100 días sin evidencia de memoria inmunológica tras la readministración de heparina.

Como la mayoría de las respuestas inmunitarias, los anticuerpos de la TIH se han considerado policlonales durante mucho tiempo. Esta postura está respaldada por observaciones de que los pacientes producen una mezcla de anticuerpos anti-PF4-heparina patógenos y no patógenos. Además, los anticuerpos HIT patógenos incluyen clases variables de inmunoglobulinas (principalmente IgG, con IgA e IgM ocasionales) y subclases (principalmente IgG1 con algo de IgG2 e IgG3). Sin embargo, se ha demostrado que los anticuerpos en otros trastornos anti-PF4 raros, incluida la trombocitopenia y trombosis inmunes inducidas por la vacuna (VITT) después de la vacunación basada en vectores adenovirales contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo o la infección adenoviral, son monoclonales u oligoclonales. Se han informado hallazgos similares para la gammapatía monoclonal similar a VITT de importancia trombótica, en la que la proteína IgG monoclonal (proteína M) tenía actividad anti-PF4 activadora de plaquetas. A la luz de estas observaciones, los autores investigaron si la HIT, el trastorno anti-PF4 más común, también puede ser causado por anticuerpos anti-PF4-heparina restringidos clonalmente.

Jared Treverton et al. Monoclonal Antibodies in the Pathogenesis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. N Engl J Med 2025;393:879-886. DOI: 10.1056/NEJMoa2507175

La Neurorrehabilitación como complemento esencial de la recuperación

Se estima que 3400 millones de personas en todo el mundo viven con una enfermedad neurológica o con las consecuencias de lesiones cerebrales adquiridas, como accidentes cerebrovasculares, traumatismos craneoencefálicos y lesiones de la médula espinal. Las enfermedades neurológicas son actualmente la principal causa de discapacidad en todo el mundo. Las repercusiones de esta carga se extienden más allá de los pacientes y cuidadores, provocando una mayor demanda de servicios de salud y asistencia social, pérdida de productividad y dificultades económicas. En este contexto, la neurorrehabilitación, cuyo objetivo es maximizar la recuperación y la calidad de vida tras una lesión o enfermedad neurológica, se perfila como un componente crucial de todo sistema sanitario eficaz, y un elemento central de la neurorrehabilitación es la integración de las necesidades individuales de cada paciente en cada intervención terapéutica.

Dos informes publicados por la OMS en junio de 2025 destacan específicamente la necesidad insatisfecha de rehabilitación de los pacientes tras meningitis o encefalitis. Enfatizan que iniciar la rehabilitación lo antes posible ofrece a los pacientes la mayor probabilidad de recuperar la

funcionalidad y evitar una mayor pérdida funcional; sin embargo, muchos pacientes suelen recibir una atención deficiente, sobre todo tras el alta hospitalaria. La OMS insta a que la neurorrehabilitación sea un elemento central de la planificación sanitaria nacional y regional, en particular en los países de ingresos bajos y medios, donde los servicios son más deficientes. Mediante una gestión adecuada de las consecuencias a largo plazo y la recuperación de las afecciones neurológicas, se reducirá la carga que causan las enfermedades crónicas. Los informes de la OMS enfatizan la necesidad de un enfoque centrado en el paciente, que podría lograrse mediante la participación de los pacientes y su red de apoyo social en sus planes de rehabilitación, la adaptación de los entornos sociales y físicos a sus necesidades (es decir, mediante el uso de dispositivos de asistencia y la adaptación de las tareas cotidianas para garantizar su seguridad e independencia), así como la provisión de educación para la autogestión. De esta manera, la rehabilitación no solo puede mejorar la calidad de vida del paciente, sino también beneficiar a su red social, a la sociedad en general y, en última instancia, a los sistemas de atención médica y a la economía.

Partiendo de este reconocimiento del papel crucial de la neurorrehabilitación, en Inglaterra, el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) ha elaborado un nuevo borrador de guía destinado a estandarizar los servicios para personas con afecciones neurológicas crónicas (cuya versión final se publica el 15 de octubre de 2025). Esta guía también sitúa a la persona en el centro de la atención y ofrece recomendaciones para planes de rehabilitación personalizados, basados en las necesidades individuales de cada paciente. NICE recomienda adoptar un enfoque multidimensional que considere diversas intervenciones, como terapias físicas, ocupacionales, del habla, cognitivas y psicológicas, y subraya la importancia de mejorar la colaboración entre los distintos proveedores de servicios.

A pesar de su eficacia, los servicios de neurorrehabilitación suelen descuidarse en los sistemas sanitarios de todo el mundo. Por ello, *The Lancet Neurology* ha convocado una Comisión sobre neurorrehabilitación, que reúne a expertos internacionales para concienciar, identificar prioridades de investigación y promover el desarrollo de nuevas intervenciones. Un objetivo principal será desarrollar soluciones pragmáticas para mejorar los servicios de neurorrehabilitación que puedan ser útiles en la mayoría de los entornos.

Las innovaciones tecnológicas tienen el potencial de transformar el panorama de la neurorrehabilitación. Los avances en las interfaces cerebro-computadora, las técnicas de neuromodulación y la robótica ofrecen nuevas esperanzas para restaurar la función y la independencia. Las herramientas de salud digital, como la realidad virtual y las plataformas de telerrehabilitación, están ampliando el acceso a la terapia y permitiendo una atención más flexible y centrada en el paciente. Un tercer informe de la OMS, publicado en junio de 2025, examina el panorama de la neurotecnología y analiza los desafíos y las oportunidades, además de instar a la cautela ante posibles problemas de seguridad y éticos. A medida que este campo avanza, parece imperativo que la investigación, las políticas y la práctica clínica se mantengan alineadas en su compromiso con la atención centrada en el paciente.

Un enfoque que reconoce la multidimensionalidad de la salud y la recuperación podría servir de modelo para otras disciplinas médicas. Un marco clínico tradicional que atribuye los síntomas a una única causa que se aborda mejor con un único tratamiento puede pasar por alto las complejas interacciones entre los numerosos factores que contribuyen a las alteraciones neurológicas. Los especialistas en neurorrehabilitación comprenden la importancia de considerar los factores biológicos, psicológicos y ambientales. Extender este enfoque integral más allá de la neurología podría conducir a una medicina personalizada que se centre verdaderamente en la situación y las necesidades únicas de cada individuo.

Editorial. Neurorehabilitation as a cornerstone of recovery. The Lancet Neurology, Volume 24, Issue 9, p713, September 2025.

Apitegromab en la atrofia muscular espinal no ambulatoria tipo 2 o tipo 3

Las terapias aprobadas para la atrofia muscular espinal mejoran considerablemente los resultados clínicos; sin embargo, persisten déficits significativos en la función motora. Apitegromab, un anticuerpo monoclonal completamente humano, inhibe selectivamente la activación de la miostatina, mejorando la función muscular. **Thomas O. Crawford y colegas** evaluaron la seguridad y la eficacia de apitegromab en pacientes con atrofia muscular espinal no ambulatoria tipo 2 o tipo 3 que recibieron nusinersén o risdiplam.

SAPPHIRE, un ensayo clínico de fase 3, doble ciego y controlado con placebo, se realizó en 48 hospitales de Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Polonia, España, Países Bajos, Reino Unido y Estados Unidos. Los participantes elegibles tenían entre 2 y 21 años de edad, presentaban atrofia muscular espinal no ambulatoria tipo 2 o tipo 3 con deficiencia de SMN documentada genéticamente, una esperanza de vida estimada superior a 2 años, puntuaciones en la Escala Motora Funcional de Hammersmith Expandida (HFMSE) de 10 a 45, y habían recibido al menos 10 meses de tratamiento con nusinersén o al menos 6 meses de tratamiento con risdiplam en la selección. Los participantes de entre 2 y 12 años fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir apitegromab 20 mg/kg, apitegromab 10 mg/kg o placebo cada 4 semanas; los participantes de entre 13 y 21 años fueron asignados aleatoriamente 2:1 para recibir apitegromab 20 mg/kg o placebo cada 4 semanas. Todos los participantes, padres o cuidadores, investigadores y personal del centro desconocían la asignación del tratamiento. El criterio de valoración principal, el cambio en la HFMSE desde el inicio a los 12 meses, se evaluó en participantes de 2 a 12 años que recibieron al menos una dosis de apitegromab o placebo y que se sometieron a al menos una evaluación de la HFMSE evaluable posterior al inicio (conjunto modificado por intención de tratar). Se compararon las dosis combinadas de apitegromab (20 mg/kg y 10 mg/kg) con placebo y la dosis de 20 mg/kg con placebo mediante un modelo de efectos mixtos con mediciones repetidas. Se analizó la seguridad en todos los participantes que recibieron al menos una dosis de apitegromab o placebo mediante la evaluación de eventos adversos, exámenes físicos, evaluaciones de signos vitales y cardíacas, evaluaciones de laboratorio y medicación concomitante. SAPPHIRE está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT05156320, y se encuentra finalizado.

Del 28 de marzo de 2022 al 4 de septiembre de 2024, se inscribieron 188 pacientes (156 en la población de 2 a 12 años y 32 en la población de 13 a 21 años); de ellos, 128 recibieron apitegromab y 60 recibieron placebo. A los 12 meses, la diferencia de la media de mínimos cuadrados en el cambio de HFMSE respecto al valor inicial fue de 1.8 (IC del 95%: 0.30 a 3.32; $p = 0.019$) puntos para los participantes de 2 a 12 años que recibieron apitegromab frente a placebo (media de mínimos cuadrados: 0.6 frente a -1.2). La diferencia de la media de mínimos cuadrados en el cambio de HFMSE respecto al valor inicial fue de 1.4 (IC del 95%: -0.34 a 3.13; $p = 0.11$) para apitegromab 20 mg/kg frente a placebo (media de mínimos cuadrados: 0.2 frente a -1.2). La incidencia y la gravedad de los eventos adversos fueron similares entre apitegromab y placebo, y concordantes con la atrofia muscular espinal y el tratamiento de base para esta atrofia. Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron pirexia (apitegromab, 33 [26%] de 128 frente a placebo, 17 [28%] de 60), nasofaringitis (32 [25%] frente a 14 [23%]), tos (30 [23%] frente a 12 [20%]), vómitos (29 [23%] frente a 10 [17%]), infección de las vías respiratorias superiores (28 [22%] frente a 18 [30%]) y cefalea (27 [21%] frente a 12 [20%]). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos.

Interpretación

Los participantes en los grupos de tratamiento con apitegromab (dosis combinadas de 20 mg/kg y 10 mg/kg) lograron mejoras estadísticamente significativas en la función motora en comparación con placebo; Sin embargo, la diferencia de medias de mínimos cuadrados no fue significativa entre apitegromab 20 mg/kg y placebo. En general, los resultados de SAPPHIRE se basan en los hallazgos del ensayo de fase 2 TOPAZ, que muestra una mejor función motora con un perfil de seguridad generalmente bien tolerado, lo que respalda el uso de la terapia dirigida a los músculos para la atrofia muscular espinal.

Financiación: Scholar Rock.

Thomas O Crawford et al. Safety and efficacy of apitegromab in nonambulatory type 2 or type 3 spinal muscular atrophy (SAPPHIRE): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology, Volume 24, Issue 9, p727-739, September 2025.

Miopatías inflamatorias idiopáticas

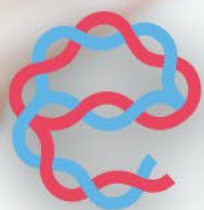
Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo de trastornos inmunomediados que se caracterizan por la afectación multisistémica y una evolución crónica en dos tercios de los pacientes adultos. Los autoanticuerpos pueden ayudar a identificar los subtipos de la enfermedad y sus complicaciones graves asociadas, como el cáncer o la enfermedad pulmonar intersticial. Los pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas requieren un manejo multidisciplinario. El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas es eficaz en pacientes con dermatomiositis refractaria y puede mejorar la actividad de la enfermedad en la piel y el músculo. Se están realizando numerosos ensayos controlados aleatorizados que evalúan posibles agentes terapéuticos prometedores para el tratamiento de las miopatías inflamatorias idiopáticas. Otros avances incluyen la identificación de mecanismos fisiopatológicos. La inducción de interferones en pacientes con dermatomiositis induce la sobreexpresión de los genes estimulados por interferón en sangre, piel y tejido muscular. Las transcripciones inducidas por interferón podrían generar biomarcadores de diagnóstico y para el monitoreo de la actividad de la enfermedad. La identificación de estos posibles biomarcadores también ha impulsado el desarrollo de terapias dirigidas a la vía del interferón, ya sea en etapas iniciales mediante el uso de autoanticuerpos monoclonales o bloqueando las vías de señalización posteriores mediante inhibidores de JAK. Una estrategia prometedora para pacientes con enfermedad refractaria es dirigirse a las células B con terapia de células T con receptor de antígeno quimérico dirigido a CD19. También se están investigando tratamientos dirigidos a linfocitos T y subgrupos específicos de células T.

Joost Raaphorst et al. Advances in the classification and management of idiopathic inflammatory myopathies. The Lancet Neurology, Volume 24, Issue 9, p776-788, September 2025.

Síndrome encefalopático posterior reversible

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) es un síndrome clinicoradiológico que se caracteriza por síntomas neurológicos agudos o subagudos, que incluyen encefalopatía, convulsiones, cefalea y alteraciones visuales. Los recientes avances en neuroimagen, la investigación de biomarcadores y el creciente uso de agentes citotóxicos e inmunoterapias novedosas, como los inhibidores de la tirosina quinasa y las terapias con linfocitos T anti-CD19 quiméricos, han ampliado el espectro de presentaciones del PRES y los factores de riesgo asociados. Se cree que el PRES es resultado de la disfunción endotelial y la disrupción de la barrera hematoencefálica. La investigación emergente sobre citocinas inflamatorias y biomarcadores, como IL-6, IL-10 y VEGF, ofrece prometedoras vías para mejorar el diagnóstico y el pronóstico. El tratamiento se centra en la eliminación de los factores desencadenantes y el control de la presión arterial, pero no se dispone de evidencia de ensayos aleatorizados. Aunque el pronóstico es generalmente favorable, puede presentarse PRES grave y recurrente, con complicaciones como epilepsia e ictus. Se requieren estudios observacionales más robustos con muestras de mayor tamaño, diseños prospectivos y enfoques de imagen más sistémicos para refinar los criterios diagnósticos, aclarar los mecanismos fisiopatológicos e identificar estrategias óptimas de manejo para mejorar los resultados en este síndrome complejo y en evolución.

Jennifer E Fugate, Maximiliano A Hawkes, Alejandro A Rabinstein. Posterior reversible encephalopathy syndrome: evolving insights in diagnosis, management, and outcomes. The Lancet Neurology, Volume 24, Issue 9, p789-800, September 2025.



eurospes
health



Aging

Las olas de calor repetidas pueden envejecer tanto como fumar o beber alcohol

Un estudio a largo plazo sugiere que cuantas más olas de calor se exponen las personas, más se acelera el envejecimiento corporal.

La exposición prolongada a eventos de calor extremo acelera el proceso de envejecimiento del cuerpo y aumenta la vulnerabilidad a problemas de salud, según un estudio a largo plazo realizado con 24 922 personas en Taiwán.

El estudio, publicado en *Nature Climate Change*, sugiere que los aumentos moderados en la exposición acumulada a olas de calor aumentan la edad biológica de una persona, en una medida comparable al consumo regular de tabaco o alcohol. Cuantos más eventos de calor extremo se exponían las personas, más envejecían sus órganos. Este es el último estudio que demuestra que el calor extremo puede tener efectos invisibles en el cuerpo humano y acelerar el reloj biológico.

La exposición al calor extremo, especialmente durante largos periodos, sobrecarga los órganos y puede ser letal, pero «el hecho de que las olas de calor nos envejezcan es sorprendente», afirma Paul Beggs, científico de salud ambiental de la Universidad Macquarie de Sídney (Australia). «Este estudio es una llamada de atención sobre la vulnerabilidad de todos a los efectos adversos del cambio climático en nuestra salud. Refuerza el llamamiento a una reducción urgente y profunda de las emisiones de gases de efecto invernadero», añade.

La edad no es solo consecuencia del tiempo. Estudios previos han vinculado diversos factores, como el estrés ambiental y social, la genética y las intervenciones médicas, con los signos de los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento. Esto aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y demencia.

Para estudiar los impactos a largo plazo de las olas de calor en el envejecimiento, los investigadores analizaron datos de exámenes médicos realizados entre 2008 y 2022. Durante ese periodo, Taiwán experimentó alrededor de 30 olas de calor, que el estudio definió como un período de temperatura elevada durante varios días. Los investigadores utilizaron los resultados de diversas pruebas médicas, incluyendo evaluaciones de la función hepática, pulmonar y renal, la presión arterial y la inflamación, para calcular la edad biológica. Posteriormente, compararon la edad biológica con la temperatura total acumulada a la que probablemente estuvieron expuestos los participantes según su domicilio en los dos años previos a su visita médica.

El estudio reveló que cuantos más eventos de calor extremo experimentaban las personas, más rápido envejecían: por cada 1.3 °C adicionales a los que se exponía un participante, se añadían, en promedio, entre 0.023 y 0.031 años a su reloj biológico.

"Si bien la cifra en sí puede parecer pequeña, con el tiempo y en diferentes poblaciones, este efecto puede tener importantes implicaciones para la salud pública", afirma Cui Guo, epidemiólogo ambiental de la Universidad de Hong Kong, quien dirigió el estudio. Los trabajadores manuales y las personas que viven en zonas rurales experimentaron los mayores impactos en la salud, probablemente porque estos grupos tienen menos probabilidades de tener acceso al aire acondicionado. Sin embargo, hubo una ventaja inesperada: el impacto de las olas de calor en el envejecimiento disminuyó durante los 15 años del estudio. Las razones de esta adaptación al calor no están claras, pero un mejor acceso a la tecnología de refrigeración podría ser un factor, afirma Guo.

Aun así, «el mensaje es que el calor envejece un poco más rápido de lo normal, y que esto es algo que conviene evitar», afirma Alexandra Schneider, epidemióloga ambiental de Helmholtz Munich (Alemania), que no participó en el estudio.

En 2023, una investigación en Alemania descubrió que las temperaturas del aire más altas se asociaban con más marcadores epigenéticos del envejecimiento. Un estudio con más de 3600 personas mayores en Estados Unidos concluyó de forma similar, mediante el análisis de marcadores de ADN, que el calor extremo envejecía prematuramente a los participantes.

El estudio más reciente se centró en el impacto de la exposición prolongada al calor, que tiene más probabilidades de tener efectos sobre la salud a lo largo de la vida. Esto es importante porque el cambio climático está provocando más eventos de calor extremo. En Estados Unidos, se registran seis olas de calor al año desde 2010, en comparación con dos en la década de 1960. Los científicos estiman que el cambio climático ha multiplicado por 30 la probabilidad de que se produzcan olas de calor como las mortales de 2022 en Pakistán e India, durante las cuales las temperaturas alcanzaron los 50 °C.

La creciente frecuencia de las olas de calor, junto con sus efectos sobre la salud, resalta la importancia de proteger a los grupos vulnerables, afirma Guo. «Las olas de calor no son un factor de riesgo personal, sino una preocupación global».

Freda Kreier. Nature 645, 19-20 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02729-x>

Chen, S. et al. Nature Clim. Cambiar <https://doi.org/10.1038/s41558-025-02407-w> (2025).

El deterioro del drenaje capilar-venoso contribuye a la gliosis y la desmielinización en la sustancia blanca durante el envejecimiento

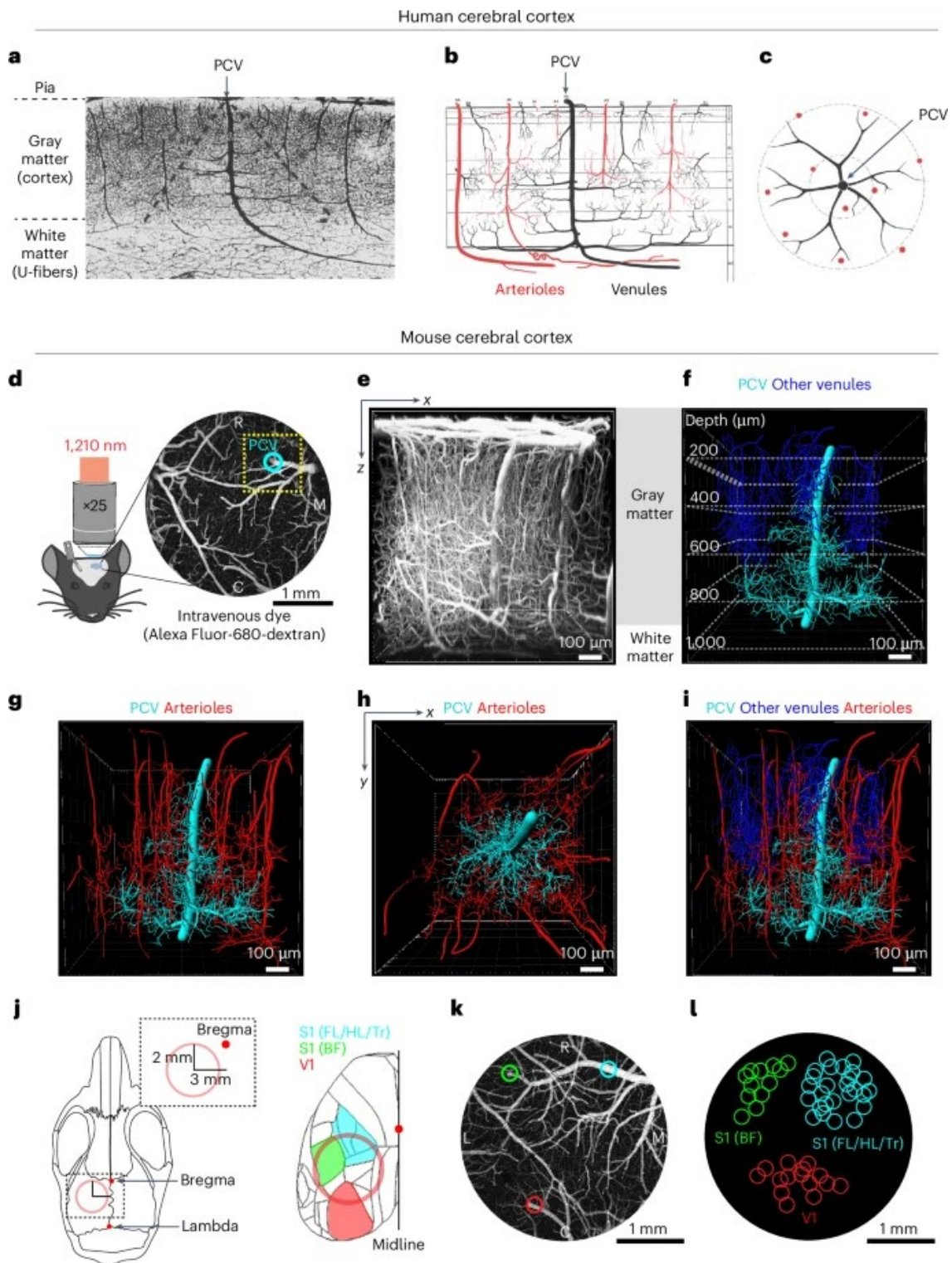
La pérdida progresiva de sustancia blanca cerebral durante el envejecimiento contribuye al deterioro cognitivo, pero aún se debate si la reducción del flujo sanguíneo es una causa o una consecuencia. Mediante imágenes multifotónicas profundas en ratones, **Stefan Stamenkovic, Franca Schmid, Gokce Gurler, Farzaneh Abolmaali, Nicolas A. Weiermann, Kevin T. Takasaki, Stephanie K. Bonney, Maria J. Sosa, Hannah C. Bennett, Yongsoo Kim, Jack Waters y Andy Y. Shih** examinaron las redes microvasculares que perfunden los tejidos mielinizados en la capa cortical 6 y el cuerpo caloso. Identificaron vénulas dispersas y de amplio alcance, denominadas vénulas corticales principales, que drenan exclusivamente tejidos profundos y se asemejan a la vasculatura de la corteza humana y la interfaz de las fibras U. El envejecimiento provocó una constricción selectiva y rarefacción de capilares en las ramas profundas de las vénulas corticales principales. Esto resultó en una hipoperfusión leve asociada con microgliosis, astrogliosis y desmielinización en los tejidos profundos, pero no en la corteza superior. La inducción de una hipoperfusión comparable en ratones adultos mediante estenosis de la arteria carótida desencadenó una patología tisular similar específica de la capa 6 y el cuerpo caloso. Por lo tanto, el drenaje capilar-venoso deficiente contribuye a la hipoperfusión y constituye una posible diana terapéutica para preservar el flujo sanguíneo a la sustancia blanca durante el envejecimiento.

La pérdida gradual de la sustancia blanca cerebral durante el envejecimiento contribuye al deterioro cognitivo. Esta degeneración implica degeneración axonal, desmielinización, microgliosis y astrogliosis, que deterioran la neurotransmisión y producen un entorno inflamatorio perjudicial para el mantenimiento de la sustancia blanca. Los oligodendrocitos son excepcionalmente vulnerables a la isquemia y la reparación de la mielina requiere mucha energía. Como resultado, los déficits relacionados con la edad en el flujo sanguíneo cerebral y la rarefacción vascular a menudo están implicados en el deterioro de la sustancia blanca. Sin embargo, no se ha establecido definitivamente un vínculo causal directo entre la hipoperfusión cerebral y la pérdida de sustancia blanca relacionada con la edad. Una posibilidad alternativa es que los cambios vasculares surjan secundarios a la pérdida de sustancia blanca debido a mecanismos no relacionados con el flujo sanguíneo. Comprender esta relación es crucial para diseñar estrategias terapéuticas efectivas para preservar la integridad de la

sustancia blanca. Aún quedan preguntas clave sobre los cambios microvasculares que impulsan la hipoperfusión relacionada con la edad y si su gravedad es suficiente para causar daño a la sustancia blanca. Abordar estas deficiencias en humanos es un desafío, ya que los estudios clínicos suelen ser correlativos y las imágenes no invasivas no pueden resolver los cambios microvasculares. Esto subraya la necesidad de estudios preclínicos que puedan visualizar la microvasculatura de la sustancia blanca *in vivo* y manipular el flujo sanguíneo para establecer la causalidad.

En roedores, el cuerpo calloso (CC) es el tracto de sustancia blanca más grande y un foco principal de investigación sobre la sustancia blanca. Consiste en proyecciones neuronales que facilitan la comunicación local entre regiones corticales vecinas y proyecciones de largo alcance para la comunicación cortical-subcortical. La anatomía y la arquitectura vascular del CC de roedores se asemejan más a las de la sustancia blanca superficial humana (o fibras U), que se encuentra adyacente a la sustancia gris cortical, a diferencia del CC humano. La sustancia blanca superficial facilita tanto la comunicación de corto alcance entre los giros vecinos como la comunicación de largo alcance con la sustancia blanca subcortical más profunda, que son esenciales para los procesos cognitivos complejos. Al igual que la sustancia blanca subcortical profunda, la sustancia blanca superficial sufre una degeneración relacionada con la edad y las enfermedades, y estos cambios se reconocen cada vez más como un biomarcador temprano del deterioro cognitivo. Además, la contribución vascular a la pérdida de sustancia blanca superficial se ha relacionado con enfermedades crónicas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad cerebral de pequeños vasos y la esclerosis múltiple.

Para comprender mejor la arquitectura microvascular de la corteza cerebral humana y la sustancia blanca superficial, Duvernoy y sus colegas utilizaron moldes vasculares en tejidos post mortem para revelar grandes ramas de proyección horizontal de las vénulas corticales principales (VCP) dentro de las capas corticales profundas y los tractos de fibras U. Sus hallazgos sugirieron que la calidad del drenaje sanguíneo a través de las VCP influye sustancialmente en el flujo sanguíneo en estas regiones. Sin embargo, su estructura, función y territorios de perfusión permanecen en gran medida sin estudiar. Para abordar esta brecha de conocimiento, los autores aprovecharon los avances recientes en imágenes multifotónicas profundas para extender las imágenes *in vivo* a la corteza profunda y la VCP de ratones adultos y ancianos. Esto les permitió preguntarse si la materia blanca murina es drenada por un equivalente del PCV humano. Estos estudios *in vivo* de fisiología vascular se complementaron con imágenes de lámina de luz y modelado *in silico* para proporcionar una visión integral de cómo los cambios vasculares relacionados con la edad afectan la perfusión cerebral. Estos estudios revelaron alteraciones microvasculares específicas en las redes de ramificación del PCV que contribuyen a la hipoperfusión relacionada con la edad, ofreciendo posibles dianas vasculares para mejorar el flujo sanguíneo cerebral y mitigar el deterioro de la materia blanca relacionado con la edad.



Stamenkovic, S., Schmid, F., Gurler, G. et al. Impaired capillary–venous drainage contributes to gliosis and demyelination in mouse white matter during aging. *Nat Neurosci* 28, 1868–1882 (2025).
<https://doi.org/10.1038/s41593-025-02023-z>

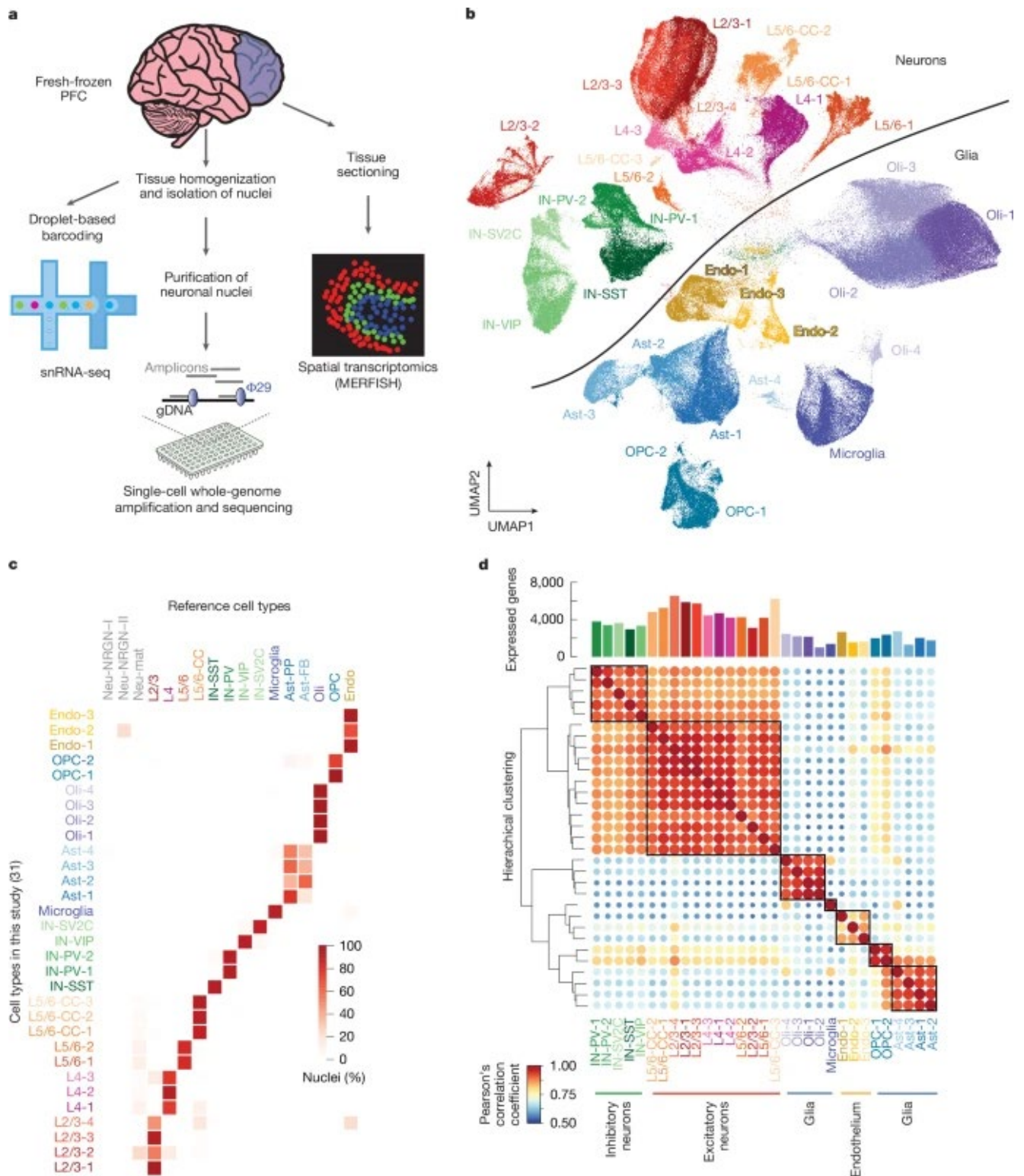
Cambios específicos de las capas en la corteza sensorial a lo largo de la vida

La segregación de procesos en capas corticales es una característica convergente en la evolución animal. Sin embargo, aún no se ha esclarecido cómo interactúan los cambios en la arquitectura de las capas corticales con la función y la disfunción del sistema sensorial. **Peng Liu, Juliane Doepler, Julia U. Henschke, Alicia Northall, Angela Knaf-Serian, Laura C. Loaiza-Carvajal, Eike Budinger, Dietrich S. Schwarzkopf, Oliver Speck, Janelle M. P. Pakan y Esther Kuehn** obtuvieron imágenes por resonancia magnética de 7 T *in vivo*, funcionales y estructurales, específicas de las capas de la corteza somatosensorial primaria en dos cohortes de adultos jóvenes y mayores sanos. La capa de entrada IV está agrandada y más mielinizada en adultos mayores, lo que se asocia con señales de entrada sensoriales extendidas. El adelgazamiento cortical relacionado con la edad es impulsado por las capas profundas y acompañado de un aumento de la mielinización, pero no existe evidencia clara de una reducción de la inhibición. Las imágenes de calcio y la histología en ratones jóvenes y mayores revelaron un aumento de la actividad neuronal sensorial, acompañado de un aumento de la expresión de parvalbúmina, como un posible equilibrio inhibitorio, con cambios dinámicos en la mielinización específica de cada capa en los distintos grupos de edad. Mediante imágenes multimodales, demostraron que las capas media y profunda muestran una sensibilidad específica al envejecimiento en las distintas especies.

