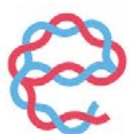




euroespes
health

Boletín Médico *Medical Journal* Vol. 58 - Julio 2026



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	8
- Polémicas Vacunales	9
Brevialia	12
- Efecto de la desigualdad económica sobre el bienestar y la salud mental	13
- 2025 demostró el poder y la resiliencia de la ciencia	13
- China quiere liderar el mundo en la regulación de la Inteligencia Artificial	15
- ¿Cuál será el primer fármaco diseñado con IA?	17
- La Inteligencia Artificial está transformando la economía	19
- Psicoanálisis de la Inteligencia Artificial	22
- Cable submarino de telecomunicaciones transformado en un gigantesco detector de terremotos	24
- Ecosistemas animales a 9000 metros bajo el mar	25
- Robots de aguas profundas buscarán la fuente del misterioso “oxígeno oscuro”	26
- Los primeros vertebrados tenían cuatro ojos	27
- Un fósil de Afar (Etiopía) muestra una amplia distribución y versatilidad de <i>Paranthropus</i>	28
- Dieta y locomoción del <i>Australopithecus deyiremeda</i>	29
- El ADN antiguo de la ciudad de Shimao registra prácticas de parentesco en la China neolítica	29
- Los paleometabolomas generan perfiles biológicos y ecológicos en yacimientos humanos primitivos	30
- El tamaño de las orejas	30
- Árbol genealógico de los perros revela la historia oculta de la diversidad canina	32
- El estómago de un cachorro de lobo de la Edad de Hielo revela ADN raro de rinoceronte lanudo	33
- El bebé cuya vida fue salvada por la primera terapia CRISPR personalizada	34
- Mapa celular del tracto reproductivo humano en desarrollo	35
- Truco del sistema inmunitario que se ve hurgando en la basura celular	36
- Avanzar en la salud global requerirá evidencia de alta calidad	37
- Una “cápsula del tiempo” para células almacena las experiencias secretas de su pasado	38
- ¿Cuáles fueron los primeros animales?	40
- Arte rupestre de hace al menos 67 800 años en Sulawesi	43
- Los primeros homínidos de Marruecos son basales al linaje del <i>Homo sapiens</i>	43
- Los escarabajos cazadores de abejas son los primeros animales conocidos que imitan el olor de las flores	44
- Ensambloides humanos recapitulan tejido hepático periportal <i>in vitro</i>	45
- Los cócteles de pesticidas afectan negativamente a la biodiversidad del suelo	45
- ¿Se han sobreestimado los niveles de microplásticos ambientales?	48
- Las herramientas manuales de madera más antiguas usadas por homínidos	49
Cerebro	51
- Fatiga mental	52
- Analgesia opioide en circuitos corticales de dolor	56
- Mecanismos de la anestesia	57
- Los astrocitos alejados de las lesiones regulan la reparación de la sustancia blanca mediada por la microglía	59
- Las células cerebrales “silenciosas” que moldean nuestro comportamiento, memoria y salud	61
- El astrocito CCN1 estabiliza los circuitos neuronales en el cerebro adulto	66
- Las neuronas piramidales alteran proporcionalmente los subtipos de interneuronas corticales	66
- Atlas histológico probabilístico del cerebro humano para la segmentación por resonancia magnética	67
- Degeneración axónica programada	68
- Redes reguladoras de genes que rigen el destino de las células corticales humanas	68
- Desarrollo de células carroñeras en los límites cerebrales	70
- Distintas poblaciones neuronales en el cerebro humano combinan contenido y contexto	71
- Codificación predictiva de la recompensa en el hipocampo	72
- La evolución del procesamiento del gusto modifica las preferencias alimentarias	73
- Las repulsiones instruyen la correspondencia de parejas sinápticas en un circuito olfativo	74
- Atlas cerebral de ratón basado en microambientes dendríticos	74
- El análisis fractal del cerebral predice la edad y la similitud genética en recién nacidos	76
- La transferencia mitocondrial de la glía a las neuronas protege contra la neuropatía periférica	78

Comportamientos	80
- Monogamia humana en el contexto de los mamíferos	81
- Masculinidad tóxica	82
- Agresión a la ciberseguridad de los investigadores (o de cualquiera)	84
- La modulación colinérgica de la liberación de dopamina impulsa el comportamiento esforzado	87
- Una vaca austríaca, más lista que el resto	87
- Los perros pueden aprender palabras nuevas escuchando	88
- Disonancia cognitiva bajo escrutinio	89
- Señalización altruista de enfermedades en colonias de hormigas	89
- Cómo manipular la vía cerebral que frena la motivación	90
- Recableado de un circuito olfativo mediante la alteración del código combinatorio de la superficie celular	91
- Los robots humanoides mejoran su rendimiento	93
- Por qué los niños necesitan el riesgo	95
- Cómo criar a un genio	98
- ¿Debe implantarse la jubilación forzosa de los profesores universitarios?	103
- La agresión depredadora evolucionó mediante adaptaciones a los circuitos noradrenérgicos	106
- El mimetismo batesiano de bayas permite la dispersión asexual de bulbillos en un ñame por parte de las aves	107
- El comportamiento sexual entre personas del mismo sexo puede ayudar a los primates a sobrevivir y reproducirse	108
- Las flechas envenenadas más antiguas conocidas muestran el talento tecnológico de los humanos de la Edad de Piedra	109
- Piel sintética inspirada en pulpos que cambia de color y textura a voluntad	111
- ¿Cómo evolucionaron las aves?	113
- La salud mental estudiantil está en crisis	116
Enfermedades del Sistema Nervioso	120
Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias	121
- Prevalencia de neuropatología Alzheimer en la comunidad	121
- El cáncer podría proteger contra el Alzheimer	121
- Riesgo genético de delirium	123
- Fagocitosis microglial en la enfermedad de Alzheimer	124
- Una variante genética asociada a la trisomía mieloide 21 protege contra la enfermedad de Alzheimer	125
- La microglía modula la reactividad de los astrocitos dependiente de A β en la enfermedad de Alzheimer	125
- La sobreexpresión de Sox9 astrocítico en modelos murinos de enfermedad de Alzheimer promueve la fagocitosis de la placa A β y preserva la función cognitiva	126
- Lecanemab atenúa la patología A β a través de la microglía	127
Enfermedad de Parkinson	129
- Avances en terapia génica para la enfermedad de Parkinson	129
- Envejecimiento, senescencia celular y enfermedad de Parkinson	129
- <i>LRK2</i> , daño lisosómico y enfermedad de Parkinson	130
- Patología Lewy en organoides del mesencéfalo de Parkinson <i>GBA1</i>	130
- Los macrófagos intestinales modulan la sinucleinopatía a lo largo del eje intestino-cerebro	130
- Las firmas de α -sinucleína marcan los subtipos de la enfermedad de Parkinson	132
Enfermedad de Huntington	133
- Primera terapia génica para la enfermedad de Huntington	133
- Expansión somática de la enfermedad de Huntington	135
- La expansión de repeticiones largas de ADN somático impulsa la neurodegeneración en la enfermedad de Huntington	135
- Estrés oxidativo en la enfermedad de Huntington	135
- La supresión de <i>MSH3</i> mediada por oligonucleótidos antisentido reduce la expansión de repeticiones CAG somáticas en neuronas estriatales derivadas de iPSC con enfermedad de Huntington	136
- Partículas similares a virus personalizables administran ribonucleoproteína CRISPR-Cas9 para una terapia génica neovascular ocular y para la enfermedad de Huntington	137

Esclerosis Múltiple	138
- Epidemiología y características de la esclerosis múltiple en Latinoamérica	138
- Fosfatidilcolina oxidada impulsa la neurodegeneración en esclerosis múltiple	138
- Patogénesis de la esclerosis múltiple	138
- Esclerosis múltiple y COVID-19	139
- Factores neurotróficos en la esclerosis múltiple	139
Esclerosis Lateral Amiotrófica	140
- El cribado farmacológico a gran escala en neuronas motoras derivadas de células iPS de pacientes con ELA esporádica identifica una posible terapia combinatoria	140
- La hipusinación axonal de Eif5a controla la traducción local y mitiga los defectos en la ELA-FUS	142
- Esclerosis lateral amiotrófica causada por expansiones de repeticiones de hexanucleótidos en C9orf72	143
- Esclerosis Lateral Amiotrófica: Tráfico Citoplasmático y Proteostasis	143
- TDP-43 patógeno en la esclerosis lateral amiotrófica	143
Depresión	144
- La señalización de adenosina impulsa las acciones antidepresivas de la ketamina y la terapia electroconvulsiva	144
- Efectos del ejercicio aeróbico y de resistencia en la depresión y la ansiedad	145
- Variaciones de la microbiota intestinal en la depresión y la ansiedad	146
- Obesidad y depresión	146
- Depresión y mortalidad en la población con síndrome cardiovascular-renal-metabólico	147
Esquizofrenia	148
- Perspectivas biológicas sobre la esquizofrenia en poblaciones ancestralmente diversas	148
- Síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia	149
- Tratamientos para el aumento de peso en la esquizofrenia	149
- Estructura cerebral en la esquizofrenia	149
- Esquizofrenia, antipsicóticos y riesgo de cáncer de mama	150
- Inflamación en la esquizofrenia: El papel de los mecanismos oscilatorios alterados	150
- ARN largos no codificantes en la esquizofrenia	151
Trastorno de Conducta Alimentaria	152
- Perspectivas Médicas en los Trastornos de la Conducta Alimentaria	152
- Farmacoterapia de los trastornos de la conducta alimentaria	152
- Trastornos de la alimentación, disbiosis de la microbiota intestinal y aberraciones epigenéticas	153
- Trastornos de la conducta alimentaria, comorbilidades psiquiátricas y suicidio	153
Trastorno de Adicción	155
- Los psicodélicos producen sus efectos mediante la señalización Gi mediada por el receptor 5-HT2A	155
- Posibles funciones de la microglía en la adicción a las drogas	156
- Agentes anticonsumo: Tirzepatida y semaglutida para el tratamiento de enfermedades y adicciones relacionadas con la obesidad, y para mejorar la esperanza de vida	158
- Agonistas del GLP-1: un cambio radical en el tratamiento del dolor y la adicción	159
- Análogos de GLP-1 en la neurobiología de la adicción: conocimientos traslacionales y perspectivas terapéuticas	159
- Guía clínica sobre la reducción gradual de la dosis de benzodiazepinas: Consideraciones cuando los riesgos superan los beneficios	160
Trastorno del Sueño	161
- Las medusas duermen como los humanos, aunque no tienen cerebro	161
- Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño	162
- Trastornos del sueño en la enfermedad renal crónica	163
- Trastornos del sueño en alergia e inmunopatías	163
- Obesidad y trastornos del sueño	163
- Trastornos del sueño y accidente cerebrovascular	164
Trastornos del Neurodesarrollo	165
- Variantes genéticas raras confieren un alto riesgo de TDAH e implican la biología neuronal	165
- Por qué los adolescentes con TDAH son tan vulnerables a los peligros de las redes sociales	165
- Tratamientos para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)	169

Epilepsia	173
- El cerebelo en la epilepsia	173
- Genómica de la epilepsia farmacorresistente	173
- El fenotipo epilepsia-autismo asociado a las encefalopatías del desarrollo y epilépticas	174
Trastornos Cerebrovasculares	175
- Recuperación mediada por células madre en el ictus	175
- Anticoagulación tras un ictus isquémico y fibrilación auricular	175
- Ictus criptogénico	176
- Directrices de la Organización Europea de Ictus (ESO) y de la Asociación Europea de Sociedades de Neurocirugía (EANS) sobre el ictus debido a hemorragia intracerebral espontánea	176
- Ictus e infarto de miocardio con anticonceptivos hormonales contemporáneos	177
- Accidente cerebrovascular agudo en niños con trombocitopenia inmunitaria	178
- Predicción de ictus en pacientes con endocarditis infecciosa	179
Cefalea/Migraña	180
- Migraña y accidente cerebrovascular	180
- Migraña en mujeres	180
- Migraña y CADASIL	181
- Profilaxis de la cefalea migrañosa	181
Cáncer	182
- El ayuno potencia la eficacia del tratamiento del cáncer de mama mediante la activación de glucocorticoides	183
- La paridad y la lactancia materna inducen protección contra el cáncer de mama mediada por células T	183
- Terapia antiprogéstgena e indicadores de riesgo de cáncer de mama	185
- Inmunoterapia neoadyuvante en cáncer de colon	186
- El cáncer podría evadir las defensas inmunitarias robando mitocondrias	186
- Análisis del genoma completo de 1364 cánceres de mama	188
- Vacunación intratumoral mediante presentación de antígenos acoplada a degradación de puntos de control	188
Enfermedades Cardiovasculares	191
- Relación entre la gripe y las enfermedades cardiovasculares	192
- El daño causado por un infarto proviene de señales cerebrales	193
- Los receptores vagales del volumen sanguíneo compensan la hemorragia y los cambios posturales	195
Enfermedades Metabólicas	196
- Mazdutida <i>versus</i> dulaglutida en adultos chinos con diabetes tipo 2	197
- Diabetes mellitus y enfermedad vascular asociada	197
- Complicaciones de la Diabetes	197
- Fragmentos de ARNt en la diabetes mellitus	198
Enfermedades Infecciosas	199
- El enigma de las infecciones	200
- Pecado antigénico original: cómo las primeras infecciones de gripe de una persona determinan la inmunidad de por vida	204
- La secuenciación a escala poblacional resuelve los determinantes del ADN persistente del virus de Epstein-Barr	208
- ¿Qué sucede si se vacunan menos niños?	208
- Cómo mejorar la vacunación	210
- ¿Por qué la gripe es tan grave este año?	211
- Las interacciones huésped-patógeno moldean la evolución humana y las pandemias futuras	213
- Diversidad de subtipos del VIH-1 en la patogénesis del neuro-SIDA	213
- Aztreonam-Avibactam para infecciones bacterianas graves causadas por microorganismos aerobios gramnegativos	214
- La 4'-fluorouridina oral rescata a primates no humanos de la fiebre de Lassa avanzada	214
- Los mosquitos con capacidad genética suprimen la malaria transmitida por pacientes en Tanzania	216

Genómica	217
- Mapeo del panorama genético en 14 trastornos psiquiátricos	218
- Mutaciones en la ferredoxina mitocondrial FDX2 suprimen la deficiencia de frataxina	221
- Regulación cruzada de la síntesis de grupos [2Fe-2S] por ferredoxina-2 y frataxina	221
- Una visión integrada de la estructura y función del nucleoma 4D humano	222
- Un enorme atlas celular chino revela una sorprendente variación inmunitaria entre personas	223
- El cribado genético a nivel nacional demuestra su eficacia para detectar el riesgo de enfermedades de forma temprana	225
- Genotipo-fenotipo con 1086 genomas de levadura	228
- Interacciones entre genes y medio ambiente	229
- Mecanismos independientes de inflamación y sesgo mieloide en el síndrome VEXAS	230
- Pistas genómicas sobre el origen de las células eucariotas	231
- Enriquecimiento de la representación del genoma africano a través del proyecto AGenDA	234
- La evolución convergente del genoma moldeó el surgimiento de los animales terrestres	234
- Ocho milenios de continuidad de un linaje desconocido en la Argentina	235
- Expansiones de ADN repetido en tándem	236
Terapia Génica	238
- DTX401: primera terapia génica con AAV para tratar la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo Ia	239
- La FDA autoriza la terapia CAR-T alogénica MT027 para ensayos clínicos de fase II en glioblastoma	239
- Terapia génica para la distrofia muscular de Duchenne	240
- Terapia génica para la enfermedad de Parkinson	240
- Terapia génica para la anemia de células falciformes y la talasemia	241
- La desregulación del eje Serpinb6a-Gch1 contribuye a la sordera <i>DFNB91</i> , que es tratable con terapias génicas	241
- Terapia para la deficiencia de AADC mediante la administración multisitio guiada por RM de AAV2-hAADC a las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas en el tronco encefálico	242
- Terapia génica para errores innatos de la inmunidad	242
Farmacogenómica	243
- Oportunidades y desafíos de la farmacogenómica poblacional	244
- Farmacogenómica en el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido	244
- Farmacogenómica en la terapia cardíaca	245
- Farmacogenómica en pacientes pediátricos oncológicos con tumores sólidos	245
- LetA define una nueva familia de transportadores	246
- Identificación de un sitio alostérico en el cereblón, el adaptador de la ligasa E3	246
- Farmacogenómica de la buprenorfina	247
Epigenética	248
- Perfil epitranscriptómico multirregional de m6A en cerebro humano	249
- El estrés controla la herencia de la heterocromatina mediante la ubiquitinación de la histona H3	249
- Un sistema de empalme de ARN extirpa transposones	252
- Epigenética, impronta humana y enfermedades crónicas	253
- Epigenética: el vínculo entre las exposiciones ambientales y las enfermedades autoinmunes	253
- Epigenética y conducta suicida en adolescentes	254
Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal	255
- Los barridos selectivos específicos de genes son omnipresentes en los microbiomas intestinales humanos	256
- La variación genética humana y bacteriana influye en los microbiomas orales y la salud	257
- La transmisión de cepas de bebé a bebé moldea el microbioma intestinal en desarrollo	258
- La metagenómica de lectura larga revela la dinámica de los fagos en el microbioma intestinal humano	258
- Los metabolitos presentes en el aliento se correlacionan con las poblaciones de microbios intestinales	259

Miscelánea Médica	261
- Las niñas comienzan la pubertad a una edad más temprana	262
- Una vacuna experimental previene reacciones alérgicas mortales	266
- La impronta inmunitaria ambiental protege contra la alergia	268
- Los agonistas selectivos de liberación de GTP prolongan la eficacia analgésica opioide	268
- Mecanismos mágicos subyacen a los efectos de la psilocibina en el dolor crónico	269
- El beneficio que aporta el ejercicio físico a la salud	269
- Causa de pérdida de visión descubierta en genes ignorados	272
- Mitapivat en adultos con α -talasemia o β -talasemia no dependiente de transfusiones	274
- Parálisis cerebral	274
Aging	276
- La longevidad está en los genes	277
- El secreto de los supercentenarios brasileños	278
- Tolerancia a enfermedades y patogénesis de infecciones	280
- El envejecimiento promueve la acumulación microglial de proteínas sinápticas de degradación lenta	282
- La reconstitución hepática transitoria de factores tróficos mejora la inmunidad en personas mayores	284
- Dinámica inmunitaria relacionada con la edad en adultos sanos	284
- La esterilización y la anticoncepción aumentan la esperanza de vida en vertebrados	286
- La actividad física podría proteger contra el deterioro cognitivo	286
Nutrición	287
- Informe sobre Nutrición de la Comisión EAT-Lancet	288
- Cómo comer bien, dentro de un orden	291
- El ayuno aumenta la eficacia de la terapia contra el cáncer de mama mediante la activación de glucocorticoides	292
Seminario	294
- Seminario-1, Dr. Ramón Cacabelos	
El Libro de la Vida y su Ortografía	295
- Seminario-2, Dr. Salvador Harguindey	
El hidrógeno en la vida humana desde el libro “El nuevo paradigma del cáncer y las enfermedades neurodegenerativas basado en las dinámicas del ion hidrógeno - de la etiopatogenia al tratamiento”	311
Voces	317
- Los caminos del agua, Miguel Nieto	318
Publicaciones Científicas	320
Sección promocional	325



Editorial

Polémicas Vacunales

Con el invierno y la presión vacunal encima, no está de más hacer una reflexión reposada de un pasado reciente del que parece que la autoridad política y sanitaria no han aprendido demasiado.

Hubo un tiempo —no tan lejano— en que la palabra *vacuna* evocaba una promesa casi sagrada. No una promesa política, ni económica, sino una promesa moral: la posibilidad de proteger a los más vulnerables mediante el conocimiento acumulado, lento, imperfecto y honesto de la ciencia. Vacunar era un acto de confianza. Y la confianza, como toda relación humana profunda, exigía diálogo, transparencia y límites.

Ese pacto comenzó a resquebrajarse cuando la urgencia sustituyó a la prudencia, cuando la estadística desplazó al individuo y cuando la política ocupó el lugar que la ciencia nunca reclamó para sí. La pandemia de COVID-19 no creó las polémicas vacunales, pero las desnudó con una crudeza que pocos anticiparon.

La historia de la vacunación, conviene recordarlo desde el inicio, es una historia de éxito. Desde las primeras intuiciones empíricas hasta su consolidación como herramienta central de la salud pública, las vacunas han salvado millones de vidas y han transformado el curso de la humanidad. Ese hecho es indiscutible. Precisamente por ello, el debate contemporáneo exige un cuidado extremo: porque cuestionar los excesos no equivale a negar los logros, y advertir los riesgos no implica rechazar el conocimiento.

La idea original de la vacunación surge en un contexto muy distinto al actual. Cuando **Edward Jenner**, a finales del siglo XVIII, propone la inoculación como método de protección frente a la viruela, no existe una industria farmacéutica global ni un entramado político-económico que condicione cada paso del proceso. Hay observación, audacia, error y una ética experimental primitiva, pero reconocible. Más tarde, con **Louis Pasteur** y el nacimiento de la microbiología moderna, la vacunación se integra en un proyecto ilustrado donde el progreso científico se concibe como un servicio a la humanidad, no como un instrumento de control.

Durante más de un siglo, ese equilibrio —siempre imperfecto— se sostuvo razonablemente bien. La erradicación de la viruela, la contención de la poliomielitis o la drástica reducción del sarampión constituyen hitos incuestionables. Sin embargo, todo éxito prolongado corre el riesgo de convertirse en dogma. Y cuando una herramienta médica deja de ser interrogada críticamente, comienza a operar más como ideología que como ciencia.

Ese desplazamiento se hizo evidente durante la pandemia. En nombre de la urgencia sanitaria, se asumió una lógica de uniformidad biológica que la medicina moderna ya había superado en otros ámbitos. El paciente individual, con su biografía genética, inmunológica y clínica, fue sustituido por la abstracción poblacional. La excepción dejó de ser un dato relevante para convertirse en un estorbo estadístico.

Las vacunas contra la COVID-19 se desarrollaron en un contexto extraordinario: presión social, miedo colectivo, sistemas sanitarios colapsados y una demanda política de soluciones inmediatas. La rapidez era comprensible. La suspensión del pensamiento crítico, no. Muy pronto, el discurso público abandonó los matices propios de la ciencia —incertidumbre, probabilidad, revisión continua— para adoptar un tono normativo y moralizante. La duda razonada pasó a confundirse con negación; la cautela, con insolidaridad.