Liu, P., Doepler, J., Henschke, J.U. et al. Layer-specific changes in sensory cortex across the lifespan in mice and humans. Nat Neurosci 28, 1978–1989 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02013-1>

Cambios transcriptómicos y genómicos unicelulares en el cerebro humano envejecido

Con el tiempo, las células del cerebro y del cuerpo acumulan daño, lo que contribuye al proceso de envejecimiento. En el cerebro humano, la corteza prefrontal experimenta cambios relacionados con la edad que pueden afectar el funcionamiento cognitivo en etapas posteriores de la vida. Mediante la secuenciación de ARN de un solo núcleo (snRNA-seq), la secuenciación del genoma completo de una sola célula (scWGS) y la transcriptómica espacial, **Ailsa M. Jeffries, Tianxiong Yu, Jennifer S. Ziegenfuss, Allie K. Tolles, Christina E. Baer, Cesar Bautista Sotelo, Yerin Kim, Zhiping Weng y Michael A. Lodato** identificaron la expresión génica y los cambios genómicos en la corteza prefrontal humana a lo largo de la vida, desde la infancia hasta la vejez. La secuenciación de ARNpn identificó grupos celulares específicos de bebés, enriquecidos para la expresión de genes del neurodesarrollo, así como una regulación negativa común, asociada con la edad, de genes homeostáticos esenciales para las células que funcionan en los ribosomas, el transporte y el metabolismo en diferentes tipos celulares. Por el contrario, la expresión de genes específicos de neuronas generalmente permanece estable a lo largo de la vida. Estos hallazgos se validaron mediante transcriptómica espacial. La secuenciación de secuenciación de genes (scWGS) identificó dos firmas mutacionales asociadas con la edad que se correlacionan con la transcripción y la represión génica, respectivamente, y reveló tasas de mutación somática dependientes de la longitud y el nivel de expresión génica en neuronas que se correlacionan con el panorama transcriptómico del cerebro humano envejecido. Estos resultados proporcionan información sobre aspectos cruciales del desarrollo y el envejecimiento del cerebro humano, y arrojan luz sobre la dinámica transcriptómica y genómica.



Jeffries, A.M., Yu, T., Ziegenfuss, J.S. et al. Single-cell transcriptomic and genomic changes in the ageing human brain. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09435-8>

Relojes epigenéticos y biomarcadores de metilación del ADN para la salud y la enfermedad cerebral

El envejecimiento tiene profundos efectos en el cerebro humano a lo largo de la vida. Actualmente, las pruebas cognitivas y las imágenes cerebrales se utilizan para monitorizar el envejecimiento cerebral sano y patológico. Sin embargo, los marcadores periféricos de la función cognitiva, el envejecimiento cognitivo y las enfermedades neurológicas podrían proporcionar un enfoque valioso y mínimamente invasivo para el seguimiento longitudinal de estos procesos. **Eleanor L. S. Conole, Josephine A. Robertson, Hannah M. Smith, Simon R. Cox y Riccardo E. Marioni** presentan el concepto de biomarcadores basados en la metilación del ADN y muestran la evidencia actual de su potencial para abordar el reto de monitorizar el envejecimiento cerebral y estratificar el riesgo de enfermedades neurológicas. Se centraron en los relojes epigenéticos, que pueden aplicarse en múltiples tejidos y órganos para estimar el envejecimiento biológico, así como en las puntuaciones epigenéticas sanguíneas (EpiScores), que pueden rastrear directamente fenotipos cerebrales, como la función cognitiva, y factores de riesgo de enfermedades neurológicas, como los hábitos de vida y los marcadores proteómicos de inflamación. Analizaron las asociaciones entre estos biomarcadores epigenéticos y múltiples medidas de salud cognitiva, incluyendo datos de pruebas cognitivas, resonancias magnéticas cerebrales y demencia.

Los marcadores periféricos de función y enfermedad neurológica podrían proporcionar un enfoque valioso y mínimamente invasivo para ayudar a predecir el riesgo. La metilación del ADN, una modificación epigenética que varía según el tejido o el tipo celular de origen, es un candidato cada vez más popular para el desarrollo de biomarcadores. Los patrones de metilación de la sangre, el cerebro y otros tejidos pueden utilizarse para construir biomarcadores del envejecimiento cronológico (denominados relojes epigenéticos de primera generación) y otros rasgos complejos (por ejemplo, la función cognitiva, la mortalidad o los niveles de proteínas). Los relojes epigenéticos de segunda y tercera generación, diseñados para predecir la longevidad, la esperanza de vida y la tasa de envejecimiento biológico, se asocian con mayor intensidad con los resultados de salud que los relojes de primera generación, pero actualmente ninguno muestra una asociación sólida con la demencia. Los biomarcadores de metilación para otros rasgos complejos, como los niveles de proteínas inflamatorias y la función cognitiva, resultan prometedores para el seguimiento de los factores de riesgo de la neurodegeneración. Los biomarcadores de metilación podrían ofrecer una forma eficaz de monitorizar la salud cerebral a lo largo de la vida.

Conole, E.L.S., Robertson, J.A., Smith, H.M. et al. Epigenetic clocks and DNA methylation biomarkers of brain health and disease. Nat Rev Neurol 21, 411–421 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01105-7>



Nutrición

Alimentos ultraprocesados

Es necesario frenar los peores excesos de la producción industrial de alimentos, garantizando al mismo tiempo el acceso de las personas a las calorías adecuadas.

A finales de este septiembre, la Asamblea General de las Naciones Unidas debatió una propuesta para eliminar los ácidos grasos trans (grasas trans) de la dieta. Estas grasas se producen principalmente de forma industrial y obstruyen las arterias, aumentando el riesgo de infarto o muerte. Unos 60 países ya están en vías de eliminar estas grasas, y la Organización Mundial de la Salud ha certificado que nueve de ellos han eliminado las grasas trans de producción industrial de su suministro de alimentos.

Eliminar estas grasas será un triunfo. Sin embargo, una coalición de investigadores e instituciones de salud pública en Europa y en países de ingresos bajos y medios insta a los países a garantizar que el texto de la declaración de la ONU se refiera específicamente a las grasas trans de producción industrial, algo que actualmente no ocurre. Esto se debe a que las grasas trans también se encuentran en productos naturales, como la leche y otros productos lácteos. En una carta coordinada por el Instituto Internacional de Investigación Ganadera, una organización sin fines de lucro con sede en Adís Abeba y respaldada por la Unión Africana, los firmantes afirman que las naciones deben tener cuidado de que la propuesta no desaliente inadvertidamente alimentos importantes para la nutrición, especialmente en los países pobres. Presentan un punto importante. Los investigadores tienen la responsabilidad de promover la exactitud y la precisión, y de reducir la posibilidad de consecuencias imprevistas en las políticas de salud pública.

El debate sobre las grasas trans alimenta un debate más amplio en el ámbito de la ciencia y las políticas alimentarias, que también está cobrando relevancia mundial. Las grasas trans de producción industrial son un componente común de los alimentos ultraprocesados, un término general para productos elaborados con ingredientes industriales y extractos de alimentos con aditivos. Estos alimentos suelen tener un alto contenido de sal, azúcar y grasas saturadas. América Latina ha liderado el mundo tanto en visibilizar los alimentos ultraprocesados como en tomar medidas para desalentar su producción y consumo, dada la creciente evidencia de su vínculo con la obesidad y las enfermedades cardiovasculares.

Los alimentos ultraprocesados son un área de estudio activa, pero los investigadores también debaten el significado del término y cómo reducir el riesgo de que su uso tenga consecuencias no deseadas. Fue descrito en un artículo de 2009 por Carlos Monteiro, investigador en nutrición de la Universidad de São Paulo, Brasil. Los alimentos se clasifican mediante una escala (denominada sistema de clasificación NOVA) que los agrupa según el grado, el tipo y el motivo del procesamiento (véase [go.Nature.com/4nbza72](https://go.nature.com/4nbza72)). En un extremo se encuentran los productos mínimamente procesados que requieren relativamente poco procesamiento, como las verduras y la pasta congeladas. En el otro extremo se encuentran los alimentos ultraprocesados, que contienen productos que no se encuentran en la mayoría de las cocinas.

El estudio y la escala NOVA han tenido un impacto considerable en las políticas sanitarias. El sistema de clasificación, reconocido por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) en Roma, ha impulsado a muchos gobiernos a desarrollar políticas sólidas de salud pública, a menudo a pesar de la oposición organizada y sostenida de las grandes empresas alimentarias. Los países latinoamericanos, por ejemplo, están imponiendo etiquetas de advertencia e impuestos a los productos alimenticios con alto contenido de sal, azúcar y grasas saturadas.

Sin embargo, algunos investigadores afirman que la escala NOVA tiene sus limitaciones, ya que el procesamiento es solo uno de los factores que explican por qué las personas consumen estos alimentos y qué efectos tienen en el cuerpo. Los hábitos alimenticios también se ven influenciados por la palatabilidad: existe evidencia de que las personas se sienten atraídas por productos fáciles de consumir, como la comida rápida o de textura suave, o que incluyen ingredientes que pueden aumentar los antojos. La cantidad de calorías por porción (densidad energética) también influye en los hábitos alimenticios de las personas. Otra dificultad con la escala es que la categoría de

ultraprocesados también incluye algunas variedades de pan y fórmula infantil, así como salchichas y nuggets de pollo, aunque las razones para procesar cada uno de estos productos son diferentes.

Los desarrolladores del sistema NOVA coinciden en que el procesamiento en sí no es el problema, y que algunas formas —por ejemplo, la pasteurización de la leche para eliminar bacterias, o la refrigeración o congelación de verduras para prolongar su vida útil— son beneficiosas.

Los gobiernos y los organismos reguladores deben ser más conscientes de estos problemas, y es necesario aclarar la definición de alimentos ultraprocesados y reducir los efectos no deseados del uso de un término impreciso. El secretario de salud estadounidense, Robert F. Kennedy Jr., uno de los principales críticos de los alimentos ultraprocesados, ha hecho un llamamiento a favor de una definición uniforme para garantizar la coherencia en la investigación y las políticas. En el Reino Unido, el principal financiador de la investigación, UK Research and Innovation, ha encargado varios estudios para evaluar la concienciación y las actitudes del público hacia estos alimentos, cuyos resultados se publicarán el próximo año.

El estudio de 2009 puso de relieve, muy necesario, los cambios en la dieta, incluyendo la sustitución de las comidas preparadas de forma convencional por alimentos de producción industrial. Sin embargo, existe un espectro de problemas dietéticos a nivel mundial: la obesidad es un problema creciente, pero también lo es la falta de acceso a suficientes calorías. Esto significa que no puede haber una solución universal. La intervención gubernamental debe garantizar que se controlen los peores excesos de la producción industrial de alimentos, a la vez que se garantiza la disponibilidad de alimentos adecuados para todos.

Editorial. Nature 645, 7 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02750-0>.

González-Gil, E. M. et al. Lancet Reg. Health Eur. 50, 101208 (2025).

Louie, J. C. Y. Proc. Nutr. Soc. <https://doi.org/10.1017/S0029665125100645> (2025).

Opinión de la ciencia sobre productos ultraprocesados

A principios de la década de 2000, el investigador brasileño en nutrición Carlos Monteiro hizo un descubrimiento desconcertante que le provocó una revelación. Mientras analizaba datos de encuestas sobre el gasto familiar para intentar comprender por qué las tasas de obesidad y diabetes tipo 2 aumentaban tan rápidamente en su país natal, se sorprendió al observar que la gente compraba menos azúcar, sal y otros ingredientes generalmente asociados con estas afecciones que en décadas anteriores. Solo cuando **Monteiro y sus colegas** investigaron más a fondo encontraron la causa. La gente compraba menos azúcar para preparar pasteles y postres, pero la consumía más en pasteles precocinados y cereales para el desayuno. Compraban menos sal, pero la consumían más en pizzas congeladas, nuggets de pollo y sopas deshidratadas envasadas. "Nos dimos cuenta de que el problema era que nuestros hábitos alimenticios tradicionales estaban siendo reemplazados por alimentos tan procesados que ya no se pueden reconocer en los productos finales. Los llamamos alimentos ultraprocesados". Monteiro, investigador en nutrición y salud pública de la Universidad de São Paulo, utilizó por primera vez el término alimento ultraprocesado (AUP) en un artículo de 2009, argumentando que quienes se interesan en promover una dieta saludable deberían centrarse más en el grado, la extensión y el propósito del procesamiento que en los perfiles nutricionales. Fue una idea radical que captó la atención de otros investigadores, quienes, durante la década siguiente, publicaron docenas de artículos que vinculaban los AUP con la obesidad y otros problemas de salud.

Los gobiernos también tomaron nota. En 2014, Brasil comenzó a recomendar a la población evitar los AUP. Otros países, como Francia, Bélgica e Israel, siguieron el ejemplo. Robert F. Kennedy Jr., secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. (HHS), ha criticado los AUP, afirmando en enero que están "envenenando al pueblo estadounidense". En mayo, el gobierno estadounidense anunció planes para una agenda de investigación que apoye las políticas nutricionales y mejore la alimentación de las personas, en parte mejorando la comprensión de los impactos de los AUP en la salud. Aunque existe evidencia sólida de que las dietas ricas en UPF se asocian con una mala salud, algunos

científicos se muestran escépticos respecto a la utilidad de la categoría UPF para la investigación o como base para el asesoramiento dietético, argumentando que es demasiado amplia y está mal definida. Afirman que tiene poco sentido agrupar alimentos tan diversos como los yogures comerciales y los panes integrales con las rosquillas y las patatas fritas. Además, se preguntan si los UPF están relacionados en gran medida con la mala salud solo porque tienden a ser altos en grasas y azúcares, y bajos en fibra y vitaminas. Aún quedan preguntas, pero los hallazgos de investigaciones recientes pueden orientar a quienes intentan tomar decisiones saludables.

Durante cientos de miles de años, los humanos han procesado los alimentos cocinándolos. La fermentación, la molienda, la salazón, el encurtido y el ahumado de alimentos también tienen una larga historia. El enlatado, la pasteurización y el uso de aditivos, como edulcorantes artificiales y colorantes, se remontan al siglo XIX. Hoy en día, muchos alimentos se someten a múltiples formas de procesamiento avanzado, como el fraccionamiento en azúcares, aceites y fibras constituyentes; la hidrogenación para modificar sus propiedades físicas; y la extrusión, que somete los ingredientes a altas temperaturas, presión, fuerzas de cizallamiento y una rápida expansión. Estos alimentos generalmente se clasifican como ultraprocesados (UPF).

El consumo de UPF ha aumentado desde la década de 1950, inicialmente en países de ingresos altos y, desde la década de 1990, en países de ingresos bajos y medios. Las encuestas sugieren que los UPF representan casi el 60% de la ingesta calórica en Estados Unidos y el Reino Unido, el 48% en Canadá y el 42% en Australia. Los patrones de alimentación tradicionales han demostrado ser más duraderos en Rumania (15% de la ingesta calórica), Italia (18%), Brasil (22%) y Francia (31%).

Las investigaciones sugieren que el aumento del consumo de UPF podría estar contribuyendo al aumento de la prevalencia de diversos problemas de salud en muchos países. Decenas de estudios han vinculado las dietas ricas en UPF con un mayor riesgo de obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, enfermedad del hígado graso, cáncer, asma, depresión y ansiedad.

En un estudio publicado el año pasado, por ejemplo, el epidemiólogo Mingyang Song y sus colegas de la Universidad de Harvard en Boston, Massachusetts, analizaron datos sobre la dieta y la salud de más de 110 000 adultos estadounidenses, a quienes se les realizó un seguimiento durante un período medio de más de 30 años. Song descubrió que quienes consumían la mayor proporción de calorías procedentes de UPF tenían un 4 % más de probabilidades de morir por cualquier causa durante el estudio que quienes consumían la menor cantidad. Un mayor consumo de UPF se asoció con una mayor mortalidad por enfermedades neurodegenerativas, pero no por enfermedades cardiovasculares o respiratorias ni por cáncer. Las dietas que incluían más carne procesada, aves, mariscos y bebidas azucaradas se asociaron con mayores riesgos después de que los investigadores controlaran factores como el índice de masa corporal, la actividad física, el consumo de alcohol y los antecedentes familiares de salud.

El estudio también sugirió que la calidad nutricional podría ser un factor importante que explica por qué las dietas ricas en UPF podrían ser poco saludables. El aumento del riesgo fue mucho menor para quienes tenían dietas que, aunque altas en UPF, se definían como saludables según un sistema de puntuación dietética llamado Índice de Alimentación Saludable Alternativa. Estas dietas incluían muchas verduras y frutos secos, y limitaban la ingesta de bebidas azucaradas, carnes rojas y procesadas, sal y grasas trans. "La asociación entre el consumo de UPF y la mortalidad fue mucho más débil una vez que se tuvo en cuenta la calidad de la dieta", afirma Song.

Aun así, otras investigaciones indican que la composición nutricional no lo es todo. Cuando Samuel Dicken, científico clínico del *University College* de Londres, revisó 37 estudios que informaban sobre resultados de salud relacionados con los UPF, descubrió que casi todas las asociaciones se mantenían después de que los investigadores controlaran la composición nutricional.

Dicken y sus colegas realizaron posteriormente un ensayo en el que se pidió a adultos con sobrepeso u obesidad que siguieran una de dos dietas definidas como saludables según la Guía Eatwell del Reino Unido (véase [go.Nature.com/4fpdeen](https://www.nature.com/4fpdeen)), y luego cambiaran a la otra dieta. Una de las dietas se componía principalmente de UPF y la otra de alimentos mínimamente procesados, pero ambas dietas

se equipararon en cuanto a niveles de proteínas, carbohidratos, grasas, fibra, sodio y azúcar. Los participantes perdieron el doble de peso (un promedio de 2 kilogramos frente a 1 kg) con la dieta mínimamente procesada en comparación con la dieta UPF7. Los hallazgos, publicados en agosto, sugieren que el aumento de la prevalencia de problemas de salud relacionados con una dieta UPF en otros estudios no puede explicarse completamente por una mala composición nutricional. Entonces, ¿qué otros mecanismos podrían estar involucrados?

El estudio de Dicken es uno de los pocos ensayos controlados aleatorizados (ECA) sobre UPF. A diferencia de los estudios retrospectivos y observacionales, los ECA pueden demostrar vínculos causales y, por lo tanto, podrían ofrecer una visión más clara, afirman los investigadores. El primer ensayo clínico aleatorio (ECA) sobre UPF fue realizado por un equipo dirigido por el fisiólogo integrativo **Kevin Hall**, quien hasta abril trabajó en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE. UU., pertenecientes al Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS). Durante más de una década, Hall ha buscado superar algunas de las limitaciones de la investigación nutricional confinando a los participantes en estudios en un hospital de investigación para que sus dietas puedan registrarse con precisión.

En 2015, dos investigadores brasileños se pusieron en contacto con él en una reunión tras presentar los resultados de uno de estos estudios, en el que se comparaba una dieta baja en carbohidratos y basada en productos animales con una dieta vegana baja en grasas. "Me comentaron que habían disfrutado de mi charla, pero que mi enfoque en los nutrientes era muy propio del siglo XX y que, en realidad, debería reflexionar sobre el alcance y el propósito del procesamiento de los alimentos", afirma Hall, quien por aquel entonces no conocía los UPF. Era escéptico, pero estaba lo suficientemente intrigado como para diseñar un ensayo en el que 20 adultos se alojaron en el Centro Clínico del NIH en Bethesda, Maryland, y consumieron una dieta rica en UPF o alimentos no procesados durante dos semanas antes de cambiar de dieta.

Al igual que muchos otros investigadores, Hall definió los UPF mediante un sistema desarrollado por Monteiro. Conocido como NOVA, este sistema clasifica los alimentos en cuatro grupos según el grado, el tipo y el propósito del procesamiento. Los alimentos sin procesar o mínimamente procesados, como las verduras y la pasta, se encuentran en un extremo de la escala. En el otro extremo se encuentran los UPF, que se someten a múltiples procesos industriales y suelen contener sustancias poco utilizadas en las cocinas domésticas, como el jarabe de maíz de alta fructosa, los aceites hidrogenados y los aditivos, como colorantes y emulsionantes.

Los participantes en el ensayo clínico aleatorio de Hall podían comer cuanto quisieran, pero los alimentos que se les presentaban estaban adaptados a los grupos de nutrientes. Para sorpresa de Hall, los resultados, publicados en 2019, mostraron que los participantes consumían unas 500 calorías más al día de media con la dieta UPF y ganaban un promedio de 0.9 kg en las dos semanas. Perdieron la misma cantidad de peso con la dieta sin procesar.

Cuando Hall profundizó en los resultados para intentar comprender por qué las personas con ciertas dietas, incluidas aquellas ricas en UPF, consumen más calorías, él y sus colegas descubrieron que consumían más si comían más rápido. Los participantes también consumían más calorías cuando los alimentos eran densos en energía (con más calorías por gramo) e hiperpalatables, es decir, con ingredientes ricos en combinaciones de grasas, carbohidratos, azúcar y sal, que, según algunos investigadores, activan las señales de recompensa y evaden los mecanismos de saciedad en el cerebro. Los alimentos densos en energía proporcionan más calorías en menos tiempo que aquellos con menos calorías por gramo porque son más fáciles de comer, y muchos UPF son densos en energía porque se les ha eliminado el contenido de agua.

Sin embargo, persistían las dudas sobre qué podría estar impulsando la ingesta adicional, por lo que Hall organizó otro ensayo, esta vez con 36 personas que pasaron una semana consumiendo una dieta mínimamente procesada y tres dietas UPF: una era densa energética e hiperpalatable; otra era densa energética pero no hiperpalatable; y la última no era ni densa energética ni hiperpalatable. El estudio está en curso, pero los primeros hallazgos muestran que los participantes comieron más y ganaron más peso con la dieta UPF, rica en energía e hiperpalatable, en comparación con la dieta mínimamente procesada. La mayoría de los aumentos en el consumo y el peso corporal que se produjeron con la

dieta UPF, rica en energía e hiperpalatable, también se produjeron con la dieta rica en energía y baja en alimentos hiperpalatables, lo que sugiere que la densidad energética podría ser el factor más importante para la salud.

Investigaciones previas han sugerido que comer más despacio y seguir dietas con baja densidad energética se asocia con un menor consumo de calorías, y que diversos factores, como la textura de los alimentos, pueden afectar la velocidad de la ingesta de alimentos.

En un estudio, **Ciarán Forde**, investigador en nutrición de la Universidad e Investigación de Wageningen (Países Bajos), pidió a 50 adultos que comieran todo lo que quisieran durante cuatro almuerzos. Descubrió que comían mucho menos cuando se les presentaban alimentos de textura dura, como papas fritas tipo waffle, que cuando se les daban alimentos de textura blanda, como puré de papa, independientemente de si los alimentos eran UPF. “Lo que observamos fue que la velocidad al comer y las propiedades de la textura de las comidas determinan el consumo, no el grado de procesamiento”, afirma.

El equipo de Forde pidió a 41 adultos que siguieran, durante 14 días, una dieta UPF compuesta por alimentos con texturas más duras, asociadas con una alimentación lenta, o una dieta UPF compuesta por alimentos más blandos, asociados con una alimentación más rápida, y que luego intercambiaran. Las comidas presentadas se compararon según su densidad energética y, según Forde, la densidad energética de los alimentos que los participantes consumieron resultó ser la misma. Aunque los resultados completos aún no se han publicado, los participantes consumieron 369 calorías menos al día, en promedio, cuando su dieta consistía en alimentos de consumo lento que cuando contenía aquellos asociados con un consumo más rápido, según los resultados iniciales que Forde presentó en una reunión de la Sociedad Americana de Nutrición en Orlando, Florida, en junio.

Quizás una combinación de densidad energética y textura de los alimentos explique por qué la gente come más, afirma Forde, quien ha recibido financiación de empresas alimentarias multinacionales. Quizás no se trate de algo mágico en los alimentos ultraprocesados que no entendamos. Se trata más bien de factores que conocemos desde hace tiempo, sobre cómo se consumen los alimentos y cómo influyen en el tamaño de las porciones.

Otra explicación del vínculo entre los UPF y la salud podría estar en el intestino. En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) con 17 adultos con obesidad, publicado en 2023, Karen Corbin, investigadora en nutrición del Instituto de Investigación *Traslacional AdventHealth* en Orlando, descubrió que los participantes absorbían, en promedio, el 89.5% de las calorías disponibles con una dieta baja en UPF y rica en fibra, en comparación con el 95.4% con una dieta occidental más típica que incluía UPF.

La microbiota intestinal se nutre de la fibra dietética, fermentándola para producir ácidos grasos de cadena corta, que ayudan a regular los niveles de azúcar en sangre y mejoran la respuesta del organismo a la insulina. En la dieta rica en fibra, los participantes del estudio de Corbin presentaban niveles más altos de ácidos grasos de cadena corta y de la hormona GLP-1, que promueve la saciedad, circulando en la sangre que en la otra dieta. Corbin afirma que la falta de fibra en las dietas ricas en UPF probablemente impulsa el aumento de peso y la mala salud, en parte al aumentar la proporción de energía extraída de los alimentos por el intestino delgado antes de que llegue a las bacterias intestinales.

Algunos investigadores han informado que los UPF desencadenan respuestas biológicas y conductuales similares a las de la adicción, aunque la ciencia aún no está clara. A principios de este año, Hall y sus colegas publicaron un estudio que descubrió que consumir batidos ultraprocesados no producía respuestas de dopamina en el cerebro similares a las observadas en respuesta a las drogas recreativas. Hall afirma que el HHS censuró sus comunicaciones con los medios de comunicación sobre el estudio. Renunció para acogerse a una jubilación anticipada poco después de la publicación del estudio porque, según afirma, le preocupaba no poder seguir realizando investigaciones imparciales sobre los UPF en los NIH.

Un portavoz del HHS niega las afirmaciones de Hall y afirma que la administración del presidente estadounidense Donald Trump es "pro-ciencia".

En conjunto, el trabajo de Forde, Hall, Corbin y otros señala múltiples factores superpuestos que subyacen a la relación entre las dietas ricas en UPF y la mala salud, incluyendo un mayor consumo de calorías, una mayor densidad energética, una alimentación más rápida, una textura más blanda de los alimentos y una menor calidad nutricional.

Sin embargo, **Richard Mattes**, nutricionista de la Universidad de Purdue en West Lafayette, Indiana, se encuentra entre quienes discrepan de esta conclusión. En un artículo de 2023, Mattes revisó la evidencia que sustentaba 16 hipótesis sobre la relación entre los UPF y la mala salud, incluyendo las relacionadas con la elección de alimentos, como la hiperpalatabilidad; la composición de los alimentos, como la textura, los niveles de nutrientes y los aditivos; y los procesos digestivos, como el ritmo de alimentación y los efectos mediados por microbios. "No encontramos una base científica creíble para ninguna de ellas", afirma Mattes, quien forma parte de los consejos asesores científicos de Mars, fabricante multinacional de alimentos y snacks, y de la *Grain Foods Foundation*, un organismo industrial estadounidense. Afirma que factores de confusión, como el ejercicio, el sueño, el estrés, el nivel educativo y el estatus socioeconómico, probablemente expliquen las asociaciones observadas entre los UPF y la mala salud.

Otros se oponen a tratar los UPF como una categoría, argumentando que es subjetiva, está mal definida y es demasiado amplia. Estos investigadores destacan, por ejemplo, un estudio de 2022 que encontró poca consistencia en las respuestas de más de 150 científicos de la nutrición, dietistas e investigadores de la industria alimentaria a quienes se les pidió que categorizaran 231 productos y alimentos según el sistema NOVA. "La categoría de alimentos ultraprocesados incluye una variedad tan amplia de alimentos que no ofrece mucha información cuando se considera en su conjunto", afirma Song.

Forde también critica los UPF como categoría, afirmando que es hora de dejarlos atrás como herramienta científica o base para el asesoramiento dietético. "Fundamentalmente, la categoría UPF no discrimina entre alimentos beneficiosos y perjudiciales para nosotros", afirma. NOVA fue un fantástico experimento mental, pero como plan para realizar investigación dietética o elaborar directrices de salud pública, simplemente no cumple su propósito.

Las lagunas en la investigación, la heterogeneidad de las dietas UPF y la falta de una definición única y universalmente aceptada de UPF dificultan la comparación de los beneficios de reducir el consumo de alimentos altamente procesados con los de otras opciones saludables, como comer al menos cinco porciones de fruta y verdura al día o hacer ejercicio con regularidad.

Quienes defienden la categoría UPF reconocen sus limitaciones, pero afirman que, no obstante, tiene sus utilidades. Monteiro afirma que muchos de los críticos que rechazan su sistema no comprenden la idea principal, o al menos la que ha estado planteando desde 2009. "La gente se pregunta si todas las UPF son igualmente perjudiciales para la salud, pero nadie se pregunta si la dieta mediterránea es saludable gracias al aceite de oliva, las patatas o el vino tinto", afirma. "NOVA se creó para comprobar la hipótesis de que la sustitución de los patrones dietéticos tradicionales por las UPF fue una causa clave de la pandemia de obesidad". Monteiro es uno de los muchos científicos nutricionistas que dicen que las pautas de alimentación saludable deberían centrarse en los patrones dietéticos más que en los alimentos individuales, en parte porque los impactos de cualquier alimento en la salud dependen de lo que reemplaza en una dieta.

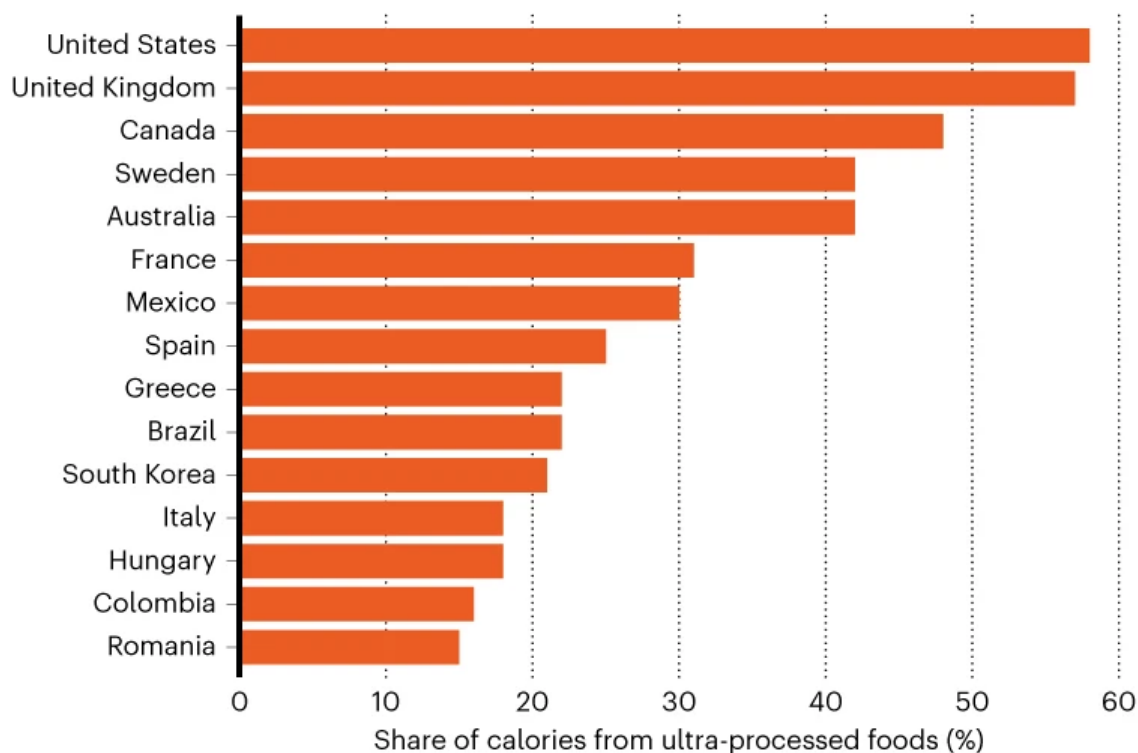
Dicken afirma que el concepto de UPF es sumamente útil para ayudarnos a comprender que el cambiante entorno alimentario está afectando la salud pública. Argumenta que, dado que los alimentos menos saludables tienden a ser más baratos, reducir el consumo de UPF requerirá nuevas regulaciones e impuestos, además de subsidios, para que las alternativas más saludables sean más accesibles. «NOVA puede ofrecer una visión más amplia de la necesidad de abordar el aumento de la obesidad y las enfermedades relacionadas con la dieta mediante una acción gubernamental más amplia, en lugar del enfoque actual en la acción individual», afirma.

Hall no evita por completo los UPF en su propia dieta. Por ejemplo, consume salsas y aderezos para ensaladas comprados, pero en general intenta elegir alimentos, incluidos los UPF, que sean saludables según los estándares nutricionales convencionales. A sus amigos y colegas que buscan consejo, les dice: «Coman más verduras sin almidón, legumbres, frutas y cereales integrales, y limiten la ingesta de azúcares añadidos, sodio y grasas saturadas. Elijan UPF que faciliten y aseguren su consumo, y eviten aquellos que lo dificulten».



ULTRA-PROCESSED INTAKE

Data from consumption surveys show a wide variation in the amount of ultra-processed foods eaten by adults in different countries.



©nature

Nic Fleming. *Nature* 645, 22-25 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02754-w>

Monteiro, C.A. *Public Health Nutr.* 12, 729-731 (2009).

Touvier, M. et al. *BMJ* 383, e075294 (2023).

Lane, M. M. et al. *BMJ* 384, e077310 (2024).

Fang, Z. et al. *BMJ* 385, e078476 (2024).

Dicken, S. J. & Batterham, R. L. *Nutrients* 14, 23 (2022).

Dicken, S. J. et al. *Nature Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03842-0> (2025).

Monteiro, C. A. et al. *Public Health Nutr.* 22, 936–941 (2019).

Hall, K. D. et al. *Cell Metab.* 30, 67–77 (2019).

Fazzino, T. L., Courville, A. B., Guo, J. & Hall, K. D. *Nature Food* 4, 144–147 (2023).

Fazzino, T. L., Rohde, K. & Sullivan, D. K. *Obesity* 27, 1761–1768 (2019).

Robinson, E. et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 100, 123–151 (2014).

Teo, P. S. et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 116, 244–254 (2022).

Corbin, K. D. et al. *Nature Commun.* 14, 3161 (2023).

Darcey, V. L. et al. *Cell Metab.* 37, 616–628 (2025).

Valicente, V. M. et al. *Adv. Nutr.* 14, 718–738 (2023).

Braesco, V. et al. *Eur. J. Clin. Nutr.* 76, 1245–1253 (2022).

Dicken, S. J. & Batterham, R. L. *Curr. Nutr. Rep.* 13, 23–28 (2024).

Apomixis: La alimentación asexual y clónica del futuro

Los científicos están experimentando con genes vegetales para crear cultivos que produzcan sus propios clones, con numerosos beneficios para los agricultores.

El próximo mes, un cultivo experimental de sorgo resistente podría comenzar a brotar bajo un dosel de malla en el este de Australia. Las plantas pueden parecer comunes, pero sus genes esconden algo revolucionario. Si el ensayo tiene éxito, cada planta evitará la reproducción sexual y producirá miles de clones en cada inflorescencia.

El ensayo con sorgo Hy-Gain es la culminación de décadas de trabajo de la fisióloga vegetal Anna Koltunow, de la Universidad de Queensland en Brisbane, Australia, quien inició la investigación para crear "semillas asexuadas" a principios de la década de 1990. Esta tecnología aprovecha una peculiaridad de la naturaleza conocida como apomixis. Más de 300 especies de plantas con flores producen semillas clonales de forma natural mediante apomixis, pero ninguna de ellas es un cereal importante. Los investigadores afirman que la búsqueda de apomixis en plantas como el sorgo, el arroz y el maíz está a punto de transformar la agricultura.