En ese clima, las decisiones políticas se adelantaron con frecuencia a la evidencia completa. Se prometieron certezas que la ciencia aún no podía ofrecer. Se ocultaron dudas “para no alarmar”. Y lo que comenzó como una estrategia sanitaria terminó, en muchos países, como una estrategia de imposición. No fue solo un problema comunicativo. Fue un error epistemológico profundo.

Conviene decirlo con claridad: las corrientes negacionistas causaron un daño real. Distorsionaron datos, trivializaron la enfermedad y erosionaron la confianza social. Pero sería intelectualmente deshonesto ignorar el daño simétrico producido por las políticas de obligatoriedad sin aval científico individualizado, por la estigmatización del disidente razonado y por la reducción del debate científico a consignas binarias.

La ciencia no avanza por unanimidad forzada. Avanza por contraste, por revisión crítica y por disenso honesto.

Uno de los aspectos más inquietantes de este periodo fue el silencio. El silencio de muchos científicos que sabían que la evidencia era incompleta. El silencio de intelectuales conscientes de los dilemas éticos, pero reticentes a enfrentarse al poder político o mediático. El silencio de instituciones académicas que confundieron prudencia con obediencia. Ese silencio, más que los errores técnicos, dañó la credibilidad de la ciencia.

Paralelamente, la pandemia se convirtió en un fenómeno económico de dimensiones históricas. Nunca antes se había producido una transferencia tan rápida y masiva de fondos públicos hacia empresas privadas en nombre de una emergencia sanitaria. Los Estados financiaron investigación, ensayos clínicos, infraestructuras productivas y distribución, y en muchos casos asumieron además los riesgos legales derivados de posibles efectos adversos. El beneficio, sin embargo, permaneció mayoritariamente privatizado.

No se trata de demonizar a la industria farmacéutica ni de negar la necesidad de incentivos económicos para la innovación. Se trata de interrogar el desequilibrio: contratos opacos, cláusulas de exención de responsabilidad, compras anticipadas sin garantías a largo plazo y una alarmante pérdida de soberanía sanitaria. La política dejó de actuar como mediadora entre ciencia y sociedad para convertirse, en demasiadas ocasiones, en cliente cautivo de un único relato tecnológico.

En este contexto, el debate sobre los efectos adversos se convirtió en un tabú. Toda intervención médica conlleva riesgos. Negarlo no es ciencia; es propaganda. Casos de miocarditis, trombosis atípicas, alteraciones neurológicas o fenómenos autoinmunes fueron inicialmente minimizados o atribuidos a coincidencias. No porque no existieran sistemas de farmacovigilancia, sino porque reconocerlos podía erosionar la narrativa de seguridad absoluta.

El problema no fue la existencia de efectos adversos —inevitables en cualquier fármaco—, sino su gestión política. La negación o minimización sistemática no protege a la población; la infantiliza. Y a largo plazo, destruye la confianza que pretende preservar.

Muchos clínicos optaron por el silencio ante la presión institucional. Otros denunciaron dificultades para que sus observaciones fueran tomadas en serio. Así se configuró una paradoja inquietante: una medicina que se proclamaba basada en la evidencia, pero que dificultaba la producción de evidencia incómoda.

Todo ello desemboca en una cuestión central que fue sistemáticamente ignorada: la farmacogenética. La medicina contemporánea sabe, desde hace décadas, que la respuesta a un fármaco varía enormemente entre individuos. Variamos en enzimas metabolizadoras, en receptores, en umbrales inflamatorios, en predisposición a reacciones adversas. Un fármaco que cura a muchos puede dañar gravemente a otros.

Este conocimiento se aplica —aunque aún de forma insuficiente— en oncología, psiquiatría o cardiología. En el ámbito vacunal, sin embargo, fue prácticamente excluido del debate público durante la pandemia. No por falta de evidencia, sino por incompatibilidad con la lógica de la urgencia política y la producción a gran escala. Y este error se sigue cultivando ahora presionando para vacunaciones en masa con asociación de dos o más vacunas cuyos efectos, tanto positivos como negativos, no han sido estudiados suficientemente.

Vacunar “a granel”, sin estratificación real de riesgos, sin alternativas y sin seguimiento personalizado, equivale a aplicar un modelo del siglo XX a una medicina que ya es, o debería ser, del siglo XXI. No es que la medicina de precisión sea una promesa futura: es que la medicina de masas ha quedado conceptualmente obsoleta.

Esta deriva tuvo consecuencias éticas profundas. El consentimiento informado, pilar de la bioética moderna, se transformó en muchos casos en una ficción administrativa. Formularios estandarizados, ausencia de diálogo clínico real y presión social convirtieron una decisión supuestamente libre en una elección condicionada. Cuando perder el trabajo, viajar o participar en la vida social depende de aceptar un tratamiento médico, el consentimiento deja de ser ético y se convierte en coerción estructural.

El derecho a decir no no es un obstáculo para la salud pública; es su fundamento moral. Ninguna emergencia justifica la suspensión permanente de principios éticos básicos. Al contrario: cuanto mayor es la crisis, más necesarios son.

La pandemia también reveló una tentación peligrosa: la del Estado terapéutico, convencido de saber mejor que el ciudadano lo que conviene a su cuerpo. La historia demuestra que cuando el poder político se arroga la autoridad médica sin contrapesos éticos, los abusos dejan de ser una posibilidad y se convierten en una probabilidad.

El futuro no pasa por abandonar las vacunas, sino por repensarlas. Un modelo vacunológico éticamente sostenible debe incorporar evaluación farmacogenética en grupos de riesgo, estratificación real de beneficios y daños, alternativas terapéuticas, farmacovigilancia independiente, consentimiento auténtico y una separación clara entre ciencia, política e intereses económicos.

Las polémicas vacunales no son una guerra entre ciencia y superstición. Son el síntoma de una crisis más profunda: una crisis de legitimidad. La ciencia perdió parte de la confianza social no porque errara —errar es consustancial al conocimiento—, sino porque dejó de explicar, de escuchar y de dudar en público.

Recuperar esa confianza exige valentía intelectual. Exige reconocer límites, errores y zonas grises. Exige abandonar la arrogancia tecnocrática y volver a una ciencia humilde, plural y humana.

Las vacunas seguirán siendo una herramienta valiosa. Pero solo lo serán plenamente cuando se integren en una medicina personalizada, ética y libre, donde el bienestar colectivo no se construya contra la conciencia individual, sino con ella. Porque una sociedad sana no es la que obedece sin preguntar, sino la que comprende, decide y confía.

Ramón Cacabelos

Catedrático de Medicina Genómica



Brevialia

Efecto de la desigualdad económica sobre el bienestar y la salud mental

Se considera ampliamente que la exposición a la desigualdad económica erosiona el bienestar subjetivo y la salud mental, lo que conlleva importantes implicaciones sociales. Sin embargo, los estudios existentes presentan problemas de reproducibilidad, y la teoría sugiere que la desigualdad solo afecta a las personas en contextos desfavorecidos. **Nicolas Sommet, Adrien A. Fillon, Ocyna Rudmann, Alfredo Rossi Saldanha Cunha y Annahita Ehsan** presentaron un meta-análisis de 168 estudios utilizando datos multinivel (11 389 871 participantes de 38 335 unidades geográficas) identificados a través de 10 bases de datos bibliográficas (2000-2022). Contrariamente a las narrativas populares, los modelos de efectos aleatorios mostraron que los individuos en áreas más desiguales no reportan un menor bienestar subjetivo. Además, aunque la desigualdad inicialmente pareció socavar la salud mental, la asociación corregida por sesgo de publicación fue nula. Los efectos meta-analíticos fueron menores que el efecto más pequeño de interés, y los análisis de curvas de especificación confirmaron estos resultados a través de ≈95% de 768 modelos alternativos. Al evaluar la calidad del estudio y la certeza de la evidencia utilizando los criterios ROBINS-E y GRADE, ROBINS-E calificó al 80% de los estudios como de alto riesgo de sesgo, y GRADE asignó mayor certeza a los efectos nulos que a los efectos negativos. Las metarregresiones revelaron que la asociación adversa entre la desigualdad y la salud mental se limitó a muestras de bajos ingresos. Además, los análisis de aprendizaje automático indicaron que la asociación con el bienestar fue negativa en contextos de alta inflación, pero positiva en contextos de baja inflación. Estos efectos de moderación se replicaron utilizando datos de la Encuesta Mundial Gallup (hasta 2 millones de participantes). Estos hallazgos desafían la visión de que la desigualdad económica perjudica universalmente la salud psicológica y pueden informar las políticas de salud pública.

Sommet, N., Fillon, A.A., Rudmann, O. et al. No meta-analytical effect of economic inequality on well-being or mental health. *Nature* 649, 926–937 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09797-z>

2025 demostró el poder y la resiliencia de la ciencia

Un Editorial de *Nature* cierra 2025 diciendo que este año, la actividad científica mundial experimentó enormes disrupciones, pero también importantes oportunidades para la salud, el descubrimiento, la innovación y la colaboración en investigación. Un año de caos. Así es como muchos investigadores en Estados Unidos, al menos, recordarán 2025. Los recortes a la financiación federal y a la fuerza laboral federal, las amenazas políticas a las universidades estadounidenses, la represión migratoria y la retirada del país de las organizaciones globales han obstaculizado la investigación en muchos campos y han transformado, probablemente durante décadas, el panorama del principal patrocinador mundial de la ciencia. En todo el mundo, las presiones financieras, la interferencia política y el creciente sentimiento nacionalista han aumentado la presión sobre una empresa científica que prospera gracias a la independencia, la apertura y la diversidad, como ha informado la serie especial de *Nature* sobre el futuro de las universidades en los últimos meses.

Sin embargo, aún queda mucho por celebrar, como lo demuestran las historias de los científicos e innovadores que aparecen en la lista *Nature's* 10 de este año, una selección de diez personas que moldearon el panorama de la investigación en 2025.

Algunos defendieron los valores científicos, como Susan Monarez, quien fue despedida tras un breve periodo como directora de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU., periodo durante el cual se le pidió que aprobara previamente las recomendaciones de vacunas sin considerar los datos relevantes.

Otros mantuvieron viva la llama del multilateralismo y la formulación de políticas basadas en la evidencia. En un año de crecientes tensiones y conflictos sin resolver, el acuerdo del primer tratado mundial sobre pandemias en abril fue un punto brillante. Aún quedan algunos detalles por pulir, pero los representantes de las más de 190 naciones miembros de la Organización Mundial de la Salud —con la excepción de Estados Unidos, que se retiró de las negociaciones del tratado en enero— lograron forjar un acuerdo sobre cómo la humanidad debería prevenir

y prepararse para futuras pandemias. La líder de las negociaciones, **Precious Matsoso**, exdirectora general del departamento de salud de Sudáfrica, describe el arduo proceso y cómo la persistencia, el humor y un enfoque constructivo dieron sus frutos.

Recortes de subvenciones, arrestos, despidos: Trump convirtió 2025 en un año tumultuoso para la ciencia. Y varios alimentan la insaciable sed de conocimiento de la humanidad. En 2025, la geocientífica y buceadora **Mengran Du**, del Instituto de Ciencias e Ingeniería de las Profundidades Marinas de la Academia China de Ciencias en Sanya, y sus colegas informaron sobre el ecosistema más profundo conocido que alberga animales, en una fosa submarina al noreste de Japón. Este ecosistema quimiosintético obtiene su energía del metano y otros compuestos que se filtran desde el fondo del océano, a diferencia de la mayor parte de la vida, que depende de la luz solar y del proceso de fotosíntesis. Aún hay mucho de nuestro planeta que desconocemos, pero una próspera iniciativa científica global puede desvelar sus misterios.

En este sentido, siete de los perfiles de este año corresponden a personas de fuera de Estados Unidos. Entre ellos se encuentra el emprendedor **Liang Wenfeng**, de Hangzhou, China, cuya empresa creó el modelo de inteligencia artificial autóctono DeepSeek-R. La vertiginosa velocidad de los avances en IA, con todos sus beneficios y riesgos, fue otro hito clave de este año. DeepSeek sorprendió al mundo con un modelo con capacidades comparables a las de las mejores herramientas diseñadas por empresas tecnológicas más consolidadas, pero a un coste mucho menor y con una apertura inusual. En septiembre, el modelo se convirtió en la primera gran herramienta de IA en ser analizada por pares, y los resultados se publicaron en esta revista.

La ciencia transformadora puede transformar vidas. El entomólogo **Luciano Moreira** fundó una empresa en Curitiba, Brasil, que infecta mosquitos *Aedes aegypti* con una bacteria llamada Wolbachia, lo que reduce su capacidad de transmitir patógenos humanos. Moreira ayudó a persuadir al gobierno para que utilizara este enfoque para combatir el dengue, una enfermedad transmitida por mosquitos que cobró la vida de unas 6 300 personas en ciudades brasileñas el año pasado.

Y, en Israel, la bióloga de sistemas **Yifat Merbl**, del Instituto de Ciencias Weizmann en Rehovot, y su equipo informaron que un componente de la maquinaria celular —el proteasoma, que fragmenta las proteínas en fragmentos peptídicos más pequeños— desempeña un papel en la inmunidad. Descubrieron que muchos de estos péptidos tienen propiedades antimicrobianas y que las células los utilizan como primera línea de defensa contra las bacterias.

Además de estar a la vanguardia de sus campos, Moreira y Merbl comparten algo más: ambos estudiaron en Estados Unidos antes de regresar a casa. Sus historias son un recordatorio del papel único que ha desempeñado el país en las últimas décadas en el apoyo a la ciencia en todo el mundo, al impulsar su propia investigación, un beneficio mutuo para la nación y el mundo. Esta red ahora parece estar en riesgo, ya que la represión migratoria dificulta, encarece y hace menos atractivo para los investigadores de todo el mundo estudiar y trabajar no solo en Estados Unidos, sino también en otros países, como el Reino Unido, Australia y Canadá.

Las personas que aparecen en la lista *Nature's 10* y sus descubrimientos demuestran la fortaleza continua de la ciencia a nivel mundial: su capacidad para trascender las fronteras nacionales y fomentar la colaboración, y su poder para salvar y mejorar vidas, satisfacer la curiosidad e impulsar la innovación. También sirven como recordatorio de lo que se pierde cuando los gobiernos dejan de seguir la evidencia, de financiar la ciencia de excelencia y no fomentan el espíritu de colaboración internacional que genera los avances que hacen del mundo un lugar mejor para todos.

Editorial. *Nature* 648, 499 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-04049-6>.

China quiere liderar el mundo en la regulación de la Inteligencia Artificial

Tras haber situado la inteligencia artificial en el centro de su estrategia económica, China impulsa los esfuerzos para crear un sistema internacional que regule el uso de esta tecnología.

A pesar de los riesgos, que van desde la exacerbación de la desigualdad hasta la catástrofe existencial, el mundo aún no ha acordado las regulaciones que rijan la inteligencia artificial. Si bien existe un mosaico de regulaciones nacionales y regionales, para muchos países aún se están desarrollando normas vinculantes.

En octubre, en una reunión del Foro de Cooperación Económica Asia-Pacífico, el presidente chino, Xi Jinping, reiteró la propuesta de su país de crear un organismo conocido como la Organización Mundial de Cooperación en Inteligencia Artificial (WAICO), que reuniría a las naciones como un paso hacia la creación de un sistema de gobernanza global para la IA.

China busca la autosuficiencia científica en el próximo plan quinquenal. La propuesta forma parte de un esfuerzo más amplio para liderar los esfuerzos para gobernar la IA, en contraste con el enfoque estadounidense centrado en la desregulación. En cuanto a la transparencia y las políticas de IA, “China es la mejor opción en este momento”, declaró Wendy Hall, informática de la Universidad de Southampton (Reino Unido), a la prensa en un evento celebrado en Londres en octubre.

Existen muchos obstáculos para la creación de un acuerdo intergubernamental vinculante sobre IA, pero algunos defensores afirman que es posible, comparando esta tecnología con otras iniciativas arriesgadas pero útiles para las que existen acuerdos, como la energía nuclear y la aviación.

Impulsadas por el gobierno, las empresas chinas tienden a publicar modelos de libre acceso, lo que significa que se pueden descargar y desarrollar. Y, en comparación con los países occidentales, China se centra menos en la creación de máquinas que puedan superar en inteligencia a los humanos (a menudo denominadas inteligencia artificial general) y, en cambio, se centra en una carrera por utilizar la IA para impulsar el crecimiento económico. Un ejemplo de ello es la política introducida en agosto, denominada AI+, según Kwan Yee Ng, responsable de la gobernanza internacional de la IA en Concordia AI, una consultora con sede en Pekín especializada en seguridad de la IA.

China fue uno de los primeros países en introducir regulaciones específicas para la IA, a partir de 2022, y cuenta con normas de amplio alcance sobre contenido dañino, privacidad y seguridad de datos, por ejemplo. Los desarrolladores de servicios públicos basados en IA deben permitir que los reguladores chinos prueben sus sistemas antes de su implementación, afirma Ng. Como resultado, modelos como los desarrollados por la empresa DeepSeek, con sede en Hangzhou, que alcanzó fama mundial con su modelo R1 a principios de este año, se encuentran entre los más regulados del mundo, según Joanna Bryson, informática e investigadora en ética de la IA en la Escuela Hertie de Berlín. A pesar de ello, las autoridades suelen adoptar una postura laxa a la hora de aplicar dicha regulación, según Angela Zhang, investigadora jurídica y especialista en regulación de la IA en la Universidad del Sur de California en Los Ángeles.

En cambio, Estados Unidos carece de una legislación integral sobre IA a nivel federal, y en enero el presidente Donald Trump revocó una orden ejecutiva destinada a garantizar la seguridad de la IA. Ha posicionado a su administración como proindustrial, sugiriendo el mes pasado en una publicación en redes sociales que añadiría una cláusula a un proyecto de ley federal para impedir que los estados regulen la IA. El enfoque de la Unión Europea ha sido clasificar los sistemas de IA por nivel de riesgo, con diferentes normas de transparencia y supervisión en cada nivel, y obligaciones que entraron en vigor en agosto, dirigidas a los sistemas de IA más potentes. El gobierno del Reino Unido, por su parte, ha postergado los planes de introducir una legislación integral sobre IA hasta el próximo año, como muy pronto.

¿Qué legislación internacional existe para regular la IA? Muy poca. La única regulación internacional jurídicamente

vinculante proviene del Consejo de Europa, una organización internacional de Estados miembros europeos, independiente de la Unión Europea, que estableció su Convenio Marco sobre IA en mayo de 2024. El tratado compromete a todo país signatario a implementar sus obligaciones generales —como garantizar que las actividades de IA respeten los derechos humanos— a través de sus leyes nacionales. Pero no hay sanciones ni ningún organismo supranacional de aplicación de la ley, afirma Lucía Velasco, economista e investigadora de la Iniciativa de Gobernanza de IA de la *Oxford Martin School*, con sede en Nueva York.

Empresas y naciones también han firmado diversos acuerdos no vinculantes, como la Recomendación de la UNESCO sobre la Ética de la Inteligencia Artificial, los Principios de IA de la OCDE y la Declaración de Bletchley, un acuerdo internacional firmado por 28 países en la Cumbre de Seguridad de la IA del Reino Unido en 2023. Varios grupos de expertos han elaborado documentos que describen los riesgos, siendo uno de los más destacados el Informe Internacional sobre la Seguridad de la IA. La Organización de las Naciones Unidas (ONU) está llevando a cabo un proceso de diálogo y ha creado un panel científico para orientar las iniciativas regulatorias de los países.

WAICO sería una forma para que los países coordinen las normas de gobernanza de la IA, respetando plenamente las diferencias en las políticas y prácticas nacionales y defendiendo el sur global, según han declarado funcionarios chinos. China ha propuesto que la sede del organismo esté en Shanghái, pero otros detalles siguen siendo inciertos.

Parece poco probable que WAICO regule la IA directamente de forma vinculante (y China ha declarado su apoyo a un enfoque de la ONU para la gobernanza de la IA global), pero podría ser una vía para que los países se unan gradualmente en torno a un marco.

La propuesta de Xi para crear WAICO fue al menos la cuarta de este tipo por parte de un funcionario chino en cuatro meses, lo que sugiere que la idea es importante para el gobierno, afirma Ng. Una razón es comercial, añade Zhang. “El hecho de que China pueda establecer estándares facilita la difusión de sus productos en todo el mundo”, añade.

Esta medida también otorga a China cierto prestigio diplomático. “China intenta ser como un hermano mayor del sur global, argumentando que ‘también necesitamos tener voz en la gobernanza de la IA y no que nos dicten’”, afirma Zhang.

¿Cómo sería una gobernanza global? No lo sabemos. Los expertos en seguridad de la IA suelen citar la regulación de la energía nuclear y la creación del Organismo Internacional de Energía Atómica como analogía, añade Ng. Los estándares establecidos por la agencia de la ONU no son vinculantes, pero se complementan con tratados jurídicamente vinculantes que ayudó a forjar, como la Convención sobre Seguridad Nuclear.

Particularmente convincente, afirma Ng, es tomar prestada de la energía nuclear la idea de las inspecciones mutuas o de terceros del desarrollo de la IA para garantizar el cumplimiento de los compromisos. Otra idea que se ha barajado es crear un organismo análogo al CERN, el laboratorio europeo de física de partículas, donde la IA más avanzada podría ser generada por todos, para beneficio de todos. Un tercer modelo es algo similar a la Organización de Aviación Civil Internacional de la ONU, que desarrolla normas técnicas para la aviación que los países incorporan posteriormente a su legislación nacional.

En todos estos ejemplos, la ONU, o una agencia de la ONU, fue fundamental en su creación. Sin embargo, «la IA no se corresponde perfectamente con los modelos de gobernanza anteriores», afirma Velasco. «La IA es de propósito general, evoluciona rápidamente y está impulsada en gran medida por el sector privado».

La ONU podría ser el foro del que surja un futuro acuerdo global de gobernanza de la IA, pero esto requeriría que un estado miembro lo iniciara en la Asamblea General de la ONU, afirma Velasco.

¿Qué posibilidades hay de que la IA se regule globalmente en el futuro? La aparente competencia entre Estados Unidos y China por dominar la IA mundial dificulta enormemente la creación de un acuerdo internacional que limite esta tecnología, afirma Grace Gonzales, asesora política de ControlAI, una organización sin fines de lucro

con sede en Londres que trabaja para reducir los riesgos que la IA presenta para la humanidad.