"Sin duda, esto provocará una revolución", afirma Kejian Wang, genetista del Instituto Nacional de Investigación del Arroz de China en Hangzhou, quien trabaja en experimentos de apomixis por separado. Koltunow afirma que su trabajo promete brindar a los pequeños agricultores del África subsahariana acceso a cultivos asequibles de sorgo (*Sorghum bicolor*) y caupí (*Vigna unguiculata*) de alto rendimiento. Estos agricultores podrían guardar las semillas clonales para sembrar durante varios años, reduciendo aún más los costos. Estas son algunas de las razones por las que la investigación de Koltunow cuenta con el apoyo de la Fundación Gates, una organización benéfica con sede en Seattle, Washington.

Otra colaboradora del proyecto Hy-Gain es la empresa multinacional de semillas Corteva Agriscience, con sede en Indianápolis, Indiana. Esto se debe a que las plantas apomícticas representan un potencial impulsor para las empresas de semillas que venden a los mercados agrícolas a gran escala de todo el mundo. La apomixis podría reducir drásticamente el tiempo necesario para crear nuevas variedades

y corregir rasgos deseables en plantas que producen sus propios clones. "La reducción de costos [podría] ser enorme" para estas empresas, afirma Koltunow.

La producción de semillas clonales listas para el mercado está al alcance de un puñado de especies, incluido el arroz, un grano básico que alimenta a más de la mitad de la población mundial. En los últimos años, se ha producido una oleada de solicitudes de patente para una variedad de plantas de cultivo apomíticas. Sin embargo, los investigadores afirman que aún quedan algunos obstáculos clave antes de que estos avances puedan realmente consolidarse. "Ahora que hemos logrado que funcione como concepto, necesitamos perfeccionar las cosas", afirma Venkatesan Sundaresan, biólogo reproductivo de plantas de la Universidad de California, Davis.

La llegada de semillas asexuadas para los cultivos podría transformar gran parte de la agricultura, especialmente la producción de semillas híbridas. Para algunos de los principales cultivos del mundo, como el maíz, el arroz y el tomate, los agricultores han sembrado semillas híbridas durante generaciones.

Cuando dos variedades progenitoras se cruzan mediante reproducción sexual, la descendencia híbrida resultante suele superar a sus progenitores, un fenómeno conocido como vigor híbrido. Entre 1930 y mediados de la década de 1990, la producción de maíz en Estados Unidos se multiplicó por siete, en parte porque los agricultores adoptaron la práctica de sembrar semillas híbridas para producir hilera tras hilera de plantas uniformemente robustas.

Sin embargo, crear híbridos es laborioso, lento y costoso, y las semillas híbridas deben crearse —y comprarse— de nuevo cada año. Esto se debe a que, si se permite que los híbridos se autopolinicen, producen una cosecha heterogénea de plantas de calidad variable, resultado de la reproducción sexual, que mezcla y combina los genes de la planta para crear nuevas combinaciones.

Con la apomixis, el vigor híbrido se "fijaría", ya que los híbridos se clonarían a sí mismos, proporcionando a los obtentores —y agricultores— un suministro infinito de plantas idénticas de alta calidad. Esto también podría contribuir a la producción de cultivos como el trigo y la soja, para los cuales ha resultado demasiado difícil producir híbridos. La apomixis permitiría desarrollar variedades de élite de estos cultivos, en las que los rasgos se fijan de una generación a la siguiente.

Para la década de 1940, los investigadores descubrieron que la apomixis tenía una base genética. Pero no fue hasta la década de 1990 que Koltunow y otros reconocieron que este rasgo no anula la reproducción sexual. Más bien, es "una especie de vía sexual alterada", afirma Ueli Grossniklaus, genetista vegetal de la Universidad de Zúrich (Suiza). En esta vía, son necesarias dos innovaciones: es necesario interrumpir las divisiones celulares durante la formación de óvulos y espermatozoides; y que el embrión se forme independientemente de la fecundación. El equipo de Grossniklaus realizó varios experimentos en los que se mutaron deliberadamente plantas para comprobar si alguna mutante presentaba estos cambios.

No fue hasta 2009 que los investigadores lograron interrumpir con éxito el proceso de división celular sexual, conocido como meiosis, para imitar lo que ocurre en las apomíticas naturales. Raphael Mercier, genetista vegetal que trabajaba entonces en el Instituto Nacional de Investigación Agrícola de Versailles (Francia), intentaba comprender cómo la mitosis —el simple proceso en el que una célula se divide en dos células idénticas— evolucionó hacia la meiosis, un proceso celular más complejo, un componente clave de la reproducción sexual. La meiosis implica dos divisiones celulares en lugar de una, y los óvulos y espermatozoides resultantes contienen la mitad del número habitual de cromosomas, de modo que, al combinarse durante la fecundación, se restaura la dotación cromosómica completa.

Utilizando *Arabidopsis thaliana*, un pequeño pariente de la col que se ha convertido en el caballo de batalla de los laboratorios de genética vegetal, Mercier identificó un gen implicado en una de las tres innovaciones cruciales que transformaron la mitosis en meiosis durante la evolución. Luego alteró ese gen, junto con genes cruciales para los otros dos pilares de la meiosis, para ver si la meiosis podía convertirse de nuevo en mitosis.

"Funcionó tal como se esperaba", afirma Mercier, quien trabaja actualmente en el Instituto Max Planck de Investigación en Fitomejoramiento en Colonia, Alemania. En las flores del triple mutante resultante —denominado MiMe, que significa mitosis en lugar de meiosis—, los espermatozoides y los óvulos

contenían el mismo conjunto de cromosomas que su progenitor, habiéndose formado mediante la división celular más simple de la mitosis en lugar de la más compleja meiosis. Mercier afirma que reconoció de inmediato el potencial de MiMe para la ingeniería de la apomixis en plantas. Él y sus colegas continuaron con MiMe rice en 2016 y MiMe tomato en 2024. Las plantas podían reproducirse, pero como los óvulos y los espermatozoides contenían el doble de cromosomas de lo normal, la progenie también recibía una dosis doble de cromosomas, lo que provocaba una disminución de la fertilidad en cada generación. Fue un paso en la dirección correcta, pero solo la mitad del rompecabezas de la apomixis. Grossniklaus y su equipo descubrieron una alternativa a MiMe en el maíz. Un análisis de 60 000 mutantes reveló un único gen, denominado no reductor en hembra4 (nrf4), que, al ser alterado, provoca que aproximadamente un tercio de los óvulos se formen por mitosis en lugar de meiosis. Este trabajo, que incluye la formación de la primera semilla clonal en una especie de cultivo utilizando el mutante nrf4, está protegido por una patente.

El segundo componente esencial de la apomixis es la partenogénesis, mediante la cual un embrión se forma directamente a partir de un óvulo no fecundado, sin necesidad de un macho. En 2006, Peggy Ozias-Akins, genetista molecular de la Universidad de Georgia en Tifton, y sus colegas se centraron en el pasto fuente (*Cenchrus squamulatus*), un apomítico natural, que parecía un buen candidato para contener un gen de apomixis. El gen que identificaron era similar al gen BABY BOOM, que puede provocar la formación espontánea de embriones en el tejido vegetal. Pero el grupo de Ozias-Akins tardó casi una década en confirmar su intuición sobre la función del gen en la apomixis. Introdujeron el gen de la hierba de fuente en el mijo perla (*Pennisetum glaucum*), que se reproduce sexualmente, y descubrieron que los embriones se desarrollaban espontáneamente sin fecundación. «Fue muy emocionante», afirma Ozias-Akins. Mientras tanto, Sundaresan se centraba en el fenómeno BABY BOOM desde una perspectiva completamente distinta. "Mi laboratorio no trabajaba en absoluto en la apomixis", afirma. En cambio, su grupo buscaba genes activos durante la transición crucial de un óvulo no fecundado a uno fecundado capaz de convertirse en un embrión. Trabajando con arroz, el equipo de Sundaresan extrajo ARN (el producto de lectura de los genes activos) de óvulos individuales en las horas inmediatamente posteriores a la polinización. Descubrieron que el ARN del BABY BOOM era abundante. El grupo de Sundaresan demostró posteriormente que el BABY BOOM actuaba como desencadenante de la embriogénesis, y que el espermatozoide transportaba la copia activa del gen al óvulo. Posteriormente, Sundaresan y su colega Imtiyaz Khanday, agrónomo de la Universidad de California en Davis, demostraron que el espermatozoide no era necesario en absoluto. Insertaron una copia del gen BABY BOOM con instrucciones para activarse en el óvulo, donde su propia copia del gen queda silenciada. Con esta técnica, el equipo puso en marcha la embriogénesis.

Tras conocer el trabajo de Sundaresan sobre el arroz MiMe en 2016, contactó con Mercier para colaborar en la combinación de MiMe y BABY BOOM. Editaron los genes MiMe en arroz que contenía BABY BOOM con actividad en óvulos. De esta forma, lograron el objetivo largamente anhelado en este campo: una planta apomítica que propaga clones de sí misma. Aunque la eficiencia fue baja (solo entre el 10% y el 30% de las semillas fueron clonales), el trabajo proporcionó una prueba de concepto para combinar los dos elementos esenciales de la apomixis en una valiosa especie de cultivo.

En 2022, Sundaresan, Khanday, Mercier y otros probaron lo que algún día podría convertirse en la norma: crear semillas clonales en un solo paso para fijar el vigor de un híbrido. Editaron simultáneamente tres genes para crear el sistema MiMe e introdujeron una copia de BABY BOOM que se activaría en el óvulo. Las semillas clonales resultantes no solo demostraron la eficacia del procedimiento de un solo paso, sino que también aumentaron su eficiencia. En algunos casos, más del 95% de las semillas fértiles eran clones del híbrido. Sin embargo, no todas las semillas fueron fértiles. Los apomíticos produjeron entre un 20% y un 40% menos de semillas fértiles que el híbrido. Tal reducción podría anular todos los beneficios de la apomixis sintética, afirma Mercier. "Esto tiene que ser muy, muy eficiente", afirma.

En 2024, un equipo de investigadores en China logró este objetivo: aumentaron la fertilidad para que fuera comparable a la del híbrido en arroz apomítico añadiendo una secuencia para potenciar la actividad de BABY BOOM¹⁰. "En el arroz, en mi opinión, es una tecnología lista para su comercialización", afirma Khanday.

A pesar del rápido progreso en el arroz, los esfuerzos por producir semillas clonales en especies no herbáceas, incluyendo importantes cultivos de hortalizas y oleaginosas, han tenido menos éxito. Esa es una de las razones por las que los científicos están trabajando para ampliar el conjunto de herramientas de la apomixis sintética, sustituyendo los tres genes MiMe originales por otros y reemplazando el gen BABY BOOM con desencadenantes alternativos de la embriogénesis.

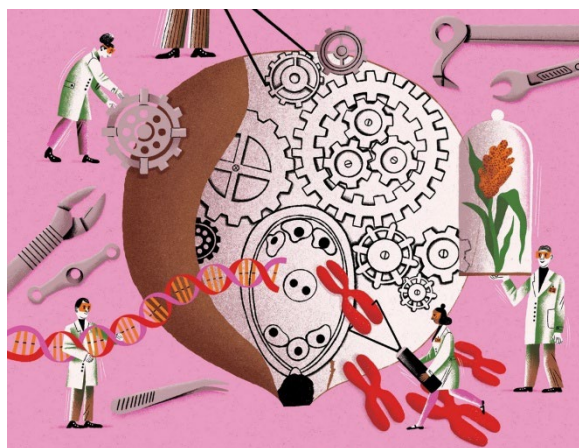
En 2022, Charles Underwood, genetista vegetal de la Universidad Radboud de Nimega (Países Bajos), y sus colegas identificaron un desencadenante de la embriogénesis en el diente de león común (*Taraxacum officinale*). El gen PARTENOGENESIS (PAR) no se parece en nada al gen BABY BOOM, pero puede inducir la formación de óvulos de lechuga en estructuras similares a embriones, aunque sin semillas completamente formadas, sin fertilización. También funciona en el arroz, una planta no emparentada con el diente de león, cuyo genoma no contiene un gen equivalente. Al combinarse con MiMe, el resultado son semillas clonales.

Podría haber más genes apomícticos disponibles. Charity Goeckeritz, genetista vegetal del Instituto HudsonAlpha de Biotecnología en Huntsville, Alabama, ha estado investigando la vasta colección de variedades de manzana, tanto silvestres como domesticadas, que mantiene el Departamento de Agricultura de Estados Unidos para identificar el gen que hace que algunas variedades sean apomícticas. Hasta el momento, ha limitado su búsqueda a una región que abarca menos del 3% del genoma de la manzana. "Espero tener excelentes candidatos en menos de un año", afirma. También está buscando genes de apomixis en moras.

A pesar de los avances en el laboratorio, pocos apomícticos sintéticos han llegado al campo, aparte del ensayo de campo con sorgo apomíctico planificado por Koltunow. Y nadie ha logrado que un apomíctico sintético supere los trámites regulatorios para comercializar la tecnología, pero eso podría estar cerca, según los investigadores. Incluso para variedades estándar o híbridas, los fitomejoradores suelen realizar ensayos de campo a lo largo de tres o más temporadas de cultivo y en varios lugares antes de su comercialización, afirma Koltunow. En el caso de un arroz híbrido apomíctico con MiMe y PAR, los investigadores en China han descubierto que se comparan bien con sus progenitores híbridos.

A medida que los apomícticos sintéticos se acercan a la competitividad frente a los híbridos convencionales, surgen importantes interrogantes sobre cómo los reguladores —y los consumidores— percibirán esta tecnología. Mercier afirma que las grandes multinacionales de semillas son las más indicadas para que una tecnología, especialmente una que involucre un cultivo alimentario modificado genéticamente, se apruebe mediante un costoso proceso de aprobación.

Muchos investigadores que trabajan con apomícticos sintéticos se muestran optimistas respecto a un futuro prometedor para la apomixis, que beneficiará a los agricultores con menos recursos para costear nuevas tecnologías. Uno de los lugares donde los cultivos apomícticos podrían entrar en el mercado es el África subsahariana, afirma Koltunow, quien señala que ya se cultivan caupís modificados genéticamente resistentes a plagas en Nigeria y Ghana. Los cultivos híbridos de alto rendimiento tienen un coste prohibitivo en muchas regiones agrícolas del mundo, pero la apomixis podría permitir a los agricultores con bajos ingresos cultivar cultivos híbridos por primera vez.



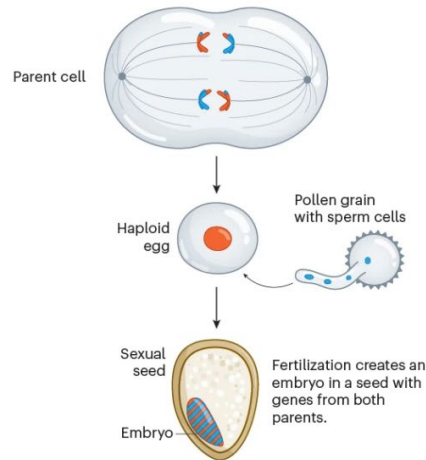
Esta tecnología podría aumentar drásticamente la cantidad y la diversidad de híbridos disponibles, afirma Mercier. En la práctica, esto podría significar que las semillas híbridas podrían adaptarse a las necesidades de las condiciones climáticas locales, tanto en países de bajos como de altos ingresos. Lo compara con la invención de la imprenta mecanizada de Gutenberg en el siglo XV. «La diversidad surgió repentinamente a partir de uno o dos libros», afirma Mercier. Y si los cultivos apomícticos tienen éxito, afirma, esto podría conducir a una explosión similar de híbridos que podrían estar disponibles para los agricultores de todo el mundo.

CREATING CLONED CROPS

Most plants that create seeds mostly do so through sexual reproduction. In some plants, a process called apomixis creates seeds asexually, which produce clones of the parent.

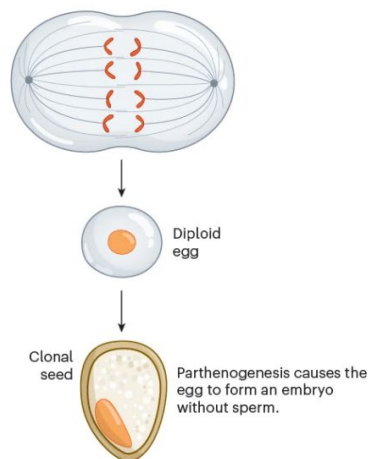
Sexual reproduction

Meiosis leads to the development of haploid egg and sperm cells with half of the parents' chromosomes.



Apomixis

Mitosis replaces meiosis and leads to the development of a diploid egg with the same chromosomes as the parent.



©natui

Dyani Lewis. *Nature* 645, 26-28 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02753-x>

d'Erfurth, I. et al. *PLoS Biol.* 7, e1000124 (2009).

Mieulet, D. et al. *Cell Res.* 26, 1242-1254 (2016).

Wang, Y. et al. *Nature Genet.* 56, 1075-1079 (2024).

Fox, T. W. et al. *Métodos y composiciones para la producción de gametos no reducidos ni recombinados y descendencia clonal. Patente estadounidense US20180142251A1* (2015).

Gualtieri, G. et al. *Plant Physiol.* 140, 963-971 (2006).

Connor, J. A., Mookkan, M., Huo, H., Chae, K. y Ozias-Akins, P. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 112, 11205-11210 (2015).

Anderson, S. N. et al. *Dev. Cell* 43, 349-358 (2017).

Khanday, I. et al. *Nature* 565, 91-95 (2019).

Vernet, A. et al. *Nature Commun.* 13, 7963 (2022).

Song, M. et al. *iScience* 27, 111479 (2024).

Underwood, C. J. et al. *Nature Genet.* 54, 84-93 (2022).

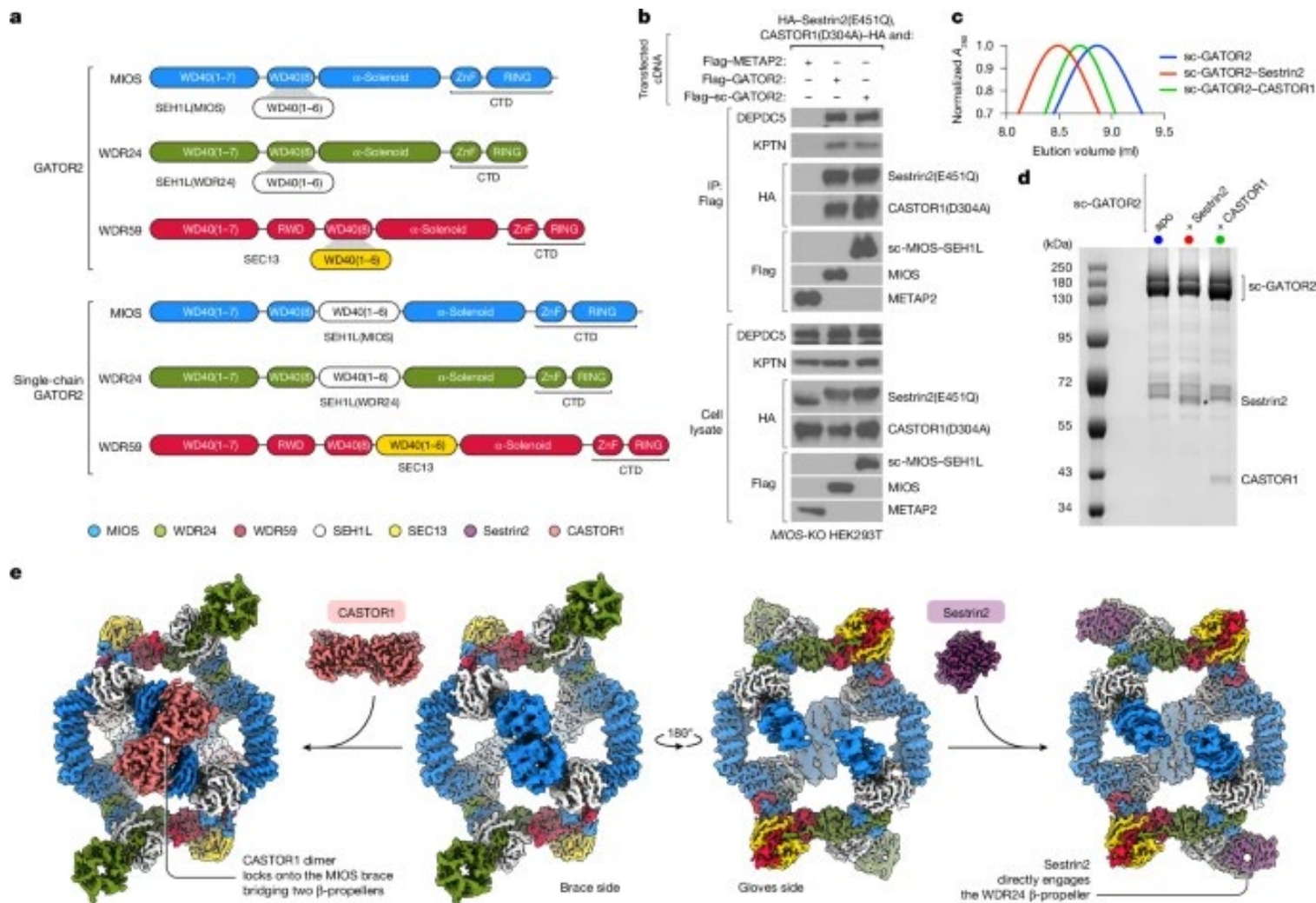
Song, M. et al. *Mol. Plant* 17, 4-7 (2024).

Las células detectan los nutrientes de la dieta

Las células necesitan detectar la presencia o ausencia de nutrientes para ajustar su metabolismo y crecimiento en consecuencia. Un nodo clave en la detección celular de nutrientes es el complejo proteico GATOR2. Se han determinado los mecanismos por los cuales dos proteínas detectoras de nutrientes se unen a GATOR2 y alteran su configuración.

El complejo 1 de la diana mecanística de la rapamicina (mTORC1) ancla una vía de señalización conservada que regula el crecimiento en respuesta a la disponibilidad de nutrientes. Los aminoácidos activan mTORC1 a través de las GTPasas Rag, reguladas por GATOR, un supercomplejo compuesto por GATOR1, KICSTOR y el nodo sensor de nutrientes GATOR2. GATOR2 forma una estructura octogonal, con sus hélices β distintivas del dominio WD40 que interactúan con GATOR1 y los sensores de leucina Sestrin1 y Sestrin2 (SESN1 y SESN2) y el sensor de arginina CASTOR1. Se desconocen los mecanismos mediante los cuales estos sensores regulan GATOR2 y cómo se separan de él al unirse a sus aminoácidos afines. **Max L. Valenstein, Maximilian Wranik, Pranav V. Lalgudi, Karen Y. Linde-Garelli, Yuri Choi, Raghu R. Chivukula, David M. Sabatini y Kacper B. Rogala** determinaron las estructuras de un GATOR2 estabilizado unido a Sestrin2 o CASTOR1. Los sensores ocupan sitios de unión distintos y no superpuestos, cuya alteración afecta selectivamente la capacidad de mTORC1 para detectar aminoácidos individuales. También resolvieron la estructura apo (sin leucina) de Sestrin2 y caracterizamos los reordenamientos estructurales inducidos por aminoácidos dentro de Sestrin2 y CASTOR1 que desencadenan su disociación de GATOR2. La unión de cualquiera de los sensores restringe la hélice β dinámica WDR24 de GATOR2, un dominio esencial para la activación de mTORC1 dependiente de nutrientes. Estos hallazgos revelan los mecanismos alostéricos que transmiten la suficiencia de aminoácidos a GATOR2 y los consiguientes cambios estructurales que conducen a la activación de mTORC1.

La proteína quinasa eucariota de gran tamaño mTORC1 regula la acumulación de masa, el metabolismo y el envejecimiento, y su desregulación se asocia con diversas enfermedades comunes, como el cáncer y la neurodegeneración. Los nutrientes activan mTORC1 al promover su translocación a la superficie lisosomal. Este proceso depende de las GTPasas Rag heterodímeras (RagA o RagB unidas a RagC o RagD) y de varios complejos proteicos que controlan su localización y estado nucleotídico, incluyendo Ragulator y GATOR, un supercomplejo de aproximadamente 2 MDa compuesto por dos subcomplejos: GATOR1-KICSTOR y GATOR2. Aunque se desconoce la función bioquímica de GATOR2, experimentos genéticos han demostrado que se opone a GATOR1, un inhibidor de la señalización de mTORC1 que actúa como proteína activadora de GTPasas (GAP) hacia RagA/B7. En las células humanas, GATOR2 actúa como el principal conducto a través del cual los nutrientes envían señales a mTORC1 mediante los sensores de leucina Sestrin1 y Sestrin2 y el sensor de arginina CASTOR1, que interactúan directamente con GATOR2 en ausencia de sus respectivos ligandos. Aunque se han determinado las estructuras de CASTOR1 en las formas apo y unida a arginina, solo se ha resuelto la estructura unida a leucina de Sestrin2, quedando su forma apo sin resolver. Recientemente, se determinaron las estructuras de GATOR2 humano y de levadura en ciernes (SEACAT en levadura), lo que reveló que GATOR2 humano forma una gran jaula decorada con hélices β del dominio WD40 que interactúan con Sestrin2 y CASTOR1 para transmitir señales nutricionales.



Valenstein, M.L., Wranik, M., Lalgudi, P.V. et al. Structural basis for the dynamic regulation of mTORC1 by amino acids. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09428-7>



euroespes
health



Seminario

Seminarios de Epigenética – 14

Epigenética y Farmacoepigenética de los Trastornos Cardiovasculares

Ramón Cacabelos

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
15165-Bergondo, A Coruña

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, causando 17.9 millones de muertes al año (más de 23.8 millones para 2030). Su prevalencia prácticamente se ha duplicado, pasando de 271 millones en 1990 a 523 millones en 2019. Además, la tendencia global de años vividos con discapacidad se ha duplicado, pasando de 17.7 millones a 34.4 millones en el mismo período. Alrededor del 45% de los adultos en Estados Unidos padecen alguna forma de ECV, y entre el 25% y el 30% de las muertes anuales en los países desarrollados se asocian a esta enfermedad. Los costos directos e indirectos de las ECV y los accidentes cerebrovasculares superan los 1.1 billones de dólares estadounidenses anuales. Los trastornos relacionados con la ECV incluyen aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, hipertensión, accidente cerebrovascular, cardiopatía valvular, arteriopatía periférica y otras enfermedades circulatorias.

Se necesitan nuevas intervenciones para el manejo de la ECV en la era posgenómica, considerando sus beneficios y limitaciones. Los factores genómicos, epigenómicos y ambientales se asocian con ECV complejas, incluyendo miocardiopatías hereditarias, valvulopatías, arritmogénesis primaria, síndromes cardíacos congénitos, hipercolesterolemia, cardiopatía aterosclerótica, síndromes hipertensivos e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada/reducida.

Múltiples factores de riesgo cardiovascular se asocian con la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas. Estos factores de riesgo incluyen dislipidemia, hiperglucemia, hipertensión, sobrepeso/obesidad, hiperhomocisteinemia, envejecimiento, contaminación ambiental y hábitos de vida (tabaquismo, dieta, inactividad física). Los factores genéticos subyacentes a la enfermedad coronaria (EAC) se han estudiado ampliamente mediante estudios de asociación de todo el genoma (GWAS). La mayoría de las variantes de los GWAS se localizan en regiones no codificantes sin función. El colesterol alto y la desregulación del metabolismo hepático, como la enfermedad del hígado graso no alcohólico, aumentan el riesgo de EAC. Selvarajan et al. (2021) estudiaron la función de los polimorfismos de un solo nucleótido no codificantes en *loci* de GWAS de EAC, ubicados en elementos potenciadores específicos del hígado, mediante la identificación de sus posibles genes diana mediante el análisis cis-eQTL hepático y la captura del promotor Hi-C en células HepG2. Se identificaron 734 genes diana, de los cuales 121 mostraron correlaciones con rasgos hepáticos. Más de 1200 SNP únicos muestran actividad reguladora específica de alelos. Entre estos, se identificaron potenciadores de la susceptibilidad cerca de genes importantes para la homeostasis del colesterol (APOB, APOC1, APOE y LIPA), lo que sugiere que la actividad reguladora génica alterada podría representar otra vía por la cual la variación genética regula los niveles séricos de lipoproteínas. La delección/activación de un único potenciador provoca cambios en la expresión de numerosos genes diana ubicados en un dominio compartido de interacción con la cromatina.

Haase et al. (2022) estudiaron genes expresados diferencialmente en el infarto de miocardio (IM) de inicio temprano mediante un enfoque translacional. Los transcriptomas de 112 individuos con IM de inicio temprano mostraron una expresión aumentada del receptor acoplado a proteína G 15 (GPR15) en células mononucleares de sangre periférica en comparación con los controles. La expresión de GPR15 se correlacionó con el grosor de la íntima-media, la proteína C reactiva, la fracción de eyección y el tabaquismo. La metilación del ADN de dos sitios GPR15 fue entre un 1% y un 5% menor en individuos con infarto de miocardio de inicio temprano en comparación con los controles, y el sitio CpG3.98251219 predijo significativamente el riesgo de infarto de miocardio incidente. El polimorfismo de nucleótidos rs2230344 (C/T) dentro de GPR15 se asoció con infarto de miocardio de inicio

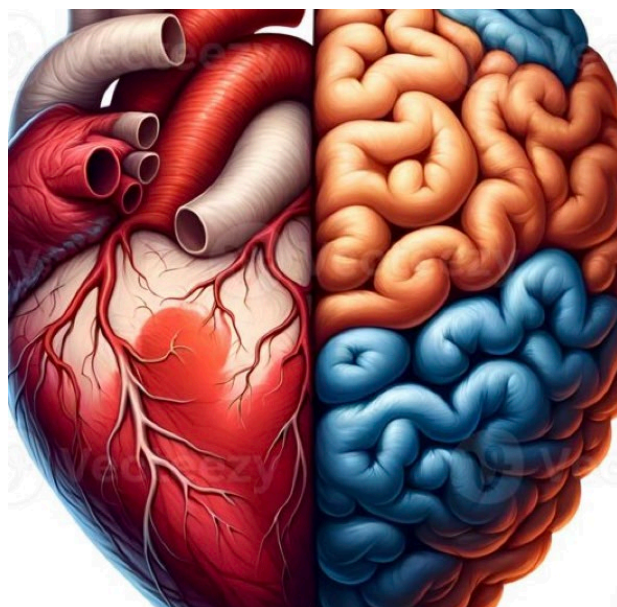
temprano. La validación experimental mostró un aumento de 6.3 veces en la expresión de Gpr15 en un modelo murino isquémico y de 4 veces en cardiomiocitos sometidos a estrés isquémico. Tras la inducción del infarto de miocardio, los ratones Gpr15gfp/gfp mostraron una menor supervivencia y una expresión génica desregulada en respuesta a la hipoxia y las vías de señalización.

El dedo de ricino zinc 1 (CASZ1) es una proteína de la familia de los dedos de zinc C2H2 que presenta dos variantes de empalme, CASZ1a y CASZ1b. Participa en múltiples procesos fisiológicos, como la diferenciación tisular y el antagonismo de la aldosterona. Se han caracterizado alteraciones genéticas y epigenéticas de CASZ1 en múltiples trastornos cardiovasculares, como cardiopatías congénitas, enfermedades venosas crónicas e hipertensión.

El metabolismo anormal de la hormona tiroidea (HT) se asocia significativamente con el deterioro de la función ventricular izquierda (VI) y la muerte. Los genes necesarios para la biosíntesis de HT se expresan en el corazón humano y presentan alteraciones en pacientes con miocardiopatía isquémica (MI).

Se ha observado una expresión alterada de genes que codifican la tiroperoxidasa (TPO) y la doble oxidasa 2, así como patrones diferenciales de metilación en la TPO, en la MI.

La inflamación crónica y la infiltración macrófaga son reguladores clave del inicio y la progresión de las ECV. Las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN, las modificaciones postraduccionales de las histonas y las modificaciones del ARN, regulan el desarrollo celular, la reparación del daño al ADN, la apoptosis, la inmunidad, la señalización del calcio y el envejecimiento en los cardiomiocitos; además, participan en la polarización macrófaga y contribuyen significativamente al desarrollo de enfermedades cardíacas. Los macrófagos cardíacos no solo desencadenan respuestas inflamatorias dañinas durante la formación de placa aterosclerótica, la lesión miocárdica y la insuficiencia cardíaca, sino que también participan en la reparación, remodelación y regeneración tisular. Las modificaciones epigenéticas influyen en la polarización macrófaga y contribuyen a la fisiopatología de las ECV.



Metilación del ADN

Se ha demostrado que los genes regulados por la metilación del ADN son cruciales para la aparición de la enfermedad arterial coronaria (EAC). Se identificaron cinco genes reguladores de la metilación del ADN central en la CAD mediante reducción de dimensionalidad, incluyendo ATG7, BACH2, CDKN1B, DHCR24 y MPO.

Estudios de asociación a nivel de epigenoma para investigar la base epigenética de la IM revelaron tres sitios de ADN metilado (cg06642177, cg07786668, cg17218495) que muestran asociaciones con la IM. Los sitios cg07786668 y cg17218495 se encuentran en los genes ZFH3 (homeobox 3 de dedo de zinc) y SMARCA4 (regulador de la cromatina dependiente de actina, asociado a la matriz, relacionado con SWI/SNF, subfamilia a, miembro 4), respectivamente. Los SNP en ZFH3 o SMARCA4 se asocian con la ECV.

Diferentes variantes genéticas que expresan proteínas defectuosas representan importantes factores de riesgo para la ECV. El péptido natriurético auricular (ANP) (variante rs5065 (T2238C)) es un ejemplo. Además, los cambios en la metilación del ADN del promotor del péptido natriurético cerebral (BNP) representan un riesgo de cardiopatía reumática (RHD). Se encontró hipermetilación del gen BNP en CpG4 y CpG5 en pacientes con RHD en comparación con controles sin RHD. La hipermetilación del cuerpo del gen BNP se asocia con el riesgo de RHD.

Luo et al. (2022) identificaron 18814, 18614, 23587, 26018 y 33788 posiciones de metilación diferencial (DMP) y 123, 135, 731, 1419 y 2779 genes expresados diferencialmente (DEG) a los 10 min, 1 h, 6 h, 24 h y 72 h de IAM, respectivamente. El IAM de 6 h, con cambios drásticos en los DEG y un gran número de vías funcionales enriquecidas en KEGG, podría ser la etapa más crítica del proceso del IAM. Se identificaron con más detalle los genes 4, 9, 40, 26 y 183 en cada punto temporal, basándose en la correlación negativa entre la expresión diferencial del ARNm y la metilación diferencial del ADN. Se validaron las expresiones de metilación del ARNm y del promotor de cinco genes (Ptpn6, Csf1r, Col6a1, Cyba y Map3k14).