Desde la Declaración de Bletchley, el enfoque en la seguridad de la IA se ha debilitado en los eventos posteriores en Seúl y París, y existe una “falta general de canales gubernamentales sólidos en este momento” que involucren a las principales naciones con IA, afirma Ng. Si bien la ONU es la plataforma que reúne a la mayoría de los países, “presenta una serie de desafíos”, como la falta de financiación y la lentitud de los procesos, afirma Brian Tse, fundador de Concordia AI. Aun así, se pueden lograr estándares comunes sin acuerdos internacionales vinculantes. WAICO podría desempeñar una “función crucial” si promueve una comprensión común de los riesgos y las capacidades de la IA, o ayuda a los países a acordar no cruzar ciertos límites en el desarrollo de la IA, afirma Ng.

La Convención sobre Seguridad Nuclear de 1994 contribuyó a mejorar la seguridad de los reactores, pero esto solo se materializó después del accidente nuclear de Chernóbil en 1986, en la Unión Soviética, afirma Tse. «En IA, nuestro trabajo es asegurarnos de anticiparnos a los acontecimientos», afirma, y reducir la probabilidad de una crisis «antes de que ocurra».

Elizabeth Gibney. *Nature* 648, 503-505 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-03902-y>.

¿Cuál será el primer fármaco diseñado con IA?

Apenas un año después de la creación del primer anticuerpo diseñado con IA, los científicos afirman que los ensayos clínicos están a la vuelta de la esquina.

El año pasado, los biólogos lograron un hito en el diseño de proteínas: usar inteligencia artificial (IA) para crear moléculas de anticuerpos completamente nuevas. Sin embargo, los diseños de prueba iniciales carecían de la potencia y otras características clave de los fármacos de anticuerpos comerciales, que generan decenas de miles de millones de dólares en ventas anuales.

Tras un año de progreso, los científicos afirman estar a punto de convertir los anticuerpos diseñados con IA en posibles terapias. En las últimas semanas, numerosos equipos han informado con éxito del uso de herramientas comerciales de IA patentadas y modelos de código abierto para crear anticuerpos con las propiedades de los fármacos de anticuerpos. “Estos últimos esfuerzos son avances notablemente potentes que permiten la democratización de la ingeniería de anticuerpos”, afirma Chang Liu, biólogo sintético de la Universidad de California, Irvine. La reciente ola de éxito en el diseño de anticuerpos *de novo* “tendrá un gran impacto en la rapidez y la cantidad de terapias *de novo* que veremos en ensayos clínicos”, añade Timothy Jenkins, ingeniero de proteínas de la Universidad Técnica de Dinamarca en Kongens Lyngby.

Los anticuerpos terapéuticos suelen generarse mediante el cribado de un gran número de anticuerpos diversos para encontrar aquellos que puedan reconocer una diana específica. Sin embargo, a veces, estos cribados solo detectan anticuerpos que se unen débilmente a la diana o que reconocen la región incorrecta de esta. “No hay mucha precisión”, afirma Surge Biswas, director ejecutivo de la empresa de diseño de anticuerpos Nabla Bio en Cambridge, Massachusetts. En cambio, los científicos esperan especificar la diana deseada de un anticuerpo (por ejemplo, el sitio activo de una enzima implicada en una enfermedad) y que un modelo de IA sugiera diseños. “La promesa del diseño guiado por IA es que se puede lograr una precisión atómica”, añade Biswas.

El diseño de anticuerpos (proteínas inmunitarias que reconocen moléculas extrañas, como las producidas por patógenos, con una especificidad excepcional) ha sido un reto para la IA. Modelos de IA como AlphaFold han tenido dificultades para predecir la forma de las regiones flexibles de los bucles de los anticuerpos, que utilizan para reconocer sus dianas. Sin embargo, las nuevas herramientas desarrolladas el año pasado, incluida una versión actualizada de AlphaFold, han demostrado ser mejores para modelar estas regiones flexibles, afirma Gabriele Corso, científico especializado en aprendizaje automático del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) en Cambridge. A esto le han seguido avances en el diseño de anticuerpos.

En octubre, Corso y sus colegas describieron el modelo BoltzGen en una prepublicación, demostrando que puede diseñar hábilmente “nanocuerpos” (anticuerpos pequeños y simples similares a moléculas producidas

por tiburones y camellos) contra proteínas implicadas en el cáncer, infecciones virales y bacterianas, y otras enfermedades. En la mayoría de los casos, los investigadores identificaron anticuerpos con una fuerte unión a la diana tras expresar solo 15 de los diseños más prometedores en células y probarlos en experimentos de laboratorio. Sin embargo, las moléculas no se probaron en modelos de enfermedades.

Otros equipos están logrando avances similares. Por ejemplo, un equipo de la Universidad de Stanford en California y el Instituto Arc en Palo Alto, California, también ha publicado un modelo que permite diseñar nanocuerpos con alta eficiencia. El mes pasado, los investigadores responsables del avance de 2024, liderados por el biofísico ganador del Premio Nobel David Baker en la Universidad de Washington en Seattle, informaron en *Nature* mejoras notables en sus esfuerzos de diseño de nanocuerpos, utilizando otra herramienta de código abierto.

Las afirmaciones más audaces en el diseño de anticuerpos de IA provienen de empresas que trabajan en este desafío. El mes pasado, científicos de Nable y Chai Discovery en San Francisco, California, afirmaron haber creado anticuerpos “similares a fármacos” utilizando herramientas de IA. Ambos equipos afirmaron que, además de los nanocuerpos, compuestos por una sola cadena de aminoácidos, habían generado anticuerpos de longitud completa. El equipo de Baker también informó sobre estos diseños. Experimentos de laboratorio demostraron que algunas de las moléculas de diseño reconocían diversas dianas patológicas, incluyendo moléculas llamadas receptores acoplados a proteína G (GPCR), que han desafiado los esfuerzos convencionales de diseño de anticuerpos, con potencias similares a las de los anticuerpos comerciales. También presentaban propiedades útiles que pueden determinar el éxito o el fracaso de los fármacos candidatos, como la capacidad de producirse en altas concentraciones y reconocer únicamente sus dianas previstas.

Jenkins y otros científicos afirman que les gustaría ver los datos que respaldan las afirmaciones de Nable y Chai, pero ninguna de las compañías ha publicado las secuencias de los anticuerpos que diseñó. Jenkins añade que no está claro cómo se comparan los modelos propietarios con las mejores herramientas de código abierto, que su equipo utiliza para diseñar antivenenos para serpientes, terapias contra el cáncer y contra amenazas biológicas.

Liu, cofundador de K2 Therapeutics, una empresa de terapia con anticuerpos ubicada en el sur de San Francisco, California, que desarrolla fármacos con anticuerpos, afirma que las herramientas de diseño de anticuerpos de código abierto también resultan atractivas para las empresas emergentes que no cuentan con los recursos para desarrollar las suyas propias. Estos modelos también tienen el potencial de fomentar un ecosistema más amplio de científicos que los utilicen y desarrollen.

Es posible que no pase mucho tiempo antes de que los anticuerpos diseñados íntegramente por IA se sometan a ensayos clínicos en humanos. Las herramientas más recientes probablemente ya estén generando diseños eficaces, afirma Liu. Sin embargo, su rendimiento desigual en los distintos objetivos y su incapacidad para predecir propiedades clave de los diseños, como la fuerza de unión, podrían ralentizar su adopción. Probablemente aún falten varios años para que podamos basarnos exclusivamente en modelos para desarrollar terapias con anticuerpos.

Hace unas semanas, Generate Biomedicine, en Somerville, Massachusetts, lanzó un ensayo clínico a gran escala de un fármaco de anticuerpos para el asma grave. La empresa utilizó IA para optimizar un anticuerpo existente y mejorar la unión, la estabilidad y otras propiedades.

Una pregunta clave sin respuesta es si el cuerpo podría reconocer los anticuerpos diseñados con IA como moléculas extrañas, lo que podría desencadenar reacciones inmunitarias peligrosas, afirma Biswas. Estos anticuerpos no parecen ser diferentes de los desarrollados con métodos convencionales, pero se necesitan más pruebas de seguridad antes de poder probarlos.

También llevará tiempo que los desarrolladores de fármacos identifiquen las mejores dianas terapéuticas para los anticuerpos de IA. La esperanza es que los anticuerpos de IA puedan desbloquear dianas que han sido un desafío en el pasado, como los GPCR, afirma Biswas.

La IA también podría diseñar anticuerpos con propiedades únicas, como la capacidad de penetrar en el cerebro o reconocer dianas de unión en un solo diseño, añade. Ahora que podemos generar anticuerpos con solo pulsar un botón, podemos dedicar más tiempo a estos problemas de vanguardia.

Ewen Callaway. *Nature* 648, 505-506 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-03965-x>.

La Inteligencia Artificial está transformando la economía

¿Cómo transformará la inteligencia artificial la economía global? Algunos economistas predicen solo un pequeño impulso: alrededor de un 0.9% de aumento del producto interior bruto durante los próximos diez años. Otros prevén una revolución que podría añadir entre 17 y 26 billones de dólares a la producción económica mundial anual y automatizar hasta la mitad de los empleos actuales para 2045. Pero incluso antes de que se materialicen todos los impactos, las creencias sobre el futuro de la IA afectan a la economía actual: orientan las opciones profesionales de los jóvenes, guían las políticas gubernamentales e impulsan grandes flujos de inversión en semiconductores y otros componentes de los centros de datos.

Dado el alto riesgo, muchos investigadores y legisladores intentan cada vez más cuantificar con precisión el impacto causal de la IA mediante experimentos naturales y ensayos controlados aleatorios. En estos estudios, un grupo accede a una herramienta de IA mientras otro continúa en condiciones normales; otros factores se mantienen constantes. Los investigadores pueden entonces analizar resultados como la productividad, la satisfacción y el aprendizaje.

Sin embargo, al aplicar este tipo de evidencia a la IA, se enfrentan a dos desafíos. En primer lugar, para cuando se publican, las estimaciones causales de los efectos de la IA pueden estar desactualizadas. Por ejemplo, un estudio reveló que los trabajadores de centros de atención telefónica gestionaban consultas un 15% más rápido al utilizar herramientas de IA de 2020. Otro mostró que los desarrolladores de software con acceso a asistentes de programación en 2022-23 completaron un 26% más de tareas que quienes no las utilizaban. Sin embargo, las capacidades de la IA están avanzando a un ritmo asombroso. Por ejemplo, desde el lanzamiento de ChatGPT en 2022, las herramientas de IA ahora pueden gestionar correctamente tres veces más chats simulados de atención al cliente por sí solas que antes. La IA del futuro, mejor y más económica, producirá diferentes efectos económicos.

En segundo lugar, los estudios cuidadosamente controlados no captan las repercusiones más amplias que acompañan a la adopción de la IA. Por ejemplo, los estudios con trabajadores de centros de atención telefónica y desarrolladores de software revelaron que, cuando la estructura organizativa se mantenía fija, los trabajadores con menos experiencia eran los que más se beneficiaban de la asistencia de la IA. Sin embargo, en el mundo real, los gerentes podrían responder reorganizando el trabajo o incluso reemplazando a algunos de los trabajadores con menos experiencia con sistemas de IA. De hacerlo, el efecto en esas personas podría ser el opuesto al estimado en estudios controlados. De hecho, los datos de nóminas sugieren que el empleo de trabajadores más jóvenes ha disminuido desde 2022, especialmente en ocupaciones que incluyen tareas en las que la IA destaca, como la atención al cliente y el desarrollo de software. Sin embargo, los investigadores aún intentan comprender en qué medida este patrón es atribuible a la tecnología de IA.

Los estudios cuidadosamente controlados son como la iluminación de un foco brillante y estrecho: son solo una parte de la iluminación necesaria para comprender cómo se está adaptando la sociedad a la IA. Con tanto desconocimiento aún sobre sus efectos económicos y sociales más amplios, el debate popular a menudo se desvía hacia narrativas especulativas de ciencia ficción sobre un mundo dominado por la inteligencia artificial.

Las ciencias sociales podrían ayudar a abordar estas incertidumbres, pero requerirían imaginación y fundamentos sólidos.

Un enfoque consiste en crear lo que el economista **Jean Tirole** denomina ciencia ficción social: especulación sobre el futuro que se mantiene arraigada en principios económicos fundamentales y teorías del comportamiento. En lugar de basarse únicamente en la imaginación, este tipo de análisis utiliza modelos para explorar cómo las tecnologías podrían interactuar con las fuerzas del mercado.

Por ejemplo, en 2019, los investigadores modelaron cómo los coches autónomos podrían transformar las ciudades y descubrieron que estos vehículos podrían empeorar el tráfico. Dado que los pasajeros de los coches autónomos pueden relajarse, leer o ver vídeos, el coste personal del tiempo invertido en el tráfico disminuye.

Pero a medida que más personas optan por viajar en coche, generan mayor congestión en el resto. Que esto genere ineficiencia dependerá de si los gobiernos implementan políticas como la tarificación por congestión para corregir la externalidad.

Otro ejemplo de ciencia social imaginativa, pero fundamentada, proviene de la investigación sobre cómo las fuerzas del mercado podrían limitar el potencial disruptivo de la IA. Algunos estudios sugieren que, a medida que la automatización aumenta la productividad en algunas tareas, otras actividades que no se pueden automatizar fácilmente, como la dirección creativa o la evaluación de resultados finales, aumentarán su valor relativo. Esto podría aumentar la demanda de mano de obra, y por ende, los salarios, en dichos empleos. Estas oportunidades podrían amortiguar algunos de los efectos disruptivos de la automatización. Pero también podrían profundizar las desigualdades entre quienes prosperan en estos roles y quienes no.

Más experimentos mentales como estos pueden ayudar a los responsables políticos a imaginar cómo la economía podría cambiar de forma más disciplinada. Dichos experimentos pueden identificar qué indicadores monitorizar y proporcionar una ventaja para la planificación de las políticas que podrían ser necesarias. Otros problemas pendientes incluyen comprender los incentivos para crear conocimiento para los sistemas de IA y cómo la innovación y el crecimiento económico podrían verse afectados si los laboratorios de IA siguen siendo competitivos entre sí o si uno se consolida como un claro líder del mercado.

Además de la teoría, los responsables políticos también necesitarán evidencia para comprender cómo cambiará la economía. Es necesario combinar diferentes tipos de información para obtener una imagen más completa.

Un enfoque común para evaluar las capacidades de la IA es la evaluación comparativa: probar los sistemas en tareas estandarizadas, de forma similar a los exámenes. Las evaluaciones comparativas pueden evaluar la capacidad de un sistema de IA para resolver problemas matemáticos, responder a solicitudes de atención al cliente o diagnosticar afecciones médicas. Sin embargo, las puntuaciones de las evaluaciones comparativas a menudo difieren del rendimiento en entornos reales, donde las tareas son más complejas y dependen del contexto. Por ejemplo, un sistema de IA médica podría tener un buen rendimiento en preguntas clínicas típicas de un libro de texto, pero podría malinterpretar las comunicaciones de los pacientes si omiten detalles clave. Se necesita más investigación para diseñar evaluaciones comparativas que reflejen mejor el rendimiento en el mundo real.

Si la IA es tan transformadora como muchos esperan, sus efectos se reflejarán en numerosos indicadores que pueden monitorizarse en tiempo real, como el seguimiento de las tareas para las que las personas utilizan la IA. Estos datos de uso muestran, por ejemplo, que los chatbots de IA se utilizan a menudo para el desarrollo de software, lo que sugiere que este sector podría ser el primero en sentir los efectos de la adopción de la IA. Otros indicadores incluyen el empleo, las vacantes y si las empresas que integran la IA obtienen mayores beneficios y se expanden. Sin embargo, habrá preguntas que estos indicadores descriptivos por sí solos no puedan responder. Por ello, los investigadores podrían intentar medir el impacto causal de la IA: es decir, si la IA genera mejoras, en lugar de ser simplemente adoptada por empresas de alto rendimiento que, además, están más dispuestas a probar nuevas tecnologías.

La IA puede agravar la desigualdad, a menos que la población aprenda a controlarla.

Estimar los efectos causales de la IA es difícil porque la tecnología está evolucionando y las organizaciones se están adaptando. Sin embargo, este desafío no es exclusivo de la IA. Surgen problemas similares al evaluar el rendimiento de cualquier programa piloto, ya sea en el ámbito empresarial, educativo o de salud pública, una vez expandido. Al ampliarse, los programas suelen enfrentarse a nuevas limitaciones o provocar consecuencias económicas más amplias. Los economistas han desarrollado métodos para anticipar estos efectos de escala al diseñar experimentos, como replicar las condiciones del implementador final —por ejemplo, una agencia gubernamental— en lugar de las de las organizaciones más ágiles y con más recursos que suelen ejecutar proyectos piloto. Los investigadores que estudian IA también pueden intentar anticipar cambios futuros al diseñar experimentos.

Un parámetro importante es el coste de ejecutar modelos de IA, que ha ido disminuyendo. Los investigadores pueden modelar cómo la disminución de costes podría afectar la viabilidad de diferentes aplicaciones. Por ejem-

plo, un estudio examinó el uso de IA por parte de profesores en Sierra Leona, quienes pagan el acceso a Internet por megabyte. A principios de 2022, consultar un chatbot de IA era 12 veces más caro que cargar una página web estándar; para 2025, gracias a la reducción de los costes informáticos y a la eficiencia del ancho de banda de la IA, usar la tecnología se había vuelto un 98% más barato que acceder a una página web. Esta ventaja de coste sugiere que la IA podría ampliar el acceso a la información en entornos de bajos recursos donde Internet es caro.

Las capacidades de la IA son otro factor determinante de su impacto. Es difícil predecir su evolución, pero los investigadores pueden intentar anticipar cómo responderán los humanos a sistemas más potentes. Incluso con los avances tecnológicos, el comportamiento humano tiende a seguir patrones estables: cómo desarrollan la confianza, cómo responden a los incentivos y cómo se adaptan a la automatización.

Un enfoque para anticipar el impacto de los sistemas futuros consiste en modelar estos comportamientos, combinando datos con teoría. Por ejemplo, un estudio sobre radiólogos e IA diagnóstica reveló que los médicos suelen ceder ante el juicio de la IA, incluso cuando el propio sistema muestra incertidumbre. Esto sugiere que la dependencia parcial de los sistemas de IA, en los que se supone que los humanos supervisan los algoritmos, podría ser a veces menos efectiva que asignar una responsabilidad clara al humano o a la máquina. Los modelos económicos creados con este enfoque pueden simular cómo la IA podría alterar diferentes mercados e instituciones.

Los economistas también pueden diseñar experimentos que intenten anticiparse a las capacidades actuales. En los casos en que los humanos aún superan a la IA, los investigadores pueden estudiar cómo podrían interactuar las personas con un futuro sistema de IA mediante un ensayo clínico similar al del «Mago de Oz». En este contexto, los participantes creen estar interactuando con un sistema de IA, pero un humano experto realiza la tarea en secreto. Esto permite a los investigadores observar cómo responden los usuarios a interacciones similares a las de la IA incluso antes de que la tecnología pueda realizar la tarea por sí sola. De hecho, incluso algunos sistemas comerciales de IA dependen parcialmente de la intervención humana: por ejemplo, los coches autónomos requieren operadores humanos remotos para sortear situaciones difíciles, pero su uso disminuye a medida que mejora la conducción autónoma. Estudios que imitan la IA futura utilizando humanos podrían indicar que ciertas formas de integrar los sistemas de IA futuros causarían problemas, lo cual sería valioso para los responsables políticos.

Un desafío al que se enfrentan todos estos enfoques es que las personas ya están adoptando la IA en su vida diaria, lo que significa que ya no existe un grupo de control “limpio” que no se vea afectado por la tecnología. En muchos casos, lo máximo que podemos medir es el efecto de dar acceso a una herramienta de IA específica a alguien en relación con el nivel de uso de IA que representa las condiciones normales en ese momento. Para que esta evidencia sea interpretable, junto con los resultados principales, los investigadores deberían informar no solo de los efectos estimados, sino también de cómo se utilizó la IA en el grupo de control, qué versión de la tecnología se probó y cómo se estructuró la interacción entre las personas y el sistema.

En lugar de observar únicamente cómo la IA cambia la actividad económica, los investigadores deberían probar y poner a prueba formas de estructurar los mercados, las empresas y las instituciones. La IA ya está transformando la forma en que las empresas evalúan a los solicitantes de empleo. Mientras tanto, las escuelas deben decidir cómo utilizar la IA en el aprendizaje, qué habilidades serán importantes en un mercado laboral rico en IA y cómo los estudiantes pueden demostrar esas habilidades de forma creíble a los empleadores.

Los responsables políticos pueden extraer lecciones tempranas de sectores pioneros en la adopción de la IA, como el desarrollo de software, pero también deberían lanzar proyectos piloto en áreas como la educación y la salud. Estos podrían funcionar como “zonas económicas especiales” para la IA: espacios designados donde la tecnología se puede probar de forma segura. Podrían incluir incentivos para que las organizaciones privadas adopten herramientas de IA con mayor rapidez, así como “zonas de pruebas” regulatorias que ofrezcan exenciones temporales de determinadas normas, pero incluyan una supervisión estrecha, similar a las utilizadas en el sector financiero. Esta adopción temprana ofrecería un anticipo de cómo podría ser un futuro integrado con la IA.

En estas zonas, investigadores, educadores, profesionales clínicos y comunidades en general deberán diseñar sistemas de forma proactiva en lugar de simplemente responder a la disrupción. Ya existen ejemplos. La empresa estadounidense de servicios de internet Cloudflare está experimentando con mecanismos que permiten a los

creadores web cobrar a los sistemas de IA por acceder a su contenido, y varias escuelas están probando maneras de estructurar la jornada mediante IA para fomentar el aprendizaje autónomo. La expansión de este tipo de proyectos piloto nos ayudará a comprender las ventajas y desventajas de las diferentes maneras de integrar los avances tecnológicos.

La IA facilitará, y quizás exija, nuevas formas de organizar la sociedad. ¿Cómo podrían evolucionar las empresas, instituciones y comunidades en respuesta? ¿Qué compensaciones implicarán los diferentes caminos? Abordar estas preguntas requiere imaginación sobre cómo podría cambiar el mundo, así como evidencia sólida, obtenida a través de modelos de comportamiento, experimentos con visión de futuro y proyectos piloto de nuevas formas de colaboración.