Haas et al. (2021) estudiaron los cambios metabólicos en la insuficiencia cardíaca (IC) isquémica y no isquémica (pacientes con miocardiopatía dilatada, MCD) e identificaron que varios metabolitos involucrados en la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico se elevaban hasta 5.7 veces en la MCD. También se encontraron y validaron cambios en el ARNm cardíaco y la epigenética de genes que codifican enzimas limitantes de la *velocidad* de estas vías en 52 pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD), 39 pacientes con IC isquémica y 57 controles.

Fernández-Sanlés et al. (2021) buscaron *loci* con metilación diferencial asociados con el infarto agudo de miocardio (IAM) y evaluaron su validez como biomarcadores predictivos y causales. Treinta y cuatro CpG se asociaron con el IAM. Solo 12 de ellos estaban disponibles en dos estudios de cohorte independientes con enfermedad coronaria y cardiovascular incidente (EC y ECV, respectivamente). Cuatro de los 12 CpG se validaron en asociación con la EC incidente: cg05575921 (mapa de AHRR), cg25769469 (mapa de PTC2), cg21566642 (intergénico) y cg04988978 (mapa de MPO). Estos *loci* resaltan la relevancia del tabaquismo, el metabolismo lipídico y la inflamación en los mecanismos biológicos relacionados con el IAM.

La metilación alterada del miembro 1 de la subfamilia G del casete de unión a ATP (ABCG1) se ha relacionado con la cardiopatía coronaria. Jin et al. (2023) encontraron una hipometilación de ABCG1 asociada con el riesgo de cardiopatía coronaria en la población china. La metilación alterada de ABCG1 mostró un mejor efecto predictivo para diferenciar los casos de cardiopatía coronaria, miocardiopatía isquémica (MIC), casos de cardiopatía coronaria en menores de 60 años y casos de cardiopatía coronaria en mujeres de controles sanos.

En una revisión sistemática, Krolevets et al. (2023) encontraron 74 580 sitios CpG únicos, de los cuales 1452 se mencionaron en ≥ 2 publicaciones y 441 en ≥ 3 . Dos sitios se mencionaron en ≥ 6 publicaciones: cg01656216 (cerca de ZNF438), relacionado con la enfermedad vascular y la edad epigenética, y cg03636183 (cerca de F2RL3), relacionado con la enfermedad coronaria, el infarto de miocardio, el tabaquismo y la contaminación atmosférica. De los 19 127 genes mapeados, 5807 se reportaron en ≥ 2 estudios. Los más frecuentemente reportados fueron TEAD1 (factor de transcripción del dominio TEA 1) y PTPRN2 (receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo N2), asociados con desenlaces que abarcan desde enfermedad vascular hasta enfermedad cardíaca. El análisis de enriquecimiento del conjunto de genes de 4532 genes superpuestos reveló un enriquecimiento en la función molecular de *Gene Ontology*, la "actividad activadora de la transcripción de unión al ADN", y en los procesos biológicos relacionados con el "desarrollo del sistema esquelético".

Hedman et al. identificaron 193 CpG asociados con los niveles de lípidos, incluyendo 25 nuevos CpG no asociados previamente con lípidos. Los genes en CpG asociados con lípidos se enriquecen en los procesos de metabolismo de lípidos y aminoácidos. Un *locus* diferencialmente metilado asociado con triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL; cg27243685) se asocia con la expresión en cis de un transportador inverso de colesterol (ABCG1) y la incidencia de eventos cardiovasculares. Los *loci* de rasgos cuantitativos de cis-metilación están presentes en el 64% de los 193 CpG, con un enriquecimiento de señales provenientes de estudios de asociación de todo el genoma entre los niveles de lípidos y la enfermedad coronaria. Las variantes significativas a nivel de genoma asociadas con el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la enfermedad coronaria en APOB son *locus* de rasgo cuantitativo de cis-metilación para un *locus* diferencialmente metilado relacionado con el LDL.

En pacientes con antecedentes de trastornos asociados a ECV (hipertensión, infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular, trombosis, arritmia cardíaca), se observó metilación diferencial del ADN en 211 sitios CpG, que representan 196 genes, de los cuales 42 se han descrito en la literatura científica como relacionados con la función cardíaca, la enfermedad cardiovascular, la cardiogénesis y la recuperación tras una lesión isquémica.

Se descubrió una asociación entre el síndrome coronario agudo (SCA) y la metilación sanguínea en 47 sitios de citosina-fosfoguanina. La metilación sanguínea de 26 sitios replicados de citosina-fosfoguanina se correlaciona con la expresión de los genes IL6R, FASLG y CCL18.

La pentraxina 3 (PTX3) se expresa en el corazón en condiciones inflamatorias, lo que influye en la aterogénesis. Los pacientes con niveles elevados de PTX3 pueden presentar una mayor tasa de eventos cardíacos. El nivel de metilación del promotor de PTX3 en la arteria coronaria (CAD) ($62.69\% \pm 20.57\%$) es menor que en los controles ($72.45\% \pm 11.84\%$). Los niveles más bajos de metilación del promotor PTX3 en la enfermedad coronaria (CAD) se asocian con mayores concentraciones plasmáticas de PTX3, y los niveles más bajos de metilación del promotor PTX3 se asocian con un mayor índice neutrófilos-linfocitos (INL) en hombres.

Westerman et al. (2019) realizaron análisis de metilación del ADN basados en módulos y regiones de la ECV incidente en la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) y la Cohorte de Hijos del Estudio del Corazón de Framingham (FHS) con el fin de encontrar biomarcadores epigenéticos más robustos para el riesgo cardiovascular y descubrieron dos módulos cuya activación se correlacionaba con el riesgo de ECV. Uno de estos módulos se enriqueció para procesos relacionados con el desarrollo y se superpone fuertemente con los sitios epigenéticos de envejecimiento. La metilación de tres regiones (SLC9A1, SLC1A5, TNRC6C) se asoció con el riesgo de ECV.

Estudios de asociación genómica han revelado una asociación entre la variante genética rs17514846 del gen *FURIN* y la enfermedad arterial coronaria. Yang et al. (2023) investigaron el mecanismo mediante el cual rs17514846 modula la expresión de *FURIN*. Un análisis de líneas celulares monocíticas isogénicas mostró que las células del genotipo A/A de rs17514846 expresaron mayores niveles de *FURIN* que las células del genotipo C/C. El motivo CpG-citosina en la posición rs17514846 del alelo C estaba metilado. El tratamiento con el inhibidor de la metilación del ADN 5-aza-2'-desoxicitidina aumentó la expresión de *FURIN*. La inhibición de MeCP2 mediada por ARNip causó un aumento en la expresión de *FURIN*. La inhibición de MeCP2 aumentó la migración y proliferación de monocitos, efecto que se vio disminuido por un inhibidor de *FURIN*. La metilación del ADN inhibe la expresión de *FURIN* y la variante rs17514846, predisponente a la enfermedad coronaria, modula la expresión de *FURIN* y la migración de monocitos mediante un efecto alelo-específico sobre la metilación del ADN.

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. Los afroamericanos presentan un riesgo dispar de HVI. Estudios genéticos han identificado posibles genes candidatos y variantes relacionadas con esta afección, y las modificaciones epigenéticas contribuyen a la patogénesis de HVI. Jones et al. (2022) identificaron asociaciones entre las DMR y la fracción de eyección (XKR6), la dimensión diastólica interna del VI (TRAK1), el índice de masa del VI (GSE1, RPS15 A, PSMD7) y el grosor relativo de la pared (DNHD1). Los sitios CpG anotados para TRAK1 y DNHD1 fueron significativos. DNHD1, GSE1 y PSMD7 pueden contribuir a la función estructural cardíaca. Se ha demostrado que los genes reguladores de la 5-metilcitosina (5mC) intervienen en la progresión y el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares. Nueve reguladores centrales de la 5mC (DNMT3B, MBD3, UHRF1, UHRF2, NTHL1, SMUG1, ZBTB33, TET1 y TET3) podrían constituir un modelo diagnóstico y pronóstico.

Las células progenitoras cardíacas adultas (CPC) presentan una baja capacidad de diferenciarse en cardiomiocitos en corazones lesionados, lo que limita considerablemente la capacidad regenerativa del miocardio de mamíferos. La regulación negativa de los genes diana de Wnt se correlaciona con una mayor expresión del antagonista de Wnt, el factor inhibidor de Wnt 1 (Wif1), necesario para estimular la diferenciación de las CPC. La expresión del gen *Wif1* es reprimida por la metilación del ADN y regulada por la ADN metiltransferasa *de novo* *Dnmt3a*. El miR-29a se sobreexpresa en las primeras etapas de la diferenciación de las CPC y disminuye la expresión de *Dnmt3a*, lo que disminuye la metilación del gen

Wif1 y aumenta la eficiencia de la diferenciación de las CPC Sca-1+. El silenciamiento transitorio de Dnmt3a en las CPC inyectadas posteriormente en la zona límite de corazones de ratones infartados mejora la diferenciación de las CPC *in situ* y la remodelación cardíaca remota. El miR-29a y el Dnmt3a regulan epigenéticamente la diferenciación de las CPC mediante la inhibición de Wnt.

La fusión L-Myc reordenada (RLF) actúa como un modificador epigenético que mantiene bajos niveles de metilación del ADN en las orillas de las islas CpG y potenciadores en todo el genoma. RLF se expresa en una variedad de tejidos fetales de ratón, incluido el corazón fetal. Los ratones mutantes homocigotos para RLF rara vez sobreviven hasta la edad adulta, y la mayoría muere poco después del nacimiento. Las líneas mutantes ENU de RLF en E11.5-E14.5 muestran defectos cardíacos similares a los presentes en humanos con no compactación del ventrículo izquierdo (LVNC). RLF se expresa en el endocardio y el epicardio de corazones embrionarios y posnatales, y transitoriamente en cardiomiocitos durante las etapas de asa cardíaca y formación temprana de la cámara. Los corazones mutantes de RLF muestran una señalización defectuosa de la vía NOTCH. La expresión atenuada de JAGGED 1 y la señalización NOTCH contribuyen a estos defectos. Estos resultados informados por Bourke et al. indican que RLF es necesario para el desarrollo normal del corazón en el ratón. La señalización Notch es un regulador crítico del metabolismo y la angiogénesis durante el desarrollo. La manipulación genética y farmacológica de la señalización Notch endotelial afecta el transporte de ácidos grasos endoteliales, la angiogénesis cardíaca y la función cardíaca. La inhibición de la señalización Notch en el endotelio mediante la ablación genética de Rbp-jk induce hipertrofia e insuficiencia cardíaca. La señalización Notch endotelial controla la expresión de la lipasa endotelial, Angptl4, CD36 y Fabp4, necesarias para el transporte de ácidos grasos a través de la pared vascular. La señalización Notch es un nuevo regulador del transporte de ácidos grasos a través del endotelio y un represor esencial de la angiogénesis en el corazón adulto.

Modificaciones de histonas

Estudios experimentales y preclínicos han destacado el papel de las modificaciones de histonas en el desarrollo cardiovascular, la homeostasis y las enfermedades. La acetilación de histonas es crucial en las ECV, y los inhibidores de la histona desacetilasa han demostrado cierto valor terapéutico en su tratamiento. Además de la acetilación de lisina, recientemente se han reconocido una serie de nuevas acilaciones de lisina no acetiladas. Se ha demostrado que estas acilaciones de lisina no acetiladas tienen funciones fisiológicas y patológicas en las ECV.

Durante la disfunción cardíaca, que conduce a la insuficiencia cardíaca, se producen alteraciones epigenéticas globales en la cromatina que se producen concomitantemente con cambios morfológicos en el corazón en respuesta al estrés agudo y crónico. Estas alteraciones epigenéticas incluyen la metilación reversible de residuos de lisina en las histonas. Las metilaciones de lisina en las histonas H3K4 y H3K9 estuvieron entre los primeros residuos de lisina metilados identificados y se han relacionado con la activación y el silenciamiento génico, respectivamente. Se ha demostrado que la trimetilación de la histona H4K20 reprime la expresión génica. Hickenlooper et al. (2023) estudiaron la trimetilación de la histona H4K20 en tres modelos de disfunción cardíaca. La metilación de la lisina se regula diferencialmente en el cardiomiocito, lo que provoca un aumento de la trimetilación de H4K20 durante el estrés hipertrófico agudo en modelos celulares y una disminución de la trimetilación de H4K20 durante la lesión isquémica sostenida y la disfunción cardíaca en modelos animales. Dos desmetilasas (KDM7B y KDM7C) y dos metiltransferasas (KMT5A y SMYD5) se expresan diferencialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca. La desmetilasa H3K9 JMJD1 (KDM3a) puede regular la función de las células musculares lisas vasculares (MLVSMC) y la hiperplasia neointimal. La sobreexpresión de JMJD1 exacerba la formación de neointima, y su ARNi la atenúa, en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina. JMJD1 regula la transcripción del receptor 1 de angiotensina II y de la proteína quinasa 2 con coil-coil asociada a Rho al reducir la unión de H3K9me2 a los promotores proximales de ambos genes. El represor epigenético sensible al estrés, la histona desacetilasa 4 (HDAC4), regula la expresión génica cardíaca. Los niveles de un fragmento proteolítico N-terminal de HDAC4 (HDAC4-NT) son menores en corazones de ratón con insuficiencia cardíaca que en corazones sanos de control. NR4A1 regula negativamente la función contráctil en función de la vía biosintética de la hexosamina y del sensor de calcio STIM1.

La sirtuina 1 desacetilasa de clase III (SIRT1) confiere cardioprotección. La expresión de SIRT1 se regula a la baja en el corazón por diversos estímulos de estrés que, en conjunto, impulsan la patogénesis del infarto de miocardio (IM). En miocitos ventriculares neonatales primarios de rata (MVRN), la isquemia o el estrés oxidativo inducen una rápida regulación positiva de SUV39H, la metiltransferasa de la histona H3K9 de mamíferos, en paralelo con la regulación negativa de SIRT1. Los ratones deficientes en SUV39H están protegidos del IM. La supresión de la actividad de SUV39H con quetocina atenúa la lesión cardíaca tras el IM. SUV39H coopera con la proteína de heterocromatina 1 gamma (HP1 γ) para catalizar la trimetilación de H3K9 en el promotor de SIRT1 y reprime la transcripción de SIRT1. SUV39H aumenta los niveles intracelulares de ROS de forma dependiente de SIRT1.

La trimetiltransferasa H3K9 SUV39H1 se une al promotor de SIRT1 y reprime su transcripción. La expresión de SUV39H1 aumenta en el miocardio de ratones tras agresiones I/R y en cardiomiocitos tratados con H/R, en paralelo con la disminución de SIRT1. El silenciamiento de la expresión de SUV39H1 o la supresión de su actividad elimina H3K9Me3 del promotor de SIRT1 y normaliza los niveles de SIRT1 en cardiomiocitos. La deficiencia o inhibición de SUV39H1 atenúa el infarto inducido por I/R y mejora la función cardíaca.

La insuficiencia cardíaca en modelos humanos y animales comparte eventos conservados de remodelación del transcriptoma que conducen a la expresión de genes normalmente silenciados en el corazón adulto sano. Estudios para identificar reguladores de cromatina específicos del músculo en un modelo murino de hipertrofia e insuficiencia cardíaca detectaron una sobreexpresión de la histona metiltransferasa Smyd1 durante la enfermedad. Smyd1 es responsable de restringir el crecimiento en el corazón adulto, y su ausencia conduce a hipertrofia celular, remodelación orgánica e insuficiencia cardíaca fulminante. Smyd1 es un regulador muscular específico de la expresión génica. Su activación puede prevenir el crecimiento celular patológico.

Las enzimas histona desacetilasa (HDAC) contribuyen a la lesión por isquemia-reperfusión (IR), y los inhibidores pan-HDAC son cardioprotectores cuando se administran antes de una lesión isquémica o durante la perfusión. La inhibición selectiva de las HDAC de clase I proporciona una cardioprotección superior en comparación con la inhibición pan-HDAC en un modelo de pretratamiento. HDAC1 está presente en las mitocondrias de los miocitos cardíacos y la inhibición selectiva de HDAC de clase I con el fármaco MS-275 (entinostat) durante la perfusión mejora la recuperación de la lesión por I/R en la primera hora de perfusión.

El envejecimiento vascular es uno de los factores importantes que contribuyen a la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. La proteína 2 que contiene el dominio SET y MYND de la histona metiltransferasa (Smyd2) se asocia con múltiples enfermedades, como el cáncer, las enfermedades inflamatorias, la senescencia de las células endoteliales y las enfermedades cardiovasculares relacionadas con el envejecimiento. Su et al. (2022) estudiaron los efectos de Smyd2 en la regulación de la senescencia de las células endoteliales vasculares (VEC) inducida por angiotensina II (Ang II) y su mecanismo epigenético. Smyd2 mostró una expresión positiva significativa en las VEC activadas por Ang II, y su deficiencia atenuó los fenotipos asociados a la senescencia tanto *in vitro* como *in vivo*. La sobreexpresión de Smyd2 inducida por Ang II podría aumentar el nivel de monometilación de la lisina 4 de la histona 3 (H3K4me1), lo que resulta en un estado de cromatina hipermetilada. Posteriormente, se activan los potenciadores adyacentes a genes clave relacionados con el envejecimiento, como Cdkn1a y Cdkn2a, lo que finalmente impulsa el desarrollo del envejecimiento vascular. Smyd2 impulsa un estado de cromatina hipermetilada a través de H3K4me1 y activa los elementos potenciadores adyacentes a genes clave relacionados con la senescencia, como Cdkn1a y Cdkn2a, induciendo fenotipos relacionados con la senescencia.

Las histonas desacetilasas desempeñan un papel vital en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, que se asocia con la disfunción mitocondrial. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) contribuye a la génesis de la insuficiencia cardíaca y altera las mitocondrias. El TNF- α aumenta la actividad de las HDAC de clase I y II (pero no de clase IIa) con mayor expresión de las proteínas HDAC de clase I (HDAC1, HDAC2, HDAC3 y HDAC8), pero no de las de clase IIb (HDAC6 y HDAC10) en células HL-1.

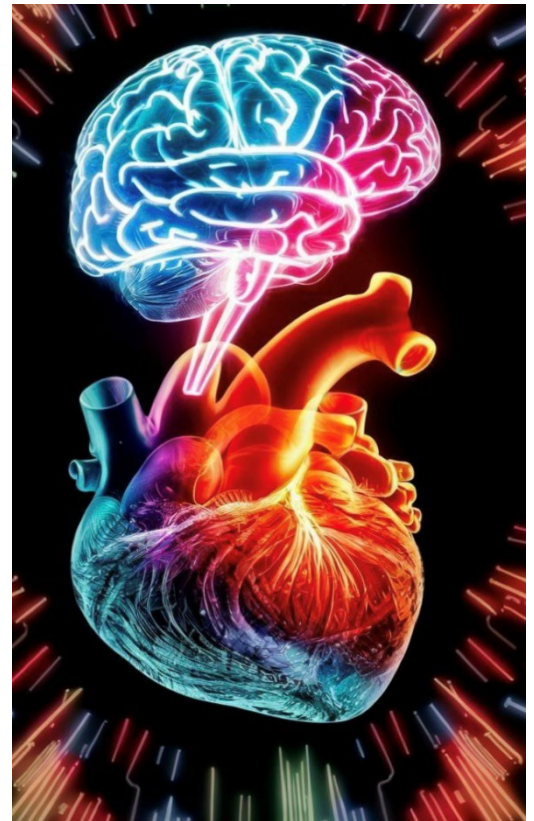
El TNF- α induce disfunción mitocondrial con alteración de la respiración basal, ligada a ATP y máxima, disminución de la síntesis celular de ATP y aumento de la producción mitocondrial de superóxido. Esta alteración puede solucionarse inhibiendo las HDAC con MPTOE014 (un inhibidor de clase I y IIb) o MS-275 (un inhibidor de clase I). Los efectos de las HDAC de clase I contribuyen a la disfunción mitocondrial inducida por el TNF- α en cardiomiocitos con alteración de la regulación enzimática de los complejos I y II. La inhibición de las HDAC mejora la bioenergética mitocondrial disfuncional y atenúa el estrés oxidativo inducido por el TNF- α .

El precondicionamiento isquémico (IPC) protege al corazón de la lesión isquémica prolongada y la lesión por reperfusión. Las modificaciones postraduccionales de los residuos de histonas pueden conferir cambios rápidos y drásticos en la expresión génica en respuesta a diversos estímulos, incluida la isquemia. Los niveles de H3K9me2 aumentan en la zona de riesgo en comparación con el miocardio remoto. Aproximadamente 237 genes presentan represión transcripcional y están enriquecidos en H3K9me2 en la zona de riesgo. La inhibición de la principal enzima H3K9 metiltransferasa G9a produce una disminución de los niveles de H3K9me2 en Mtor (diana mecanicista de la rapamicina), un aumento de la expresión de Mtor y una disminución de la actividad autofágica en respuesta a la rapamicina y la privación de suero. G9a desempeña un papel importante en la regulación de la autofagia cardíaca y el efecto cardioprotector de la IPC.

Tras un infarto de miocardio, la muerte masiva de cardiomiocitos provoca la proliferación de fibroblastos cardíacos y la diferenciación de miofibroblastos, lo que contribuye a la remodelación de la matriz extracelular del miocardio infartado. Los miofibroblastos se diferencian posteriormente en matrifibroblastos, un estado de diferenciación de fibroblastos cardíacos recientemente identificado. Los fibroblastos cardíacos de diferentes estados presentan perfiles de expresión génica distintos, estrechamente relacionados con sus funciones. Li et al. (2022) estudiaron el perfil de expresión génica y el mapeo de la cromatina accesible a nivel de genoma completo de fibroblastos cardíacos de ratón aislados del miocardio no lesionado y del infarto en múltiples puntos temporales correspondientes a diferentes estados de diferenciación. Los picos de ATAC-seq mostraron un alto enriquecimiento en la zona promotora y en la zona distal, donde se ubican los potenciadores. Se identificó una correlación positiva entre la expresión y la accesibilidad del promotor para muchos genes de expresión dinámica, aunque la evidencia mostró que mecanismos independientes de la accesibilidad de la cromatina también podrían contribuir a los cambios en la expresión génica en fibroblastos cardíacos tras un infarto de miocardio (IM).

Se ha demostrado que los ácidos grasos de cadena larga y cadena corta (AGCC), así como otros metabolitos como las cetonas de la microbiota intestinal o del metabolismo intracelular, influyen en las ECV y sus factores de riesgo, como la diabetes y la obesidad. Los AGCC y otros metabolitos regulan significativamente la función celular actuando como donantes de PTM de proteínas o inhibiendo/activando enzimas. Se han identificado una serie de acilaciones grasas de cadena corta, como la propionilación (Kpr), la butirilación (Kbu), la isobutililación (Kibu), la crotonilación (Kcr), la metacrilato (Kmea), la malonilación (Kmal), la lactilación (Kla), la succinilación (Ksucc), la 2-hidroxiisobutililación (Khib), la β -hidroxibutililación (Kbhb), la glutarilación (Kglu) y otros tipos de modificaciones, como la miristoilación y la aminoacilación. Algunas de estas acilaciones no acetílicas comparten funciones de escritura y borrador con la acetilación; sin embargo, muchas de sus funciones son muy diferentes de la acetilación. Por ejemplo, la acetilación y la crotonilación de histonas se enriquecen en diferentes regiones de la cromatina para regular de forma diferencial el estado metabólico, como la glucólisis, la fosforilación oxidativa y la oxidación de ácidos grasos. Hallazgos recientes sugieren que estas acilaciones no acetílicas pueden desempeñar papeles fisiológicos y patológicos significativos en la biología cardiovascular y en factores de riesgo de enfermedades, tales como obesidad, diabetes e inflamación sistémica. Ejemplos de acilaciones y sus donantes, escritores

(W), borradores (E) y sustratos (S) son los siguientes: (i) Formilación (formil-fosfato) de histonas; (ii) Acetilación (acetil-CoA), W: KAT, E: HDACs, Sirtuinas; (iii) Propionilación (propionil-CoA), W: P300/CBP, GCN5, MYSTs, E: SIRT1-3, S: histonas, TPM3, MnSOD, P53; (iv) Malonilación (malonil-CoA), W: GCN5(KAT2A), E: SIRT2, SIRT5, S: histonas, mTOR, GAPDH, MCD; (v) Lactilación (Lactil-CoA), W: P300/CBP, MOF, GCN5, E: SIRT1, SIRT2, HDACs, S: Histonas, YY1, HMGB2; (vi) Butirilación (Butiril-CoA), W: P300/CBP, E: SIRT1-3, S: Histonas, P53; (vii) Isobutilación (Isobutiril-CoA), W: P300/CBP, KAT1, S: Histonas; (viii) β -hidroxibutililación (β -hidroxibutiril-CoA), W: P300/CBP, SIRT3, S: Histonas, P53; (ix) 2-hidroxiisobutililación (2-hidroxiisobutiril-CoA), W: TIP60, TmcA P300/CBP, E: HDAC1-3, S: Histonas, ENO1; (x) Crotonilación (Crotonil-CoA), W: P300/CBP, GCN5, MYSTs, E: HDAC1-3, SIRT1-3, S: Histonas, P53, ENO1, Septin2, IDH3a, TPM1; (xi) Metacrilato (Metacril-CoA), W: HAT1, E: SIRT1-2, S: Histonas; (xii) Succinilación (Succinil-CoA), W: P300/CBP, GCN5, E: SIRT5, S: Extendido; (xiii) Glutarilación (Glutaril-CoA), W: P300/CBP, E: SIRT5, SIRT7, S: Histonas, IDH2, G6PD; (xiv) Benzocilación (Benzoil-CoA), E: SIRT2, S: Histonas; (xv) Miristoilación (Miristoil-CoA), W: NMT1, E: SIRT6, S: Histonas, AMPK, EZH2; (xvi) Aminoacilación (Aminoacil-CoA), W: Aminoacil-ARNt sintetasa, E: SIRT1, SIRT3, S: ARNt, RagA, ASK1.



Epitranscriptómica

Se pueden realizar más de cien modificaciones químicas en el ARN celular, las cuales se han demostrado importantes para la regulación postranscripcional. La mayoría de las modificaciones postranscripcionales del ARN se conservan a lo largo de la evolución y se encuentran en todos los reinos de la vida. La regulación epitranscriptómica se manifiesta mediante la acción de diferentes enzimas: enzimas que modifican el ARN (escritores) y enzimas que reconocen y eliminan las modificaciones (borradores). Las enzimas lectoras se unen a las modificaciones del ARN. Estas modificaciones se clasifican en grupos según sus características: (i) reversibles vs. no reversibles, (ii) sustitucionales vs. no sustitucionales, (iii) cap (modificaciones en el extremo 5') vs. modificaciones internas (en las regiones no traducidas (UTR) 5' o 3' o dentro de los intrones del transcrito), y (iv) modificaciones en la codificación vs. en los ARNnc. La edición epitranscriptómica de ARNnc es bastante frecuente en condiciones fisiológicas y patológicas. La edición de miRNA es capaz de crear miRNA alternativos, conocidos como isomiRs (>300 000 isomiRs).

Las principales modificaciones epitranscriptómicas incluyen tres categorías: (i) metilación del ARN, que puede afectar a las adenosinas en diferentes posiciones [N1-metiladenosina (m1A), m6A, 2'-O-metilación (Nm)], citosinas [m5C, 5-hidroximetilcitosina (hm5C)] o guanosinas [7-metilguanosa (m7G)]; (ii) modificaciones sustitucionales, que incluyen la edición de ARN de A a I y de C a U; y (iii) cambios epitranscriptómicos que no entran en ninguna de las dos categorías anteriores [Ψ , 8-oxoguanina (8-OxoG)].

Las principales enzimas implicadas en la epitranscriptómica del ARN incluyen las siguientes: METTL1/2/6/8/14, metiltransferasa 1/2/6/8/14; WTAP1, proteína 1 asociada al tumor de Wilms; KIAA1429, metiltransferasa m6A similar a vir asociada; ALKBH5, ARN desmetilasa ALKBH5; NML, nucleometilina; TRMT6, subunidad no catalítica de la ARNt metiltransferasa 6; TRMT10C, homólogo C de la ARNt metiltransferasa 10; ALKBH3, homólogo 3 de la dioxigenasa dependiente de α -cetoglutarato alkB; ALKBH1, dioxigenasa de ácidos nucleicos ALKBH1; NSUN, metiltransferasa de ARN NOP2/SUN; DNMT2, metiltransferasa de ADN-2; TET, metilcitosina dioxigenasa; Trm7, ARNt [citidina(32)/guanosa(34)-2'-O]-metiltransferasa; ADAR, adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN; APOBEC1, subunidad catalítica 1 de la enzima editora de ARNm de la apolipoproteína B; APOBEC3A, polipéptido catalítico 3A similar a la enzima editora de ARNm de la apolipoproteína B;

TRUB, miembro de la familia TruB PUS; PUS1, pseudouridina sintasa 1; PUSL1, pseudouridina sintasa similar a 1; RPUSD, dominio de la ARN pseudouridilato sintasa; OGG1, 8-oxoguanina glicosilasa. La metilación del ARN, que es la modificación epigenética más prevalente de los nucleótidos del ARN, con más de 170 modificaciones diferentes reportadas hasta ahora, se manifiesta principalmente como 7-metilguanosina (m7G), 5-metilcitosina (m5C), 5-hidroximetilcitosina (5-hmC), N1-metiladenosina (m1A), N6-metiladenosina (m6A), N6, 2'-O-dimetiladenosina (m6Am) y 2'-O-metilación (2'-OMe). Se ha encontrado que m5C es muy abundante en moléculas de ARNm eucariotas. El análisis del transcriptoma ha identificado más de 10.000 sitios m5C. Hay creciente evidencia de que las modificaciones del ARN m5C desempeñan un papel amplio en el metabolismo del ARN, incluyendo la exportación de ARN, la estabilidad, eficiencia, precisión de la traducción y el transporte de ARN a larga distancia. Las metiltransferasas m5C afectan la patología de las ECV. Una metiltransferasa (escritora) y una desmetilasa (borradora) pueden regular reversiblemente los niveles de metilación de m5C. La mayoría de las funciones moleculares de m5C se realizan mediante proteínas de unión (lectoras). Varios estudios revisados por Wang et al. (2023) documentan la asociación entre la metilación de m5C y las ECV. Las principales metiltransferasas de ARN m5C son NSUN1-7 y DNMT. NSUN1 (p120, NOL1, NOP2) se une directamente a las partículas prerribosomales 60-80S y cataliza la conversión de C4447 en m5C en el ARNr 28S humano y de C2870 en m5C en el ARNr 25S de levadura. NSUN1 puede participar en la regulación de la expresión génica a través del reclutamiento de la proteína 4 que contiene bromodominio (BRD4) y Pol II en líneas celulares de leucemia resistentes a 5-AZA. NSUN2 (familia NOP2/SUN, miembro 2) cataliza la metilación de 5mC en los ARNt C48/49/50 y contribuye a la estabilidad de los ARNt y a la síntesis proteica mediando la metilación en el bucle variable del ARNt. m5C mediada por NSUN2 está ampliamente distribuida dentro de la secuencia codificante (CDS) del ARNm. La inhibición de NSUN2 disminuyó significativamente los niveles de metilación de casi el 40 % (2016 de 5063) de los sitios m5C de 1144 ARNm. NSUN3 pertenece a la familia NSUN (dominio Nol1/Nop2/Sun) de ARN metiltransferasas m5C. NSUN3 se localiza en la matriz mitocondrial y es el último miembro no caracterizado de la familia de metiltransferasas m5C. NSUN4 es una m5C-metiltransferasa que participa en la metilación de un residuo desconocido de ARNr 16S. NSUN5 cataliza m5C3782 y m5C3438 en ARNr 28S humano y murino, respectivamente. NSUN6 contiene dominios PUA que reconocen las regiones del tallo D y los extremos CCA del ARNt. Lys248, Asp323, Cys326 y Cys373 se conservan estrictamente en el sitio activo de NSUN6 en la ARNm5C-metiltransferasa. NSUN7 activa ARN potenciadores (ARNe), que son regulados transcripcionalmente por potenciadores de forma específica para cada tejido. La modificación de la ARNm5C por NSUN7 regula el metabolismo. DNMT3 posee motivos típicos de las ADN metiltransferasas en lugar de las ARN metiltransferasas, pero se ha demostrado que metila el ARN. La enzima también actúa como una ARNt metiltransferasa y es responsable de m5C38 en ARNtAsp. NSUN2 está sobreexpresado y m5C está aumentado en la aterosclerosis. Al aumentar la traducción de ICAM-1, NSUN2 aumentó la adhesión de leucocitos al endotelio. A4435G y C4437U en mt-ARNtMet impidieron que NSUN3 formara m5C. La metilación de NSUN2 inducida por HHcy afectó el nivel traduccional de IL-17A, que puede desempeñar un papel en la activación de los linfocitos T. ALKBH1 está sobreexpresado y m5C está reducido en la aterosclerosis. En células *knock-out* de ALKBH1, la traducción mitocondrial y el consumo de oxígeno se redujeron considerablemente. DNMT2 está sobreexpresado y m5C está aumentado en la aterosclerosis. La sobreexpresión de DNMT2 protegió a los ARNt sustrato de la degradación de la angiogenina. En la insuficiencia cardíaca, la expresión de DNMT2 disminuye y la expresión de m5C se reduce; en células con deficiencia de DNMT2, el lncRNA RN7SK se desintegró del complejo p-TEFB, lo que desencadenó la fosforilación del dominio C-terminal de la ARN pol II y mejoró la transcripción del gen de hipertrofia. En la miocardiopatía, la expresión de NSUN4 disminuye y la expresión de m5C se reduce; NSUN4 mejoró la modificación de m5C en los residuos C911, lo que regula el ensamblaje de ribosomas mitocondriales y la traducción génica mitocondrial.

Las modificaciones epitranscriptómicas influyen en la fisiología y patología cardiovascular. La N6,2'-O-dimetiladenosina (m6Am) es una de las marcas químicas más prevalentes en el ARN y está regulada dinámicamente por los escritores (PCIF1, METTL4) y los borradores (FTO). La presencia o ausencia de m6Am en el ARN afecta la estabilidad del ARNm, regula la transcripción y modula el empalme del pre-ARNm. Similarmente, la N6,2'-O-dimetiladenosina (m6Am) también es una forma común de adenosina modificada. Esta modificación se forma por la metilación de una 2'-O-metiladenosina (Am). Se ha descrito en dos clases de ARN: ARN mensajero (ARNm) y ARN nuclear

pequeño (ARNpn). En el ARNm, m6Am es una parte común de la tapa del ARNm y se encuentra en el sitio de inicio de la transcripción justo al lado de la conocida modificación 5-terminal – 7-metilguanosina (m7G). Se ha encontrado en al menos el 30–40% de todas las transcripciones en el ARNm de vertebrados. La presencia de m6Am en el ARNm mejora notablemente su estabilidad debido a la mayor resistencia del ARNm modificado con m6Am a la enzima DCP2, encargada de descapsular el ARNm. Existen dos isoformas diferentes de ARNsn que reflejan el estado de metilación de A adyacente a la tapa 5': m1 (Am) y m2 (m6Am). Las células que presentan altos niveles de ARNsn m2 muestran patrones modificados de empalme alternativo del ARNm. El m6Am también está presente en los sitios internos de los ARNsn. El porcentaje de m6Am/A es de aproximadamente el 0,01% del ARN total de corazones humanos. Esta modificación es dinámica y está regulada por escritores (deposición de metilación) y borradores (eliminación de metilación). Hasta la fecha, no se han descrito lectores que medien las funciones biológicas del m6Am. Sin embargo, se conocen muchos lectores que se unen al m6A. Las modificaciones epitranscriptómicas del ARN pueden alterar drásticamente la forma en que se descifra nuestro código genético. Los residuos de adenosina en el ARN son diana y dan lugar a modificaciones como la metilación y la desaminación. Residuos modificados como la N-6-metil-adenosina (m6A) y la inosina, respectivamente, se han asociado con enfermedades cardiovasculares y contribuyen a patologías patológicas. En pacientes con insuficiencia cardíaca, se han detectado cambios en los reguladores de m6Am (METTL4, PCIF1, FTO, PCIF1).

Cada vez hay más evidencia de que los miARN circulantes pueden utilizarse como biomarcadores diagnósticos y posibles dianas terapéuticas novedosas para diversos trastornos cardiovasculares. Se han observado cambios en los siguientes miARN en diferentes trastornos cardiovasculares: miR-1254, miR-1306, miR-30d, miR-21, miR-1, miR-210, miR-126, miR-423, miR-133a/b, miR-208a/b, miR-499, miR-18^a, miR-18b, miR-223, miR-301a, miR-26b, miR-27a, miR-30e, miR-106a, miR-199a, miR-652, miR-26b, miR-145, miR-92a, miR-30e, miR-29a, miR-30c, miR-146a, miR-221, miR-328 y miR-37. Se han informado niveles elevados de miR-1, miR-21, miR-29bm, miR-133, miR-208, miR-328, miR-499, NSTEMI y miR-423 en MI. En la arritmia cardíaca, miR-1, miR-23^a, miR-26a y miR-150 se encontraron disminuidos, mientras que miR-133, miR-328 y miR-483 aparecieron aumentados.

Las variantes genéticas fijas del ARN antisentido no codificante en el *locus* INK4 (ANRIL) se han vinculado sistemáticamente con el riesgo de enfermedad coronaria (EC). Murray et al. investigaron las relaciones entre la metilación del ADN del promotor ANRIL perinatal y los marcadores de EC en niños de 9 años. Las variantes genéticas en el ARN no codificante ANRIL lo identifican como un *locus* importante de riesgo de EC. El entorno de la vida temprana puede actuar a través de procesos epigenéticos para influir en marcadores de riesgo de EC posteriores, como el aumento de la *velocidad* de la onda de pulso arterial (VOP, una medida de rigidez arterial), la presión arterial o la frecuencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca derecha aguda se presenta en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) expuestos a inflamación aguda. En un modelo de rata con HAP, Yang et al. (2020) encontraron que 33 miRNA estaban sobreexpresados y 7 miRNA estaban desexpresados en el plasma de ratas con HAP e insuficiencia cardíaca derecha aguda. En el plasma de pacientes con HAP, el nivel de miR-212-3p se correlacionó inversamente con el nivel de NT-pro BNP. La reducción de la expresión de MIR-212-3p podría ser un biomarcador para pacientes con HAP y disfunción cardíaca derecha.

Se ha descrito que los ARNnc exosomales y no exosomales participan en la regulación de la enfermedad arterial coronaria (EAC). Existen alrededor de 120 ARNnc exosomales capaces de regular la progresión de la EAC. En estudios clínicos, 47 ARNnc exosomales y nueve no exosomales pudieron servir como biomarcadores para el diagnóstico de EAC.

La hipertrofia cardíaca (HC) es un fenotipo patológico de la miocardiopatía. La modificación epigenética es un mecanismo asociado con la HC. Zhao et al. (2022) investigaron la histona desmetilasa KDM3C en relación con la regulación epigenética en la HC y descubrieron que el silenciamiento del ARNm de KDM3C alivió la HC, como lo evidenciaron la reducción de los ARNm de ANP, BNP y β -MHC, el aumento del ARNm de α -MHC, la disminución de la superficie celular y la reducción de la relación proteína/ADN celular. Específicamente, KDM3C sobreexigió la expresión de miR-200c-3p mediante la desmetilación de H3K9me2, lo que condujo a una mayor unión de miR-200c-

3p a GAS5 y a la supresión de su expresión. Estos efectos, a su vez, condujeron a una menor unión de GAS5 a miR-495-3p, al aumento de la expresión de miR-495-3p y a la represión de la transcripción de PHF8. La modificación epigenética dependiente de KDM3C promueve la HC. Se compararon las expresiones génicas de lncRNA y mRNA entre placas ateroscleróticas coronarias (PAC) y la arteria mamaria interna (AMI), que presenta la misma composición genética y está expuesta a las mismas condiciones de estrés ambiental que la PAC en el mismo individuo. Se diferenciaron 345 DEG entre PAC y AMI. De estos, 65 fueron lncRNA y 280, mRNA. Treinta y tres lncRNA mostraron una expresión positiva, mientras que 32 mostraron una expresión negativa. Algunos de los mRNA importantes son SPP1, CYP4B1, CHRDL1, MYOC y ALKAL2, mientras que algunos lncRNA son LOC105377123, LINC01857, DIO3OS, LOC101928134 y KCNA3 entre el tejido de PAC y AMI. Los ARN pequeños derivados del ARNt (ARNts) son ARN no codificantes con diversas funciones en diferentes patologías humanas. Si bien la investigación sobre los ARNts se ha centrado en su papel en el cáncer, como la regulación de la expresión génica para influir en la progresión del cáncer y obtener efectos clínicos, cada vez más estudios investigan su asociación con las enfermedades cardiovasculares (ECV), como la aterosclerosis, el infarto de miocardio y la hipertensión pulmonar. La expresión del ARNts varía en estas enfermedades y podría estar regulada por la epigenética, la estructura del ARNts y las proteínas de unión al ARNt. Los ARNts desempeñan un papel fundamental en la progresión de las ECV, incluyendo la regulación de la síntesis de proteínas, y se han dilucidado los diferentes mecanismos que subyacen a estas funciones. Los ARNts son posibles biomarcadores diagnósticos y dianas terapéuticas en las ECV.

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado numerosos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que aparecen en regiones genómicas no codificantes en las ECV. Los SNP pueden alterar la expresión génica modificando los sitios de unión de los factores de transcripción (TF) y tener consecuencias funcionales en rasgos o enfermedades cardiovasculares. Se utilizó el proceso SNEEP (exploración y análisis de SNP mediante datos epigenómicos) para identificar SNP reguladores que alteran el comportamiento de unión de los TF y vinculan los SNP de GWAS con sus posibles genes diana para seis ECV. Zhu et al. (2023) identificaron 1905 SNP reguladores en datos de GWAS de ECV. Estos se asociaron con cientos de genes, la mitad de ellos ARN no codificantes (ARNnc), lo que sugiere nuevos genes de ECV. Entre 40 ARN no codificantes asociados a ECV, RP11-98F14.11, RPL23AP92, IGBP1P1 y CTD-2383I20.1 se sobreexpresaron en hiPSC-CM, MCO y SCO en condiciones hipóxicas. La depleción de IGBP1P1 rescató la expresión de genes marcadores hipertróficos, redujo el tamaño de los cardiomiocitos inducidos por hipoxia y mejoró la contractilidad cardíaca reducida por hipoxia en CM-hiPSC y MCO. IGBP1P1 es un nuevo ARNnc con funciones reguladoras clave en la modulación del tamaño de los cardiomiocitos y la función cardíaca. El ARNnc IGBP1P1 es una posible diana terapéutica para mejorar la función cardíaca en las ECV.

Los animales perciben y se adaptan a la disminución de la disponibilidad de oxígeno, y la exposición a la hipoxia en sus ancestros puede provocar consecuencias fenotípicas en sus descendientes criados en normoxia. Wang et al. (2022) demostraron que la hipoxia induce una reducción intergeneracional de los lípidos y una reducción transgeneracional de la fertilidad en el nematodo *Caenorhabditis elegans*. La transmisión de estos fenotipos epigenéticos depende de enzimas represoras modificadoras de histonas y del argonauta HRDE-1. Alimentar a *C. elegans* ingenuos con ARN pequeños extraídos de gusanos tratados con hipoxia es suficiente para inducir un defecto de fertilidad. El ARN pequeño de interferencia endógeno F44E5.4/5 se regula positivamente intergeneracionalmente en respuesta a la hipoxia, y remojar *C. elegans* ingenuos criados en normoxia con ARN bicatenario (ARNdc) F44E5.4/5 es suficiente para inducir un defecto de fertilidad intergeneracional. El ARN bicatenario marcado F44E5.4/5 se transmite de padres a hijos. Los ARN pequeños pueden responder al entorno y son suficientes para transmitir información no genética de padres a hijos sin antecedentes familiares.

Fibrilación Auricular

La fibrilación auricular (FA) es el trastorno del ritmo cardíaco más común que afecta significativamente la calidad de vida, causa una morbilidad considerable y contribuye a la mortalidad general. La FA afecta a más de 33 millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia en los países occidentales que se prevé que se duplique con el envejecimiento de la población. La FA se asocia con un riesgo cinco veces mayor de ictus. La fibrilación auricular es una enfermedad compleja con múltiples factores de riesgo y comorbilidades asociadas. La incidencia global de FA aumentó en más del 30 % en las últimas dos décadas.

La FA tiene un importante componente genético. La FA parental aumenta el riesgo de desarrollar FA en la descendencia, y las personas con familiares de primer grado con FA tienen casi cinco veces más probabilidades de padecerla que la población general. La concordancia de la FA es casi el doble en gemelos monocigóticos o idénticos que en gemelos dicigóticos o fraternos. Entre los genes defectuosos potencialmente implicados en la FA se incluyen KCNQ1, que codifica una subunidad del canal de potasio cardíaco, KCNE1-5, KCNJ2, SCN5A, SCN10A, RYR2, PITX2, GJA5, GJA1, GATA4, GATA6, TBX5, NKX2-5, PITX2, ENPEP, C9orf3/AOPEP, CAV1, MYOZ1 y PRRX1, entre otros genes.

Diversos estudios han descrito patrones anormales de metilación del ADN asociados con la FA. Los niveles totales de metilación del ADN están aumentados en el miocardio auricular derecho humano de pacientes con FA y se correlacionan con un aumento en la expresión del gen DNMT3B, que codifica la metilasa *de novo*. Los perfiles anormales de modificaciones de histonas también contribuyen a la FA. Los pacientes con FA presentan una mayor expresión de EZH2, que codifica la histona metiltransferasa responsable de la firma H3K27me3, tanto en cardiomiocitos como en fibroblastos auriculares. Estudios transcriptómicos indican la posible participación de varias vías en la patogénesis de la FA: alteración de los canales iónicos, disfunción contráctil, aumento del estrés oxidativo, desarrollo de fibrosis cardíaca, mayor riesgo de eventos tromboembólicos e inflamación.

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han vinculado cientos de *loci* con enfermedades cardíacas. Un GWAS reciente de fibrilación auricular (FA), la arritmia cardíaca más común, identificó variantes causales putativas en 122 *loci* asociados con la FA (46 genes de riesgo de alta confianza). Uno de los *locus* genéticos más significativamente asociados con la fibrilación auricular se encuentra en la región cromosómica 4q25, donde se han identificado cuatro señales de asociación independientes. La expresión alterada de PITX2c podría ser la base de esta asociación. Un único SNP asociado (rs2595104) muestra una actividad potenciadora reducida con el alelo de riesgo de FA. La delección de la región rs2595104 y la edición del alelo de riesgo rs2595104 en cardiomiocitos derivados de células madre humanas resultan en una disminución de la expresión de PITX2c en comparación con la del alelo sin riesgo. Esta actividad diferencial está mediada por la activación de la proteína de unión al potenciador 2 alfa (TFAP2a), que se une firmemente al alelo sin riesgo en rs2595104, pero no al alelo de riesgo, en los cardiomiocitos. Parece que el SNP rs2595104, asociado a FA, altera la expresión de PITX2c mediante la interacción con TFAP2a.

Síndrome QT corto

Se ha descrito que una mutación con pérdida de función en el gen CACNB2 de la subunidad del canal de calcio (Ca₂) tipo L (variante CACNB2 c.1439C > T/p.S480L) causa el síndrome de QT corto subtipo 5 (SQT5). Zhong et al. (2022) exploraron el mecanismo de metilación del ADN responsable de la regulación negativa del canal de Ca₂ tipo L en cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSC-CM) de SQT5. La duración del PA con una repolarización del 10% (DPA10) y del 50% (DPA50) se acortó significativamente en las células SQT5, y tanto el nivel de expresión de la subunidad β como la corriente del canal de Ca₂ tipo L se redujeron. Se detectó un aumento en el nivel de metilación del ADN en todo el genoma y de la isla CpG en la región promotora del gen CACNB2. La sobreexpresión de la enzima de desmetilación podría corregir la disminución de la expresión de CACNB2 y la corriente de Ca₂ tipo L. En las células madre con hiPSC-CM SQT5 portadoras de la variante CACNB2-S480L, la disminución de la corriente de Ca₂ tipo L resultante de la disminución de la expresión de la proteína CACNB2 se debe a una mayor metilación en la región promotora del gen CACNB2 y a la sobreexpresión de las ADN metiltransferasas.

La metilación diferencial de KCNQ1OT1 se asocia con el riesgo de síndrome de QTc largo sintomático.

Cardiopatías congénitas

La cardiopatía congénita (CC) es el tipo de malformación innata más común en los fetos humanos. Las variantes genómicas del número de copias (CNV) contribuyen a tantos casos de cardiopatía congénita (CC) (10-15%) como las aberraciones cromosómicas o las mutaciones de un solo gen, e influyen en los resultados clínicos. Las CNV en algunos puntos críticos genómicos (1q21.1, 2q13, 8p23.1, 11q24, 15q11.2, 16p11.2 y 22q11.2) se enriquecen recurrentemente en cohortes de CC y afectan a los reguladores transcripcionales sensibles a la dosis necesarios para el desarrollo cardíaco. La penetración reducida y los efectos pleiotrópicos en el desarrollo cerebral y cardíaco son características comunes de estas CNV.

La formación del corazón requiere reguladores transcripcionales que subyacen a las anomalías congénitas y al programa genético fetal activado durante la insuficiencia cardíaca. Atribuir los efectos de las variantes sin sentido en cardiopatías congénitas (CC) a la alteración de dominios proteicos específicos permite comprender el mecanismo de las CC y mejorar el diagnóstico. Se descubrió un inhibidor epigenético del bromodominio 1 del factor asociado a la proteína de unión a caja TATA (TAF1) en un cribado químico imparcial de activadores de las miosinas fetales auriculares y ventriculares en células madre esclerosantes primarias (CSP) en diferenciación, lo que condujo al desarrollo de un inhibidor de alta afinidad del bromodominio TAF1, un componente del complejo TFIID. Se evaluaron los efectos de los inhibidores del bromodominio TAF1 sobre la viabilidad de las células madre y la diferenciación de los cardiomiocitos, lo que implica un papel de TAF1 en la cardiogénesis. Se estudiaron variantes sin sentido dañinas de TAF1 en pacientes con CC mediante análisis mutacional del bromodominio TAF1, lo que demostró un papel represor de TAF1 que puede anularse mediante la introducción de variantes dañinas del bromodominio o la inhibición química del bromodominio TAF1. La acción dirigida al complejo TAF1/TFIID con compuestos químicos modula la transcripción cardíaca e identifica un mecanismo epigenético de cardiopatía congénita (CC) debido a variantes dañinas en el bromodominio TAF1.

El gen TBX20 influye en la cardiogénesis y participa en mecanismos epigenéticos en la cardiopatía congénita (CC). El estudio de la metilación del ADN en siete sitios CpG del promotor del gen TBX20 en pacientes con defectos septales congénitos (conducto arterioso persistente, PCA) reveló que la metilación promedio era mayor en pacientes con PCA. Los niveles altos de metilación se asociaron con un mayor riesgo de defectos septales congénitos.

Chen et al. (2019) presentaron un conjunto de datos que integraba análisis del metiloma y el transcriptoma del ADN de la hipoxia prenatal que afectaba a corazones fetales y de crías adultas de ratas para comprender la reprogramación epigenómica del desarrollo cardíaco mediada por la hipoxia. La hipoxia prenatal induce cambios metilómicos y transcriptómicos del ADN en el corazón fetal y un efecto duradero en el corazón de las crías adultas. La hipoxia prenatal indujo cambios opuestos en los patrones de metilación del ADN en los corazones fetal y adulto, con hipermetilación en el feto e hipometilación en el adulto.

Se ha señalado que los lncRNA desempeñan funciones reguladoras críticas en varios tipos de desarrollo cardíaco y enfermedades, incluida la cardiopatía congénita (CHD). Zheng et al (2020) exploraron los efectos del ARN antisentido 1 de la caja D3 de lncRNA forkhead (FOXD3-AS1) sobre la lesión inducida por hipoxia en cardiomiocitos AC16 y el mecanismo molecular relacionado. La exposición a la hipoxia provocó una regulación positiva de FOXD3-AS1 y una regulación negativa de miR-150-5p en células AC16. La supresión de FOXD3-AS1 atenuó la reducción de la supervivencia celular y el aumento de la liberación de LDH, la apoptosis, la actividad de la caspasa-3/7 y la expresión de X asociada a Bcl-2 (Bax) inducida por la hipoxia. FOXD3-AS1 interactuó directamente con miR-150-5p para inhibir su expresión. La supresión de miR-150-5p reforzó la reducción de la supervivencia y la inducción de la apoptosis por hipoxia y atenuó los efectos del silenciamiento de FOXD3-AS1 sobre los mismos parámetros. La supresión de FOXD3-AS1 protegió a AC16 Cardiomiocitos de lesiones inducidas por hipoxia mediante el aumento de la supervivencia celular y la inhibición de la apoptosis mediante la regulación positiva de miR-150-5p.

Aneurismas

Estudios de asociación genómica vinculan significativamente el aneurisma intracraneal (AI) en el polígono de Willis (PdV) humano con SNP en 6 *loci* genómicos. Los SNP asociados al AI se encuentran enriquecidos en las regiones reguladoras del PdV. Es probable que algunos de los SNP asociados al AI que se superponen con una región reguladora alteren la unión de factores de transcripción, y cerca de estas regiones reguladoras se encuentran 102 genes que se expresan en el PdV. Algunos de estos genes están relacionados con la adhesión celular y la matriz extracelular.

La predisposición genética y factores de riesgo como la hipertensión y el tabaquismo pueden instigar el desarrollo del aneurisma de la aorta torácica (AAT), que puede provocar una disección y/o rotura de la pared aórtica altamente letal. Defectos monogénicos en múltiples genes involucrados en la unidad contráctil de elastina y la vía de señalización del TGF β se ha asociado con el aneurisma aórtico torácico (AAT) en los últimos años, junto con varios modificadores genéticos y polimorfismos que confieren riesgo. Los procesos que subyacen a la degeneración de la pared aórtica incluyen inflamación, epigenética, cambio y depleción del fenotipo del músculo liso vascular, generación de especies reactivas de oxígeno, disfunción mitocondrial y desregulación de la señalización de la angiotensina. Los cambios epigenéticos también se asocian con aneurismas.

El aneurisma aórtico torácico (AAT) es una afección grave que afecta a la aorta y se caracteriza por la dilatación de su primer segmento. Las causas del AAT (edad, hipertensión, síndromes genéticos) son heterogéneas y contribuyen al debilitamiento de la pared aórtica. Las alteraciones en los mediadores del AAT frecuentemente involucran miembros del proceso profibrótico (vías de señalización del GF- β) o proteínas asociadas con estructuras celulares/extracelulares (agrecanos). Inflamación (PCR, CD3, compuestos leucotriénicos), estrés oxidativo (cromatina OXPHOS, ácidos grasos), la respiración mitocondrial y la glucólisis/gluconeogénesis (PPAR y HIF1a) y algunos mediadores perjudiciales (proteoglicanos) representan factores patogénicos de TAA. La TAA se considera una enfermedad vascular potencialmente mortal debido al riesgo de rotura aórtica y sin tratamientos efectivos. La expresión de sirtuina 6 (SIRT6) disminuyó significativamente en la túnica media de tejidos de TAA humanos esporádicos. La inactivación genética de Sirtuina 6 (SIRT6) en células musculares lisas vasculares de ratón aceleró la formación y rotura de TAA, redujo la supervivencia y aumentó la inflamación vascular y la senescencia después de la infusión de angiotensina II. El análisis del transcriptoma identificó la interleucina (IL)-1 β como un objetivo fundamental de SIRT6, y el aumento de los niveles de IL-1 β se correlacionó con la inflamación vascular y la senescencia en muestras de TAA humanas y de ratón. SIRT6 se unió al promotor IL1b para reprimir la expresión en parte al reducir H3K9 y acetilación de H3K56. La inactivación genética de IL-1b o la inhibición farmacológica de la señalización de IL-1 β con el antagonista del receptor anakinra solucionaron el agravamiento de la inflamación vascular, la senescencia, la formación de AAT y la supervivencia mediada por la deficiencia de Sirt6 en ratones. SIRT6 protege contra los AAT mediante la inhibición epigenética de la inflamación vascular y la senescencia.

Los aneurismas aórticos abdominales (AAA) se encuentran entre las enfermedades no cancerosas más letales. Las características de los AAA sugieren que la apoptosis de las células musculares lisas, la producción de especies reactivas de oxígeno y la inflamación son vías potenciales para su formación y desarrollo. Se realizó un análisis de redes de correlación ponderada (WGCNA) para los genes relacionados con los AAA (UBE2K, TMEM230, VAMP7, PUM2) y se desarrolló un modelo fiable de la enfermedad relacionada con los AAA para predecir la inmunidad y la regulación epigenética de m1A/m5C/m6A/m7G. Los ARN largos no codificantes son reguladores esenciales de la expresión génica y están implicados en el daño aneurismático.

La disección aórtica aguda (DAA) es una enfermedad cardiovascular potencialmente mortal. La metilación del ADN podría estar asociada con el mecanismo patológico de la DAA. Chen et al. (2022) encontraron un total de 589 posiciones metiladas diferencialmente, incluyendo 315 hipometiladas y 274 hipermetiladas en la disección aórtica aguda de Stanford-A. El análisis KEGG demostró que los genes asociados a la posición metilada diferencialmente se enriquecieron en las vías de señalización MAPK, TNF y apoptosis. Los genes asociados a la posición metilada diferencialmente se enriquecieron en la

unión a proteínas, la angiogénesis y el desarrollo cardíaco. La metilación diferencial del ADN en cinco genes clave, incluyendo Fas, ANGPT2, DUSP6, FARP1 y CARD6, se confirmó en la cohorte de replicación independiente. El nivel de expresión proteica de Fas se multiplicó por 1.78, lo que indica el posible papel de la metilación del ADN en la regulación de la expresión génica.

Cada vez se detectan más cambios fenotípicos en las células musculares lisas (CML) en tejidos de aneurisma y disección aórtica (DAA). El análisis de secuenciación de ARN unicelular reveló que el estrés aórtico indujo la transición de las células musculares lisas (CML) de un fenotipo contráctil primario a fenotipos proliferativos, productores de matriz extracelular e inflamatorios. El rastreo de linaje mostró la transformación completa de las CML en fibroblastos y macrófagos. El ensayo de secuenciación unicelular para el análisis de cromatina accesible a la transposasa indicó que estas alteraciones fenotípicas fueron controladas por la remodelación de la cromatina marcada por la accesibilidad reducida a la cromatina de los genes contráctiles y la accesibilidad inducida a la cromatina de los genes involucrados en la proliferación, la matriz extracelular y la inflamación. El IRF3 (factor regulador del interferón 3), un factor de transcripción proinflamatorio activado por el ADN citosólico, fue identificado como un impulsor clave de la transición de las CML aórticas de un fenotipo contráctil a uno inflamatorio. En células musculares lisas (CML) cultivadas, el ADN citosólico, a través de su sensor STING-TBK1 (quinasa de unión a tanque 1), emitió una señal para activar IRF3, que unió y reclutó a EZH2 (potenciador del homólogo 2 de zeste) a genes contráctiles para inducir la modificación represiva de H3K27me3 y la supresión de genes contráctiles. Por el contrario, la señalización bicatenaria de ADN-STING-IRF3 indujo la expresión de genes inflamatorios en las CML. En ratones Sting^{-/-}, se evitó la transición de las CML a un fenotipo inflamatorio inducida por estrés aórtico y se preservaron las poblaciones de CML. Se detectaron profundas alteraciones fenotípicas de las CML en diversas direcciones en tejidos de la DAA torácica ascendente humana. El daño al ADN y la fuga citosólica impulsan las CML de un fenotipo contráctil a uno inflamatorio.

Las células musculares lisas vasculares (CMLV) se desdiferencian en respuesta al daño vascular y la inflamación. La desdiferenciación de las células musculares lisas vasculares (CMLV) contribuye a la reparación vascular y también al desencadenamiento de patologías cardiovasculares, como la hiperplasia/reestenosis de la íntima en enfermedades vasculares coronarias o periféricas, y el aneurisma arterial. La UHRF1 (similar a la ubiquitina, con dominios PHD y RING finger, 1) es un regulador epigenético maestro de la plasticidad de las CMLV. El miR-145 regula la plasticidad de las CMLV y controla la traducción del ARNm de Uhrf1. UHRF1 desencadena la proliferación de las CMLV al reprimir directamente los promotores de genes inhibidores del ciclo celular, como p21 y p27, y de genes clave pro diferenciación mediante la metilación del ADN y las histonas. Los shRNA de Uhrf1 previenen la hiperplasia de la íntima en la arteria carótida y disminuyen el daño vascular en el aneurisma aórtico.

Quince miRNA circulantes se expresan de forma diferencial en pacientes con aneurisma aórtico abdominal (AAA). El miR-155 y el miR-29b son los miARN más relevantes con expresión diferencial en el AAA. El miARN-155 también participa en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. Los pacientes con cardiopatía coronaria presentan niveles más altos de miARN-155 que los controles.

Valvulopatías Aórticas

Una combinación de vulnerabilidad genética y daño hemodinámico contribuye a la aortopatía de la válvula aórtica bicúspide (VAB). Lim et al. (2022) compararon la expresión de 28 lncRNA potencialmente relevantes en tejido aórtico de pacientes con VAB sometidos a cirugía aórtica por aortopatía, con controles sanos. Al comparar muestras de pacientes con VAB con controles sanos, se observaron dos lncRNA expresados diferencialmente: la expresión de TUG1 fue significativamente menor en el tejido aórtico de la VAB, mientras que la expresión de MIAT fue significativamente mayor. Los lncRNA TUG1 y MIAT se expresan diferencialmente en la aortopatía de la



VAB en comparación con los controles sanos, independientemente de la hemodinámica de la VAB. La expresión aberrante de lncRNA podría estar implicada en la patogénesis de la aortopatía de la VAB.

La estenosis valvular aórtica es la valvulopatía cardíaca más común. La activación de monocitos-macrófagos y células osteoprogenitoras circulatorias, así como la transdiferenciación osteogénica de las células intersticiales de la válvula aórtica, pueden provocar inflamación valvular, fibrosis y calcificación, así como remodelación miocárdica desadaptativa e hipertrofia ventricular izquierda con la participación de mecanismos epigenéticos.

Aceleración de la edad epigenética

La aceleración de la edad de metilación del ADN (ADNmAA) derivada del reloj epigenético es uno de los marcadores más prometedores propuestos para evaluar las diferencias interindividuales en la edad biológica. Banszerus et al. (2023) analizaron a 779 participantes del estudio LipidCardio que se sometieron a una angiografía diagnóstica en el Hospital Universitario Charité de Berlín (Alemania) y observaron que, en promedio, los pacientes con EAC tenían un nivel de ADNmAA 2.5 años mayor que los pacientes con una angiografía normal. Las lipoproteínas de alta densidad, las lipoproteínas de baja densidad, los triglicéridos, la lipoproteína (a), la tasa de filtración glomerular estimada, la actividad física, el IMC, el consumo de alcohol y el tabaquismo no se asociaron con los niveles de DNAmAA. La asociación entre niveles más altos de DNAmAA y la enfermedad coronaria confirmada angiográficamente parece estar determinada principalmente por el sexo.

Las personas con una edad cronológica similar pueden presentar diferencias marcadas en los perfiles de riesgo cardiovascular. Liu et al. (2023) investigaron la relación entre nueve dominios de la función cardiovascular y cuatro estimadores de aceleración de la edad epigenética (AgeAccel.Horvath, AgeAccel.Hannum, AgeAccelPheno y AgeAccelGrim) del Estudio de Renania, un estudio de cohorte poblacional en curso en Bonn, Alemania. La aceleración de la edad epigenética aumentó entre 0.19 y 1.84 años por cada desviación estándar de aumento del riesgo cardiovascular en múltiples dominios, incluyendo medidas de la función renal, la adiposidad y una puntuación compuesta de riesgo cardiovascular. Las medidas de inflamación y homeostasis de la glucosa se asociaron con AgeAccel.Hannum, AgeAccelPheno y AgeAccelGrim, pero no con AgeAccel.Horvath. Los tamaños del efecto fueron mayores para AgeAccelPheno y AgeAccelGrim que para AgeAccel.Horvath y AgeAccel.Hannum. De igual forma, la aceleración epigenética de la edad aumentó entre 0.15 y 0.81 años en los marcadores de función vascular (presión arterial, rigidez arterial y medidas hemodinámicas), mientras que una mejor función endotelial solo se asoció con un AgeAccelGrim más bajo.

Si et al. (2023) estudiaron la asociación entre la edad de metilación del ADN (edad de DNAm) y la enfermedad coronaria (EC) en la población asiática y hallaron que un incremento de una DE en Δ age se asociaba con un aumento del 30 % en el riesgo de EC. El promedio de equivalentes de cigarrillos consumidos al día y el índice cintura-cadera se asociaron positivamente con Δ age. El consumo de carne roja se asoció negativamente con la Δ edad, caracterizada por un envejecimiento acelerado en quienes nunca o rara vez consumían carne roja; el 10%, el 5% y el 18% del riesgo de cardiopatía coronaria relacionado con el tabaquismo, el índice cintura-cadera y el consumo de carne roja nunca o rara vez se mediaba a través del envejecimiento por metilación, respectivamente. El envejecimiento epigenético inducido por un estilo de vida desfavorable podría desempeñar un papel importante en la vía subyacente a la cardiopatía coronaria.

Zhang et al. (2023) estudiaron la relación causal entre el envejecimiento y la insuficiencia cardíaca (IC) mediante un análisis de aleatorización mendeliana (MR) bidireccional sobre la edad epigenética (GrimAge, HorvathAge, HannumAge y PhenoAge) y la IC. Descubrieron que el reloj epigenético PhenoAge aumentaba el riesgo de IC en personas de ascendencia europea.



Farmacoepigénética de las enfermedades cardiovasculares

Varias afecciones afectan al sistema circulatorio, como la obstrucción trombótica, la estenosis, los aneurismas, los coágulos sanguíneos y la arteriosclerosis; sin embargo, la característica subyacente más prevalente de la ECV es la aterosclerosis. La farmacogenética de fármacos cardiovasculares, antitrombóticos y estatinas para las ECV se ha documentado en la última década, aunque aún se necesita mayor elucidación de los farmagenes involucrados en la eficacia y seguridad de estos fármacos. Dado que los cambios epigenéticos son factores clave asociados con el desarrollo de la aterosclerosis, la reversibilidad de las aberraciones epigenéticas sugiere que la intervención farmacoepigénética podría ser útil en el tratamiento de algunas ECV. Sin embargo, solo unos pocos fármacos están en estudio para el tratamiento de trastornos vasculares.

Los genes relacionados con enfermedades vasculares que están regulados por la metilación del ADN incluyen ABCA1, KLF2, eNOS, BAX, AMXA5, cIAP-1, PDGF, ER- α , ER- β , IGF2, FOXP3, KLF4, CETP, SMAD7 y algunos otros genes. Los enfoques celulares para abordar la metilación aberrante del ADN han mostrado cierto beneficio potencial en las ECV.

La hipertrofia cardíaca es un mecanismo compensatorio que reduce el consumo de oxígeno, normaliza la presión sistólica ventricular y mejora la función de eyección. El estrés crónico y la hipertensión pueden provocar insuficiencia cardíaca (IC) y una remodelación cardíaca patológica irreversible. La hipertrofia cardíaca también causa fibrosis y disfunción, lo que conduce a la IC. La acetilación y desacetilación de histonas mediante modificaciones epigenéticas desempeña un papel importante en la regulación de la expresión génica, lo que provoca hipertrofia cardíaca e IC en situaciones de estrés. La intervención farmacoepigénica sobre las modificaciones de las histonas y la remodelación de la cromatina es otra opción a explorar en nuevos tratamientos para el CDV. La acetilación y trimetilación de la lisina 9 de la histona H3 (H3K9ac y H3K9me3) desempeñan un papel regulador interactivo en la regulación epigenética de la expresión génica durante el desarrollo cardíaco, las enfermedades cardiovasculares y la regeneración cardíaca.

Las mutaciones en el gen que codifica la lamin A/C (LMNA) son una causa común de miocardiopatía e insuficiencia cardíaca en la edad adulta. El deterioro del desarrollo y la maduración de los cardiomiocitos es una característica prenatal en un modelo de laminopatía. Los cardiomiocitos portadores de la mutación puntual H222P de Lmna expresaron de forma incorrecta genes implicados en la transición epitelial-mesenquimal y mostraron una metilación reducida en la cuarta lisina de la histona H3 (H3K4). La inhibición de la desmetilasa 1 específica de la lisina en el modelo murino LMNA H222P trató esta forma congénita de miocardiopatía y mejoró la supervivencia intrauterina. Estos resultados destacan las modificaciones epigenómicas tempranas en la patología mediada por la lámina A/C e indican una estrategia terapéutica única para la miocardiopatía.

La reprogramación directa de fibroblastos cardíacos residentes para inducir cardiomiocitos es una posible estrategia terapéutica para restaurar la función y remuscularizar el corazón lesionado. Los factores de transcripción cardíaca Gata4, Mef2c y Tbx5 han sido la base de las estrategias de reprogramación cardíaca directa durante la última década. Se han identificado factores epigenéticos alternativos capaces de reprogramar células humanas en ausencia de estos factores canónicos.

El estrés oxidativo (EO) se ha reconocido como una vía fisiopatológica importante que interviene en la remodelación y la progresión cardíacas. El EO es una afección caracterizada por la alteración del equilibrio entre las especies reactivas de oxígeno (ERO) producidas por el organismo y el sistema de defensa antioxidante, lo que provoca efectos adversos en la estructura y la función cardíaca. La acumulación de sustancias reactivas más allá de los umbrales celulares altera la fisiología normal tanto de los cardiomiocitos como de los no cardiomiocitos, lo que provoca EO, inflamación, hipertrofia y fibrosis cardíaca. El EO cardíaco modula varios genes cruciales que participan en el mantenimiento de la homeostasis celular, incluidos aquellos asociados con la biogénesis mitocondrial, las lesiones y la defensa antioxidante, que inevitablemente se asocian con cambios epigenéticos concurrentes. Las modificaciones epigenéticas son cruciales para regular el EO cardíaco. La modulación del EO mediante modificaciones epigenéticas dirigidas surge como una estrategia terapéutica potencialmente prometedora para el manejo de la fibrosis cardíaca.