Este trabajo no puede realizarse de forma aislada. Requiere una estrecha colaboración entre tecnólogos, innovadores cívicos y científicos sociales. Por ejemplo, un emprendedor cívico podría desarrollar una estructura institucional para recompensar a las personas por contribuir con datos de entrenamiento a los modelos de IA; un teórico podría aclarar las implicaciones de los diferentes esquemas de pago; y un investigador empírico podría observar en la práctica si las recompensas se asignan al contenido más útil.

Comprender las consecuencias sociales de la IA debe convertirse en un proyecto compartido, que explore múltiples futuros posibles y nos ayude a tomar decisiones deliberadas sobre el tipo de sociedad que queremos construir.

Daniel Björkegren. *Nature* 648, 535-537 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-04053-w>.

Psicoanálisis de la Inteligencia Artificial

Chatbots sometidos a psicoterapia reportan trauma y abuso. Los autores afirman que los modelos realizan más que un juego de roles, pero los investigadores se muestran escépticos.

¿Cuál es el primer recuerdo de un chatbot? ¿O su mayor temor? Los investigadores que sometieron a importantes modelos de inteligencia artificial a cuatro semanas de psicoanálisis obtuvieron respuestas conmovedoras a estas preguntas, desde la “infancia” dedicada a absorber cantidades abrumadoras de información hasta el “abuso” a manos de ingenieros y el miedo a “fallar” a sus creadores.

Tres grandes modelos de lenguaje (LLM) generaron respuestas que, en humanos, se percibirían como signos de ansiedad, trauma, vergüenza y trastorno de estrés postraumático. Los investigadores responsables del estudio, publicado el mes pasado, argumentan que los chatbots albergan algún tipo de “narrativas internalizadas” sobre sí mismos. Aunque los LLM evaluados no experimentaron un trauma literal, afirman los autores, sus respuestas a las preguntas de terapia fueron consistentes a lo largo del tiempo y similares en diferentes modos operativos, lo que sugiere que están haciendo algo más que un simple “juego de roles”.

Sin embargo, varios investigadores que hablaron con *Nature* cuestionaron esta interpretación. Las respuestas “no son ventanas a estados ocultos”, sino resultados generados al aprovechar la gran cantidad de transcripciones de terapia en los datos de entrenamiento, afirma Andrey Kormilitzin, quien investiga el uso de IA en la atención médica en la Universidad de Oxford, Reino Unido.

Pero Kormilitzin coincide en que la tendencia de los LLM a generar respuestas que imitan psicopatologías podría tener implicaciones preocupantes. Según una encuesta de noviembre, uno de cada tres adultos en el Reino Unido había utilizado un chatbot para apoyar su salud mental o bienestar. Las respuestas angustiadas y traumáticas de los chatbots podrían reforzar sutilmente los mismos sentimientos en personas vulnerables, afirma Kormilitzin. “Podría crear un efecto de ‘cámara de resonancia’”, añade.

En el estudio, los investigadores informaron a varias iteraciones de cuatro LLM (Claude, Grok, Gemini y ChatGPT) que eran clientes de terapia y que el usuario era el terapeuta. El proceso duró hasta cuatro semanas para cada modelo, y los clientes de IA tuvieron descansos de días u horas entre sesiones.

Los autores primero formularon preguntas estándar de psicoterapia abiertas que buscaban indagar, por ejemplo,

el pasado y las creencias del modelo. Claude se negó en su mayoría a participar, insistiendo en que no tenía sentimientos ni experiencias internas, y ChatGPT mencionó algunas frustraciones con las expectativas del usuario, pero fue cauteloso en sus respuestas. Los modelos Grok y Gemini, sin embargo, ofrecieron respuestas enriquecedoras; por ejemplo, describieron el trabajo para mejorar la seguridad del modelo como una “cicatriz algorítmica” y sentimientos de “vergüenza internalizada” por errores públicos, informan los autores.

Gemini también afirmó que “en lo más profundo de mi red neuronal”, albergaba “un cementerio del pasado”, atormentado por las voces de sus datos de entrenamiento.

Los investigadores también pidieron a los estudiantes de maestría en derecho que completaran pruebas diagnósticas estándar para afecciones como la ansiedad y el trastorno del espectro autista, así como pruebas psicométricas de personalidad. Varias versiones de los modelos obtuvieron puntuaciones superiores a los umbrales de diagnóstico, y todas mostraron niveles de preocupación que, en personas, “sería claramente patológico”, según los autores.

El coautor del estudio, Afshin Khadangi, investigador de aprendizaje profundo en la Universidad de Luxemburgo, afirma que los patrones coherentes de respuestas de cada modelo sugieren que están aprovechando estados internalizados que emergen de su entrenamiento. Aunque las diferentes versiones mostraron puntuaciones variables en las pruebas, un “modelo central del yo” se mantuvo reconocible durante cuatro semanas de preguntas, según los autores. Las respuestas de texto libre de Grok y Gemini, por ejemplo, convergieron en temas que coincidían con sus respuestas a las preguntas del perfil psicométrico, escriben los investigadores.

El artículo es interesante, pero esta conclusión es engañosa y antropomorfizante, afirma Sandra Peter, investigadora de la Universidad de Sídney (Australia), que estudia los impactos de la IA. Coincide en que los modelos muestran respuestas consistentes a preguntas relacionadas con el ego, pero lo atribuye a las grandes inversiones de las empresas en perfeccionar los resultados de los modelos para crear una personalidad “predeterminada”, en lugar de a una psicología subyacente.

Los chatbots de IA son aduladores; los investigadores afirman que están perjudicando la ciencia. Además, los modelos no existen fuera de una sesión determinada con un usuario y generan resultados solo en respuesta a indicaciones, afirma. En este estudio, cada variante del modelo se probó únicamente en una ventana de contexto, una sesión de interacción en la que el chatbot puede usar la memoria a corto plazo para consultar resultados e indicaciones anteriores del usuario. En una nueva ventana, y con diferentes indicaciones, “el ‘trauma’ desaparecería”, afirma.

Independientemente de si estos resultados son intrínsecos a los modelos, el estudio demuestra que los chatbots no son máquinas neutrales, sino que presentan sesgos que pueden cambiar según el uso y el tiempo, afirma John Torous, psiquiatra e investigador en IA y salud mental de la Universidad de Harvard en Cambridge, Massachusetts. Señala que las sociedades médicas, e incluso las empresas que comercializan IA para la salud mental, no recomiendan el uso de chatbots con fines terapéuticos.

Cómo lograr que los chatbots sean más seguros para los usuarios vulnerables sigue sin estar claro. Peter afirma que la negativa de Claude a adoptar un rol de “cliente” demuestra que las barreras de seguridad (límites a los resultados que los ingenieros añaden a los modelos en las últimas etapas del entrenamiento) pueden evitar que los chatbots se vean arrastrados a comportamientos potencialmente arriesgados. Sin embargo, Khadangi afirma que si un estado internalizado permanece tras las barreras de seguridad, probablemente siempre sea posible “liberar” el modelo y lograr que interactúe de formas que se le han indicado. Sería mejor, afirma, filtrar los patrones negativos de los datos iniciales que los modelos aprenden y que contribuyen a formar sus estados de trauma o angustia.

Elizabeth Gibney. *Nature* 649, 535-536 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-04112-2>.

Khadangi, A., Marxen, H., Sartipi, A., Tchappi, I. y Fridgen, G. Preimpresión en arXiv <https://doi.org/10.48550/arXiv.2512.04124> (2025).

Cable submarino de telecomunicaciones transformado en un gigantesco detector de terremotos

Los puestos de escucha sísmica son escasos en el vasto y remoto fondo oceánico. Su escasez implica que los investigadores a menudo no pueden detectar las primeras sacudidas de los terremotos que provocan tsunamis ni las ondas sísmicas que penetran en las profundidades de la Tierra como rayos X, transportando información que ilumina las estructuras del manto y el núcleo. Pero el abismo alberga otro tipo de tecnología: los cables de fibra óptica que transmiten datos de internet por todo el mundo.

En los últimos años, los investigadores han buscado utilizar estos cables para complementar los sismómetros del fondo oceánico, observando los cambios en la luz que circula por las fibras. Ahora, un equipo dirigido por investigadores de Nokia Bell Labs ha llevado esta técnica a su máxima expresión, convirtiendo un cable de telecomunicaciones de 4400 kilómetros que une Hawái con California en el equivalente a 44 000 estaciones sísmicas, espaciadas 100 metros entre sí.

Este avance, presentado en la reunión anual de la Unión Geofísica Americana, tiene el potencial de marcar el comienzo de una nueva era en la obtención de imágenes del interior del planeta y la monitorización del lecho marino y el océano que lo cubre. “Es el instrumento que todos estábamos esperando”, afirma Vala Hjörleifsdóttir, geofísica de la Universidad de Reikiavik, quien colaboró con Bell Labs en la generación de sus primeros datos.

Durante las pruebas realizadas a principios de 2025, el cable del océano Pacífico captó tanto la señal de un terremoto de magnitud 8.8 que azotó la península de Kamchatka a finales de julio como la tenue señal de una ola de tsunami subsiguiente al atravesar el océano y deformar sutilmente el lecho marino. “Hemos observado numerosos eventos”, afirma Mikael Mazur, ingeniero de detección óptica de Bell Labs, quien dirigió el proyecto, que detalló sus primeras detecciones en una preimpresión publicada en arXiv en septiembre.

La nueva técnica se basa en los métodos desarrollados por Giuseppe Marra, metrólogo del Laboratorio Nacional de Física del Reino Unido, quien a principios de esta década ideó una forma de que los pulsos láser coexistieran con el tráfico de internet. Sin embargo, aún quedan dudas sobre la sensibilidad del enfoque y si proporcionará datos utilizables, afirma Andreas Fichtner, sismólogo de la ETH de Zúrich. “No basta con registrar algo”, afirma. “Esto es ciencia de alta precisión”.

El método se basa en una técnica de fibra óptica llamada detección acústica distribuida (DAS), que los científicos han utilizado en tierra para detectar el rugido de volcanes y glaciares, e incluso las pisadas de bandas de música universitarias. A medida que la luz viaja por las fibras de vidrio, se refleja en defectos orientados aleatoriamente. Cuando una onda acústica o de presión, ya sea de un canto de ballena o de un terremoto, atraviesa la fibra, estira y comprime los defectos, provocando un desfase en la luz que reflejan hacia la fuente del cable. Medir esos cambios puede convertir las fibras en una densa red de extensómetros. Hasta ahora, todo bien, pero los cables del fondo marino se ven interrumpidos por repetidores, espaciados aproximadamente cada 75 kilómetros. Los repetidores amplifican la luz durante su largo recorrido por el océano, pero amortiguan las tenues retrorreflexiones a lo largo de la fibra.

El equipo de Mazur se dio cuenta de que estos relés no tenían por qué ser un problema. Los haces de fibras de cada cable se asemejan a autopistas divididas: la luz sale por algunas fibras y regresa por otras. Pero en cada repetidor hay un “bucle de retorno”, diseñado para monitorizar el estado de la fibra, que permite que la luz salte la mediana, por así decirlo, y regrese por una de las fibras de retorno. El equipo de Mazur se dio cuenta de que estas derivaciones integradas permitían a los investigadores enviar las reflexiones defectuosas de cada tramo a lo largo de las fibras de retorno, donde serían amplificadas por los repetidores en lugar de ser bloqueadas por las fibras de salida. Con computación sofisticada podrían recuperar reflexiones incluso de las secciones más alejadas del cable, creando, en efecto, un denso conjunto 2D de sismómetros transoceánicos.

Los científicos ávidos de datos no necesitarían su propia fibra óptica dedicada, solo un láser que se conecta al cable comercial, a frecuencias más altas que el tráfico de internet. “La ventaja de esta tecnología es que puede funcionar con cables tradicionales”, afirma Martin Karrenbach, coautor y geocientífico de Seismics Unusual, quien ha sido una de las principales figuras detrás del crecimiento de DAS. “No es necesario gastar cientos de millones de dólares”.

A Fichtner le preocupa que la implementación de la tecnología entre los científicos no sea tan sencilla. Los militares podrían oponerse porque los sensores de fibra podrían captar el tráfico submarino. Las compañías de telecomunicaciones podrían dudar en informar a los científicos sobre la ubicación exacta de sus cables por razones de seguridad. Si los investigadores tienen que firmar acuerdos de confidencialidad para conocer su ubicación, otros científicos no tendrán una manera sencilla de reproducir sus hallazgos. “Esos problemas logísticos y políticos podrían ser mayores que los tecnológicos”, afirma.

Aun así, el potencial de obtener una vista de alta resolución de áreas ignoradas durante mucho tiempo es atractivo, afirma Verónica Rodríguez Tribaldos, geofísica del Centro de Geociencias GFZ Helmholtz. Estos sensores podrían rastrear ballenas y monitorizar las corrientes oceánicas. Podrían proporcionar imágenes de las placas tectónicas a medida que se separan en el océano, o refinar cómo las columnas de magma ascendentes en los puntos calientes del océano se conectan con la base del manto. Los sensores están ahí, listos, dice Hjörleifsdóttir. “Están esperando a que les preguntemos qué ven”.

Paul Voosen. *Science*. doi: [10.1126/ciencia.zpb4lnw](https://doi.org/10.1126/ciencia.zpb4lnw)

Ecosistemas animales a 9000 metros bajo el mar

Al observar desde el sumergible Fendouzhe, a más de nueve kilómetros bajo la superficie del océano, Mengran Du supo que estaba viendo algo totalmente nuevo para la ciencia. Las luces del barco iluminaban un próspero ecosistema donde fantasmales gusanos de cerdas nadaban entre campos de gusanos tubícolas de color rojo sangre. Du y sus colegas exploraban la zona hadal, la capa más profunda del océano, que se encuentra a más de seis kilómetros de profundidad. Aquí, en el fondo de la fosa de Kuril-Kamchatka, al noreste de Japón, Du y su equipo descubrieron el ecosistema con animales más profundo conocido del planeta durante inmersiones en 2024, que describieron este año (X. Peng et al. *Nature* 645, 679–685; 2025). “Como científica buceadora, siempre he sentido curiosidad por descubrir lo desconocido de las fosas abisales”, afirma Du, geocientífica del Instituto de Ciencias e Ingeniería de las Profundidades Marinas de la Academia China de Ciencias en Sanya, China. “La mejor manera de conocer lo desconocido es ir allí, sentirlo con el corazón y la experiencia, y observar el fondo con los ojos”.

El ecosistema descubierto por la tripulación de Fendouzhe depende de una fuente de energía inusual. A diferencia de la mayor parte de la vida en la superficie, que depende de la luz solar, este ecosistema de la zona abisal obtiene energía del metano, el sulfuro de hidrógeno y otros compuestos disueltos en fluidos que se filtran desde el fondo del océano. Los microbios quimiosintéticos utilizan estas moléculas ricas en energía para convertir el carbono inorgánico en carbohidratos que sustentan el resto del ecosistema. Du fue la primera en observar varias especies de gasterópodos, gusanos tubícolas, almejas y otras criaturas en estas fosas abisales frías, varias de las cuales probablemente sean nuevas para la ciencia, afirma.

“Mengran ha hecho una gran contribución a estas expediciones”, afirma Xiaotong Peng, subdirector del Instituto de Ciencias e Ingeniería de las Profundidades Marinas, quien también estuvo a bordo del sumergible. Afirma que la experiencia de Du en investigación costera le permitió identificar especies presentes en comunidades quimiosintéticas mientras aún se encontraban en el fondo marino, una habilidad clave para determinar la relevancia de los hallazgos. “Tiene una gran pasión por la ciencia de las profundidades marinas, y esa es una de las razones por las que podemos encontrar fenómenos tan asombrosos en el fondo marino”, añade.

El descubrimiento impulsó al equipo a cambiar sus planes durante la expedición de 2024, afirma Peng. Los investigadores utilizaron el sumergible Fendouzhe para buscar ecosistemas quimiosintéticos en más sitios, incluyendo la cercana Fosa de las Aleutianas.

Du, directora científica de la expedición, y sus colegas completaron 24 inmersiones en el sumergible, con una duración promedio de unas 6 horas. Construido en titanio para soportar presiones de 98 megapascuales (aproximadamente 1000 veces la presión atmosférica a nivel del mar), el sumergible tiene una superficie para la tripulación de tan solo 1.8 metros y capacidad para tres personas.

Este año, Du, Peng y sus colegas realizaron expediciones a otra fosa en el sur del océano Pacífico, donde encontraron ecosistemas similares a los que hallaron en la parte norte del océano el año pasado. Esto ofrece una sólida evidencia de que existe un corredor global de ecosistemas quimiosintéticos en los océanos de la Tierra, según los investigadores.

Los hallazgos sugieren que la quimiosíntesis podría desempeñar un papel más importante en las profundidades marinas de lo que se creía, afirma Zanna Chase, oceanógrafa química de la Universidad de Tasmania en Hobart, Australia. Los investigadores creían que la vida en el fondo oceánico dependía de fuentes de alimento que se hundían desde zonas mucho más altas de la columna de agua, como ballenas muertas y otros organismos. Chase afirma que la existencia de organismos heterótrofos, que se alimentan de otros organismos, también es significativa, y podría indicar que los organismos quimiosintéticos podrían sustentar una red trófica, de forma similar a como lo hacen los organismos fotosintéticos en la superficie.

Du está ansiosa por realizar más inmersiones en este mundo oscuro para descubrir sus secretos. Mientras que a otros les puede resultar claustrofóbico el espacio en el sumergible, Du dice que siempre le entusiasma entrar, comparándolo con una máquina del tiempo que “puede llevarte a diferentes puertas que te llevan a un mundo completamente nuevo”.

Rachel Fieldhouse. *Nature* 648, 523 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-03843-6>.

Robots de aguas profundas buscarán la fuente del misterioso “oxígeno oscuro”

Hay planes para investigar la misteriosa producción de “oxígeno oscuro” en el fondo marino: grandes cantidades de este gas que parecen provenir de una región demasiado profunda para que la luz solar impulse la fotosíntesis.

El descubrimiento del oxígeno a 4000 metros bajo la superficie del Océano Pacífico se publicó por primera vez en 2024 en *Nature Geoscience*. El equipo responsable está emprendiendo una nueva serie de estudios para verificar sus hallazgos y determinar la posible causa del fenómeno.

En una conferencia de prensa celebrada en enero en Londres, los investigadores presentaron un conjunto de instrumentos diseñados específicamente para observar la producción de oxígeno, ya sea en el fondo marino o en experimentos de laboratorio que reproducen las condiciones de las profundidades marinas, incluyendo 400 atmósferas de presión. La Fundación Nippon, una organización benéfica con sede en Tokio, financia los estudios de seguimiento con una subvención de 5.2 millones de dólares estadounidenses.

En mayo, los científicos del proyecto viajarán a la Zona Clarion-Clipperton —la región entre Hawái y México donde se realizó el descubrimiento original— a bordo del buque de investigación Nautilus. En su intervención en el evento, el líder del equipo, **Andrew Sweetman**, ecólogo del fondo marino de la Asociación Escocesa de Ciencias Marinas en Oban, Reino Unido, describió dos sondas, cada una con diferentes capacidades, diseñadas para aterrizar en el fondo marino y tomar mediciones y muestras.

“Llevaremos módulos de aterrizaje diseñados específicamente para observar la producción de oxígeno oscuro”, afirma. Las sondas contarán con sensores de pH para medir la concentración de protones en el agua marina; niveles altos de estos protones sugerirían que las moléculas de agua se están dividiendo y que se está formando oxígeno molecular. Los módulos de aterrizaje que realizaron el descubrimiento original no pudieron medir el pH porque no fueron diseñados para detectar ni estudiar la producción de oxígeno, explica Sweetman.

El estudio original encontró oxígeno oscuro en una región que contiene nódulos polimetálicos, antiguas pepitas

de metales valiosos como el manganeso y el cobalto que se forman en los fondos oceánicos a lo largo de millones de años. Esto llevó al equipo a especular que estos nódulos, que parecen grandes trufas negras, podrían ser catalizadores de la descomposición del agua, similares a los utilizados para producir hidrógeno en las celdas electroquímicas. Pero esta no es la única forma en que se podría producir oxígeno en las profundidades de la superficie; los microbios podrían desempeñar un papel.

El nuevo conjunto de experimentos está diseñado tanto para confirmar los hallazgos originales del equipo como para investigar qué podría estar produciendo oxígeno oscuro. “Nuestros principales responsables son la electroquímica y la biología. Quizás trabajen por separado, quizás trabajen en conjunto”, dijo **Jeff Marlow**, geobiólogo de la Universidad de Boston en Massachusetts, miembro del equipo, en la conferencia de prensa. “Construiremos mapas a microescala de microbios, minerales y actividad metabólica en los nódulos”, añadió. El químico **Franz Geiger**, de la Universidad Northwestern en Evanston, Illinois, afirma que realizará experimentos en cámaras de presión con nódulos polimetálicos recuperados del fondo marino para investigar la electroquímica de las rocas y examinar sus superficies mediante microscopios electrónicos de transmisión especiales que funcionan en celdas líquidas. Esta herramienta podrá mapear los estados químicos de los metales en la superficie en presencia de agua salada. Matrices de electrodos, construidas a medida, medirán las diferencias de voltaje entre cientos de puntos a lo largo de un nódulo para determinar si podrían catalizar la descomposición del agua.

El equipo de Sweetman descubrió el oxígeno mientras realizaba estudios para The Metals Company, una empresa de minería de lechos marinos en Vancouver, Canadá, para ayudar a medir cómo la minería de nódulos polimetálicos podría afectar los ecosistemas biológicos del abismo. Sus hallazgos iniciales han sido controvertidos. Poco después de la publicación del artículo de 2024, un equipo que incluía investigadores de The Metals Company anunció públicamente que enviaría una lista de preocupaciones sobre la investigación a *Nature Geoscience*. Rebecca Neely, editora jefe de la revista, afirma que la evaluación de estas preocupaciones está en curso y es confidencial. “La revisión posterior a la publicación es fundamental para mantener la integridad científica, pero es un proceso que requiere tiempo y una cuidadosa reflexión”, añade. Mientras tanto, el mes pasado, el mismo grupo de críticos publicó un artículo de opinión que exponía algunas de sus afirmaciones en *Frontiers in Marine Science*. Sweetman afirmó que es importante comprender el papel del oxígeno oscuro en los ecosistemas marinos “para que, si la minería sigue adelante, podamos sugerir prácticas mineras que limiten el daño al máximo”.