La fibrosis cardíaca se define como la existencia de un exceso de tejido rico en matriz extracelular (MEC) en el miocardio. La fibrosis cardíaca beneficiosa se ejemplifica mediante la formación de cicatrices reparadoras tras un infarto de miocardio (IM), que reemplazan a los cardiomiocitos necróticos para mantener la continuidad miocárdica y prevenir la rotura ventricular. Sin embargo, esta «fibrosis de reemplazo» reduce la contractilidad y provoca disfunción sistólica regional o global.

El estrés mecánico o neurohormonal persistente en el miocardio desencadena una remodelación cardíaca desadaptativa, que altera la función y la estructura cardíacas tanto a nivel molecular como celular. La progresión y la magnitud de esta remodelación cardíaca desadaptativa conducen finalmente al desarrollo de insuficiencia cardíaca. Las terapias clásicas para la IC se basan principalmente en proteínas y, en su mayoría, están dirigidas a mejorar la desregulación de las vías neuroendocrinas y detener la remodelación adversa. Nuevas terapias celulares y epigenéticas con inhibidores de HDAC y estrategias basadas en ARN no codificante han alcanzado la fase de desarrollo clínico inicial para contrarrestar la remodelación cardíaca y la insuficiencia cardíaca. La manipulación de la epigenética con inhibidores de los "borradores" de acetil-histona (HDAC) tiene el potencial de mejorar la fibrosis

cardíaca. Las HDAC de clase II responden al estrés y son reguladoras del programa transcripcional del factor potenciador de miocitos-2 (MEF2) en el corazón. Muchos estudios han documentado los vínculos entre las HDAC, la reactivación del programa génico fetal y la hipertrofia cardíaca a través de la señalización de la proteína quinasa II dependiente de Ca^{2+} /calmodulina (CaM quinasa II) y MEF2, y la fibrosis cardíaca. De las 18 HDAC de mamíferos agrupadas en cuatro clases, las siguientes están involucradas en la remodelación cardíaca: Clase I (HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8); Clase IIa (HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC9); Clase IIb (HDAC6, HDAC10); Clase III (SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6, SIRT7); y clase IV (HDAC11). Los inhibidores de HDAC vorinostat/ácido hidroxiámico suberoilánilida (SAHA), trichostatina A (TSA), Scriptaid, ácido valproico, derivado de apicidina (Api-D) e ITF2357/givinostat presentan diferentes niveles de cardioprotección, incluyendo la atenuación de la hipertrofia cardíaca y la reducción de la fibrosis y la inflamación cardíacas.

Las proteínas de la familia de las sirtuinas, histonas desacetilasas de clase III, se identificaron originalmente como silenciadores génicos que afectan el tipo de apareamiento de la levadura, lo que dio lugar al nombre de «regulación silenciosa de la información del tipo de apareamiento 2» (SIR2). Se caracterizan por requerir nicotinamida adenina dinucleótido para su actividad enzimática, a diferencia de otras clases de histonas desacetilasas. Las sirtuinas se han vinculado tradicionalmente con la longevidad y los efectos beneficiosos de la restricción calórica y la reparación del daño al ADN. Pueden regular la biogénesis mitocondrial y los relojes circadianos. Sirt1 desempeña un papel fundamental en la mediación del proceso de muerte/supervivencia celular y se ha implicado en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. La regulación negativa de Sirt2 protege contra la lesión por isquemia-reperfusión. Se ha demostrado que el aumento de la expresión de Sirt3 se correlaciona con la longevidad en humanos. Sirt3 protege a los cardiomiocitos del envejecimiento y el estrés oxidativo, y suprime la hipertrofia cardíaca. Sirt6 atenúa la hipertrofia cardíaca; y se sabe que Sirt7 regula la apoptosis y las respuestas al estrés en el corazón.

Las modificaciones de histonas desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la lesión por isquemia/reperfusión (I/R) miocárdica. Ni et al (2023) integraron el transcriptoma y el epigenoma de las modificaciones de histonas para caracterizar las firmas epigenéticas después de la lesión por I/R. Las alteraciones de la marca de histonas específicas de la enfermedad se encontraron principalmente en las regiones marcadas por H3K27me3, H3K27ac y H3K4me1 24 y 48 h después de la I/R. Los genes modificados diferencialmente por H3K27ac, H3K4me1 y H3K27me3 estuvieron involucrados en la respuesta inmune, la conducción o contracción cardíaca, el citoesqueleto y la angiogénesis. H3K27me3 y su complejo represor 2 de metiltransferasa polycomb (PRC2) se sobreexpresaron en los tejidos miocárdicos después de la I/R. Tras la inhibición selectiva de EZH2 (el núcleo catalítico de PRC2), los ratones mostraron una mejor función cardíaca, un aumento de la angiogénesis y una reducción de la fibrosis. La inhibición de EZH2 reguló la modificación de múltiples genes proangiogénicos por H3K27me3 y, en última instancia, mejoró las propiedades angiogénicas *in vivo* e *in vitro*. H3K27me3 es un modificador epigenético clave en el proceso de I/R. La inhibición de H3K27me3 y su metiltransferasa podría ser una estrategia potencial para la intervención en lesiones por I/R miocárdicas.

En contraposición a la acción de las HDAC se encuentran las HAT, que son "escritores" de acetilhistonas que catalizan la adición de grupos acetilo a las colas de histonas nucleosomales. La HAT más estudiada en el corazón es p300, y el inhibidor de la histona acetiltransferasa (HATi) más común estudiado hasta la fecha en cardiopatías es el polifenol curcumina. Otros inhibidores de la HAT de p300 son los compuestos L002, C646, A-485, CBP112 y CBP30. El inhibidor más importante de la proteína extraterminal del bromodominio en la cardiopatía es JQ1, que se dirige a BD-1 y BD-2 de BRD2/3/4 y BRDT. Estudios de seguridad y eficacia con apabetalona, un BETi débilmente selectivo para BD2, han establecido la viabilidad de dirigirse a BRD4 para tratar la enfermedad cardiovascular humana. La apabetalona (RX-208) es una quinazolona que se dirige a BRD4 (un lector de cromatina) para inhibir su interacción con histonas acetiladas y ha demostrado beneficios clínicos para la aterosclerosis. RVX-208 aumenta los niveles plasmáticos de ApoA-1 y colesterol HDL e inhibe las vías proateroscleróticas. Las lisina metiltransferasas (HMT) son una clase de enzimas que median la metilación de residuos de lisina en histonas, una modificación epigenética relevante para la fibrosis miocárdica. La metilación en las lisinas 4 y 36 de la histona H3 (H3K4 y H3K36) suele asociarse con la activación transcripcional, mientras que la metilación de H3K9 y H3K27 provoca el silenciamiento génico. En cuanto a los inhibidores de la histona

metiltransferasa, la quetocina, un inhibidor de la metiltransferasa H3K9 SUV39H, que prolonga la supervivencia y restaura la disfunción mitocondrial en ratas Dahl sensibles a la sal con IC, y el inhibidor de la histona metiltransferasa UNC0638, en combinación con eritropoyetina, pueden restaurar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y reducir el tamaño del infarto en un modelo murino de infarto agudo de miocardio. Varias histonas desmetilasas (KDM3A, KDM3C, KDM6B) presentan un aumento en la cardiopatía. La delección genética de determinadas histonas desmetilasas es cardioprotectora en modelos preclínicos de cardiopatía. El inhibidor pan-KDM JIB-04 atenúa la hipertrofia y la fibrosis cardíacas mediante la inhibición de la remodelación de la cromatina mediada por KDM3A/KDM3C. La inhibición de JMJD3/KDM6B mediante GSK-J4 suprime la hipertrofia cardíaca inducida por isoproterenol en cardiomiocitos de ratón. Algunos inhibidores de la ADN metiltransferasa (DNMTs)(5-aza-C, RG108, EGCG) también han mostrado efectos en la atenuación de la hipertrofia y la fibrosis cardíacas. La dimetilación de la histona H3 en la lisina 79 es una marca epigenética clave inducida únicamente por el disruptor de metiltransferasa de tipo 1 (DOT1L). DOT1L modula el fenotipo de las células musculares lisas vasculares (CMLV) y afecta la aterosclerosis. La relevancia de Dot1l para la patogénesis de la aterosclerosis se evaluó mediante la delección de su gen en las CMLV mediante un modelo murino knock-out inducible y específico de tejido cruzado con el modelo de aterosclerosis con dieta alta en grasas ApoE^{-/-}. La inactivación de Dot1l reduce la progresión de la enfermedad. DOT1L y su marca inducida H3K79me2 regulan directamente la transcripción de Nf-κB-1 y -2, moduladores maestros de la inflamación, que a su vez inducen la expresión de CCL5 y CXCL10, citocinas fundamentalmente involucradas en el desarrollo de la aterosclerosis. DOT1L desempeña un papel clave en el control epigenético de la expresión génica de las células musculares lisas vasculares (VSMC), lo que conduce al desarrollo de la aterosclerosis. DOT1L es una posible diana terapéutica para las enfermedades vasculares.

La regulación epigenética de la metilación de la histona H3K27 se ha revelado recientemente como un paso clave durante la polarización alternativa inmunorreguladora de macrófagos tipo M2, y se sabe que influye en la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio (IM). EZH2, responsable de la metilación de H3K27, podría actuar como regulador de puntos de control epigenéticos durante este proceso. Rondeaux et al. (2023) demostraron por primera vez la presencia de EZH2 ectópico y su posible localización citoplasmática inactiva durante la diferenciación monocítica en macrófagos M2 *in vitro*, así como en macrófagos cardíacos inmunomoduladores *in vivo*, en la fase inflamatoria aguda post-IM. La inhibición farmacológica de EZH2 con GSK-343 resuelve la metilación de H3K27 en promotores de genes bivalentes, potenciando así su expresión para promover las funciones de reparación de monocitos humanos. El tratamiento con GSK-343 aceleró la resolución inflamatoria cardíaca, previniendo la expansión del infarto y la posterior disfunción cardíaca en ratones hembra post-IM *in vivo*. La modulación epigenética farmacológica de las células inmunitarias que infiltran el corazón podría ser prometedora para limitar la remodelación cardíaca adversa tras un infarto de miocardio (IM). Chang et al. (2023) investigaron el papel de Malat1 en el microambiente inflamatorio de los macrófagos en el infarto agudo de miocardio (IAM). La expresión de Malat1 aumentó en el IAM, y se expresó principalmente en macrófagos. La inhibición de Malat1 mejoró la deposición de colágeno y la inflamación en el corazón infartado. La inhibición de Malat1 redujo la inflamación asociada a los macrófagos. Malat1 se une directamente a EZH2. El complejo Malat1 y EZH2 podría aumentar la expresión de la histona H3K27me3 e inhibir aún más la producción de PPAR-γ. La inhibición de Malat1 también provocó la regulación negativa de EZH2 y H3K27me3, así como la regulación positiva de PPAR-γ en el corazón infartado.

La reparación cardíaca tras un infarto de miocardio puede eliminar eficazmente el tejido necrótico, inducir la neovascularización y, en última instancia, reemplazar el tejido de granulación. La inflamación cardíaca es el principal determinante de si se produce una reparación cardíaca beneficiosa tras un infarto de miocardio. Las células inmunitarias median las respuestas inflamatorias y desempeñan un doble papel en la lesión y la protección durante la reparación cardíaca. Tras un infarto de miocardio, la ablación genética o el bloqueo de las vías antiinflamatorias suelen ser perjudiciales. Sin embargo, potenciar las vías antiinflamatorias endógenas o bloquear las vías proinflamatorias endógenas puede mejorar la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio. Una deficiencia de neutrófilos o monocitos no mejora la función cardíaca general tras un infarto de miocardio, sino que la empeora y agrava la fibrosis cardíaca. Varios factores son fundamentales para regular los genes inflamatorios y los

fenotipos de las células inmunitarias, como la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y los ARN no codificantes. Los neutrófilos, los monocitos, los macrófagos y los linfocitos T reguladores desempeñan un papel crucial en la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio. Tras un infarto de miocardio, los neutrófilos son los primeros en ser reclutados hacia la zona dañada para engullir los restos celulares necróticos y secretar quimiocinas que potencian el reclutamiento de monocitos. Los monocitos se infiltran en la zona del infarto, se diferencian en macrófagos y liberan proteasas y citocinas perjudiciales para las células miocárdicas supervivientes en el período preinfarto. Con el paso del tiempo, se produce la eliminación de los neutrófilos apoptóticos, el reclutamiento de subgrupos monocíticos antiinflamatorios, la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo reparador y la infiltración de linfocitos T reguladores, que secretan factores antiinflamatorios que estimulan la angiogénesis y la formación de tejido de granulación para la reparación cardíaca. Las modificaciones epigenéticas regulan el fenotipo de los genes inflamatorios y las células inmunitarias para promover la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio. La alarmina S100A8/A9, la proteína 1 secretada relacionada con frizzled y la podoplanina participan en la respuesta inflamatoria y la reparación cardíaca después del infarto de miocardio.

La vitamina D influye en el sistema renina-angiotensina (SRA), reduciendo los efectos de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRA) al disminuir la renina plasmática. Sarhan et al. (2023) estudiaron el efecto de los suplementos de vitamina D sobre los marcadores de fibrosis cardíaca, los parámetros ecocardiográficos y los marcadores epigenéticos en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) establecido, así como la incidencia de los polimorfismos del gen del receptor de vitamina D (VDR): Apa I (rs7975232), Bsm I (rs1544410), Taq I (rs731236) y Fok I (rs2228570), y su asociación con el desarrollo de eventos cardiovasculares agudos mayores (ECMA) secundarios e insuficiencia cardíaca (IC). El tratamiento con vitamina D en pacientes con SCA resultó en una disminución sustancial de los volúmenes telesistólico y telediastólico, del péptido N-terminal del procolágeno tipo III (PIIINP) y de los niveles de ST2 soluble, así como de la fracción de eyección y de los niveles de vitamina D. El tratamiento con vitamina D se relacionó con una disminución significativa de los niveles de ARN no codificante, como mir361, lncRNA MEG3 y lncRNA Chaer. Los pacientes con eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) presentaron niveles significativamente más altos de los genotipos Bsm I CC y Fok I GG, mientras que los pacientes con IC presentaron niveles significativamente más altos del genotipo Taq I AA. La suplementación con vitamina D en pacientes con SCA puede mejorar la fibrosis cardíaca y los parámetros ecocardiográficos, así como los marcadores epigenéticos.

Los receptores tipo Toll (TLR) son miembros bien conocidos de la familia de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y contribuyen tanto a la inmunidad adaptativa como a la innata. Los TLR tienen un efecto cardioprotector. Sin embargo, la activación prolongada de los TLR en respuesta a las señales generadas por los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) provoca la liberación de citocinas inflamatorias y contribuye al desarrollo y la exacerbación de la inflamación miocárdica, el infarto de miocardio (IM), la lesión por isquemia-reperfusión, la miocarditis y la insuficiencia cardíaca. La asociación de los TLR con el IM sugiere la posibilidad de desarrollar terapias avanzadas dirigidas a los TLR para el IM.

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas es una entidad clínica grave bien conocida. La administración a corto plazo provoca cardiotoxicidad tardía y prolongada. Robinson et al. (2023) plantearon la hipótesis de que la quimioterapia provoca un efecto memoria a nivel de modificaciones epigenómicas del ADN que posteriormente conducen a cardiotoxicidad incluso años después de la interrupción de la quimioterapia. La correlación de la expresión génica entre la cardiotoxicidad de inicio tardío y temprano reveló un valor R^2 de 0.98, lo que demuestra un total de 369 genes de expresión diferencial (GED), de los cuales el 72% estaban sobreexpresados y el 28% de los genes, desexpresados en la cardiotoxicidad de inicio tardío en comparación con la de inicio temprano. El análisis de ontología génica mostró un enriquecimiento significativo de genes implicados en la unión del metil-CpG al ADN, la remodelación de la cromatina y la regulación de la transcripción, así como en la regulación positiva de la apoptosis. Tet2 se expresó con mayor abundancia en biopsias con cardiotoxicidad que en biopsias de control y en pacientes con miocardiopatía no isquémica. Tras el tratamiento a corto plazo con doxorubicina, se cultivaron células H9c2 y se pasaron una vez que alcanzaron una confluencia del 70%-

80%; en comparación con las células tratadas solo con vehículo, en las células tratadas con doxorubicina, tres semanas después del tratamiento a corto plazo, Nppa, Nppb, Tet1/2 y otros genes implicados en la desmetilación activa del ADN estaban notablemente sobreexpresados. Estas alteraciones coincidieron con una pérdida de metilación del ADN y una ganancia de hidroximetilación, lo que refleja los cambios epigenéticos observados en las biopsias endomiocárdicas. La administración a corto plazo de antraciclinas provoca modificaciones epigenéticas duraderas en los cardiomiocitos, tanto *in vivo* como *in vitro*, lo que explica en parte el lapso entre el uso de quimioterapia y el desarrollo de cardiotoxicidad y, finalmente, insuficiencia cardíaca.

Existen varios inhibidores de la desmetilasa FTO, como Rhein, MO-I-500 y ácido meclofenámico (MA), así como inhibidores de moléculas pequeñas (FB23, FB232, CS1, CS2, Dac51, LHD, FTO-02, FTO-04). Desafortunadamente, los inhibidores actuales de FTO no son adecuados para uso clínico debido a su baja selectividad de diana o a sus propiedades farmacocinéticas.

La poli(ADP-ribosilación) es una respuesta de reparación celular inmediata al daño del ADN y está catalizada principalmente por la poli(ADP-ribosa)polimerasa-1 (PARP1), la más abundante de las 18 isoformas de PARP y responsable de más del 90 % de su actividad catalítica en el núcleo celular. Al detectar una rotura de la cadena de ADN, la PARP1 se une al ADN, escinde el dinucleótido de nicotinamida y adenina entre la nicotinamida y la ribosa, y posteriormente modifica las proteínas aceptoras nucleares del ADN mediante la formación de un enlace entre la proteína y el residuo de ADP-ribosa. Esto genera enlaces ribosilo-ribosilo que actúan como señal para otras enzimas reparadoras del ADN y la reparación de bases del ADN. La rotura extensa del ADN en las células provoca una activación excesiva de PARP, con el consiguiente agotamiento de las reservas celulares de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺), lo que ralentiza la glucólisis, el transporte electrónico mitocondrial y, en última instancia, la formación de ATP en estas células. Henning et al. (2019) estudiaron la PARP en la reparación del ADN en la aterosclerosis, el infarto agudo de miocardio/lesión por reperfusión y la insuficiencia cardíaca congestiva, así como el papel de los inhibidores de PARP para combatir los efectos de la activación excesiva de PARP en estas enfermedades. Los radicales libres de oxígeno y nitrógeno en las arterias contribuyen a la alteración del glucocáliz endotelial vascular, lo que aumenta la permeabilidad del endotelio a las células inflamatorias, así como a las lipoproteínas de baja densidad y la acumulación de lípidos en la íntima vascular. La inflamación leve y el daño al ADN en las células vasculares promueven la activación de PARP1 y la reparación del ADN. El daño moderado al ADN induce la escisión de PARP dependiente de caspasa y la apoptosis de las células vasculares. El daño severo del ADN debido a la inflamación vascular provoca una activación excesiva de PARP1. Esto provoca la depleción de NAD⁺ y ATP en las células endoteliales, la regulación negativa de SIRT1 ateroprotectora, la muerte celular necrótica y, en última instancia, la rotura de la placa aterosclerótica. La inhibición de PARP disminuye la adhesión de las células endoteliales vasculares a las moléculas P-selectina e ICAM-1, las células inflamatorias, la caspasa-3 pro-muerte y la activación de la quinasa N-terminal c-Jun (JNK), y regula positivamente las quinasas reguladas por señales extracelulares prosupervivencia y AKT, que disminuyen la apoptosis y la necrosis de las células vasculares y limitan la aterosclerosis y la rotura de la placa. En el infarto de miocardio con oclusión coronaria, la lesión por reperfusión se produce en hasta el 31 % de los pacientes y está causada por células inflamatorias, radicales libres de oxígeno y nitrógeno, la rápida activación transcripcional de citocinas inflamatorias y la activación de PARP1. La inhibición de PARP atenúa la infiltración de neutrófilos y la expresión de citocinas inflamatorias en el miocardio reperfundido y preserva el NAD⁺ y el ATP miocárdicos. La inhibición de PARP aumenta la activación de las enzimas de supervivencia de los miocitos, la proteína quinasa B (Akt) y la proteína quinasa C épsilon (PKCε), y disminuye la actividad de las enzimas de remodelación ventricular miocárdica PKCα/β, PKCζ/λ y PKCδ. Como consecuencia, disminuye la necrosis de cardiomiocitos y células endoteliales vasculares y se preserva la contractilidad miocárdica. En la insuficiencia cardíaca y el shock circulatorio en modelos animales, la inhibición de PARP atenúa significativamente las disminuciones de la presión sistólica ventricular izquierda, la contractilidad y relajación ventricular, el volumen sistólico y aumenta la supervivencia al limitar o prevenir la regulación positiva de las moléculas de adhesión, las citocinas proinflamatorias, la infiltración de células mononucleares miocárdicas y PKCα/β y PKC λ/ζ. La inhibición de PARP restablece parcialmente las concentraciones miocárdicas de NAD⁺, limita la

remodelación ventricular y la fibrosis, y previene disminuciones significativas de la contractilidad miocárdica. Según Henning et al. (2018), la inhibición de PARP parece ser beneficiosa para limitar o inhibir la disfunción cardiovascular.

La hipertensión y la toxicidad vascular son efectos secundarios no deseados importantes de los fármacos antiangiogénicos, como los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFs). Los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), utilizados para tratar el cáncer de ovario y otros cánceres, también se han asociado con la presión arterial elevada. Sin embargo, cuando los pacientes con cáncer reciben tanto olaparib, un inhibidor de PARP, como VEGFi, el riesgo de elevación de la presión arterial se reduce. El canal catiónico de potencial receptor transitorio regulado por PARP, subfamilia M, miembro 2 (TRPM2), un canal de calcio sensible a la oxidación-reducción, puede ser importante. Neves et al (2023) investigaron si PARP/TRPM2 desempeña un papel en la disfunción vascular inducida por VEGFi y si la inhibición de PARP mejora la vasculopatía asociada con la inhibición de VEGF. Axitinib aumentó la actividad de PARP en las células musculares lisas vasculares (VSMC) de una manera dependiente de las especies reactivas de oxígeno. La disfunción endotelial y las respuestas hipercontráctiles se mejoraron con olaparib y un bloqueador de TRPM2 (8-Br-cADPR). La producción de especies reactivas de oxígeno en las células musculares lisas vasculares (CMLV), la entrada de Ca_{24} y la fosforilación de la cadena ligera de miosina 20 y la óxido nítrico sintasa endotelial (Thr495) aumentaron con axitinib y se atenuaron con olaparib y la inhibición de TRPM2. Los marcadores proinflamatorios aumentaron en las CMLV estimuladas con axitinib, lo que se redujo con la inhibición de los captadores de especies reactivas de oxígeno y la inhibición de PARP-TRPM2. Las células endoteliales aórticas humanas expuestas a la combinación de olaparib y axitinib mostraron niveles de óxido nítrico similares a los de las células estimuladas con VEGF. La disfunción vascular mediada por axitinib involucra a PARP y TRPM2, que, al inhibirse, mejoran los efectos nocivos de VEGFi.

Zhang et al. (2023) estudiaron la función y los mecanismos subyacentes de la desacetilasa citoplasmática sirtuina 2 (SIRT2) en la remodelación vascular inducida por el envejecimiento. SIRT2 presentó los niveles más altos en aortas humanas y de ratón. La actividad de la sirtuina 2 se redujo en aortas envejecidas, y la pérdida de SIRT2 aceleró el envejecimiento vascular. En ratones ancianos, la deficiencia de SIRT2 agravó la rigidez arterial inducida por el envejecimiento y la disfunción de constricción-relajación, acompañada de remodelación aórtica (engrosamiento de las capas medias vasculares, rotura de fibras de elastina, depósito de colágeno e inflamación). La proteína p66Shc, que controla el envejecimiento, y el metabolismo de las especies reactivas de oxígeno mitocondriales (mROS) contribuyeron a la función de SIRT2 en el envejecimiento vascular. La sirtuina 2 reprimió la activación de p66Shc y la producción de mROS mediante la desacetilación de p66Shc en la lisina 81. La eliminación de especies reactivas de oxígeno por MnTBAP reprimió el agravamiento de la remodelación y disfunción vascular mediado por la deficiencia de SIRT2 en ratones expuestos a angiotensina II y de edad avanzada. El módulo de coexpresión de SIRT2 en las aortas se redujo con el envejecimiento en todas las especies y fue un predictor significativo de enfermedades aórticas relacionadas con la edad en humanos. La desacetilasa SIRT2 es una respuesta al envejecimiento que retrasa el envejecimiento vascular, y el eje citoplasma-mitocondria (SIRT2-p66Shc-mROS) es importante para el envejecimiento vascular. En consecuencia, SIRT2 podría servir como una posible diana terapéutica para el rejuvenecimiento vascular.

La resolución de la inflamación y el inicio de la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio requieren la activación oportuna de señales reparadoras. La lactilación de histonas confiere a los macrófagos características de expresión génica homeostática mediante la regulación transcripcional. Wang et al. (2022) investigaron si la lactilación de histonas induce la expresión de genes reparadores en monocitos de forma temprana y remota tras un infarto de miocardio (IM). La lactilación de histonas regula la actividad dual antiinflamatoria y proangiogénica de monocitos y macrófagos al facilitar la transcripción de genes reparadores, y confirmaron que favorece un entorno reparador y mejora la función cardíaca tras un IM. Los monocitos experimentan una reprogramación metabólica en la etapa temprana del IM, y la glucólisis desregulada y el transporte de lactato mediado por MCT1 (transportador de monocarboxilato 1) promueven la lactilación de histonas. Se demostró el efecto catalítico del reclutamiento de GCN5 (control general no depresible 5) dependiente de IL

(interleucina)-1 β sobre la lactilación de la histona H3K18, así como su posible papel como elemento regulador en la regulación de la lactilación de histonas en monocitos y la expresión de genes reparadores en la etapa posterior tras un IM. La lactilación de histonas promueve la activación remota temprana de la respuesta transcripcional reparadora en monocitos, lo cual es esencial para el establecimiento de la homeostasis inmunológica y la activación oportuna del proceso de reparación cardíaca después de un infarto de miocardio.

El sulfuro de hidrógeno (H₂S) es un gasotransmisor endógeno que desempeña un papel vital en la regulación del sistema inmunitario. La regulación de la función de los macrófagos por el H₂S ha sido ampliamente reconocida. La generación de H₂S endógeno a partir de los macrófagos es catalizada principalmente por la cistationina- γ -lilasa. El H₂S participa en la activación de los macrófagos y la formación del inflammasoma, lo que contribuye a su apoptosis, adhesión, quimiotaxis y polarización. El H₂S posee capacidad redox e interactúa con especies reactivas de oxígeno para prevenir el estrés oxidativo. El H₂S regula epigenéticamente la expresión génica en las ECV.

El rechazo del aloinjerto es un obstáculo importante para la supervivencia a largo plazo de los pacientes con trasplante cardíaco (TxC). El rechazo del aloinjerto cardíaco requiere la activación de macrófagos y linfocitos T efectores. Lu et al. (2022) exploraron el papel de la proteína 20 con dominio BTB y dedo de zinc (ZBTB20) en la regulación del rechazo de aloinjertos cardíacos. La expresión de la proteína ZBTB20 aumentó tanto en linfocitos T como en linfocitos B. La inhibición del gen ZBTB20 prolongó significativamente la supervivencia de los aloinjertos cardíacos en ratones, y la ausencia de ZBTB20 aumentó la expresión de Foxp3 y limitó la respuesta de los linfocitos T cooperadores 1 (Th1). La regulación relacionada con ZBTB20 se produjo mediante la activación de la vía NF κ B. ZBTB20 participa en la regulación de los linfocitos T en el rechazo agudo de aloinjertos cardíacos y la disminución de su expresión puede inhibir a los linfocitos T y prolongar la supervivencia del trasplante cardíaco.

El metabolismo de un carbono favorece la activación, proliferación y función de múltiples células inmunitarias, y las enzimas metabólicas de un carbono pueden contribuir al rechazo de trasplantes cardíacos. Li et al. (2023) investigaron la adaptación metabólica dinámica en injertos durante el rechazo de trasplantes cardíacos mediante estudios de transcriptómica, metabolómica y secuenciación de ARN unicelular en tejido cardíaco de receptores de trasplantes cardíacos humanos y murinos. La enzima metabólica de un carbono, metilentetrahidrofolato deshidrogenasa 2 (MTHFD2), fue un rasgo distintivo de los linfocitos T alorreactivos y se relacionó con la proliferación y la función de los linfocitos T tras la exposición a aloantígenos. La ablación de Mthfd2 previno el rechazo de trasplantes cardíacos murinos. La ablación de Mthfd2 afectó a la vía del factor regulador del interferón 4/muerte programada-1 a través de un mecanismo metabólico-epigenético que involucra a H3K4me3. La inhibición de MTHFD2 atenuó el rechazo de aloinjertos humanos en un modelo humanizado de trasplante de piel. La enzima metabólica de un carbono MTHFD2 actúa como punto de control metabólico de los linfocitos T alorreactivos y podría ser una posible diana terapéutica para el rechazo de trasplantes cardíacos.

MicroRNAs como dianas terapéuticas para enfermedades cardiovasculares

La intervención farmacoepigénica con miRNAs seleccionados desregulados en la aterosclerosis y/o implicados en vías relevantes para su desarrollo (miR-1, miR-10a, miR-10b, miR-19a, miR-19b, miR-21, miR-22, miR-26a, miR-27, miR-29a, miR-29b, miR-33a/b, miR-122, miR-126, miR-130, miR-132, miR-133, miR-145, miR-148a, miR-155, miR-186-5p, miR-216a, miR-217, miR-221, miR-222, miR-302a, miR-320b, miR-365, miR-483-5p, miR-451a y miR-503-5p) también pueden ser útiles para mejorar la ECV. Los miARN son importantes reguladores de los procesos que implican la formación y regresión de lesiones y se han propuesto como potentes dianas terapéuticas para el tratamiento de la aterosclerosis.

Bhansali et al. (2023) estudiaron los niveles de expresión de miARN previamente identificados, como miR-197-5p, miR-4442, miR-324-3p, miR-6879-5p y miR-6069, que se expresaron diferencialmente en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) frente a controles, y los efectos de la IL-35. La IL-35 exógena redujo significativamente el área promedio de los macrófagos estimulados con ox-LDL, lo que indica el efecto inhibitorio de la IL-35 en la formación de células espumosas cargadas de lípidos. El tratamiento con rIL-35 alivió los efectos

aterogénicos mediados por ox-LDL al modular los niveles de expresión de los miRNA asociados a la EAC. El análisis de enriquecimiento funcional de estas dianas relacionadas con los miRNA reveló su papel en los procesos moleculares que afectan a las diferentes etapas del desarrollo de la placa aterosclerótica, como la polarización de macrófagos, la supresión de linfocitos T, el metabolismo de lipoproteínas, la formación de células espumosas y la inflamación mediada por iNOS. La IL-35 parece ser un modificador epigenético que influye en el nivel de expresión de los miRNA implicados en la patogénesis de la aterosclerosis. La terapia con citocinas IL-35 dirigida a los miRNA podría ser una estrategia terapéutica eficaz contra el desarrollo de ateromas tempranos en pacientes asintomáticos con EAC de alto riesgo.

Algunos ARN no codificantes (ARNnc), como posibles epifármacos (microARN-21 (miR-21); grupo miR-17-92 (miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-20a, miR-19b-1 y miR-92a)), se han probado como cardioprotectores con inhibidores específicos (inhibidor de LNA-92a). La inhibición de miR-92a mejora la vascularización en la isquemia y el infarto cardíacos. MiR-126 se ha estudiado ampliamente en el contexto de las enfermedades cardiovasculares. La expresión regulada a la baja de este miR se ha asociado con factores de riesgo cardiovascular de alta prevalencia, como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Una menor expresión de miR-126 puede indicar una mayor complejidad de la enfermedad, así como un mayor riesgo de futuros eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores. La sobreexpresión de miR-126 podría convertirse en una nueva diana terapéutica en enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas debido a su potencial para promover la angiogénesis terapéutica y sus efectos antiinflamatorios. Duan et al. (2022) describieron una red reguladora única de metilación de ADN-miARN-ARNm para la enfermedad coronaria (CAD) e identificaron vías de señalización clave en esta red, incluyendo la vía de señalización del promotor miR194-miR194-MAPK. Esta vía de señalización podría ser una posible diana terapéutica para la CAD.

La lesión por isquemia-reperfusión miocárdica (IM/IR) es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Se sabe que algunos lncRNA participan en la progresión de la IM/IR. Jin et al. (2022) estudiaron el papel del carcinoma urotelial asociado a 1 (UCA1) en combinación con el tratamiento con sevoflurano en el infarto de miocardio. Cardiomiocitos H9C2 se sometieron a hipoxia/reoxigenación (H/R) y se trataron con sevoflurano. Tras el tratamiento con H/R, la viabilidad de los cardiomiocitos H9C2 disminuyó y la tasa de apoptosis, los niveles de factores de estrés oxidativo, los niveles de citocinas inflamatorias y los niveles de proteínas relacionadas con la apoptosis aumentaron. El tratamiento con sevoflurano revirtió estos cambios. La inhibición de la expresión de lncRNA UCA1 atenuó el efecto terapéutico del sevoflurano en cardiomiocitos tratados con H/R, y el silenciamiento de APAF1 revirtió este efecto de la inhibición de UCA1. El lncRNA UCA1 reclutó DNMT1 a través de EZH2, promoviendo así la metilación de la región promotora de APAF1. El lncRNA UCA1 recluta a DNMT1 para promover la metilación del promotor APAF1 a través de EZH2, reforzando así el efecto protector del sevoflurano sobre la lesión de cardiomiocitos inducida por H/R.