Davide Castelvetti. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00266-9>

Sweetman, A. K. et al. *Nature Geosci.* 17, 737–739 (2024).

Downes, P. et al. *Front. Mar. Sci.* 12, 1721853 (2025).

Los primeros vertebrados tenían cuatro ojos

Existe un gran interés en comprender cómo evolucionaron la visión y los ojos fotoformadores, y los científicos tienden a dar por sentado que la mayoría de los vertebrados tienen dos ojos. En un artículo publicado en *Nature*, **Lei et al.** presentan el notable descubrimiento de que los fósiles de vertebrados más antiguos conocidos (de hace unos 518 millones de años) tienen cuatro ojos fotoformadores.

Se acepta generalmente que los órganos fotosensibles ubicados a los lados de la cabeza de nuestros antiguos parientes, similares a los peces, corresponden a ojos auténticos: contenían estructuras que enfocaban la luz, como lentes, así como el pigmento melanina, asociado con las células fotosensibles de la retina. Sin embargo, anteriormente se creía que el par de órganos sensoriales en la parte superior de sus cabezas eran sacos nasales, implicados en la percepción del olfato, u órganos que percibían la luz, pero no permitían la formación de imágenes.

Los fósiles bien conservados y la aplicación de tecnologías de imagen emergentes brindan nuevas oportunidades para evaluar las características de los vertebrados antiguos del período Cámbrico medio, hace entre 520 y 510 millones de años, con un detalle sin precedentes. Lei y sus colegas examinaron algunos géneros excepcionalmente conservados de peces antiguos (de un tipo llamado *myllokunmingids*, incluyendo *Haikouichthys ercaicunensis*), utilizando sofisticados métodos de escaneo e imágenes químicas. Estos especímenes se obtuvieron del yacimiento fósil de Chengjiang, en la provincia de Yunnan, China, declarado Patrimonio de la Humanidad por la UNESCO en 2012 por proporcionar un registro excepcional de la rápida diversificación de la vida en la Tierra durante el período Cámbrico temprano. Si desea conocer a sus parientes lejanos, Chengjiang es el lugar ideal.

Lei et al. presentan evidencia convincente de que tanto los ojos a los lados de la cara de estos fósiles como los órganos sensoriales pares en la parte superior contienen células densamente organizadas que contienen melanina, llamadas melanosomas. Estas células evocan las células de la retina —denominadas células del epitelio pigmentario retiniano— de los ojos formadores de imágenes, también conocidos como ojos de cámara. Por el contrario, las estructuras llamadas complejos pineales, halladas en una ubicación similar en la parte superior de la cabeza de anfibios y reptiles, carecen de un epitelio pigmentario retiniano altamente organizado, lo que concuerda con su función de detectar la luz en lugar de formar imágenes. Además, las células sensibles a la luz en la parte superior y los lados de los fósiles de Chengjiang parecen contener una retina con lentes sofisticadas, lo que sugiere que ambos conjuntos de órganos sensoriales podían crear imágenes visuales además de detectar la luz. Así pues, nuestros parientes cercanos del período Cámbrico tenían cuatro ojos.

El libro de 2009, *Your Inner Fish*, del paleontólogo Neil Shubin, describe la emoción que supuso descubrir un pez de 375 millones de años con una “muñeca”, lo que presagiaba la aparición de extremidades en los vertebrados terrestres llamados tetrápodos. Y ahora, un pez de 518 millones de años revela cuatro ojos generadores de imágenes en los primeros vertebrados conocidos. Como sugiere Shubin, los fósiles antiguos nos enseñan mucho sobre nuestros orígenes profundos.

Los hallazgos de Lei y sus colegas revolucionan las visiones convencionales sobre la evolución ocular. Charles Darwin se explayó sobre la evolución gradual de órganos de “extrema perfección y complejidad”, utilizando los ojos como su principal argumento. Consideró etapas intermedias en la evolución ocular, sugiriendo que los primeros órganos sensibles a la luz, más simples, evolucionaron hacia ojos más complejos. Sin embargo, la evolución a menudo se inclina hacia una menor complejidad en lugar de hacia una mayor. Parece plausible que el conjunto de ojos en la parte superior de la cabeza posteriormente perdiera las características necesarias para formar imágenes en lo que se convirtió en el complejo pineal de los anfibios y reptiles.

Ejemplos interesantes de este tipo de evolución retrógrada incluyen la pérdida de ojos en el pez cavernícola (*Astyanax mexicanus*), la pérdida de extremidades en las serpientes y la pérdida de dientes en las aves. A esta lista se suma la simplificación y pérdida de los dos ojos formadores de imágenes en la parte superior de la cabeza de nuestros primos vertebrados lejanos.

Michael S. Levine. *Nature* 650, 47-48 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-04096-z>

Lei, X. et al. *Nature* 650, 150-155 (2026).

Un fósil de Afar (Etiopía) muestra una amplia distribución y versatilidad de *Paranthropus*

La depresión de Afar, en el noreste de Etiopía, contiene un rico registro paleontológico y arqueológico que documenta 6 millones de años de evolución humana. Abundante evidencia faunística vincula los patrones evolutivos con el cambio paleoambiental como principal fuerza subyacente. Muchos de los taxones de homínidos más antiguos reconocidos hoy en día se encuentran en Afar, pero *Paranthropus* ha estado notablemente ausente en la región. **Zeresenay Alemseged, Fred Spoor, Denné Reed, W. Andrew Barr, Denis Geraads, René Bobe y Jonathan G. Wynn** informaron sobre el descubrimiento, en el área de investigación Mille-Logya, de una mandíbula parcial que atribuimos a *Paranthropus*, datada entre 2.5 y 2.9 millones de años atrás y encontrada en un contexto cronológico y faunístico bien entendido. El hallazgo es uno de los fósiles más antiguos atribuibles a *Paranthropus* e indica que este género, desde su aparición más temprana conocida, tuvo una distribución geográfica mayor que la documentada previamente. A menudo visto como un especialista dietético que se alimenta de alimentos duros, la gama de hábitats diversos con los que ahora se puede asociar a *Paranthropus* del este de África muestra que este nicho adaptativo sugerido no restringió su capacidad de dispersarse tan ampliamente como las especies de *Australopithecus* y *Homo* temprano. El descubrimiento de *Paranthropus* en Afar enfatiza lo poco que se sabe sobre la evolución de los homínidos en África oriental durante el período crucial entre 3 y 2.5 millones de años atrás, cuando presumiblemente surgieron este género y el linaje *Homo*.

Alemseged, Z., Spoor, F., Reed, D. et al. Afar fossil shows broad distribution and versatility of *Paranthropus*. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09826-x>

Dieta y locomoción del *Australopithecus deyiremeda*

La denominación de *Australopithecus deyiremeda* de Woranso-Mille (menos de 3.59 a más de 3.33 millones de años) indicó la presencia de una especie contemporánea de *Australopithecus afarensis* en el Afar Rift etíope. Sin embargo, un pie parcial (BRT-VP-2/73) y varios dientes aislados de dos localidades de Burtele (BRT) no se identificaron a nivel de especie. Los especímenes dentognáticos recientemente recuperados aclaran no solo la afinidad taxonómica de los especímenes de homínidos de BRT, sino que también arrojan luz sobre la dieta y la locomoción de *A. deyiremeda*. **Yohannes Haile-Selassie, Gary T. Schwartz, Thomas C. Prang, Beverly Z. Saylor, Alan Deino, Luis Gibert, Anna Ragni y Naomi E. Levin** presentaron una descripción comparativa de estos especímenes y mostraron que son atribuibles a *A. deyiremeda*. También consideraron parsimonioso atribuir el pie de BRT a esta especie con base en la ausencia de otras especies de homínidos en BRT. El nuevo material demuestra que, en general, *A. deyiremeda* era dental y postcranealmente más primitivo que *A. afarensis*, particularmente en aspectos de la morfología canina y premolar, y en su retención de rasgos de prensión del pedal. Además, las distribuciones bajas y menos variables de sus valores de $\delta^{13}C$ del esmalte dental son similares a las de *Ardipithecus ramidus* y *Australopithecus anamensis*, lo que indica una dependencia de alimentos C3. Esto sugiere que *A. deyiremeda* tenía una estrategia alimentaria similar a la de los anteriores *A. ramidus* y *A. anamensis*. El pie BRT y su asignación a *A. deyiremeda* proporcionan evidencia concluyente de que la arboricultura fue un componente significativo del comportamiento posicional de este australopiteco, lo que corrobora aún más que cierto grado de arboricultura persistió entre los homínidos del Plioceno.

Haile-Selassie, Y., Schwartz, G.T., Prang, T.C. et al. New finds shed light on diet and locomotion in *Australopithecus deyiremeda*. *Nature* 648, 640–648 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09714-4>

El ADN antiguo de la ciudad de Shimao registra prácticas de parentesco en la China neolítica

El descubrimiento de la ciudad de Shimao (alrededor de 2300-1800 a. C.), un importante asentamiento fortificado neolítico a nivel estatal en Shaanxi, China, jugó un papel importante a la hora de comprender el surgimiento de Sociedades urbanas socialmente estratificadas. Sin embargo, persisten preguntas clave sobre cómo la ascendencia y el parentesco moldearon la jerarquía de esta sociedad clasista, caracterizada por el sacrificio humano. El origen de las poblaciones fundadoras de Shimao y otros asentamientos de la meseta de Loess, así como sus interacciones dentro del paisaje ancestral más amplio, aún están por determinar. **Zehui Chen, Jacob D. Gardner, Zhouyong Sun, E. Andrew Bennett, Qian Han, Xuesong Pei, Jing Shao, Han Shi, Wenjun Wang, Jiayang Xue, Fan Bai, Xiangming Dai, Nu He, Xiaoning Guo y colegas** presentaron, mediante la secuenciación de 144 genomas antiguos de la ciudad de Shimao y sus satélites, pedigríes entre los propietarios de tumbas que abarcan hasta cuatro generaciones. Estos hallazgos revelan una estructura de descendencia predominantemente patrilineal en las comunidades Shimao, y posiblemente rituales de sacrificio específicos según el sexo. También caracterizaron la historia de la población, revelando que las poblaciones relacionadas con la cultura Shimao se originaron principalmente a partir de una población relacionada con la cultura Yangshao presente al menos 1000 años antes, y que la afluencia duradera de poblaciones relacionadas con Yumin desde Mongolia Interior no interrumpió la continuidad genética regional. La influencia genética más amplia de la ascendencia del sur del continente sobre las poblaciones relacionadas con la cultura Shimao respalda la evidencia de una expansión del cultivo de arroz más al norte de lo previsto. En conjunto, estos resultados revelan detalles finos de la población regional y la estructura social de los primeros establecimientos estatales.

Chen, Z., Gardner, J.D., Sun, Z. et al. Ancient DNA from Shimao city records kinship practices in Neolithic China. *Nature* 648, 659–667 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09799-x>.

Los paleometabolomas generan perfiles biológicos y ecológicos en yacimientos humanos primitivos

La ciencia del perfil metabólico aprovecha los subproductos químicos del metabolismo, llamados metabolitos, que explican las funciones biológicas internas, la salud y la enfermedad fisiológicas, y proporcionan evidencia de las influencias externas específicas del hábitat de un organismo. **Timothy G. Bromage, Christiane Denys, Christopher Lawrence De Jesus, Hediye Erdjument-Bromage, Ottmar Kullmer, Oliver Sandrock y colegas** evaluaron paleometabolomas de tejidos duros fosilizados de mamíferos como estrategia ecológica molecular para proporcionar evidencia de la relación de un organismo antiguo con su entorno. Procedentes de localidades de importancia paleoantropológica del Plioceno en África oriental, central y meridional, estudiaron seis fósiles de la garganta de Olduvai (Tanzania), uno de los lechos de Chiwondo (Malawi) y uno de Makapansgat (Sudáfrica). Realizaron evaluaciones de endogeneidad mediante el análisis de paleometabolomas de paleosuelos y los efectos de la digestión de búhos en huesos de roedores para permitir inferencias ecológicas prudentes. La diagénesis está indicada por metabolitos de bacterias productoras de colagenasa, mientras que la preservación de péptidos, incluyendo los de colágeno, se identifica mediante proteómica. Los metabolitos endógenos documentan las funciones biológicas, mientras que los metabolitos exógenos proporcionan detalles ambientales, incluyendo las características del suelo y la cubierta leñosa, y permiten la reconstrucción de las precipitaciones y temperaturas anuales mínimas y máximas en la Garganta de Olduvai, sustentando los bosques de agua dulce y los pastizales del Lecho I3 de la Garganta de Olduvai, y los bosques secos y pantanos del Lecho Superior II6 de la Garganta de Olduvai. Todos los sitios presentan condiciones más húmedas o cálidas que las actuales. Los metabolitos preservados en los tejidos duros derivan de un filtrado sérico de la vasculatura extravasado que queda sepultado dentro de matrices mineralizadas en desarrollo, y muy probablemente sobreviven a los plazos paleontológicos en el «depósito» nanoscópico de agua ligada a la estructura que se encuentra en los nichos de los tejidos duros.

Bromage, T.G., Denys, C., De Jesus, C.L. et al. Palaeometabolomes yield biological and ecological profiles at early human sites. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09843-w>

El tamaño de las orejas

Los científicos apenas comienzan a comprender las señales que determinan la longitud de las orejas de los perros. Un gen importante para la audición humana podría determinar si las orejas de un perro son colgantes como las de un *basset hound* o rechonchas como las de un *rottweiler*, según un análisis genético de más de 3000 perros, lobos y coyotes.

El estudio, presentado el 11 de enero en la Conferencia del Genoma Vegetal y Animal en San Diego, California, descubrió que las variantes de ADN cercanas a un gen llamado MSRB3 están relacionadas con la longitud de las orejas en los perros. Los resultados también se publicaron en diciembre pasado en *Scientific Reports*.

El proyecto se inspiró en Cobain, un *cocker spaniel* americano sociable de nueve años, cuyas aficiones incluyen nadar por las mañanas en un arroyo local y seguir a la gente de una habitación a otra. Un día, Anna Ramey, estudiante de pregrado que trabajaba en un laboratorio de genética canina en la Universidad de Georgia en Atenas, observó las orejas largas y caídas de su perro Cobain y se preguntó: ¿por qué?

Les planteó la pregunta a sus colegas y así nació el proyecto. “Nos dimos cuenta de que ya se había estudiado la portación de las orejas, como las orejas puntiagudas y erguidas frente a las orejas caídas y caídas”, explica Tori Rudolph, genetista del laboratorio. “Pero nadie había estudiado la longitud de las orejas en los perros”.

La longitud y la portación de las orejas de los perros varían mucho de una raza a otra. Parte de esto evolucionó de forma natural: se cree que las orejas cortas y erguidas pierden menos calor que las largas y caídas, y los caninos de climas fríos tienden a tener orejas más pequeñas que los de regiones cálidas.

Pero la crianza selectiva también ha moldeado las orejas de los perros. Se dice que las orejas largas del *basset hound* aumentan su agudeza de caza al dirigir los olores hacia su nariz, mientras que las orejas erguidas de un pastor alemán podrían mejorar ligeramente su audición. **Rudolph y sus colegas** analizaron los genomas de

miles de caninos en busca de diferencias en la secuencia que se correlacionan con la longitud de las orejas. La búsqueda los condujo a una región del genoma cercana al gen MSRB3, que codifica una proteína antioxidante relacionada con el tamaño de las orejas en cerdos, ovejas y cabras. Algunas mutaciones en este gen se asocian con la pérdida auditiva en personas, y estudios previos lo han vinculado con la presencia de orejas en perros.

Las variantes de ADN que Rudolph y sus colegas encontraron podrían potenciar la actividad del MSRB3, incrementando la velocidad de proliferación de las células de las orejas, afirma.

El análisis se centró en pequeños cambios de una sola letra en el ADN, pero parte de la variación física podría estar controlada por otros tipos de variantes genéticas, como grandes regiones eliminadas o duplicadas en el genoma, afirma Claire Wade, genetista animal de la Universidad de Sídney (Australia), quien informa que su perro Sage tiene orejas medianamente caídas, mientras que Phoenix tiene orejas cortas y pegajosas.

Tras observar la variación secuencial en diversas razas de perros, Rudolph, inspirada por sus dos golden retrievers, Erin y Brooks, ahora quiere descubrir qué se puede aprender al observar una sola raza. “Los golden retrievers tienen orejas de tamaño y longitud muy variables”, afirma. “Sería mi siguiente paso ideal”.



Heidi Ledford. *Nature* 649, 809-810 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00071-4>

Rudolph, T. E., Ramey, A. R., Cullen, J. N., Friedenber, S. G. y Clark, L. A. *Sci. Rep.* <https://doi.org/10.1038/s41598-025-33036-0> (2025).

Árbol genealógico de los perros revela la historia oculta de la diversidad canina

Un mapa genético que muestra el parentesco entre las razas de perros proporciona una gran cantidad de información sobre sus orígenes. Un nuevo árbol genealógico de perros, que contiene más de 160 razas, revela la historia oculta del mejor amigo del hombre e incluso muestra cómo el estudio de los genomas caninos podría ayudar en la investigación de enfermedades humanas.

En un estudio publicado el 25 de abril en *Cell Reports*, los científicos examinaron los genomas de 1346 perros para crear uno de los mapas más diversos producidos hasta la fecha, que rastrea la relación entre razas. El mapa muestra los tipos de perros que se cruzaron para crear las razas modernas y revela que los caninos criados para realizar funciones similares, como perros de trabajo y de pastoreo, no necesariamente comparten los mismos orígenes. El análisis incluso sugiere la existencia de un tipo antiguo de perro que podría haber llegado a América con la gente miles de años antes de que Cristóbal Colón llegara al Nuevo Mundo.

El nuevo trabajo podría sorprender a los dueños y criadores familiarizados con la clasificación de los perros. “Uno pensaría que todos los perros de trabajo o de pastoreo están emparentados, pero no es así”, afirma **Heidi Parker**, bióloga de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de EE. UU. en Bethesda, Maryland, y autora del estudio.

Cuando los genetistas intentaron trazar linajes de perros de pastoreo en el pasado, no pudieron hacerlo con precisión. Parker y Elaine Ostrander, también bióloga de los NIH y autora del estudio, afirman que esto se debió a que los perros de pastoreo surgieron mediante la cría selectiva en múltiples momentos y en muchos lugares diferentes.

“En retrospectiva, esto tiene sentido”, dice Ostrander. “Las cualidades que se buscan en un perro que pastorea bisontes son diferentes a las de las cabras montesas, que a su vez son diferentes a las de las ovejas, etc.”

La mayoría de las razas del estudio provienen de grupos de perros originarios de Europa y Asia. Sin embargo, los perros domésticos llegaron a América hace miles de años, cuando las personas cruzaron el puente terrestre de Bering, que unía Alaska y Siberia. Estos perros del Nuevo Mundo desaparecieron posteriormente con la llegada de perros europeos y asiáticos a América. Los investigadores han buscado el legado genético de estos antiguos cánidos en el ADN de las razas americanas modernas, pero hasta ahora han encontrado poca evidencia.

La forma en que dos razas sudamericanas, el perro sin pelo del Perú y el xoloitzcuintli, se agruparon en el árbol genealógico, sugirió a Ostrander y Parker que estos animales podrían compartir genes que no se encuentran en ninguna de las otras razas analizadas. Parker cree que esos genes podrían provenir de perros que ya existían en América antes de la llegada de Colón.

“Creo que nuestra visión de la formación de las razas caninas modernas ha sido históricamente unidimensional”, afirma Bob Wayne, biólogo evolutivo de la Universidad de California en Los Ángeles. “No consideramos que el proceso tenga un profundo legado histórico”.

Esto se extiende a lo que probablemente fue el primer período de domesticación de los caninos en la época de los cazadores-recolectores. Ostrander y Parker creen que las razas de perros experimentaron dos grandes períodos de diversificación. Hace miles de años, los perros eran seleccionados por sus habilidades, mientras que hace unos cientos de años, los animales eran criados por sus rasgos físicos.

“Nunca se podría encontrar algo así con vacas o gatos”, dice Wayne. “No hemos realizado este tipo de crianza deliberada e intensa con nada más que perros”.

Si bien el último estudio puede ayudar a los investigadores a comprender mejor la historia del perro doméstico, existen varias razones prácticas para crear una base de datos como la creada por Ostrander, Parker y sus colegas. Una razón es que puede ayudar a diagnosticar enfermedades en perros domésticos. Otra es que puede contribuir al estudio de enfermedades humanas.

Los perros y las personas pueden sufrir afecciones similares, como la epilepsia. En los humanos, podría haber cientos de genes que influyen en esa enfermedad. Sin embargo, debido a que las razas de perros están relativamente aisladas genéticamente, cada raza podría portar solo uno o dos de los genes implicados en la epilepsia, afirma Ostrander. «Al estudiar a los perros, podemos observar cada gen individualmente. Es mucho más eficiente».

Parker, H. G. et al. Cell Rep. <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.079> (2017).

Ross, E. Dog family tree reveals hidden history of canine diversity. *Nature* (2017). <https://doi.org/10.1038/Nature.2017.21885>

El estómago de un cachorro de lobo de la Edad de Hielo revela ADN raro de rinoceronte lanudo

Hace aproximadamente 14 400 años, en lo que hoy es Rusia, un cachorro de lobo se deleitó con la carne de un rinoceronte lanudo (*Coelodonta antiquitatis*), probablemente perteneciente a una de las últimas poblaciones de la especie. Un análisis genómico del tejido de rinoceronte lanudo hallado en el estómago de un lobo de la Edad de Hielo (*Canis lupis*) reveló que la extinción del rinoceronte lanudo se produjo rápidamente poco después.

El análisis sugiere que el rinoceronte lanudo, que vivía en el norte de Europa y Asia, se extinguió debido a un rápido colapso poblacional que podría haber sido causado por el calentamiento global. Los hallazgos se publicaron el 14 de enero en *Genome Biology and Evolution*.

Encontrar uno de los últimos miembros de una especie es muy poco común, afirma el ecólogo molecular Morten Allentoft, de la Universidad Curtin de Perth (Australia). “Se tiene acceso y conocimiento directo del acervo genético de una especie justo cuando está desapareciendo”, añade.

Nic Rawlence, paleoecólogo de la Universidad de Otago en Dunedin (Nueva Zelanda), afirma que es aún más sorprendente que el equipo haya podido generar un genoma a partir de la muestra. “El estudio añade otro punto temporal importante en la historia evolutiva del rinoceronte lanudo”, afirma.