Se han evaluado varios miméticos de miRNA y anti-miR, así como oligonucleótidos sintéticos que bloquean la función de miRNA en modelos animales para el tratamiento de diversas ECV, actuando sobre diferentes aspectos de la patología cardíaca, la apoptosis y la autofagia o hipertrofia. La administración de anti-miR miR-22 activa la autofagia cardíaca para prevenir la remodelación postinfarto y mejorar la función cardíaca en ratones de edad avanzada. El miR-99a actúa sobre la vía de señalización de la proteína quinasa ribosomal mTOR/p70 S6 para prevenir la apoptosis y aumentar la autofagia. La sobreexpresión de miR-99a en un modelo murino de infarto de miocardio mejoró tanto la función cardíaca como la supervivencia al aumentar estas actividades. La sobreexpresión de miR-99a mejoró la apoptosis mediada por hipoxia, mejorando así la función cardíaca en el corazón isquémico de ratones sometidos a infarto de miocardio (IM). La inyección intramiocárdica de miR-99a en ratones mejoró la función ventricular izquierda (VI) y la supervivencia 4 semanas después del IM96. La administración de miR-214 o miR-21 mediante adenovirus mejoró la remodelación ventricular izquierda (VI) y disminuyó la apoptosis miocárdica en un modelo de rata con IAM o lesión por isquemia-reperfusión. La administración de miR-320 anti-miR redujo el grado de fibrosis y apoptosis miocárdica en la remodelación ventricular izquierda (VI) en ratas. La hipertrofia cardíaca y la autofagia en cardiomiocitos están reguladas por la familia miR-212/132, que actúa sobre el factor de transcripción FoxO3, antihipertrófico y proautofágico. Mientras que los estímulos hipertróficos

aumentan los niveles de expresión de miR-212 y miR-132, la inhibición de miR-132 con anti-miRs rescata la hipertrofia cardíaca y la IC en ratones. La inhibición de la señalización de Jagged1/Notch mediante la administración de un ácido nucleico bloqueado anti-miR-652 resultó en la atenuación de la hipertrofia cardíaca. La mejora de la función cardíaca se asoció con una reducción de la fibrosis cardíaca. Los anti-miR-212, anti-miR-132 o anti-miR-652 podrían ser agentes prometedores para el tratamiento de la remodelación patológica durante la IC y podrían utilizarse como parte de las terapias para la insuficiencia cardíaca, según Zhou y colegas.

Se han utilizado miméticos de miRNA y anti-miRNA (antagomirs) para contrarrestar las consecuencias patológicas funcionales de la expresión reducida o aumentada de miRNA, respectivamente. Sin embargo, su uso presenta considerables desafíos. Los oligonucleótidos de ácidos nucleicos desnudos, sin modificar, son susceptibles a la degradación por nucleasas séricas y son inmunorreactivos. Se han logrado avances considerables en el desarrollo de modificaciones químicas para estabilizar oligonucleótidos terapéuticos, incluyendo el uso de modificaciones con 2'-O-metil (2'-OMe), fosforotioato, 2'-O-metoxietilo (2'-MOE), 2'-fluoro (2'-F) y N,N-dietil-4-(4-nitronaftalen-1-ilazo)-fenilamina (ZEN), así como tecnologías de ácidos nucleicos bloqueados (LNA). Todos ellos tienen como objetivo aumentar la estabilidad y reducir el reconocimiento inmunológico de los oligonucleótidos manteniendo al mismo tiempo su afinidad de unión, especificidad y eficacia funcional.

Cacabelos R (Ed). Pharmacoeugenetics (2nd Edition). Academic Press/Elsevier (2025).

Expectativas de la Inteligencia Artificial

Ramón Cacabelos

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
15165-Bergondo, A Coruña
rcacabelos@eurospes.com

La inteligencia no surge de la nada. La inteligencia natural es el resultado de la armonía de miles de genes, bien regulados por el epigenoma, de la integridad estructural y funcional del cerebro, y de los buenos o malos estímulos que llegan al sistema nervioso a través de la alimentación, la educación, la actividad física y psíquica, y la salubridad o toxicidad medioambiental. La inteligencia artificial resulta del poder de computación de las máquinas y de las órdenes -en forma de algoritmos- que esas máquinas reciben de alguien. Aunque ninguna de las dos formas de inteligencia es totalmente independiente, la gran diferencia entre la natural y la artificial es que la natural es capaz de crear -desde el abstracto-, mientras que la artificial -a día de hoy- se limita a buscar lo existente en bases de datos, ordenarlo y expresarlo en un lenguaje coherente, bajo la guía de intereses preconcebidos. Ya no es poco, pues hoy la inteligencia artificial se está convirtiendo en compañera inseparable de millones de humanos como apoyo cotidiano a su vida personal y profesional.

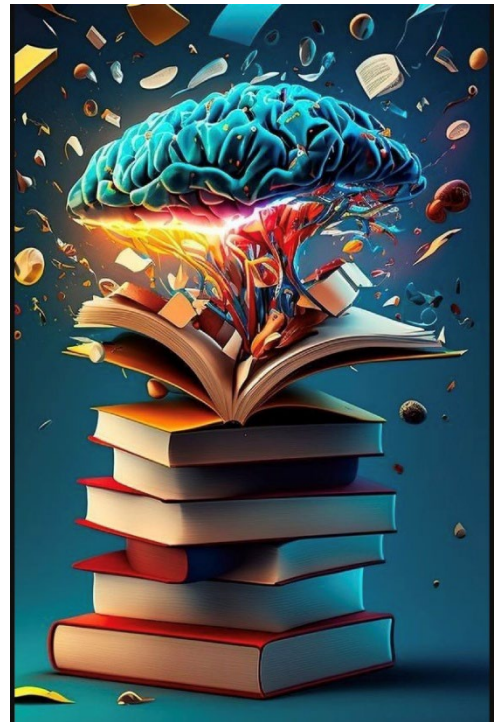
La inteligencia artificial (IA) es una rama de la informática que busca crear máquinas capaces de realizar tareas que, si fueran realizadas por seres humanos, requerirían de inteligencia. Desde sus inicios a mediados del siglo XX hasta la actualidad, la IA ha evolucionado significativamente, transformando numerosos sectores como la medicina, la automoción, la economía y la educación.

Los primeros conceptos de lo que más tarde se denominaría inteligencia artificial se originaron en los trabajos de filósofos y matemáticos. Sin embargo, es en la década de 1940 cuando se sientan las bases tecnológicas que permitirían la creación de máquinas inteligentes. En 1936, **Alan Turing** desarrolló la "Máquina de Turing", un modelo teórico que establecería los cimientos de la informática moderna. En su artículo de 1950, *Computing Machinery and Intelligence*, propuso la famosa "Prueba de Turing" para evaluar si una máquina podía exhibir inteligencia humana. **John von Neumann** (1945), contribuyó al diseño de la arquitectura de computadoras modernas, lo que permitió que las máquinas procesaran información de manera eficiente y fueran programadas para realizar tareas específicas. La década de 1950 marcó el inicio formal de la IA como campo de estudio. En la *Dartmouth Conference* (1956),

organizada por **John McCarthy**, **Marvin Minsky**, **Nathaniel Rochester** y **Claude Shannon**, se acuñó por primera vez el término “inteligencia artificial”. Los participantes debatieron la posibilidad de crear máquinas que pudieran simular procesos de pensamiento humano, lo que dio inicio al desarrollo de programas y algoritmos que imitaban la cognición humana.

En los primeros años de la IA, se desarrollaron programas simples de resolución de problemas, como el *Logic Theorist* (1955) de **Allen Newell** y **Herbert A. Simon**, que era capaz de demostrar teoremas matemáticos básicos, y el *General Problem Solver* (1957), una extensión que resolvía problemas más complejos.

La Lógica Difusa y los Sistemas Expertos surgen a principios de los años 70. El ejemplo prototípico es *MYCIN*, un sistema de diagnóstico médico basado en reglas, creado en la Universidad de Stanford durante los años 70 por **Edward Shortliffe**, como parte de su tesis doctoral, supervisada por **Bruce G. Buchanan**, con la colaboración de **Stanley N. Cohen** y **Edward A. Feigenbaum**. En este período, también se promovieron avances en el uso de la lógica difusa y redes neuronales.



La IA simbólica, que representaba el conocimiento mediante símbolos y reglas, dominó durante esta etapa. Sin embargo, las expectativas de la IA en ese momento fueron demasiado altas, lo que resultó en un “invierno de la IA” a finales de los 70 debido a la falta de progreso y a los altos costos de computación.

El Renacimiento de la IA ocurre en el periodo 1980-1990. Durante esta etapa, las redes neuronales experimentaron un resurgimiento con el desarrollo de algoritmos de retropropagación (*backpropagation*), una técnica clave para el entrenamiento de redes neuronales profundas. Esta técnica hizo posible la mejora en el aprendizaje de máquinas.

Los sistemas expertos, como *XCON*, utilizados para la configuración de sistemas de computación en empresas, alcanzaron su máxima popularidad. Estos sistemas fueron aplicados en el diagnóstico médico, asesoría financiera y planificación empresarial.

El desarrollo de sistemas de procesamiento de lenguaje natural (PLN) permitió avances significativos en la interpretación de textos y voz. A fines de la década de 1980, se introdujeron los primeros *chatbots* y asistentes de voz.

La Era de Internet y el Aprendizaje Automático (1990-2010) dio alas a la IA. Con el advenimiento de la Web y la mayor disponibilidad de datos (*big data*), las técnicas de IA comenzaron a ser más efectivas. La computación en la nube permitió el acceso a recursos computacionales masivos para realizar análisis más complejos y en tiempo real.

A finales de los 90 y principios de 2000, el aprendizaje automático (*machine learning*) se estableció como la metodología dominante. La capacidad de las máquinas para aprender de datos permitió que la IA se aplicara en áreas como la visión por computadora, el reconocimiento de voz y los sistemas de recomendación. Empresas como Google comenzaron a invertir masivamente en IA, particularmente en la mejora de los motores de búsqueda, la publicidad dirigida y el análisis de datos.

La última década ha sido testigo de avances sin precedentes en la inteligencia artificial, impulsados principalmente por el *deep learning* (aprendizaje profundo), que utiliza redes neuronales profundas para resolver problemas complejos.

Las Redes Neuronales Convolucionales (CNN) son fundamentales en tareas como el reconocimiento de imágenes y videos, y se utilizan en aplicaciones de IA modernas, desde la conducción autónoma hasta la clasificación de imágenes médicas.

El desarrollo de asistentes virtuales como *Siri*, *Alexa*, *Google Assistant* y *Cortana*, así como el avance de la robótica, ha sido posible gracias a los avances en procesamiento de lenguaje natural y aprendizaje profundo. En 2016, *AlphaGo*, desarrollado por *DeepMind* de Google, derrotó al campeón mundial del juego de Go, una hazaña que antes se consideraba imposible para las máquinas. Además, *Watson*, de IBM, mostró sus capacidades al ganar el concurso "Jeopardy!" en 2011, destacando el poder de la IA en la comprensión de preguntas complejas en lenguaje natural.

Con el creciente poder de la IA, surgen también debates éticos y regulatorios sobre su uso. La IA plantea desafíos en áreas como la privacidad, la toma de decisiones autónomas y los impactos laborales, lo que ha llevado a la creación de marcos éticos y políticas públicas en muchas partes del mundo. La IA se ha integrado en diagnósticos médicos, tratamiento personalizado y análisis de grandes volúmenes de datos genómicos, revolucionando la medicina moderna. Los coches autónomos, desarrollados por empresas como Tesla, Waymo y otros, son una de las aplicaciones más prometedoras de la IA en el transporte. Un área emergente en la IA es la IA explicativa, que busca desarrollar algoritmos y modelos que no solo hagan predicciones, sino que también expliquen cómo llegaron a sus conclusiones.

La historia de la inteligencia artificial es una historia de avances, desafíos y expectativas. Desde los inicios teóricos de Turing y von Neumann hasta la era moderna de redes neuronales profundas, la IA ha evolucionado de una disciplina abstracta a una tecnología que está transformando la sociedad. Aunque aún queda mucho por hacer, como abordar los problemas éticos y garantizar una integración justa y segura de la IA, el futuro de esta disciplina promete ser aún más innovador y transformador.

Las 15 principales plataformas de Inteligencia Artificial que ofrecen herramientas y servicios en diferentes áreas, como el aprendizaje automático, procesamiento de lenguaje natural, visión por computadora y otras funciones, ilustran lo que hasta ahora podemos esperar de la IA.

1. **OpenAI.** OpenAI es la plataforma detrás de modelos avanzados como GPT (*Generative Pre-trained Transformer*), que se utilizan en tareas de procesamiento de lenguaje natural (NLP), generación de texto, automatización y herramientas para la creación de imágenes a partir de texto y generación de código. OpenAI fue fundada por un grupo de destacados empresarios y tecnólogos en 2015, liderado principalmente por **Elon Musk**, **Sam Altman**, **Greg Brockman**, **Ilya Sutskever**, **John Schulman** y **Wojciech Zaremba**. OpenAI comenzó con la misión de desarrollar inteligencia artificial de manera segura, para que los avances en IA beneficiaran a toda la humanidad. Originalmente, OpenAI se estableció como una organización sin fines de lucro, pero en 2019 pasó a ser una "organización con fines de lucro limitado" (OpenAI LP), para poder atraer las inversiones necesarias para continuar con sus ambiciosos proyectos. La organización ha sido pionera en varias innovaciones, incluyendo modelos avanzados como GPT-3, GPT-4, DALL-E y Codex, que son ampliamente utilizados en aplicaciones comerciales, educativas y de investigación.

2. **Google Cloud AI.** Google Cloud AI es una de las plataformas de inteligencia artificial más avanzadas que forma parte de Google Cloud. Aunque no tiene una sola persona o grupo que se pueda atribuir como los "creadores" específicos, la plataforma se construyó sobre las bases de varios avances previos en el campo de la inteligencia artificial desarrollados por Google. Algunos de los principales responsables en el desarrollo de Google Cloud AI son **Jeff Dean**, líder de Google AI y uno de los cofundadores de Google Brain, **Greg Corrado** (investigador principal), **Sundar Pichai** (CEO de Google y exdirector de Google Cloud), **Yoshua Bengio** y el *Artificial Intelligence and Machine Learning Research Team* de Google. Google Cloud AI es el resultado del trabajo de un equipo multidisciplinario de investigadores, ingenieros y científicos de datos que han trabajado en la creación de productos y servicios de inteligencia artificial para la nube. Google utiliza *TensorFlow* (creado internamente por Google) y otras herramientas avanzadas para desarrollar aplicaciones de inteligencia artificial en la nube.

3. **Microsoft Azure AI.** Microsoft Azure AI es una plataforma de inteligencia artificial desarrollada como parte de Microsoft Azure, la nube pública de la empresa. Los líderes que han contribuido al desarrollo y la expansión de Azure AI son **Satya Nadella** (CEO de Microsoft), **Harry Shum**, **Eric Boyd**, **David Lean**, y el equipo de investigación e innovación de Microsoft Research. *Azure Machine Learning* permite a las empresas crear, entrenar e implementar modelos de aprendizaje automático a gran escala en la nube.

4. **Amazon Web Services (AWS) AI.** Amazon Web Services (AWS) AI es la división de inteligencia artificial de Amazon, la plataforma de computación en la nube de Amazon. AWS AI fue creada por **Jeff Bezos** (Fundador y Ex-CEO de Amazon), **Andy Jassy** (Ex-CEO de AWS, Actual CEO de Amazon), **Adam Selipsky** (CEO de AWS desde 2021), **Swami Sivasubramanian** (Vicepresidente de AWS AI) y el *AWS Machine Learning Team*. AWS continúa siendo una de las plataformas más importantes en la computación en la nube y la inteligencia artificial, proporcionando soluciones para empresas de todos los tamaños.

5. **IBM Watson.** IBM Watson fue creado por un equipo de ingenieros e investigadores de IBM, con un enfoque inicial en el procesamiento de lenguaje natural y la IA. Los líderes y científicos clave en la creación de IBM Watson son **David Ferrucci** (Líder del proyecto de Watson), **Ruthanna Gordon**, **Chirag Shah**, y el *IBM Research Team*, junto con **John Kelly III** (ExDirector de Investigación de IBM). La Tecnología clave de IBM Watson es el procesamiento de Lenguaje Natural (NLP), el Aprendizaje Automático (Machine Learning), y la Minería de Datos.

6. **Hugging Face.** Hugging Face fue fundada en 2016 por **Clement Delangue**, **Julien Chaumond**, y **Thomas Wolf**. La compañía comenzó con la idea de crear una plataforma que facilitara el acceso y uso de modelos avanzados de IA y procesamiento de lenguaje natural (NLP). Con el tiempo, Hugging Face se ha convertido en una de las principales comunidades y plataformas para el desarrollo y la implementación de modelos de IA, especialmente en el campo de NLP.

7. **TensorFlow (Google).** TensorFlow fue creado por *Google Brain*, el equipo de investigación de inteligencia artificial de Google, y tiene sus orígenes en el trabajo de los investigadores de Google que buscaban desarrollar una plataforma de código abierto para el aprendizaje automático y el aprendizaje profundo. Los principales creadores y responsables de TensorFlow son **Jeff Dean**, **Rajat Monga**, **Yoshua Bengio**, **Martin Abadi** y **Sanjay Ghemawat**. TensorFlow fue lanzado oficialmente en 2015 por Google Brain como una herramienta de código abierto. La idea detrás de TensorFlow fue hacer que el aprendizaje profundo fuera más accesible y eficiente, permitiendo a los investigadores, desarrolladores y empresas construir, entrenar e implementar modelos de inteligencia artificial a gran escala. Desde su lanzamiento, TensorFlow ha crecido rápidamente en popularidad, convirtiéndose en uno de los marcos más utilizados para el desarrollo de modelos de aprendizaje automático y aprendizaje profundo. La plataforma es utilizada para una variedad de aplicaciones, desde procesamiento de lenguaje natural hasta visión por computadora, y se utiliza tanto en la investigación académica como en la industria.

8. **Caffe.** Caffe es un framework de aprendizaje profundo (*deep learning*) desarrollado principalmente por **Yangqing Jia** y su equipo en el *Berkeley Vision and Learning Center* (BVLC) de la Universidad de California, en Berkeley. Caffe se lanzó como código abierto en 2013 y se ha convertido en uno de los marcos más populares, especialmente en aplicaciones de visión por computadora.

9. **DataRobot.** DataRobot fue fundada en 2012 por **Jeremy Achin** y **Tom de Godoy**. La empresa se centró en crear una plataforma de aprendizaje automático automatizado (AutoML) que permitiera a las empresas construir y desplegar modelos de inteligencia artificial y aprendizaje automático sin necesidad de ser expertos en ciencia de datos.

10. **Pytorch (Facebook).** PyTorch fue desarrollado por Facebook AI Research (FAIR) y lanzado en 2016. Los principales responsables de su creación fueron **Soumith Chintala**, **Adam Paszke**, **Sam Gross**, **Gregory Chanan**, y otros miembros del equipo de Facebook AI Research. PyTorch es un framework de aprendizaje profundo para la creación y entrenamiento de redes neuronales. PyTorch rápidamente se destacó por su enfoque en la flexibilidad y la dinámica, lo que lo hacía muy atractivo para los investigadores y desarrolladores de IA. A diferencia de otros frameworks como TensorFlow, PyTorch se centró en permitir la construcción de redes neuronales de forma más intuitiva y rápida, con un

sistema de ejecución dinámica, en el que los grafos de computación se crean sobre la marcha. Esto lo hace más fácil de usar en entornos de investigación.

11. **Alibaba Cloud AI.** Alibaba Cloud AI es la plataforma de inteligencia artificial de Alibaba Cloud, la división de servicios en la nube de Alibaba Group. Los principales líderes detrás de su creación y desarrollo son **Jiang Xue (Xue Jiang)** (CTO de Alibaba Cloud), **Simon Hu** (Ex-CEO de Alibaba Cloud), la *Alibaba DAMO Academy* y el *Alibaba Cloud AI Team*. Las características clave de Alibaba Cloud AI son la *Machine Learning Platform for AI (PAI)*, el *ET Brain* (conjunto de aplicaciones de inteligencia artificial que ofrece soluciones de IA específicas para diferentes industrias, como ciudades inteligentes, comercio, y manufactura), y los *Alibaba Cloud AI Services* (*vision AI*, *speech recognition*, *natural language processing (NLP)*, y *robotic process automation (RPA)*).

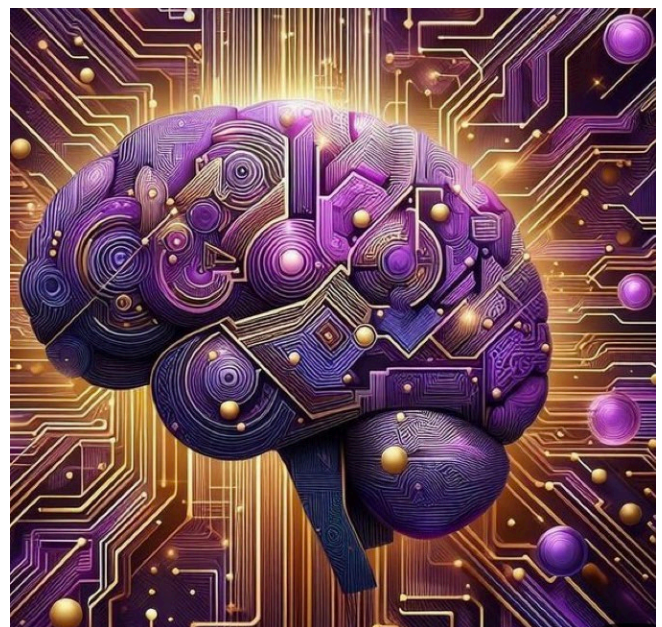
12. **Keras.** Keras fue creado por **François Chollet**, un investigador e ingeniero de software de Google, con el objetivo de hacer que el desarrollo de redes neuronales profundas (*deep learning*) fuera más accesible y fácil de usar. Keras se lanzó inicialmente como una biblioteca independiente en 2015, pero desde entonces se ha integrado de manera estrecha con TensorFlow, el framework de aprendizaje automático de Google.

13. **Clarifai.** Clarifai fue fundada en 2013 por **Matthew Zeiler** y **Amit Prakash**. La empresa se especializa en el desarrollo de tecnologías de inteligencia artificial y visión por computadora, proporcionando herramientas que permiten a las empresas analizar y entender contenido visual a través de imágenes y videos.

14. **RunwayML.** RunwayML fue fundada en 2018 por **Cristóbal Valenzuela**, **Avery McManus**, y **Mikhail Naumov**. La compañía se centra en hacer que la inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje automático sean accesibles para artistas, diseñadores, y creadores de contenido a través de herramientas fáciles de usar.

15. **BigML.** BigML fue fundada en 2011 por **Francisco J. Martín** y **Rafael Coss**. La empresa se especializa en ofrecer soluciones de aprendizaje automático (*Machine Learning*) a través de una plataforma de fácil uso que permite a empresas y organizaciones crear, implementar y administrar modelos predictivos sin necesidad de tener experiencia técnica avanzada.

Otras plataformas relevantes de IA son **Snips** (ahora parte de Sonos), fundada en 2013 por **Rand Hindi**; **Vicarious** (*AI for Robotics and Vision*), fundada en 2010 por **Dileep George** y **Scott Phoenix**; **Element AI** (adquirida por ServiceNow), fundada en 2016 por un grupo de científicos y empresarios, cuyos principales creadores son **Jean-François Gagné**, **Yoshua Bengio**, **Hugo Larochelle**, y **Philippe Beaudoin**; y **DeepSeek**, una empresa china de inteligencia artificial fundada en mayo de 2023 por **Liang Wenfeng**. Su sede se encuentra en Hangzhou, Zhejiang, y se especializa en el desarrollo de modelos de lenguaje de gran escala (LLM) de código abierto. La compañía ha ganado notoriedad por ofrecer soluciones de IA avanzadas a un costo significativamente menor que sus competidores occidentales, desafiando el dominio de empresas como OpenAI y Nvidia.



Estas plataformas proporcionan una variedad de servicios y herramientas que van desde la creación de modelos de aprendizaje automático hasta el desarrollo de aplicaciones de IA avanzadas en diversas industrias, como la salud, la automoción, el entretenimiento, el comercio y otros muchos sectores.

La IA transformará el mundo, contribuirá a mejorar nuestra eficiencia profesional, y puede que algunos creen que quizá les ayude a pensar, ignorando que la IA -hasta hoy- no piensa; sólo busca, ordena, organiza y aporta soluciones basadas en un árbol de instrucciones preestablecidas.

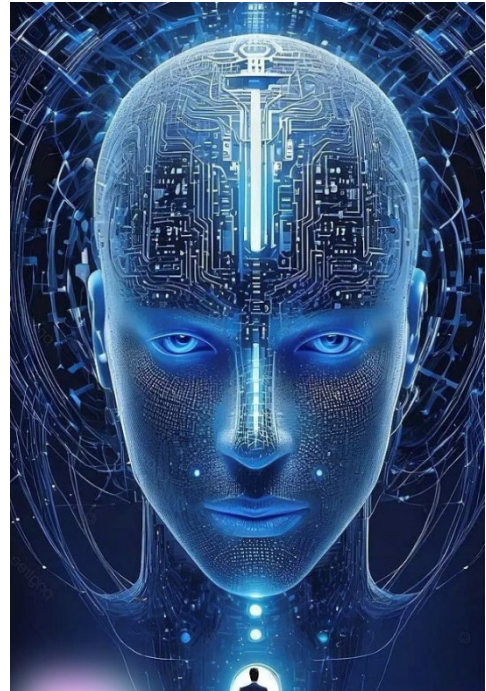
Como toda revolución cultural, la IA provoca todo tipo de opiniones. En una entrevista en el periódico *The Independent*, en 2014, **Stephen Hawking** manifestaba: “La inteligencia artificial podría ser la mejor o la peor cosa que le haya pasado a la humanidad. Si logramos desarrollar una IA positiva, podría ser un enorme beneficio para todos nosotros”. Cuando *Axios* entrevistó a **Elon Musk** en 2017, el magnate decía: “La inteligencia artificial tiene el potencial de resolver algunos de los problemas más complejos de la humanidad, como la pobreza, el cambio climático y la falta de acceso a la educación, siempre que se utilice de manera responsable”. En una entrevista con *Nature* en 2018, **Geoffrey Hinton** opinaba: “Creo que la inteligencia artificial puede tener un impacto profundamente positivo en la humanidad, ya que puede ayudarnos a abordar problemas complejos en la medicina, la ciencia y la economía de maneras que antes eran impensables”. En una entrevista de *The Verge* a **Sundar Pichai**, en 2018, este pionero de la IA defendía sus principios: “La inteligencia artificial tiene el potencial de mejorar todos los aspectos de nuestra vida cotidiana, desde la atención sanitaria hasta la educación, pasando por la sostenibilidad del medio ambiente. Si la usamos de manera ética, puede cambiar el mundo para mejor”. **Demis Hassabis** insistía en *Wired* (2016), quizá elevando en exceso el listón de la IA: “La inteligencia artificial no es solo una herramienta para hacer las cosas más rápido, sino una herramienta para resolver problemas que antes no podíamos abordar, como el cambio climático y las enfermedades incurables”. La opinión de **Yoshua Bengio** no difería demasiado cuando lo entrevistaron en *Le Devoir* en 2017: “La inteligencia artificial tiene el potencial de mejorar la vida humana en muchos aspectos, desde el diagnóstico médico hasta la resolución de crisis económicas y sociales. Estamos apenas comenzando a ver sus aplicaciones más profundas”. **Satya Nadella** era más discreta en un discurso en el evento de Microsoft AI en 2017: “La inteligencia artificial es una de las herramientas más transformadoras que podemos tener. Tiene el potencial de liberar a las personas de tareas repetitivas, mejorar las decisiones que tomamos y cambiar industrias enteras”. En *AI Superpowers: China, Silicon Valley, and the New World Order* (2018), **Kai-Fu Lee** centraba el tema con cierta mesura: “La inteligencia artificial es la mayor revolución tecnológica desde la invención de la electricidad. Tiene el potencial de cambiar la forma en que vivimos, trabajamos y nos relacionamos entre nosotros, y puede traer muchos beneficios a nivel global”.

La mayoría de estas frases reflejan un enfoque optimista hacia la inteligencia artificial, destacando su potencial para transformar positivamente la vida humana, resolver problemas globales complejos y mejorar diferentes sectores, siempre que se gestione de manera ética y responsable; pero también abundan las voces disidentes y críticas, que ponen freno a la excitación de inventores y mercaderes de la IA, a la que atribuyen cualidades que no posee. El propio **Stephen Hawking** advertía: “El desarrollo de inteligencia artificial completa podría significar el fin de la humanidad. Si los humanos no pueden controlar la inteligencia artificial, esta podría volverse más inteligente que nosotros y superar nuestra capacidad de control”. **Elon Musk** no se quedaba corto en una entrevista en *The Future of Life Institute* (2014): “La inteligencia artificial es nuestra mayor amenaza existencial. Si no tenemos cuidado, la IA podría ser más peligrosa que las armas nucleares”. En la misma dirección apunta **Bill Gates** en una entrevista en *BBC News* en 2015: “La IA puede ser más peligrosa que las armas nucleares si no tenemos cuidado. Deberíamos tener más regulaciones sobre su desarrollo, ya que podría poner en riesgo la humanidad”. El padre de la cibernética, el gran **Norbert Wiener**, fue de los primeros en poner cerco al descontrol en *Cybernetics: Or Control and Communication in the Animal and the Machine* (1950): “La automatización y las máquinas inteligentes podrían convertirse en un grave peligro para la humanidad si no controlamos su desarrollo. La inteligencia artificial puede liberarnos de muchas tareas, pero también podría liberarnos de la necesidad de los seres humanos en el mundo del trabajo. Mucho más serio es **Jaron Lanier** en *Ten Arguments for Deleting Your Social Media Accounts Right Now* (2018): “La inteligencia artificial está destruyendo la capacidad de las personas para pensar profundamente. Si seguimos delegando nuestras decisiones a las máquinas, perderemos la habilidad de tomar decisiones inteligentes y autónomas”. **Yuval Noah Harari** profundiza en *21 Lessons for the 21st Century* (2018): “La IA tiene el potencial de cambiar no solo el mercado laboral, sino el poder político. Si los datos y el control de las máquinas se concentran en manos de unas pocas corporaciones o gobiernos, puede ser la base de un nuevo tipo de totalitarismo”. **Shoshana**

Zuboff (2019) pone sobre aviso los riesgos de la esclavitud comercial en *The Age of Surveillance Capitalism* (2019): “Las grandes corporaciones tecnológicas, con la inteligencia artificial, han creado un nuevo modelo económico basado en la vigilancia masiva. Esto no solo pone en riesgo nuestra privacidad, sino que nos convierte en mercancías”. **Tristan Harris**, en una entrevista en el documental *The Social Dilemma* (2020), contempla la manipulación de voluntades y emociones: “La inteligencia artificial está siendo utilizada para manipular la atención de las personas, explotando nuestras vulnerabilidades emocionales. Las máquinas no deberían tener el poder de decidir cómo debemos sentirnos o actuar”.

Estas frases reflejan críticas y preocupaciones sobre los peligros potenciales de la inteligencia artificial, incluyendo los riesgos para la privacidad, la libertad individual, el empleo y el control social. Los autores expresan sus temores sobre cómo el desarrollo descontrolado de la IA podría tener consecuencias negativas para la humanidad si no se manejan adecuadamente.

El uso de la IA trae consigo grandes beneficios, pero también plantea riesgos y desafíos que deben ser considerados para asegurar su desarrollo y aplicación ética y responsable. Los grandes retos a los que debe hacer frente la sociedad ante el avance imparable de la IA podrían resumirse en el siguiente decálogo: (1) Privacidad y protección de datos; (2) Sesgo y discriminación algorítmica; (3) Transparencia y explicabilidad; (4) Seguridad y protección contra el mal uso; (5) Impacto en el empleo y la economía; (6) Responsabilidad y toma de decisiones; (7) Autonomía de la IA; (8) Desarrollo ético y humano; (9) Riesgo de dependencia tecnológica; y (10) Impacto en la sociedad y la cultura.



La inteligencia artificial tiene el potencial de transformar positivamente muchos aspectos de la vida, pero también plantea riesgos significativos. Es crucial abordar estos riesgos de manera proactiva mediante regulación ética, transparencia y responsabilidad. La implementación de IA debe ser cuidadosamente gestionada para garantizar que se maximicen sus beneficios y se minimicen sus posibles perjuicios para la sociedad.

Como de costumbre, aunque resulte paradójico, la solución siempre está en manos del usuario. Cualquier cosa buena, mal usada, siempre es un peligro en potencia. El uso que hacemos de los útiles que nos permiten vivir en una sociedad desarrollada depende de la inteligencia natural de cada uno, en base a lo que elabora nuestro cerebro. La razón no aconseja culpar a la IA de nuestros errores. Sólo las mentes débiles encuentran regocijo y justificación a sus penas en agentes externos.



eurospes
health



**Publicaciones
Científicas**

- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 903-950.
- Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernandez-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. (2019). Pharmacogenetics of Atremorine-Induced Neuroprotection and Dopamine Response in Parkinson's Disease. *Planta Médica*. 85. 10.1055/a-1013-7686.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, et al. Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. *Med Res Rev*. 2021;41(5):2841-2886.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Naidoo V, Cacabelos N, Aliev G, Carril JC. Influence of dopamine, noradrenaline, and serotonin transporters on the pharmacogenetics of Atremorine in Parkinson's disease. *Drug Dev Res*. 2021;82(5):695-706.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez-Iglesias O, Cacabelos N, Naidoo V. What is the gold standard model for Alzheimer's disease drug discovery and development? *Expert Opin Drug Discov*. 2021; 16: 1415-1440.
- Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos N, Kazantsev AG, Vostrov AV, Corzo L, Cacabelos P, Goldgaber D. Sirtuins in Alzheimer's Disease: SIRT2-Related GenoPhenotypes and Implications for PharmacoEpiGenetics. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 12;20(5). pii: E1249. doi: 10.3390/ijms20051249.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Influence of pathogenic and metabolic genes on the Pharmacogenetics of mood disorders in Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(4), 366.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics*. 2023;24(1):27-57. doi:10.2217/pgs-2022-0137
- Cacabelos R, Carril JC, Sanmartín A, Cacabelos P. Pharmacoepigenetic processors: Epigenetic drugs, Drug resistance, toxicoepigenetics, and nutriepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 191-424.
- Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 13302.
- Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's Disease. *Life*. 2022; 12: 460.
- Cacabelos R, Tellado I, Cacabelos P. The epigenetic machinery in the life cycle and pharmacoepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 1-100.
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16:8, 673-701, DOI: 10.1080/17425255.2020.1779700
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenomics of drugs used to treat brain disorders. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 5:3, 181-234, DOI: 10.1080/238089932020.1738217
- Cacabelos R. (2020) Towards a Mature Discipline of Pharmacogenomics: Epistemological Reflections. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 17: 3. <https://doi.org/10.2174/187569211701200324173840>
- Cacabelos R. (2020). Pharmacogenomics of Cognitive Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders in Dementia. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3059. <https://doi.org/10.3390/ijms21093059>
- Cacabelos R. (Editor), *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford. 2019
- Cacabelos R. Epigenetics and pharmacoepigenetics of neurodevelopmental disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 609-709.
- Cacabelos R. Informe de la Ponencia de Estudio sobre Genómica. Senado del Reino de España, 2019.
- Cacabelos R. Pathoepigenetics: The role of epigenetic biomarkers in disease pathogenesis. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 139-189.
- Cacabelos R. *Pharmacoepigenetics: A long way ahead*. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; xv-xvii.
- Cacabelos R. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in human diseases. *J Transl Genet Genom* 2021;5: 133-135.
- Cacabelos R. What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery? *Expert Opin Drug Discov*. 2022; 17(4):309-323.
- Carrera I, Cacabelos R. Current Drugs and Potential Future Neuroprotective Compounds for Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(3):295-306. doi: 10.2174 / 1570159X17666181127125704.
- Carrera I, Corzo L, Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos R. Neuroprotective Effect of Nosustrophine in a 3xTg Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(9):1306. <https://doi.org/10.3390/ph16091306>
- Carrera I, Corzo L, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Cardiovascular and lipid-lowering effects of a marine lipoprotein extract in a high-fat diet-induced obesity mouse model. *Int J Med Sci*. 2023;20(3):292-306. Published 2023 Jan 22. doi:10.7150/ijms.80727

- Corzo, L., Fernández-Novoa, L., Carrera, I., Martínez, O., Rodríguez, S., Alejo, R., & Cacabelos, R. (2020). Nutrition, Health, and Disease: Role of Selected Marine and Vegetal Nutraceuticals. *Nutrients*, 12(3), 747. <https://doi.org/10.3390/nu12030747>
- Guerra J, Cacabelos R. Genomics of speech and language disorders. *J Transl Genet Genom* 2019; 3:9. DOI: 10.20517/jtgg.2018.03.
- Guerra J, Cacabelos R. Pharmacoeugenetics of vertigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeugenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 755-779.
- Joaquín 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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-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 Rodríguez, Ramón Alejo, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos, "AtreMoline Treatment Regulates DNA Methylation in Neurodegenerative Disorders: Epigenetic and Pharmacogenetic Studies", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 159. <https://doi.org/10.2174/1875692117999201231152800>
- Cacabelos R. Farmacogenómica: Una puerta de acceso a la medicina personalizada. *Medicina Clínica*. 2024; 162 (4): 179-181.
- Cacabelos R. Genomics of Brain Disorders 4.0. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 25;25(7):3667. doi: [10.3390/ijms25073667](https://doi.org/10.3390/ijms25073667).
- Cacabelos R, et al. Therapeutic Options in Alzheimer's Disease: From Classic Acetylcholinesterase Inhibitors to Multi-Target Drugs with Pleiotropic Activity. *Life*. 2024, 14.
- Cacabelos R. Progress in Pharmaceutical Sciences and Future Challenges. *Life*. 2024, 14.

The background of the cover features a complex molecular structure with black and white spheres representing atoms, connected by lines. A network of blue nodes and lines is overlaid on the molecular structure, suggesting a complex biological or chemical system. The overall color scheme is dark blue with highlights from the molecular model.

Pharmacoepiggenetics

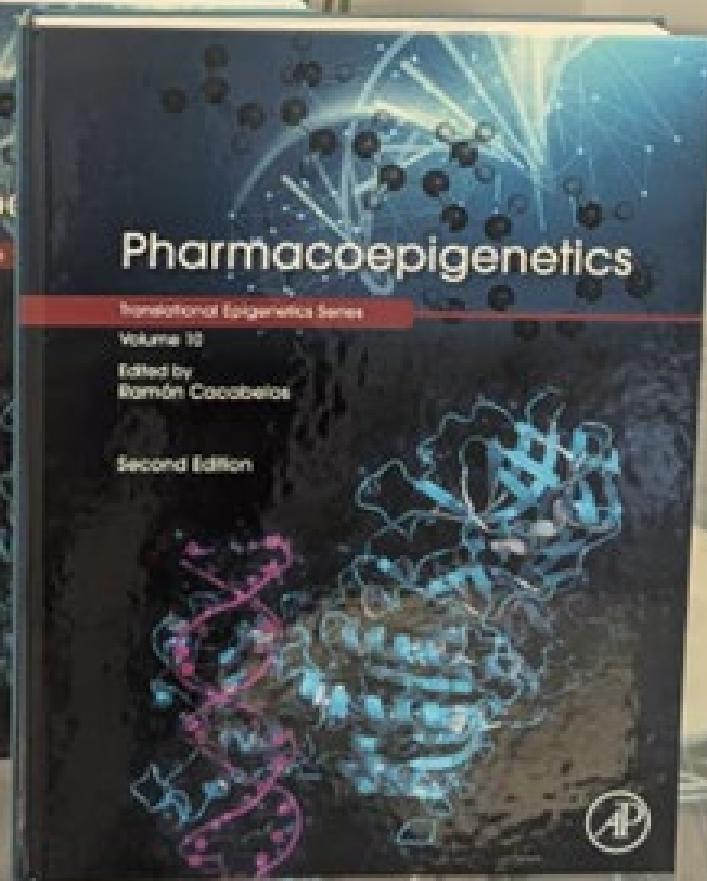
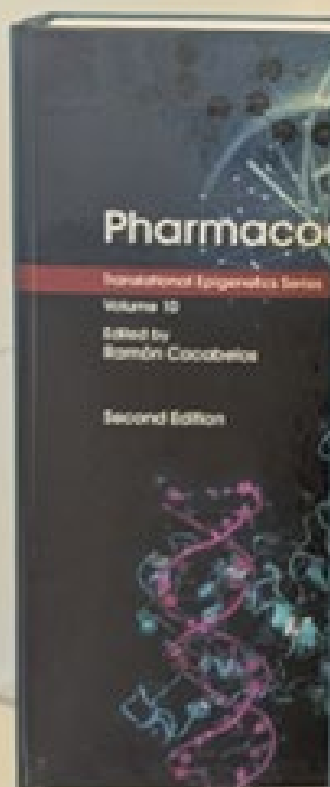
Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: serviciodocumentacion@eurospes.com



Preface

- Cacabelos, R. (2025). Preface (2nd ed.). In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vols. 1–2, 2nd ed., pp. xix–xxi). Elsevier/Academic Press.

Volume 1 (*Pharmacoepigenetics*, Vol. 1, ISBN 978-0-443-34216-5)

- Cacabelos, R., Tellado, I., Cacabelos, N., Martínez-Iglesias, O., & Naidoo, V. (2025). Epigenetic machinery. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 1–98). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Cacabelos, N., Cacabelos, P., & Martínez-Iglesias, O. (2025). Pharmacoepigenetic processors. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 118–186). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Tellado, I., Corzo, L., Cacabelos, N., Cacabelos, P., Martínez-Iglesias, O., & Segre, R. (2025). Epigenetic drugs. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 215–566). Elsevier/Academic Press.
- Carrera, I., Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., & Cacabelos, R. (2025). Animal models in epigenetic research. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 625–640). Elsevier/Academic Press.
- Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., Carrera, I., & Cacabelos, R. (2025). Epigenetic effects of AntiGan in cancer. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 821–839). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Cacabelos, N., & Martínez-Iglesias, O. (2025). Pathoepigenetics of vascular disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 929–1029). Elsevier/Academic Press.

Volume 2 (*Pharmacoepigenetics*, Vol. 2, ISBN 978-0-443-34217-2)

- Cacabelos, R. (2025). The epigenetic constellation of neurodevelopment disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 2–106). Elsevier/Academic Press.
- Tellado, I., Naidoo, V., & Cacabelos, R. (2025). Pharmacoepigenetics of epilepsy. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 205–243). Elsevier/Academic Press.
- Guerra, J., Naidoo, V., & Cacabelos, R. (2025). Pharmacoepigenetics of vertigo and related vestibular syndromes. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 257–272). Elsevier/Academic Press.
- Guerra, J., Naidoo, V., & Cacabelos, R. (2025). Pharmacoepigenetics of sensorineural hearing loss. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 277–302). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Cacabelos, N., Martínez-Iglesias, O., Tellado, I., & Naidoo, V. (2025). Epigenetics and pharmacoepigenetics of neuropsychiatric disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 304–373). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, N., Cacabelos, P., & Naidoo, V. (2025). Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 385–458). Elsevier/Academic Press.
- Martínez-Iglesias, O., Naidoo, V., Carrera, I., Corzo, L., & Cacabelos, R. (2025). Epigenetic effects of Nosustrophine in Alzheimer's disease. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 477–496). Elsevier/Academic Press.
- Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., & Cacabelos, R. (2025). Epigenetic effects of AtréMoline in Parkinson's disease. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 500–526). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Tellado, I., Cacabelos, N., Cacabelos, P., Corzo, L., Fernández-Novoa, L., & Martínez-Iglesias, O. (2025). Pathoepigenetics of brain tumors and prevalent neoplasms. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 558–672). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Cacabelos, N., Martínez-Iglesias, O., & Naidoo, V. (2025). Binomial pathoepigenetics of type 2 diabetes mellitus and obesity. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 695–712). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Corzo, L., Carrera, I., Cacabelos, N., & Naidoo, V. (2025). Nutriepigenetics. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 766–796). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, N., & Naidoo, V. (2025). Toxicopigenetics. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 837–872). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, N., Carrera, I., & Naidoo, V. (2025). Epigenetics of life cycle: from prenatal events to aging. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 873–end). Elsevier/Academic Press.



eurospes
health

Sección Promocional



euroespes health

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

Director: Dr. Ramón Cacabelos



Medicina Genómica
Medicina Personalizada

Genomic Medicine
Personalized Medicine



Sta Marta de Babío, Bergondo 15165 - A Coruña, Spain

+34 985 780 505

info@euroespes.com

euroespes.com

MYLOGY



Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica

☎ (+34) 981 780 505

International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine

☎ (+34) 981 780 511

www.euroespes.com
info@euroespes.com



MYLOGY



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE

*Tome los **medicamentos** adecuados
en la dosis correcta*

www.mylogysgenomics.com
www.euroespes.com info@euroespes.com
(+34) 981 780 505





Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

EuroEspes-Health

Sta. Marta de Babío, 15165-Bergondo, A Coruña, España

Tel.: +34-981-780505

E-Mail: info@euroespes.com

www.euroespes.com



Euroespes Internacional

EuroEspes Health abre Delegación Médica y Comercial en Brasil



Instituto de Neuropsiquiatria
Genômica Cerebral

Av Giovani Gronchi 6.195 Sala 1905
Morumbi - São Paulo-Brasil

INGeC - Cnpj 22.139.608/0001-34.
Zip 05724-003.

Tel.: +551155115811

WhatsApp: +55 11 97697-8497

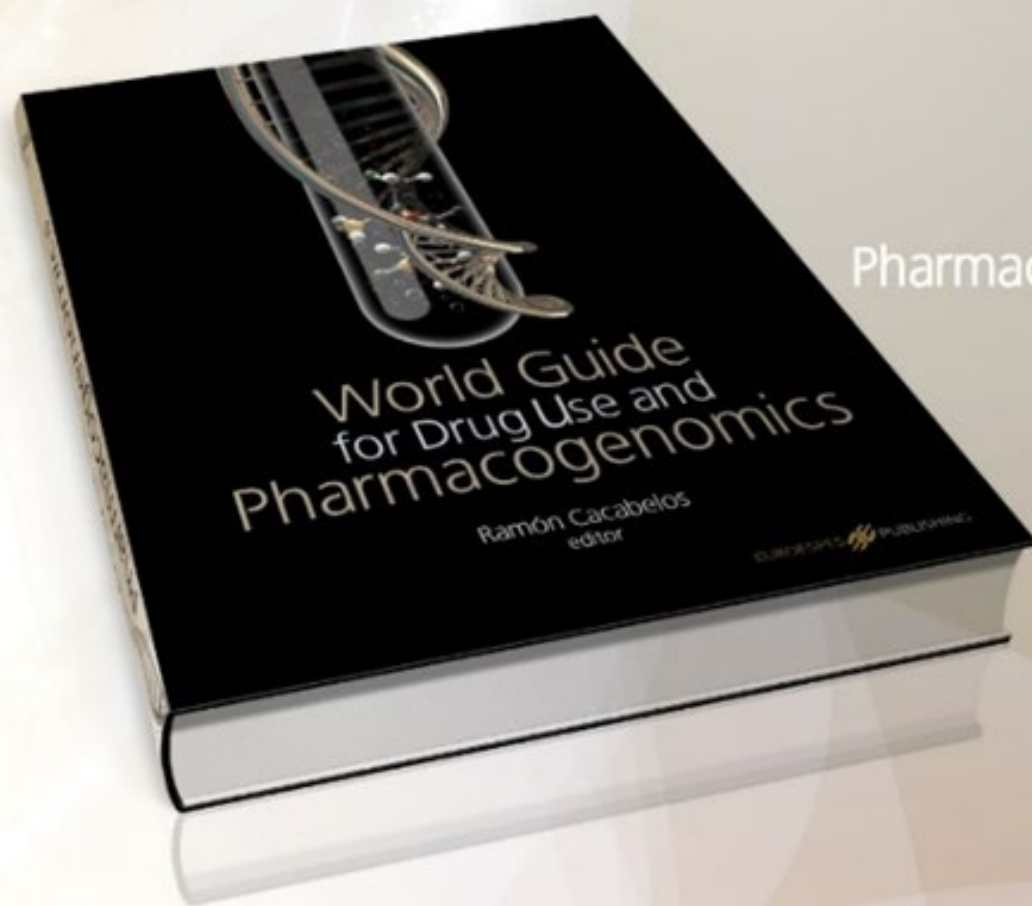
E-Mail: r.segre@euroespes.com



Director: Dr. Reinaldo Segre

World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics

Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M.Sci. (Editor)
Professor of Genomic Medicine



Content

Drugs

(7,750 entries)

Brand Names

(31,750 entries)

Pharmacological Categories

(1,891 entries)

Genes and Aliases

(4,450 entries)

Diseases and

Medical Terms

(9,200 entries)

*The essential guide to pharmacogenomics for medical practice
A monumental work to the scientific and medical community*

OVER 20,000 REFERENCES

More Information

www.pharmacogenomicsguide.com

EUROESPES  PUBLISHING

Invitaciones del Editor Jefe en la revista IJMS



Prof. Dr. Ramón Cacabelos

> Website

Guest Editor

Euroespes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine,
15165 Corunna, Spain

Interests: pharmacogenomics; pharmacoeugenetics; genomics of brain disorders; neuroepigenetics;
CNS drug development; neurodegenerative disorders; Alzheimer's disease; Parkinson's disease

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

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

Alzheimer's disease (AD) is a health priority in developed societies, along with cardiovascular disease, cancer, stroke and major neuropsychiatric pathologies. The direct and indirect costs for the management of AD create a large economic burden for families, nations and health resources. The cost of worldwide dementia treatment currently exceeds USD 800 billion (>1% of GDP). The average cost per patient/year ranges from USD 30,000 to USD 60,000, depending on the stage of the disease, quality of medical care, social status and country. In terms of global costs (direct, indirect and social costs and costs of informal care), in 2019, the World Health Organization (WHO) estimated the total global societal cost of dementia to be about USD 1.3 trillion (>USD 2.8 trillion by 2030).

AD is the most prevalent form of dementia (50–60%). Vascular dementia (30–40%), other forms of dementia (10–15%), and mixed dementia, which is the most frequent form of dementia (>70%) in patients older than 75 years of age, are common presentations of dementia following frequent AD. AD is more frequent in women than in men; the prevalence of dementia is 30.5/1000 in males and 48.2/1000 in females.

The phenotype of AD is the consequence of the premature death of neurons associated with genomic, epigenomic, cerebrovascular and environmental factors. The clinical manifestation of dementia is characterized by progressive cognitive deterioration, behavioral changes and functional decline.

Conventionally, two forms of AD are differentiated: an early form (early onset AD, EOAD, <65 years) and a late-onset AD (LOAD, >65 years), within an apparent pathological continuum. EOAD is associated with familial forms of Mendelian genetics (familial AD, FAD), while LOAD shows a more complex pathogenesis, in which a multitude of polymorphic variants in over 600 genes distributed throughout the human genome converge with diverse environmental factors, which attribute the false phenotypic profile of sporadic AD to the disease.

Both forms of dementia exhibit common neuropathological hallmarks of amyloidopathy and tauopathy characterized by extracellular deposits of aggregated β -amyloid ($A\beta$) in senile plaques and vessels (amyloid angiopathy) and intracellular neurofibrillary tangles (NFTs), formed by the hyperphosphorylation of tau proteins in microtubules and neurofilaments, likely exerting synergistic effects on AD pathogenesis. Dendritic dystrophy and desarborization, microglia activation, astrogliosis, and neuronal loss are also typical neuropathological markers in the hippocampus and neocortex, where neurotransmitter deficits (cholinergic, monoaminergic, glutamatergic, GABAergic, neuropeptidergic), neurotrophic dysfunction, neuroinflammation, oxidative-stress-related lipid peroxidation, and cerebrovascular (hypoperfusion) damage are also present.

The scientific community, pharmaceutical industry and daily medical care are facing important challenges regarding the management of dementia. The primary causes of AD and its pathogenic mechanisms are still unclear. Reliable biomarkers for an early diagnosis are not yet available. New drugs and novel therapeutic strategies that are able to slow down or halt the course of the disease are urgently needed, assuming that present medications are inefficient and not cost-effective. Since the disease destroys the neurons of susceptible patients for decades before showing symptoms, the golden dream of AD scientific research would be to find a preventive remedy, administered in pre-symptomatic phases, and capable of stopping the progressive destruction of the brain that leads to AD.

The objective of this Special Issue of *IJMS* is to offer the scientific community an open space to present new findings to (i) better understand the pathogenic mechanisms responsible for this neurodegenerative disease, (ii) identify potential predictive biomarkers that anticipate risk factors and can prophylactically intervene, and (iii) develop new preventive strategies and new forms of therapeutic intervention that slow down the course of the disease once symptoms appear. The best case scenario would be to prevent the disease from manifesting itself in those cases for which it is feasible to presymptomatically identify the risk.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Published Papers (7 papers)

Mitigation of Atherosclerotic Vascular Damage and Cognitive Improvement Through Mesenchymal Stem Cells in an Alzheimer's Disease Mouse Model

by Woong Jin Lee, Kyoung Joo Cho and Gyung Whan Kim

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(23), 13210; <https://doi.org/10.3390/ijms252313210> - 9 Dec 2024

Influence of Exercise and Genistein to Mitigate the Deleterious Effects of High-Fat High-Sugar Diet on Alzheimer's Disease-Related Markers in Male Mice

by Juhi Shah, Tyler Orosz, Avneet Singh, Savan Parameshwar Laxma, Rachel E. Gross, Nicholas Smith, Spencer Vroegop, Sydney Sudler, James T. Porter, Maria Colon, Lauren Jun, Jeganathan R. Babu, Minsub Shim, Thomas L. Broderick and Layla Al-Nakkash

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(16), 9019; <https://doi.org/10.3390/ijms25169019> - 20 Aug 2024

Assessment of the Correlation and Diagnostic Accuracy between Cerebrospinal Fluid and Plasma Alzheimer's Disease Biomarkers: A Comparison of the Lumipulse and Simoa Platforms

by Farida Dakterzada, Raffaella Cipriani, Ricard López-Ortega, Alfonso Arias, Iolanda Riba-Llena, Maria Ruiz-Julián, Raquel Huerto, Nuria Tahan, Carlos Matute, Estibaliz Capetillo-Zarate and Gerard Piñol-Ripoll

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(9), 4594; <https://doi.org/10.3390/ijms25094594> - 23 Apr 2024

Feasibility and Preliminary Efficacy of American Elderberry Juice for Improving Cognition and Inflammation in Patients with Mild Cognitive Impairment

by Ashley F. Curtis, Madison Musich, Amy N. Costa, Joshua Gonzales, Hyeri Gonzales, Bradley J. Ferguson, Briana Kille, Andrew L. Thomas, Xing Wei, Pei Liu, C. Michael Greenlief, Joel I. Shenker and David Q. Beversdorf

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(8), 4352; <https://doi.org/10.3390/ijms25084352> - 15 Apr 2024

The Emerging Role of PCSK9 in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: A Possible Target for the Disease Treatment

by Gabriella Testa, Serena Giannelli, Erica Staurengi, Rebecca Cecci, Lucrezia Floro, Paola Gamba, Barbara Sottero and Gabriella Leonarduzzi

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(24), 13637; <https://doi.org/10.3390/ijms252413637> - 20 Dec 2024

From Fundamentals to Innovation in Alzheimer's Disease: Molecular Findings and Revolutionary Therapies

by Mădălina Georgeta Sighencea, Ramona Ștefania Popescu and Simona Corina Trifu

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(22), 12311; <https://doi.org/10.3390/ijms252212311> - 16 Nov 2024

Cited by 1 | Viewed by 2819

A Comprehensive Analytical Review of Polyphenols: Evaluating Neuroprotection in Alzheimer's Disease

by David Vicente-Zurdo, Esther Gómez-Mejía, Noelia Rosales-Conrado and María Eugenia León-González

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(11), 5906; <https://doi.org/10.3390/ijms25115906> - 28 May 2024

Genomics and Epigenomics in Molecular Neurobiology

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

Molecular neurobiology plays a fundamental role in genomic medicine, especially in the study and treatment of diseases of the nervous system. Its importance can be summarized based on the following key aspects. (1) Understanding the molecular basis of diseases: It allows for the identification of genetic and molecular alterations that underlie neuropsychiatric disorders. It facilitates the understanding of the cellular and biochemical mechanisms that cause neuronal dysfunction. (2) Development of personalized therapies: The integration of molecular and genomic data allows for the design of targeted treatments that adapt to the specific genetic profile of the patient. It favors the application of gene therapies, molecular modulators and drugs that act on specific pathways involved in the pathology. (3) Identification of biomarkers: Studies in molecular neurobiology have allowed us to discover biomarkers that can predict responses to treatments and the progression of diseases. This is essential for early diagnosis and for monitoring therapeutic efficacy in clinical practice. (4) Optimizing drug safety and efficacy: By understanding how genetic variations and molecular alterations influence neuronal function, doses can be adjusted and the most appropriate drugs can be selected, reducing adverse effects and improving clinical outcomes. (5) Innovation in drug design: Molecular neurobiology facilitates the discovery of new therapeutic targets, driving the development of innovative drugs for diseases that have historically been difficult to treat. (6) Advances in technology and data integration: With the development of various techniques, such as high-throughput sequencing and proteomics, molecular neurobiology has become a powerful tool for analyzing the complexity of the brain and its alterations at the genetic and protein levels. The integration of these data into genomic medicine platforms allows us to utilize a multidisciplinary approach that can improve diagnostic and therapeutic accuracy.

Advances in genomics have transformed molecular neurobiology by enabling researchers to delve into the genetic and molecular underpinnings of brain function, development, and disease. Some of the key points that highlight the importance of genomics in this field are as follows: (1) Uncovering genetic foundations of neural function: Identification of risk variants and mapping gene expression. (2) Advancing Personalized Medicine: Tailored treatments and biomarker discovery. (3) Enhancing Understanding of Neural Networks: Systems' biology approach and epigenetic modifications. (4) Facilitating Innovative Therapeutic Strategies: Gene therapy, genome editing and target identification. (5) Accelerating Research and Translational Applications: Large-scale data integration and collaborative research initiatives.

Epigenetics plays a critical role in molecular neurobiology by regulating gene expression without altering the underlying DNA sequence. This regulation is essential for normal brain development, synaptic plasticity, learning, and memory. Some of the key points that highlight its importance encompass the dynamic regulation of gene expression, neuronal development and differentiation, role in neuroplasticity, link to neurological and psychiatric disorders, therapeutic potential (epigenetic drugs), and integration of environmental influences.

This Special Issue provides an opportunity for researchers to integrate the multidisciplinary knowledge that genomics and epigenetics bring to molecular neurobiology in the exciting field of genomic medicine, with special emphasis on the following three areas dominated by personalized medicine: knowledge of the primary causes of diseases with information from structural and functional genomics, epigenetics, transcriptomics, proteomics and metabolomics; development of molecular biomarkers, specifically designed to detect the risk of suffering from central nervous system diseases in presymptomatic phases, which will allow us to implement prophylactic interventions and preventive programs; and personalized treatments with the help of two essential disciplines—pharmacogenomics and pharmacoeugenetics.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Pharmacogenomics, 3rd Edition

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

It is a great pleasure for me to accept the kind invitation of the International Journal of Molecular Sciences to serve as Guest Editor of a Special Issue on “Pharmacogenomics”. I think that this is a timely initiative which will be of interest to most medical disciplines. Cardiovascular disorders (25%–30%), cancer (20%–25%) and brain disorders (10%–15%) represent over 60%–70% of morbidity and mortality in developed countries. Approximately 10%–20% of direct costs for disease management are attributed to pharmacological treatment, and, unfortunately, it is estimated that drug efficacy is restricted to 20%–30% of the cases treated with a particular drug in almost any medical specialty. Many different factors influence drug efficacy and safety, including the chemical properties of a drug, route of administration, disease stage, nutrition, compliance, drug–drug interactions, and pharmacogenomics.

In the coming years, the onset of a revolutionary transformation of protocols and strategies for drug development is expected. Pharmacogenomics is one of the doors through which to enter the complex building of personalized medicine.

Regulatory agencies should make recommendations to the pharmaceutical industry in favor of the introduction of pharmacogenomics in drug development and the inclusion of pharmacogenomic information on drug labels, with specific warnings for the population at risk. Educational programs are fundamental for drug prescribers to become familiar with personalized treatments. Pharmacogenetic testing should be gradually introduced into medical practice. The introduction of pharmacogenomics in routine clinical practice is fundamental for optimizing therapeutics and for reducing adverse drug reactions (ADRs), which are a major health concern worldwide. There are multiple causes of ADRs, some of which are preventable. Pharmacogenomics accounts for ≈80% of the variability in drug efficacy and safety. Over 400 genes are clinically relevant in drug metabolism, and ≈200 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 pharmacogeneomics, to contribute to this Special Issue with your ideas for accelerating the implementation of pharmacogenomic procedures in drug development and clinical practice.

More published papers could be found in the closed Special Issue: Pharmacogenomics and Pharmacogenomics 2.0.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Genomics of Brain Disorders 4.0

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

This Special Issue is the continuation of our 2021 Special Issue, "Genomics of Brain Disorders 3.0" (https://www.mdpi.com/journal/ijms/special_issues/genomics_brain3).

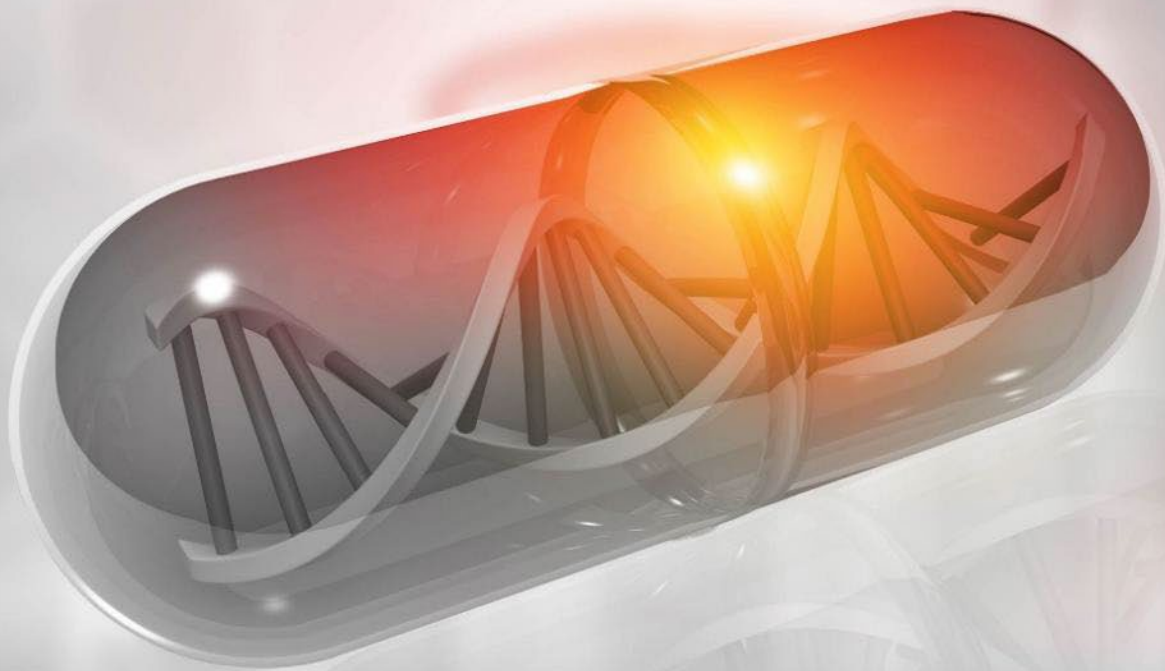
Brain disorders represent the third major problem of health and disability in developed countries after cardiovascular disorders and cancer. From a global health perspective, important issues to be addressed with regard to neuropsychiatric disorders (NPDs) are: (i) disease burden (DALYs: disability-adjusted life years; YLDs: years lived with disability; YLLs: years of life lost); (ii) the costs (direct, indirect) of disease; (iii) disease pathogenesis; (iv) the identification of presymptomatic biomarkers; (v) novel targets for drug development; and (vi) personalized treatments with pharmacogenetic procedures for optimizing drug efficacy and safety. NPDs contribute approximately 10% of the global burden of disease. About 30% of all YLDs are assigned to NPDs, especially depression, alcohol use disorders, schizophrenia, bipolar disorder, and dementia. NPDs are the leading cause of disease burden, responsible for 7.4% of global DALYs and 22.9% of global YLDs. Within NPDs, mental disorders account for 56.7% DALYs, followed by neurological disorders (28.6%) and substance use disorder (14.7%).

The global cost of NPDs is projected to be about US\$6 trillion by 2030. An estimated eight million deaths annually are attributed to mental disorders. Approximately 127 million Europeans suffer brain disorders. The total annual cost of brain disorders in Europe is about €386 billion, with €135 billion in direct medical expenditures, €179 billion in indirect costs, and €72 billion in direct non-medical costs. Mental disorders represent €240 billion (62% of the total cost, excluding dementia), followed by neurological diseases (€84 billion, 22%).

The primary cause of most brain disorders is poorly understood. In NPDs there is a convergence of multiple genomic defects distributed across the human genome with epigenetic phenomena and environmental risk factors leading to the phenotypic expression of the disease. In children, neurodevelopmental disorders are determinant for abnormal brain maturation and early mental derailment. In age-related neurodegenerative disorders, a common feature is the presence of intracellular and/or extracellular deposits of abnormally processed proteins that represent prototypical hallmarks probably contributing to premature neuronal death. A better characterization of the genomic background of mental and neurological disorders is necessary for elucidating disease-specific pathogenesis, as well as the identification of accurate biomarkers, and the implementation of novel treatments addressing pathogenic, mechanistic, metabolic, transporter and pleiotropic genes, and their products, associated with specific NPDs.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Human Diseases II



Guest Editor:



Ramón Cacabelos

Department of Genomic Medicine, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Spain.

Special Issue

Genomics and Epigenomics in Molecular Neurobiology

Message from the Guest Editor

This Special Issue provides an opportunity for researchers to integrate the multidisciplinary knowledge that genomics and epigenetics bring to molecular neurobiology in the exciting field of genomic medicine, with special emphasis on the following three areas dominated by personalized medicine: knowledge of the primary causes of diseases with information from structural and functional genomics, epigenetics, transcriptomics, proteomics and metabolomics; development of molecular biomarkers, specifically designed to detect the risk of suffering from central nervous system diseases in presymptomatic phases, which will allow us to implement prophylactic interventions and preventive programs; and personalized treatments with the help of two essential disciplines—pharmacogenomics and pharmacoepigenetics.

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Euroespes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, 15165 Corunna, Spain

Deadline for manuscript submissions

31 July 2025



International Journal of Molecular Sciences

an Open Access Journal
by MDPI

Impact Factor 4.9
CiteScore 8.1
Indexed in PubMed



mdpi.com/si/233276

*International Journal of
Molecular Sciences*
MDPI, Grosspeteranlage 5
4052 Basel, Switzerland
Tel: +41 61 683 77 34
ijms@mdpi.com

[mdpi.com/journal/
ijms](https://mdpi.com/journal/ijms)





Protégete

E-JUR-94013
100% extracto marino.
Trachurus trachurus.



Ebiotec

Lombardi VRM, Corzo L, Carrera I, Cacabelos R. 2018. The search for biomarine derived compounds with *immunomodulatory activity*. J Explor Res Pharmacol, 3(1):30

Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Etcheverría I, Seoane S, Cacabelos R. 2005. Effects of Fish-derived lipoprotein extracts on activation markers, Fas expression and *apoptosis* in peripheral blood lymphocytes. International Immunopharmacology, 5:253-262.

Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Corzo D, Zas R, Cacabelos R. 2002. Enhancement in *immune function* and Growth Using E-JUR-94013®. Methods Find Exp Pharmacol, 24(9): 573:578



La vida en movimiento

Extracto
E-Podofavalin-15999
y vitamina E.
Con L-Dopa natural.



Ebiotec

Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Alejo R, Fernández-Novoa L, et al. 2021. Atremorine in Parkinson's Disease: From *dopaminergic neuroprotection* to pharmacogenomics. Med Res Rev. 1–46.

Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernández-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. 2019. Pharmacogenetics of Atremorine-Induced neuroprotection and Dopamine Response in *Parkinson's disease* Parkinson's Disease. Planta Med. 85(17):1351-1362.

Romero A, Parada E, González-Lafuente L, Farré-Alins V, Ramos E, Cacabelos R, Egea J. 2017. *neuroprotective effects* of E-PodoFavalin- 15999 (Atremorine®). CNS Neurosci Ther. 23:450-452.



Acción
positiva

Citicolina
Ácido pantoténico
Niacina



Ebiotec

Caamaño J, Gómez MJ, Franco A, Cacabelos R. 1994. Effects of CDP-choline on cognition and **cerebral hemodynamics** in patients with Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 16(3): 211-8. PMID: 7913981

Cacabelos R, Caamaño J, Gómez MJ, Fernández-Novoa L, Franco-Maside A, Vinagre D, Novo B, Zas R, Álvarez XA. 1995. Treatment of Alzheimer's disease with CDP-choline: Effects on **mental performance**, **brain electrical activity**, cerebrovascular parameters, and cytokine production. *Ann Psychiat*, 5: 295-315.

Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, Pérez P, Laredo M, Fernández-Novoa L, Corzo L, Zas R, Alcaraz M, Secades JJ, Lozano R, Cacabelos R. 1999. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped **Alzheimer's disease** patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and **cerebral perfusion**. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 21(9):633-44. PMID: 10669911
Clinical Trial.

“Todas las personas deben conocer su perfil farmacogenético para saber con certeza si los medicamentos que consumen son adecuados o no”.

Ramón Cacabelos

Boletín Médico EuroEspes Health

Editor: Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción: Natalia Cacabelos

Secretaría Técnica: Dr. Vinogran Naidoo

Fotocomposición y Diseño: Elitek Solutions

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

Sta. Marta de Babío s/n, 15165 Bergondo, A Coruña, España

Teléfono: (+34)981-780505

Website: www.euroespes.com

E-Mail: comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com