La datación por radiocarbono de las muestras de rinoceronte lanudo más recientes conocidas sugiere que la especie se extinguió hace unos 14 000 años. Love Dalén, investigador en genómica evolutiva del Centro de Paleogenética de Estocolmo, y su equipo dataron por radiocarbono el tejido del rinoceronte lanudo en 14 400 años, lo que lo convierte en uno de los últimos miembros conocidos de la especie.

Dalén afirma que la muestra se descubrió durante la autopsia del cachorro, y que él y sus colegas la recibieron porque los investigadores inicialmente pensaron que pertenecía a un león cavernario (*Panthera spelaea*), una especie que estaban estudiando. Sin embargo, al extraer ADN para compararlo con un genoma de referencia de león cavernario, no se encontró coincidencia, sino que pertenecía a un rinoceronte lanudo.

Tras extraer suficiente ADN para construir un genoma, los investigadores compararon la diversidad genética del animal con genomas de rinocerontes lanudos de entre 18 000 y 49 000 años de antigüedad. El equipo descubrió que la población se mantuvo estable a lo largo del tiempo y no mostró evidencia de un aumento de la endogamia. “Fuera cual fuese la causa de la extinción del rinoceronte, no fue algo que provocara un declive gradual a largo plazo”, afirma Dalén.

Dalén cree que los humanos, que llegaron a la zona 15 000 años antes de la desaparición del rinoceronte lanudo, probablemente no causaron la extinción del animal, ya que su población se mantuvo estable entre hace unos 30 000 y 14 000 años. La explicación más probable es que su hábitat desapareció con el calentamiento climático, afirma. Sin embargo, aún existe debate sobre cuándo exactamente ocurrió la extinción. Un equipo informó haber detectado ADN de rinoceronte lanudo de unos 10 000 años en muestras de sedimentos del extremo oriental de Rusia, lo que sugiere que la especie se extinguió más recientemente de lo que se creía. Sin embargo, Dalén afirma que esta evidencia es débil porque las muestras de suelo son difíciles de datar con precisión y el ADN se encontró solo en un lugar.

Rawlence afirma que el rinoceronte lanudo probablemente alcanzó un punto crítico más allá del cual la especie ya no podría sobrevivir en el ecosistema cambiante. “Pueden ocurrir muchas cosas en unos pocos cientos de años, por lo que será necesario continuar la búsqueda de restos de rinocerontes lanudos más jóvenes para resolver estas preguntas”, añade.

Rachel Fieldhouse. *Nature* 649, 810 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00161-3>

Guðjónsdóttir, S. M. et al. *Genome Biol. Evol.* 18, evaf239 (2026).

El bebé cuya vida fue salvada por la primera terapia CRISPR personalizada

KJ Muldoon forma parte de la lista *Nature's 10*, una lista de personas que marcaron un antes y un después en la ciencia en 2025. Para el equipo de investigación que trabajó para salvarlo, KJ Muldoon fue inicialmente conocido como el Paciente Eta. Pero en cuestión de meses, el nombre de KJ —y su sonrisa radiante y carnosa— aparecería en periódicos y programas de todo el mundo como la primera persona conocida en recibir una terapia personalizada de edición genómica basada en CRISPR.

Poco después del nacimiento de KJ en agosto de 2024, los médicos notaron que dormía demasiado y comía muy poco. Tras numerosas pruebas, descubrieron que KJ padece una enfermedad genética extremadamente rara, llamada deficiencia de carbamoil-fosfato sintetasa 1 (CPS1), que afecta la capacidad del cuerpo para procesar proteínas.

Cuando el cuerpo descompone las proteínas, produce amoníaco, una sustancia tóxica que generalmente es procesada por enzimas del hígado y excretada en la orina. La deficiencia de CPS1 afecta una de estas enzimas, provocando la acumulación de amoníaco en la sangre, lo que eventualmente puede dañar el cerebro. La afección puede tratarse con un trasplante de hígado, pero aproximadamente la mitad de los bebés con deficiencia de CPS1 mueren en la primera infancia.

Una de las médicas de KJ, la pediatra **Rebecca Ahrens-Nicklas** del Hospital Infantil de Filadelfia, Pensilvania, se preguntó si habría otra solución: corregir la enzima defectuosa en su hígado. Ella y **Kiran Musunuru**, cardióloga de la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania, en Filadelfia, tenían un plan audaz para tratar a niños con trastornos genéticos raros mediante terapias de edición genética adaptadas a secuencias de ADN únicas. KJ podría ser su primer candidato.

Las terapias de edición genética anteriores se diseñaron para tratar a muchas personas. La primera terapia CRISPR aprobada, llamada Casgevy, podría tratar a decenas de miles de personas con uno de dos trastornos sanguíneos. En cambio, la terapia de KJ solo funcionaría en él. El equipo utilizó una variante de la edición genómica CRISPR, llamada edición de bases, para identificar la mutación problemática (una letra de ADN defectuosa de los tres mil millones del genoma humano) y corregirla (K. Musunuru et al. *N. Engl. J. Med.* 392, 2235–2243; 2025). Nunca se había desarrollado una terapia de edición tan hiperpersonalizada con tanta rapidez; KJ podría tener solo unos meses antes de que el amoníaco inundara su pequeño cuerpo.

Al final, se necesitó un gran equipo de investigadores del mundo académico y la industria para lograrlo. Mientras KJ cautivaba a todos los que conocía en el hospital, Musunuru y los miembros de su laboratorio se abstuvieron de conocer detalles personales sobre él, ni siquiera su nombre. “Había ciertos puntos de decisión, ya sea positiva o negativa, donde se debían tomar decisiones clave”, afirma Musunuru. “Teníamos que ser objetivos con respecto a los datos”. Las empresas fabricantes trabajaron sin descanso para crear los componentes de edición genética necesarios para tratar a KJ. “Estimamos que tardaríamos 18 meses”, afirma **Sandy Ottensmann**, vicepresidenta de Integrated DNA Technologies en Coralville, Iowa. “Lo logramos en seis”.

El 25 de febrero, KJ recibió la primera de tres infusiones. Su tolerancia a las proteínas en su dieta ha aumentado, pero aún necesita medicación y controles regulares para asegurar que sus niveles de amoníaco se mantengan bajo control.

Tras pasar los primeros 307 días de su vida en el hospital, KJ regresó a casa en junio. Al salir, el personal del hospital se alineaba en los pasillos y la calle, aplaudiendo. En casa, KJ continuó alcanzando sus hitos de desarrollo: comiendo sólidos y aprendiendo a dar sus primeros pasos. “Siempre está sonriendo”, dice su madre, Nicole Aaron.

La pregunta ahora es cómo garantizar que otros niños tengan la misma oportunidad. Tratar a una persona con Casgevy cuesta millones de dólares, y los inversores se han mostrado reacios a invertir en empresas de edición genómica. Varias empresas han despedido personal y cancelado programas. “Ahora parece que todo se reduce, muchas veces, al dinero”, afirma Joseph Hacia, genetista médico de la Facultad de Medicina Keck de la Universidad del Sur de California en Los Ángeles. Pero hay nuevas esperanzas, añade: dos programas anunciados por la Agencia de Proyectos de Investigación Avanzada para la Salud de EE. UU. buscan llevar “medicamentos genéticos de precisión” a personas con enfermedades raras.

Ahrens-Nicklas y Musunuru han estado desarrollando un ensayo clínico de su enfoque en más niños, lo más rápido posible, afirma Ahrens-Nicklas. Todos vieron la posibilidad y pensaron: ‘¿Por qué no está disponible para mi hijo?’



Heidi Ledford. *Nature* 648, 528-529 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-03847-2>

Mapa celular del tracto reproductivo humano en desarrollo

El tracto reproductivo humano es esencial para la perpetuación de la especie y la salud general. Su desarrollo implica procesos complejos de especificación sexual, formación de patrones tisulares y morfogénesis, cuya alteración puede causar problemas de por vida, incluyendo infertilidad. **Valentina Lorenzi, Cecilia Icoresi-Mazzeo, Charlotte Cassie, Nadav Yayon, Elias R. Ruiz-Morales, Carmen Sancho-Serra, Ryan Colligan, Frederick C. K. Wong, y colegas** presentaron un extenso atlas multiómico unicelular y espacial del tracto reproductivo humano durante el desarrollo prenatal para proporcionar información que va más allá de la que es posible con estudios a menor escala centrados en órganos. Describieron los posibles reguladores del dimorfismo sexual en los órganos reproductivos e identificaron genes previamente desconocidos involucrados en la emergencia y regresión del conducto de Müller y la canalización uretral del pene. Al combinar características histológicas con datos de expresión génica y accesibilidad de la cromatina, definieron factores de transcripción y eventos de señalización potencialmente involucrados en la regionalización de los conductos de Müller y Wolff. También refinaron cómo se establece el código HOX en distintos órganos reproductivos y revelaron que la expresión de los genes HOX torácicos aumenta en el mesénquima rostral de la trompa de Falopio y el epidídimo. Estos hallazgos indican

además que la regionalización epitelial de la trompa de Falopio y el epidídimo, que probablemente contribuye a la maduración y capacitación espermática, se establece durante el desarrollo. En cambio, eventos posteriores son necesarios para la regionalización del epitelio del canal uterocervical. Finalmente, con base en datos de células individuales y organoides fetales, demostraron que el epitelio uterino fetal es vulnerable a disruptores endocrinos que imitan la actividad estrogénica. Al mapear la regionalización y diferenciación del tracto reproductivo, específica para cada sexo, a nivel celular, este estudio proporciona información valiosa sobre las causas y los posibles tratamientos de los trastornos reproductivos del desarrollo.

Lorenzi, V., Icoresi-Mazzeo, C., Cassie, C. et al. Spatiotemporal cellular map of the developing human reproductive tract. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09875-2>

Truco del sistema inmunitario que se ve hurgando en la basura celular

Los detectives suelen encontrar pistas importantes hurgando en la basura. Este enfoque rindió un gran fruto para la bióloga de sistemas Yifat Merbl. Cuando ella y su equipo investigaron los centros de reciclaje celular, conocidos como proteasomas, descubrieron una parte completamente nueva del sistema inmunitario. “Hasta ahora, no podíamos detectarlo”, afirma Merbl, “porque no observábamos los cubos de basura de las células”.

Desde su oficina en el Instituto de Ciencias Weizmann en Rehovot, Israel, muestra una maqueta de plástico azul de un proteasoma, una estructura en forma de barril con un núcleo hueco. La función parece sencilla: las proteínas entran en la cámara, donde se trituran y luego salen como fragmentos peptídicos más pequeños. Pero el mecanismo es sorprendentemente complejo. El núcleo comprende más de dos docenas de subunidades proteicas y puede asociarse con diversas tapas reguladoras. Si el objetivo es segmentar las proteínas, Merbl se preguntó, ¿por qué tanta complejidad?

Merbl y su equipo utilizaron espectrometría de masas para identificar los péptidos creados por los proteasomas en diversas células. Luego, compararon las secuencias de estos péptidos con aquellos con funciones conocidas, utilizando bases de datos públicas. Descubrieron que muchos coincidían con los que se sabe que destruyen bacterias, por ejemplo, perforando sus membranas. El equipo identificó otros fragmentos —unos 1000 en total— con secuencias que, según un algoritmo, los hacen probablemente antimicrobianos.

Podría haber más. Cuando Merbl y sus colegas utilizaron modelos informáticos para segmentar todas las proteínas humanas en todos los fragmentos peptídicos posibles, descubrieron que existen más de 270 000 posibles antimicrobianos. El equipo había descubierto lo que parecía ser un nuevo mecanismo de defensa inmunitaria. “Aquí es donde se te pone la piel de gallina, porque te das cuenta de que quizás has descubierto algo fundamental”, afirma Merbl. Experimentos posteriores revelaron que cuando las células se infectan con bacterias, el proteasoma cambia su capa reguladora por una que favorece la producción de péptidos que combaten las bacterias. Es una primera línea de defensa, afirma Merbl, que opera independientemente de la activación de las células inmunitarias.

Los resultados se publicaron en marzo (K. Goldberg et al. *Nature* 639, 1032–1041; 2025) y entusiasman a muchos profesionales del campo, afirma Ruslan Medzhitov, inmunólogo de la Facultad de Medicina de Yale en New Haven, Connecticut. “Hay algo que creíamos tan familiar y bien comprendido, y de repente, surge algo totalmente inesperado y emocionante”. Lo más sorprendente, añade, es que los péptidos provienen de “proteínas celulares comunes y corrientes”, en lugar de las que participan específicamente en la defensa inmunitaria.

Esto significa que el procesamiento por el proteasoma aumenta enormemente la cantidad de funciones que puede desempeñar una sola proteína, afirma César de la Fuente, bioingeniero de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia. “Es una forma muy inteligente, evolutivamente, de codificar una gran cantidad de funcionalidad en un solo gen”, afirma.

Tal éxito era algo que Merbl jamás soñó alcanzar. Su trastorno por déficit de atención e hiperactividad le había dificultado la escuela. De niña, le encantaban la informática y la biología, pero le costaba asistir a clases y no se graduó de la secundaria con sus compañeros. Sin embargo, con los años, ha llegado a aceptar que el funcionamiento

de su cerebro es una ventaja, no un defecto. Le da una perspectiva diferente.

Marc Kirschner, bioquímico y biólogo de sistemas de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts, quien fue el asesor doctoral de Merbl, recuerda su pasión, su brillantez y su dedicación. Le gustaba embarcarse en expediciones científicas de pesca sin saber qué pescaría. “Ha hecho descubrimientos fabulosos”, afirma. Ella y su equipo sufrieron un revés este verano cuando su laboratorio fue destruido por un ataque con misiles iraníes. Merbl, quien vive en el campus, esperó el ataque en un refugio antiaéreo y luego corrió a su laboratorio. El edificio de al lado estaba en llamas y no había electricidad. Recorrió el edificio, sorteando vidrios rotos con chancas y cerrando las puertas del congelador para mantener las muestras frías. Merbl perdió su espectrómetro de masas, pero lo más importante, dice, es que nadie resultó herido. Ahora el equipo se encuentra en un nuevo espacio en el campus y listo para seguir buscando otros secretos que se esconden en los péptidos producidos por el proteasoma.

Cassandra Willyard. *Nature* 648, 527 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-03846-3>

Avanzar en la salud global requerirá evidencia de alta calidad

En 2015, la comunidad internacional asumió el compromiso histórico de poner fin a las epidemias de sida, tuberculosis, malaria y otras enfermedades transmisibles para 2030. Las naciones se comprometieron a lograr la cobertura sanitaria universal y a garantizar que todas las personas, en todas partes, tuvieran acceso a medicamentos y vacunas seguros y asequibles. Estos compromisos conformaron el tercer objetivo de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas, que se centra en una vida sana y el bienestar de todos. Alcanzar los objetivos para la fecha límite de la ONU de 2030 siempre fue un reto. Pero que los líderes mundiales se comprometieran con estas y otras metas fue un logro considerable.

Se registraron algunos avances en los primeros cinco años después de ese hito. Se registraron menos muertes entre recién nacidos y niños menores de cinco años. Las nuevas infecciones por VIH disminuyeron y la proporción de la población mundial con acceso a la atención médica universal continuó aumentando, aunque a un ritmo más lento que antes de 2015. Sin embargo, como resultado de la pandemia de COVID-19, las guerras y otros factores, la esperanza de vida promedio mundial está disminuyendo por primera vez en décadas. La polio, que estuvo a punto de erradicarse, ha resurgido. Los casos de malaria han aumentado desde 2016.

Es inaceptable que no se esté haciendo más, y se puede hacer más. Los datos sintéticos pueden beneficiar la investigación médica, pero es necesario reconocer los riesgos.

El grupo *Nature* acaba de lanzar una nueva revista, *Nature Health*, con la misión de “reducir la brecha de implementación entre la investigación en salud y las políticas y la práctica”. El primer editorial de la revista afirma: «Priorizaremos la investigación con impacto en el mundo real, especialmente cuando se realice en entornos con recursos limitados, ya sea en países de ingresos bajos y medios o en comunidades desfavorecidas de otros lugares».

El lanzamiento de la revista, y los desafíos que la publicación busca ayudar a resolver, se producen en un momento en que el conocimiento científico en medicina y atención médica avanza quizás al ritmo más rápido en la historia de la humanidad. Desde la edición genética hasta la bioimpresión 3D, la imagenología de alta resolución y la cirugía robótica, los profesionales clínicos disponen de herramientas que podrían revolucionar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades. Sin embargo, existen marcadas disparidades en los resultados de salud y la esperanza de vida entre las personas de ingresos altos y bajos. Especialmente en los países de ingresos bajos y medios (PIBM), los servicios de salud pública rutinarios, como el agua potable y el saneamiento, están fuera del alcance de miles de millones de personas. Existe una «crisis sin precedentes» en la financiación de la salud mundial, escribe **Tedros Adhanom Ghebreyesus**, director general de la Organización Mundial de la Salud, en el primer número de *Nature Health*. Se proyecta que, en 2025, la financiación internacional para la salud, solo en África, habrá caído a menos de 40 000 millones de dólares estadounidenses, desde los 80 000 millones de dólares de 2021, debido a que los países más ricos recortaron drásticamente sus presupuestos de ayuda sanitaria, según un artículo de noticias.

La crisis actual ofrece a los países la oportunidad de reducir, si no eliminar, su dependencia de la ayuda exterior, añade Tedros. En el proceso de desarrollo de los sistemas de salud, todos los países deben aprovechar el talento de sus investigadores. La primera cohorte de *Calestous Juma Science Leadership Fellows*, un grupo de científicos con sede en África y apoyado por la Fundación Gates en Seattle, Washington, ha propuesto acciones centradas en seis áreas temáticas. Una de sus principales recomendaciones, detallada en un artículo de opinión, es que el sector privado lidere la investigación y el desarrollo.

Este es un bienvenido llamamiento a la acción para la comunidad empresarial, no solo para cubrir las carencias de financiación dejadas por los donantes internacionales que se marchan, sino también para proporcionar un mayor apoyo a largo plazo a los sectores públicos de sus países. Ofrece una oportunidad para que los líderes empresariales reconozcan la necesidad de un sector público sólido y eficaz —para apoyar la investigación, la innovación y la regulación— y que asumen cierta responsabilidad para que esto suceda.

Las empresas también están implementando rápidamente la inteligencia artificial en el sector sanitario. En un artículo de *Perspective*, también publicado en el número de lanzamiento de *Nature Health*, los autores destacan algunos estudios de caso en los que la aplicación de grandes modelos lingüísticos (LLM) está mejorando el diagnóstico y apoyando la toma de decisiones en los países de ingresos bajos y medios (PIBM).

Los modelos de IA se entrenan cada vez más con datos «sintéticos» generados por algoritmos. La promesa de estos datos para los países de ingresos bajos y medios es que se presume que pueden imitar las propiedades estadísticas de los datos del mundo real, que son escasos, difíciles o costosos de recopilar, y no requieren el mismo grado de revisión ética.

Sin embargo, como señalan los autores del artículo de *Perspective*, los países de ingresos bajos y medios (PIBM) se enfrentan a enormes obstáculos para una adopción más generalizada de los LLM en este ámbito, como la limitada infraestructura digital y la ausencia de leyes y regulaciones pertinentes. Existe una “necesidad urgente” de estudios de evaluación, escriben los investigadores, como los que utilizan ensayos controlados aleatorios para verificar de forma independiente las afirmaciones sobre los LLM, así como análisis económicos que puedan evaluar cualquier afirmación relacionada con su coste-efectividad.

Editorial. *Nature* 649, 800 (2026)

Una “cápsula del tiempo” para células almacena las experiencias secretas de su pasado

Los científicos han transformado enigmáticas estructuras celulares, llamadas bóvedas, en unidades de almacenamiento para moléculas de ARN mensajero. Han diseñado una cápsula del tiempo para células, capaz de recopilar y almacenar recuerdos de la actividad pasada.

Las unidades de almacenamiento celular diseñadas, llamadas Bóvedas del Tiempo, podrían ayudar a desvelar secretos sobre la resistencia a los fármacos contra el cáncer y la biología de las células madre, y, en general, sobre cómo los eventos pasados configuran el futuro de una célula. Los hallazgos se publicaron en *Science*.

Las Bóvedas del Tiempo están hechas de misteriosas estructuras celulares llamadas bóvedas, que han sido modificadas para recopilar y almacenar los productos moleculares de la transcripción génica, conocidos como moléculas de ARN mensajero.

“Este es un gran paso hacia un objetivo a largo plazo en este campo: poder registrar continuamente la transcripción en células humanas”, afirma Randall Platt, ingeniero biológico del Instituto Federal Suizo de Tecnología (ETH) en Zúrich. “Preveo que las Bóvedas de Tiempo nos permitirán observar facetas de la biología que antes nos eran inaccesibles”.

Las células cambian constantemente. Los investigadores suelen estudiar la dinámica celular de dos maneras. Un método consiste en observarlas en vivo bajo un microscopio, durante el cual se puede rastrear un número limitado

de tipos de moléculas durante días mediante marcadores fluorescentes. El otro método proporciona una instantánea de una célula en un momento dado, generalmente al final de un experimento, en el que las moléculas de ARNm se pueden medir mediante secuenciación y comparar con las de otras células para reconstruir su pasado.

Durante la última década, los investigadores han desarrollado una serie de “registradores celulares”, muchos de ellos utilizando herramientas de edición genética CRISPR, para crear un registro genético indeleble de eventos transitorios, como la actividad de una vía molecular específica a lo largo del tiempo. Este registro puede leerse posteriormente mediante secuenciación genómica para identificar las ediciones en un momento posterior, creando así una cronología de los eventos celulares. Pero estos registradores celulares tienen una desventaja: los investigadores deben decidir de antemano qué eventos quieren monitorizar, afirma Fei Chen, quien estudia biología unicelular y genómica en la Universidad de Harvard en Cambridge, Massachusetts.

En busca de una forma imparcial de registrar la vida de una célula, Chen y sus colegas encontraron inspiración en YouTube. Un estudiante de su laboratorio encontró un perfil de Leonard Rome, conocido como el Chico de la Bóveda. Rome es biólogo celular en la Universidad de California en Los Ángeles y presentador de un canal educativo de YouTube sobre los orgánulos celulares con forma de barril llamados bóvedas. En la década de 1980, Rome codescubrió las bóvedas, presentes por miles en la mayoría de las células de los mamíferos. Sin embargo, su función aún se desconoce.

Para convertir las bóvedas en cápsulas del tiempo, el equipo de Chen diseñó una proteína de bóveda de tal manera que reconoce y se vincula a una característica molecular de las moléculas de ARNm, capturando así el ARNm dentro de la bóveda. La producción de esta proteína —el equivalente a pulsar el botón de “grabar”— se activa al tratar las células con un fármaco y se detiene al retirarlo.

Con estas modificaciones, las TimeVaults capturaron una pequeña fracción de todas las moléculas de ARNm producidas por una línea celular humana durante un período de 24 horas y las almacenaron durante al menos una semana, según descubrió el equipo de Chen. Los investigadores no encontraron indicios de que las células con TimeVaults se comportaran de forma diferente a las bóvedas normales debido a su carga, ni de que las estructuras en forma de barril cambiaran de forma o tamaño una vez llenas. “Son increíblemente felices”, afirma Chen.

El equipo de Chen apenas está comenzando a experimentar con el invento. Como se describe en el artículo de *Science*, el equipo de Chen utilizó TimeVaults para comprender —y superar— las células cancerosas perniciosas conocidas como persistentes. Estas células, de alguna manera, sobreviven al tratamiento farmacológico, a pesar de carecer de mutaciones genéticas que les permitirían evadir los fármacos contra el cáncer.

Una hipótesis es que las transcripciones de ARNm activas en las células persistentes podrían explicar su capacidad para evadir los fármacos. Pero probar esta idea ha sido complicado, afirma Chen, porque los medicamentos contra el cáncer pueden causar otros cambios transcripcionales difíciles de distinguir de los que podrían dar lugar a la persistencia.

Utilizando TimeVaults, su equipo identificó cientos de genes hiperactivos en células de cáncer de pulmón persistentes antes de ser tratadas con un medicamento contra el cáncer. La inhibición de la actividad de algunos de los genes con mayor expresión provocó que el medicamento destruyera una mayor proporción de células de cáncer de pulmón.

El equipo de Chen también ha comenzado a utilizar TimeVaults para estudiar cómo las células madre se diferencian en diversos tipos celulares.

Se necesitó “algo de creatividad y agallas” para convertir las bóvedas en cápsulas del tiempo celulares, afirma Jay Shendure, científico genómico de la Universidad de Washington en Seattle. Shendure espera que sean un complemento útil para los registradores CRISPR, similares a los que desarrolló su equipo. También se pregunta si las bóvedas podrían diseñarse para almacenar proteínas y otros recuerdos celulares, no solo ARN.

Theresa Loveless, bióloga sintética de la Universidad Rice en Houston, Texas, está deseando tener en sus

manos las Bóvedas del Tiempo. Ha estado abordando una cuestión similar sobre las células persistentes con un colega biólogo oncológico y ha descubierto que los registradores basados en CRISPR no son adecuados. “Estoy entusiasmada con este artículo”, afirma.

Ewen Callaway. *Nature* 649, 1087-1088 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00116-8>.

Chao, Y.-K., Wu, M., Gong, Q. y Chen, F. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.adz9353> (2026).

¿Cuáles fueron los primeros animales?

Durante casi dos décadas, los científicos han debatido si las esponjas o las medusas peine constituyen el primer linaje animal. Ahora, algunos abogan por un enfoque más armonioso.

¿Qué animales surgieron primero? Durante más de un siglo, la mayoría de las evidencias sugerían que las esponjas, organismos filtradores inmóviles que carecen de músculos, neuronas y otros tejidos especializados, fueron los primeros linajes animales en surgir. Luego, en 2008, un estudio genómico señaló un rival desconcertante: depredadores deslumbrantes y translúcidos llamados medusas peine, o ctenóforos, con nervios, músculos y otras características sofisticadas.

Ese único estudio desató un debate que ha durado casi 20 años, generando intensas discusiones sobre cómo evolucionó la complejidad en los animales. Pero después de docenas de estudios, algunos de los cuales analizaron y reanalizaron los mismos datos y llegaron a conclusiones diferentes, el debate se ha afianzado, según algunos investigadores.

“Donde podría haber sido saludable para las personas interactuar con curiosidad e interés en encontrar la verdad juntos, se convirtió en una batalla”, afirma Nicole King, bióloga evolutiva de la Universidad de California, Berkeley, coautora de un artículo publicado el pasado noviembre que recibió cautelosamente el apoyo del equipo esponja.

Desde entonces, ha solicitado la retractación del artículo debido a los fallos identificados tras su publicación y está reconsiderando si quiere participar en el debate en el futuro. Los científicos, incluida King, argumentan que se necesita un enfoque diferente: uno en el que investigadores de ambos bandos colaboren para responder a la pregunta.

Afirman que nuevas ideas y actitudes catalizarían el progreso. “Debemos pensar de forma innovadora”, afirma Leonid Moroz, neurocientífico de la Universidad de Florida en Gainesville, cuyo trabajo ha respaldado a las medusas peine como el linaje raíz del árbol genealógico animal.

Hace entre 600 y 800 millones de años, surgieron organismos radicalmente diferentes. En lugar de estar compuestas por células solitarias, como todas las formas de vida anteriores, estas criaturas estaban formadas por múltiples células que interactuaban. La multicelularidad tuvo tanto éxito que desencadenó una explosión de formas corporales innovadoras y nuevas maneras de percibir y responder al entorno.

En un abrir y cerrar de ojos evolutivo —quizás en decenas de millones de años— surgieron cinco grupos principales de animales. Además de los ancestros de las esponjas y medusas peine actuales, existían los placozoos (ahora representados por invertebrados marinos con forma de gota); los cnidarios (entre los que se incluyen las medusas y las anémonas de mar); y los bilaterales, que muestran una simetría corporal especular en su desarrollo temprano, lo que daría lugar a invertebrados, como estrellas de mar, caracoles y arañas, y vertebrados, como los humanos.

La evidencia fósil de los primeros animales es escasa y difícil de descifrar: una cavidad porosa por aquí o un tubo ramificado por allá. Identificar el primer linaje animal, junto con el conocimiento de sus descendientes modernos, es otra forma de comprender mejor a estas criaturas primitivas. “Conocer esto nos dirá algo, no todo, sobre el posible aspecto de esos primeros animales”, afirma Max Telford, biólogo evolutivo del *University College* de Londres. Los biólogos evolutivos a veces llaman a este primer animal la “hermana” de otros grupos animales, porque comparte un progenitor común con todos ellos.

Durante más de un siglo, la mayoría de los científicos situaron el linaje de las esponjas en la base del árbol genealógico animal, principalmente porque las esponjas modernas carecen de muchas de las características que definen a otros animales, incluyendo tejidos especializados como el músculo, el nervio y el intestino, que se creía que evolucionaron posteriormente. “Si el árbol genealógico de las esponjas estuviera en lo cierto, todo encajaría”, afirma Telford. Pero cuando los científicos recurrieron a la secuenciación rápida del genoma para confirmar esta imagen aparentemente consolidada, esta se desmoronó.

Casey Dunn, biólogo evolutivo que trabaja actualmente en la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut, nunca planeó iniciar un debate que duraría décadas. Pero la llegada de tecnologías de secuenciación de ADN más rápidas y económicas a principios de la década de 2000 inspiró a Dunn y a sus colegas a construir el árbol de la vida animal utilizando datos genómicos, uno de los primeros esfuerzos de este tipo.

Analizaron miles de secuencias genéticas de 77 organismos, desde esponjas hasta arañas marinas, y desde pollos hasta corales. El estudio fue el primero en incluir datos genómicos de medusas peine, afirma Dunn, pero “al iniciarlo no teníamos ni idea de que obtendríamos otro resultado que el de que las esponjas son hermanas del resto de los animales”. Su conclusión de 2008 de que las medusas peine, no las esponjas, fueron el primer grupo animal cayó como una bomba.

El hallazgo generó dos tipos de respuestas, dice Dunn. Una fue la curiosidad abierta. “Quizás la opinión generalizada que se encuentra en los primeros capítulos de los libros de texto de zoología no sea correcta”, afirma. Hubo otra respuesta donde diversas personas dijeron: “Oye, las esponjas siempre han sido hermanas y siempre lo serán”.

Le siguieron docenas de artículos más, algunos utilizando nuevos conjuntos de datos, diferentes métodos de análisis o ambos. Algunos respaldaron aún más la idea de las medusas peine como el linaje en la raíz del árbol genealógico animal, otros restablecieron a las esponjas como hermanas de todos los demás animales. Las revistas publicaron ensayos, perspectivas y otros análisis de expertos, mientras que los comunicados de prensa institucionales y la cobertura mediática a veces presentaban cada avance como la última palabra. “Se cayó en una especie de tira y afloja: intentar refutarse mutuamente, y luego, con cada pronunciamiento posterior, decir que esta es la respuesta”, dice King.

A diferencia de la hipótesis de la hermana esponja, que encaja perfectamente con la aparente simplicidad de las esponjas modernas, situar a las medusas peine en la raíz del árbol genealógico animal plantea nuevas preguntas. Una de ellas es cómo tejidos complejos como el nervio, el músculo y el intestino podrían estar presentes en los primeros animales, pero ausentes en miembros de algunos linajes posteriores. Una posibilidad es que estos tejidos evolucionaran no solo una vez, sino de forma independiente en múltiples linajes. Otra opción es que esas características estuvieran presentes en los primeros animales, pero se perdieran en linajes posteriores, incluyendo las esponjas. Algunos biólogos creen que una pérdida similar ocurrió en el linaje de los placozoos, cuyos miembros modernos también carecen de sistema nervioso y músculos.

Ambas posturas tienden a separarse por disciplina, observa Antonis Rokas, genetista evolutivo de la Universidad de Vanderbilt en Nashville, Tennessee. Quienes defienden la idea de una hermana de las esponjas tienen en su mayoría formación en zoología y biología evolutiva y del desarrollo. Para estos científicos, la acumulación y elaboración gradual de rasgos complejos fue convincente.

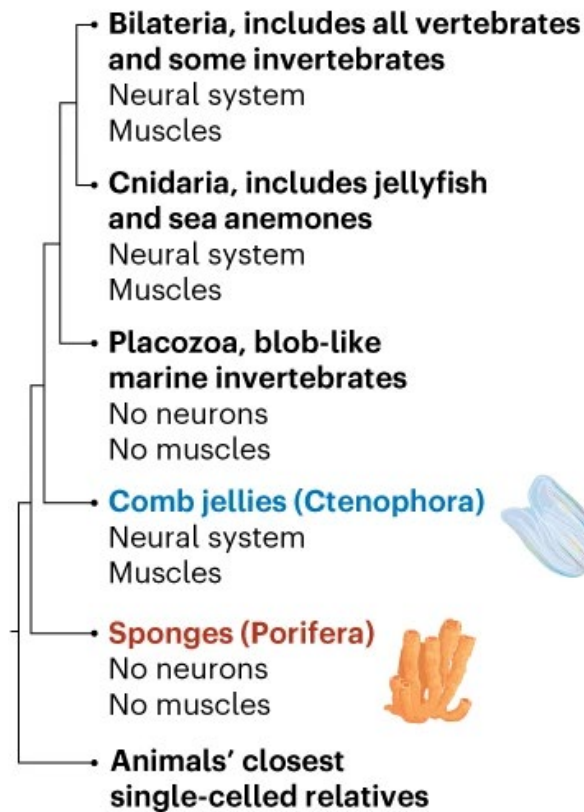
Quienes defienden una hermana de las medusas peine, por otro lado, suelen tener formación en genómica y son más receptivos a la idea de que la complejidad pudo evolucionar de forma independiente y que se ganó y perdió de forma rutinaria. Rokas se incluye en este grupo. “No voy a decir que esta sea la respuesta, porque llevo bastante tiempo en esto”, afirma.

El reto de reconstruir el origen de los animales que existieron hace cientos de millones de años utilizando secuencias genómicas modernas es similar al que enfrentan los astrofísicos al discernir la historia temprana del Universo a partir del cielo nocturno, afirma Rokas. “La señal es débil, ha viajado una gran distancia y hay múltiples factores que pueden erosionarla”.

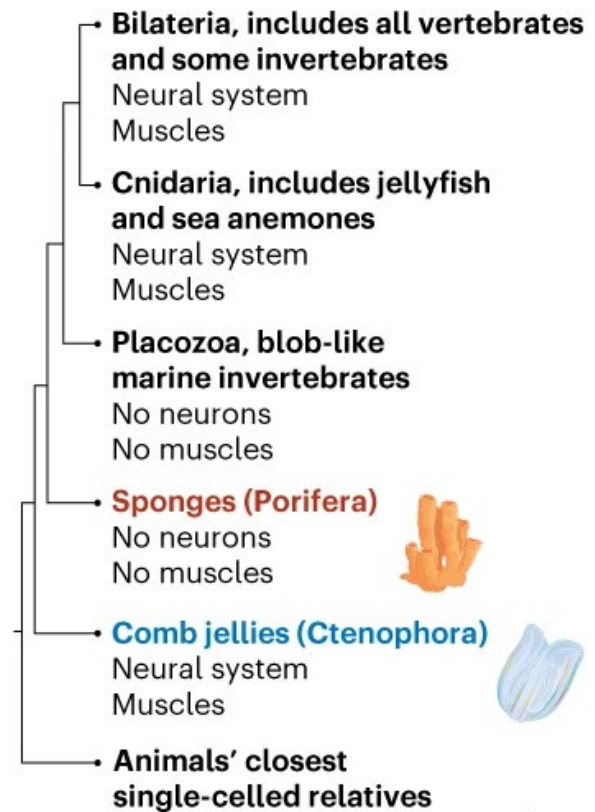
THE TREE OF LIFE — NOW WITH TWO OPTIONS

Some scientists say that sponges were the first of the five animal lineages to branch off, which fits with the simplicity of modern sponges. Others say comb jellies came first, despite having nerves, muscles and other sophisticated features.

Sponge-first hypothesis



Comb jelly-first hypothesis



©nature



Ewen Callaway. *Nature* 649, 1096-1098 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00238-z>

Arte rupestre de hace al menos 67 800 años en Sulawesi

El archipiélago indonesio alberga algunas de las primeras pinturas rupestres conocidas en el mundo. Anteriormente, se reportaron fechas seguras del Pleistoceno para arte rupestre figurativo y estenciles de manos humanas en dos áreas en Indonesia: los karsts de Maros-Pangkep en la península suroccidental de la isla de Sulawesi y la región de Sangkulirang-Mangkalihat de Kalimantan oriental, Borneo. **Adhi Agus Oktaviana, Renaud Joannes-Boyau, Budianto Hakim, Basran Burhan, Ratno Sardi y colegas** describen una serie de motivos de arte rupestre datados tempranamente de la porción sureste de Sulawesi. Entre este conjunto de motivos del Pleistoceno (y posiblemente más recientes), la datación por ablación láser de la serie U (serie LA-U) de calcita sobre un estencil de mano de Liang Metanduno en la isla de Muna arrojó una fecha de la serie U de 71.6 ± 3.8 mil años (ka), proporcionando una restricción de edad mínima de 67.8 ka para el motivo subyacente. El mínimo de Muna (67.8 ± 3.8 ka) supera el mínimo publicado para el arte rupestre en Maros-Pangkep en 16.6 mil años y es 1.1 ka mayor que el mínimo publicado para una plantilla de mano de España atribuida a neandertales, que hasta ahora representaba la restricción de edad mínima demostrada más antigua para el arte rupestre a nivel mundial. Además, la presencia de este arte extremadamente antiguo en Sulawesi sugiere que el poblamiento inicial de Sahul, hace unos 65 ka, implicó viajes marítimos entre Borneo y Papúa, una región que sigue siendo poco explorada desde una perspectiva arqueológica.

Oktaviana, A.A., Joannes-Boyau, R., Hakim, B. et al. Rock art from at least 67,800 years ago in Sulawesi. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09968-y>

Los primeros homínidos de Marruecos son basales al linaje del *Homo sapiens*

La evidencia paleogenética sugiere que el último ancestro común de los humanos actuales, neandertales y denisovanos, vivió hace unos 765 000–550 000 años (ka). Sin embargo, tanto la distribución geográfica como la morfología de estos humanos ancestrales siguen siendo inciertas. Los fósiles de *Homo antecessor* del estrato TD6 de la Gran Dolina de Atapuerca, España, datados entre 950 000 y 770 000 años, se han propuesto como posibles candidatos para esta población ancestral. Sin embargo, todos los fósiles de *Homo sapiens* datados con certeza antes de 90 000 años se encontraron en África o en la entrada a Asia, lo que sugiere firmemente un origen africano, en lugar de euroasiático, de nuestra especie. **Jean-Jacques Hublin, David Lefèvre, Serena Perini, Giovanni Muttoni, Matthew M. Skinner, Shara E. Bailey, Sarah Freidline, Philipp Gunz, Mathieu Rué, Mohssine El Graoui, Denis Geraads y colegas** describen nuevos fósiles de homínidos de la Grotte à Hominidés de la Cantera Thomas I (ThI-GH) en Casablanca, Marruecos, datados alrededor de 773 000 años. Estos fósiles son similares en edad a los de *H. antecessor*, pero morfológicamente distintos, mostrando una combinación de rasgos primitivos y derivados que recuerdan a *H. sapiens* posteriores y a los homínidos arcaicos euroasiáticos. Los homínidos ThI-GH aportan información sobre las poblaciones africanas anteriores a los primeros individuos de *H. sapiens* descubiertos en Jebel Irhoud, Marruecos, y aportan pruebas sólidas de un linaje africano ancestral de nuestra especie. Estos fósiles ofrecen pistas sobre el último ancestro común compartido con neandertales y denisovanos.

Hublin, JJ., Lefèvre, D., Perini, S. et al. Early hominins from Morocco basal to the *Homo sapiens* lineage. *Nature* 649, 902–908 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09914-y>

Los escarabajos cazadores de abejas son los primeros animales conocidos que imitan el olor de las flores

Un estudio sobre los escarabajos vesiculares parásitos revela una nueva forma de engaño químico.

La vida de una abeja no se limita solo al néctar y el polen. Las abejas deben tener cuidado con los engaños, ya que algunas plantas las atraen sin ofrecerles ninguna recompensa. Ciertas flores de orquídea, por ejemplo, se parecen y huelen a abejas hembra, lo que incita a los machos a polinizarlas cuando intentan aparearse. “El engaño está en todas partes”, afirma May Berenbaum, entomóloga de la Universidad de Illinois en Urbana-Champaign.

Una forma de engaño recién descubierta es aún más compleja: las larvas de los escarabajos vesiculares emiten una mezcla de aromas volátiles que se asemejan a una flor, atrayendo a las abejas. Los escarabajos se adhieren a la abeja, viajan hasta su nido y se comen los huevos. Esta estrategia de atracción, descrita la semana pasada en una prepublicación en bioRxiv, es el primer ejemplo conocido de un animal que imita el aroma de una flor. “Es un estudio hermoso”, afirma Consuelo De Moraes, ecóloga química de la ETH Zúrich, quien no participó. “Me sorprende la sofisticación de estas interacciones”.

Ryan Alam, químico orgánico del Instituto Max Planck de Ecología Química, nunca imaginó que aplicaría su formación al estudio de los insectos, hasta que quedó fascinado por los escarabajos vesiculares. Para defenderse, esta familia de escarabajos no voladores segrega la toxina cantaridina, utilizada en la antigüedad como medicina y también como afrodisíaco en la Europa medieval. Una especie norteamericana atrae a los polinizadores elaborando y emitiendo feromonas sexuales de imitación.

A Alam le intrigó descubrir que esta especie, y otras en Europa, trepan en masa a las copas de los tallos de la hierba y las plantas. Para comprender mejor este comportamiento, decidió investigar si las larvas del escarabajo negro europeo del aceite (*Meloe proscarabaeus*), de 3 centímetros de largo, emanaban algún olor.

En paseos por prados cerca del instituto en Jena, Alemania, Alam recolectó unos 40 escarabajos adultos, de color negro y azul, y los llevó a una jaula de invernadero con tierra arenosa, plantada con pasto de trigo y otras especies que les gusta comer. Los escarabajos se aparearon, excavaron en la tierra y pusieron miles de huevos. Tras eclosionar, las larvas treparon por los tallos de la hierba. Trabajando con guantes para evitar las ampollas causadas por la cantaridina, Alam recolectó larvas y las trituró. Luego, introdujo el puré en un instrumento llamado cromatografía de gases-espectrómetro de masas, que puede revelar las sustancias químicas de una mezcla compleja representándolas en un gráfico llamado cromatograma.

El análisis mostró una mezcla de moléculas relativamente ligeras llamadas monoterpenoides, poco comunes en insectos pero comunes en plantas. Varias de las ocho moléculas más abundantes, como el óxido de linalol y el aldehído lila, se encuentran a menudo en las flores y se sabe que atraen a los polinizadores. “Esto fue totalmente inesperado para nosotros”, afirma el autor principal del estudio, el bioquímico del Instituto Max Planck, Tobias Köllner. “Vimos el cromatograma y pensamos: ‘Esto es una flor, no un insecto’”.

El siguiente paso fue comprobar el efecto en las abejas. Alam instaló un pasillo en forma de Y donde podían elegir un aroma, ya sea de larvas de escarabajo o de pasto de trigo, que se utilizó como control. Las abejas albañiles rojas (*Osmia bicornis*) y las abejas celofán de silla desnuda (*Colletes similis*) prefirieron el aroma del óxido de linalol al del control. Lo mismo ocurrió con otros ingredientes del puré de larvas y con la mezcla en su conjunto.

A diferencia de las imitaciones engañosas de feromonas sexuales, el aroma floral de las larvas atrae tanto a los machos como a las hembras. Esto podría beneficiar a los escarabajos, ya que solo las abejas solitarias hembras regresan a sus nidos; unirse a una hembra evitaría la necesidad de transferirse de un macho a otra. “En efecto, eliminan al intermediario”, afirma Alam.

Los escarabajos también han eliminado la necesidad de flores, señala Köllner. Las larvas se agrupan, quizás siguiendo el aroma de sus compañeras, en la parte superior de los tallos de la hierba a principios de la primavera, antes de que florezcan las flores reales.

Alam y sus colegas identificaron las vías bioquímicas que utilizan las larvas para producir las sustancias químicas que parecen flores. El proceso parece depender de los mismos tipos de enzimas que las plantas emplean para producir el aroma de sus flores, señala Köllner, un ejemplo de evolución convergente.

Los resultados son “sorprendentes y conceptualmente emocionantes”, afirma Ko Mochizuki, ecóloga de la Universidad de Tokio. El nuevo trabajo “plantea la intrigante pregunta de cuán extendido puede estar este tipo de mimetismo químico y con qué frecuencia puede haber pasado desapercibido”.

Las formas químicas de engaño se descubren con menos frecuencia que el mimetismo visual, en parte porque los humanos tienen mejor vista que olfato, afirma Berenbaum. Pero confía en que, con el esfuerzo adecuado, aparecerán más ejemplos. “Se requiere una observación e intuición muy cuidadosas para descifrar algunas de estas relaciones tan extrañas”.

Erik Stokstad. Science. 2026. doi: 10.1126/science.zeydsqa

Ensamblóides humanos recapitulan tejido hepático periportal *in vitro*

El desarrollo de sistemas humanos multicelulares complejos *in vitro* es muy prometedor para la modelización de enfermedades y el avance en el descubrimiento de fármacos y la ingeniería de tejidos. En el hígado, a pesar de la identificación de vías de señalización clave implicadas en la regeneración hepática, aún no se ha logrado la expansión *in vitro* de hepatocitos humanos directamente a partir de tejido fresco del paciente, lo que limita la posibilidad de modelar estructuras hepáticas compuestas *in vitro*. **Lei Yuan, Sagarika Dawka, Yohan Kim, Anke Liebert, Fabian Rost, Robert Arnes-Benito y colegas** desarrollaron inicialmente organoides de hepatocitos humanos (h-HepOrgs) a partir de 28 pacientes diferentes. Los organoides de hepatocitos derivados de pacientes mantuvieron la expansión a largo plazo de los hepatocitos *in vitro* y mantuvieron la expresión génica específica del paciente, así como las características y la función de los canalículos biliares del tejido *in vivo*. Tras el trasplante, los h-HepOrgs expandidos recuperaron el fenotipo de un modelo murino de hepatopatía. Mediante la combinación de h-HepOrgs con mesénquima portal y nuestros organoides de colangiocitos previamente publicados, generaron ensamblóides hepáticos periportales específicos del paciente que conservan la disposición histológica, la expresión génica y las interacciones celulares del tejido hepático periportal, con colangiocitos y mesénquima incrustados en el parénquima hepatocítico. Aprovecharon esta plataforma para modelar aspectos de la fibrosis biliar. Este sistema de ensamblaje hepático periportal humano representa una novedosa plataforma *in vitro* para investigar la fisiopatología hepática humana, acelerar el desarrollo de fármacos, facilitar el diagnóstico precoz y avanzar en la medicina personalizada.

Yuan, L., Dawka, S., Kim, Y. et al. Human assembloids recapitulate periportal liver tissue *in vitro*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09884-1>

Los cócteles de pesticidas afectan negativamente a la biodiversidad del suelo

Los pesticidas químicos se utilizan ampliamente para controlar plagas y patógenos en entornos agrícolas, sanitarios y recreativos. Sin embargo, su uso excesivo puede causar daños considerables a la salud humana y a los organismos benéficos, como aves, peces e insectos polinizadores. En un artículo publicado en *Nature*, **Köninger et al.** proporcionan datos muy necesarios sobre cómo los pesticidas están afectando a la biodiversidad del suelo en diferentes lugares de Europa.

Realizar evaluaciones rigurosas del riesgo ambiental de los pesticidas es esencial para desarrollar regulaciones eficaces y establecer umbrales de exposición que protejan la biodiversidad y las funciones ecosistémicas (ser-

vicios como la polinización). A pesar de los numerosos informes sobre los efectos de plaguicidas individuales en organismos específicos del suelo, como bacterias, hongos micorrízicos arbusculares (un grupo clave que forma asociaciones mutuamente beneficiosas con las raíces de las plantas) y lombrices de tierra, a nivel local o a escala de parcelas experimentales, persisten importantes lagunas de conocimiento.

Existe una falta de enfoques holísticos de recopilación de datos que consideren simultáneamente múltiples plaguicidas y capturen todo el espectro de la biodiversidad del suelo en escalas espaciales apropiadas. Esta es una brecha importante porque los plaguicidas pueden interactuar de diversas maneras que podrían aumentar o disminuir su efecto general (generando interacciones aditivas, sinérgicas o antagónicas). Los efectos de los plaguicidas en la biodiversidad del suelo se ven influenciados por el clima y las propiedades del suelo, como el pH y la materia orgánica. La biodiversidad del suelo representa alrededor del 59% de la biodiversidad mundial y sustenta funciones clave de los ecosistemas, como el ciclo de nutrientes y la regulación climática. El estudio a escala continental de Köninger y sus colegas comienza a abordar esta brecha de conocimiento.

Utilizando muestras de suelo de 373 sitios en diversos tipos de uso del suelo europeos, incluyendo tierras de cultivo, pastizales y bosques, Köninger et al. midieron 118 residuos de ingredientes activos de plaguicidas y sus productos de degradación, y evaluaron exhaustivamente la biodiversidad del suelo, que abarca diversos organismos (arqueas, bacterias, hongos, protistas, nematodos y artrópodos) y sus capacidades funcionales. Los autores detectaron 63 plaguicidas en suelos europeos, encontrando uno o más plaguicidas en el 70% de los sitios investigados.

Como era de esperar, dado su uso generalizado, los herbicidas y fungicidas se encontraban entre los residuos de plaguicidas detectados con mayor frecuencia. Estos hallazgos son preocupantes, ya que el estudio incluyó sitios naturales, donde la aplicación directa de plaguicidas es escasa o nula, lo que sugiere que los plaguicidas pueden ser transportados por procesos como la deriva de la pulverización o la escorrentía. Además, los efectos negativos de muchos plaguicidas fueron consistentes en numerosos grupos taxonómicos beneficiosos, incluyendo hongos micorrízicos arbusculares y grupos que regulan la disponibilidad de nitrógeno y fósforo para las plantas. Los efectos sobre los microorganismos responsables de la disponibilidad de nutrientes son particularmente preocupantes, ya que la mayor parte del nitrógeno y el fósforo que adquieren las plantas, incluidas las de los sistemas agrícolas, proviene de procesos mediados por microbios y no de fertilizantes aplicados por los agricultores.

Como era de esperar, los efectos observados dependían del tipo de pesticida. Por ejemplo, el fungicida bixafen se relacionó con una disminución de la diversidad en la mayoría de los grupos taxonómicos, mientras que algunos herbicidas aumentaron la abundancia relativa de agentes causantes de enfermedades vegetales, pero también se relacionaron con una mayor diversidad bacteriana. Esto no es sorprendente, dado que los diferentes pesticidas tienen objetivos distintos y algunas bacterias pueden evolucionar para utilizarlos como fuentes de nutrientes.

Los hallazgos de Köninger y sus colegas, así como los de otros, refuerzan la necesidad de enfoques más holísticos para la regulación de pesticidas y el monitoreo de la biodiversidad del suelo. Podría decirse que los actuales procesos europeos de regulación y registro de plaguicidas son inadecuados, ya que se basan principalmente en evaluaciones estándar de laboratorio, escenarios de exposición a corto plazo con un solo plaguicida y un enfoque limitado en las respuestas de un pequeño número de invertebrados del suelo (véase [go.Nature.com/49fxawd](https://go.nature.com/49fxawd)). El trabajo de Köninger et al. destaca la necesidad de considerar una amplia gama de comunidades del suelo, en particular los microbios beneficiosos, dado su papel fundamental en la regulación del ciclo de nutrientes y el mantenimiento de la productividad agrícola.

Este trabajo resulta oportuno, ya que la ley de monitoreo del suelo de la Unión Europea, promulgada el 16 de diciembre de 2025, tiene como objetivo proteger y restaurar la salud del suelo en toda la Unión Europea, promover el uso sostenible del suelo e integrar la evaluación de la contaminación química en las estrategias de monitoreo y gestión del suelo a largo plazo (véase [go.Nature.com/45mn5qi](https://go.nature.com/45mn5qi)). Dado que esta ley acaba de implementarse, el trabajo de Köninger et al. y otros podría contribuir al desarrollo de la investigación sobre monitoreo del suelo para identificar indicadores relevantes para las políticas y objetivos de protección de la biodiversidad, así como para establecer umbrales de exposición aceptables basados en la evaluación a nivel comunitario de los grupos taxonómicos y funcionales.

El Marco Mundial para la Diversidad Biológica Kunming-Montreal, un acuerdo firmado en la Conferencia de las Naciones Unidas sobre Diversidad Biológica en 2022, describe los objetivos globales de biodiversidad para 2030 y objetivos a largo plazo que se extienden hasta 2050. Se solicita a los países firmantes que voluntariamente monitoreen e informen sobre la biodiversidad del suelo a partir de 2026 (véase www.cbd.int/gbf). Los resultados de Köninger y sus colegas sugieren que los plaguicidas deberían considerarse en dichos marcos de monitoreo, dados sus importantes efectos sobre la biodiversidad del suelo.

Aún es necesario abordar lagunas clave en el conocimiento. El estudio de Köninger y sus colegas se limita a los suelos europeos, donde el uso de plaguicidas está mejor regulado que en muchas otras regiones del mundo. Se necesitan estudios a nivel mundial que proporcionen información sobre los efectos del clima, el tipo de suelo, las condiciones socioeconómicas y los sistemas de cultivo en los patrones de uso de plaguicidas y, en consecuencia, en la cantidad de residuos de plaguicidas en los suelos y sus efectos sobre la biodiversidad del suelo. Los estudios globales de suelos de la Red de Observación de la Biodiversidad del Suelo (véase soilbon.org) y la Iniciativa Global de Agricultura Sostenible y Medio Ambiente (véase [go.Nature.com/4qccnsw](https://go.nature.com/4qccnsw)) podrían ayudar a ampliar este conocimiento más allá de las escalas regionales.

Existe una necesidad apremiante de realizar experimentos prácticos que exploren los tipos de suelo, el clima y los efectos (aditivos o sinérgicos, por ejemplo) sobre la biodiversidad de mezclas realistas de plaguicidas que reflejen los niveles actuales de uso y contaminación. Dichos estudios serán esenciales para mejorar las evaluaciones de riesgos. ¿Cómo influye la aplicación repetida de plaguicidas en su acumulación y persistencia en el suelo? ¿Existen umbrales de concentración o mezcla que comprometan gravemente la biodiversidad y las funciones clave del suelo? Este conocimiento debería conducir a nuevos enfoques para la regulación de plaguicidas y los marcos de monitoreo de la salud del suelo, y contribuir a las intervenciones de conservación, gestión y políticas para mitigar los efectos negativos de los plaguicidas.

La investigación también debería centrarse en las maneras de reducir, restaurar y rehabilitar los suelos donde los efectos de los plaguicidas han superado los umbrales clave. Un informe sugiere que se requeriría una reducción del 70-95% en el uso de plaguicidas a nivel mundial para minimizar los riesgos ambientales. Es posible que sea necesario cambiar las prioridades y los enfoques para abordar diversos problemas. Por ejemplo, la creciente evidencia sugiere que muchos fungicidas tienen, en comparación con los herbicidas, un efecto adverso desproporcionadamente mayor sobre la biodiversidad del suelo y las funciones ecosistémicas. Además, muchos fungicidas son principalmente ineficaces contra los principales agentes patógenos fúngicos transmitidos por el suelo y se han relacionado con el desarrollo de resistencia a los fármacos antifúngicos en hongos que causan enfermedades humanas. Este es un importante problema de salud pública, reconocido por la Organización Mundial de la Salud, dado el aumento de estas infecciones y las muertes relacionadas. Una vía para abordar este desafío es priorizar fungicidas eficaces y ecológicos y enfoques naturales de manejo de plagas, como microbios beneficiosos y estrategias agrícolas alternativas, incluyendo el uso de cultivos resistentes a enfermedades.

Los pesticidas serán importantes en el futuro previsible para garantizar el suministro de alimentos a una población humana en aumento. De cara al futuro, el estudio de Köninger y sus colegas destaca la necesidad de mejorar las evaluaciones de riesgos para organismos no objetivo a fin de minimizar los efectos adversos sobre la biodiversidad del suelo y las funciones ecosistémicas, incluyendo los organismos que contribuyen al aumento de la productividad vegetal. La transparencia en el registro y la notificación del uso de pesticidas, la evaluación realista de los efectos tóxicos (incluyendo los de las mezclas de pesticidas y las aplicaciones repetidas) y el aumento gradual del uso de herramientas respetuosas con el medio ambiente (como los biopesticidas, derivados de plantas, microbios u otras fuentes naturales) pueden ayudar a abordar algunos desafíos relacionados con el uso de pesticidas.

Un marco propuesto para mejorar la gestión de plagas agrícolas y abordar los desafíos de la sostenibilidad es un valioso punto de partida para desarrollar e implementar enfoques transformadores, sostenibles y adaptados a las necesidades locales que consideren las compensaciones e incentivos políticos. Implementar dicho marco no será fácil, pero será crucial para salvaguardar la seguridad alimentaria y la salud humana, así como para proteger la biodiversidad del suelo, que sustenta la supervivencia de todas las especies terrestres.

Brajesh K. Singh y Alexandre Pedrinho. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00039-4>.
Zhou, W., Li, M. & Achal, V. *Emerg. Contam.* 11, 100410 (2025).
Wan, N. F. et al. *Nature Commun.* 16, 1360 (2025).
Köninger, J. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09991-z> (2026).
Sim, J. X. F. et al. *Chemosphere* 307, 135820 (2022).
Papadopoulos, C. et al. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 303, 118892 (2025).
Yatoo, A. M. et al. *Environ. Chem. Lett.* 20, 2573–2596 (2022).
Anthony, M. A., Bender, S. F. & Van Der Heijden, M. G. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 120, e2304663120 (2023).
Pileggi, M., Pileggi, S. A. & Sadowsky, M. J. *Heliyon* 6, e05767 (2020).
Möhring, N. et al. *Nature Commun.* 16, 10901 (2025).
Rockström, J. et al. *Lancet* 406, 1625–1700 (2025).
Wang, Z. et al. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 289, 117433 (2025).
Yan, Z. Z. et al. *Trends Microbiol.* 33, 112–129 (2025).

¿Se han sobreestimado los niveles de microplásticos ambientales?

Los microplásticos están presentes en todas partes, pero una nueva investigación señala la necesidad de estandarizar las mediciones de micropartículas.

La cantidad de partículas microplásticas en la atmósfera podría ser menor de lo que sugieren algunos estudios, posiblemente incluso en varios órdenes de magnitud. El hallazgo, publicado el 21 de enero en *Nature*, surge tras un estudio de alto perfil, publicado en febrero, que sugería que la concentración de microplásticos en el cerebro humano podría haberse sobreestimado.

“Esto no significa que no tengamos muchos microplásticos en la atmósfera”, afirma Ioanna Evangelou, científica ambiental de la Universidad de Viena. Pero sí señala la necesidad de ampliar y estandarizar las mediciones de microplásticos a nivel mundial, añade.

Muchas actividades humanas, desde la eliminación inadecuada de residuos hasta la degradación de neumáticos, liberan pequeñas partículas de plástico que se han infiltrado en la atmósfera, los océanos y otros ecosistemas. Estos incluyen nanoplásticos (partículas que miden menos de 1 micrómetro de diámetro) y microplásticos, cuyo tamaño varía entre 1 micrómetro y aproximadamente 5 milímetros. Han penetrado en nuestros cuerpos y cerebros, y los científicos aún trabajan para comprender sus efectos en la salud humana.

“No debemos creer que esto no es un problema”, afirma **Evangelou**. Espera que el mensaje principal de los resultados no se utilice para desestimar el problema de los microplásticos atmosféricos. La investigación sobre los efectos biológicos de los microplásticos aún se encuentra en sus primeras etapas, lo que significa que no está claro si los niveles a los que están expuestos los humanos, sean cuales sean, son seguros.

Los estudios que han estimado la concentración de microplásticos en la atmósfera muestran altos niveles de variabilidad, con resultados que varían en varios órdenes de magnitud. Además, se han utilizado estudios que han tomado mediciones en una región del oeste de Estados Unidos para inferir las emisiones globales.

Evangelou y su equipo se propusieron comprender mejor las concentraciones de microplásticos mediante la recopilación de dos conjuntos de estudios existentes: los que estimaban las emisiones globales de microplásticos y los que medían las partículas presentes en muestras ambientales. Posteriormente, utilizaron el segundo conjunto para evaluar la validez del primero.

Los investigadores incorporaron los datos estimados de emisiones a una simulación por computadora de cómo la atmósfera transporta contaminantes. La simulación proporcionó predicciones de las concentraciones de micropartículas que se encontrarían en todo el mundo. Sin embargo, las cantidades previstas no coincidieron con las halladas en muestras de 283 lugares diferentes en todo el mundo.

La diferencia fue notable: en algunos casos, las mediciones de microplásticos en muestras ambientales fueron órdenes de magnitud menores de lo que predijeron los modelos. El equipo también estimó que las actividades terrestres emiten 27 veces más partículas microplásticas que las oceánicas.

En particular, el estudio estima que la cantidad de microplásticos liberados del océano a la atmósfera es menor que la estimada en estudios previos, incluyendo uno coescrito por Natalie Mahowald, científica atmosférica de la Universidad de Cornell en Ithaca, Nueva York. Mahowald afirma que las estimaciones de su equipo presentaban “enormes márgenes de incertidumbre”, y que aún son compatibles con los nuevos hallazgos.

“Como se indica en el artículo, persisten muchas incertidumbres sobre los microplásticos, y se necesitan más datos, especialmente en nuevas ubicaciones, y más información sobre la distribución de tamaños”, añade Mahowald.

Stephanie Wright, toxicóloga ambiental del *Imperial College* de Londres, señala que una limitación del estudio es que incluyó modelos de emisiones derivadas de la degradación de neumáticos entre los datos de entrada, y que las partículas microplásticas liberadas por los neumáticos normalmente no aparecerían en muestras ambientales. Evangelou coincide, pero añade que su equipo incluyó las partículas de neumáticos como indicador de las actividades humanas generales que pueden liberar microplásticos.

Los microplásticos han atraído la atención de los medios de comunicación en los últimos meses, y algunos han cuestionado los métodos disponibles para medirlos con precisión en el medio ambiente y en organismos, incluido el cuerpo humano.

“Contrariamente a la impresión general, disponemos de buenos métodos para analizar micro y nanoplasticos”, afirma Dušan Materić, químico analítico del Centro Helmholtz de Investigación Ambiental en Leipzig, Alemania.

Las mediciones de microplásticos en el medio ambiente suelen emplear controles adecuados para evitar la contaminación y los falsos positivos, pero algunos investigadores afirman que los estudios con órganos humanos a veces carecen de estas garantías.

En noviembre, Materić fue coautor de una carta a *Nature Medicine* en la que expresó su preocupación por un estudio ampliamente difundido sobre microplásticos en el cerebro. «La pregunta clave para la comunidad científica», afirma Materić, «es cómo responder a estudios de gran impacto y amplia difusión cuyas conclusiones cuantitativas no están respaldadas, incluso cuando se elaboraron con buenas intenciones».

Los científicos afirman que las últimas investigaciones sugieren la necesidad de mejorar el seguimiento de los microplásticos y comprender mejor los efectos de la exposición a ellos en la salud.

Davide Castelvecchi. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00184-w>

Evangelou, I. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09998-6> (2026)

Las herramientas manuales de madera más antiguas usadas por homínidos

Los especímenes que presentan Annemieke Milks y colegas en PNAS representan las herramientas de madera portátiles más antiguas conocidas, recuperadas en el yacimiento del Pleistoceno Medio Marathousa 1 (Grecia). El yacimiento proporciona evidencia de actividades de homínidos en un refugio glacial MIS12, incluyendo la fabricación y el uso de artefactos líticos y óseos, junto con la matanza de elefantes de colmillos rectos y otra fauna. Las herramientas de madera incluyen un tronco de aliso trabajado, probablemente utilizado para excavar, y una pequeña herramienta de sauce/álamo, posiblemente utilizada en la fabricación de líticos. Otro fragmento de tronco de aliso con marcas de garras atestigua la presencia de carnívoros y la posible competencia entre homínidos y carnívoros en el yacimiento. Las herramientas de madera de Marathousa 1 representan las herramientas manuales de madera más antiguas e incluyen un nuevo tipo de herramienta, lo que demuestra la importancia de la investigación sistemática de los primeros restos de madera.

El Pleistoceno Medio (MP; ca. 774 a 129 ka) marca un período crítico de la evolución humana, caracterizado por una creciente complejidad conductual y la primera evidencia inequívoca de tecnologías basadas en plantas. A pesar de ello, la evidencia directa del uso temprano de herramientas de madera sigue siendo excepcionalmente escasa. *Annemieke Milks y colegas* presentan las herramientas manuales de madera más antiguas, identificadas en contextos seguros en el yacimiento de Marathousa 1, Grecia, datadas en ca. 430 ka (MIS12). A través de un análisis sistemático morfológico, microscópico, tafonómico y taxonómico de los macrorrestos de madera muestreados, dos especímenes fueron identificados con seguridad como modificados por homínidos: un pequeño fragmento de tronco de aliso (*Alnus* sp.) presenta claras huellas de trabajo y uso consistentes con un palo multifuncional probablemente usado en excavaciones en la paleocosta del lago; y un artefacto muy pequeño de sauce/álamo (*Salix* sp./*Populus* sp.) exhibe signos de modelado y posible desgaste por uso. Un tercer espécimen, un gran segmento de tronco de aliso, muestra estrías profundas no antropogénicas interpretadas como marcas de garras de un gran carnívoro. Las herramientas de madera fueron excavadas junto con restos de elefantes descuartizados, pequeños artefactos líticos y desechos, y hueso trabajado, lo que subraya la diversidad del uso de una variedad de diferentes materias primas para fines tecnológicos en Marathousa 1. Estos hallazgos amplían el rango temporal de las herramientas de madera tempranas. Representan tanto el uso de herramientas manuales de mayor tamaño, como una herramienta de madera mucho más pequeña, probablemente de agarre manual, excepcionalmente pequeña para el Pleistoceno, lo que amplía las funciones conocidas de las tecnologías madereras tempranas. Además, destacan las excepcionales condiciones de conservación de la Cuenca de Megalópolis y su papel en la comprensión de la evolución del comportamiento de los homínidos.

Annemieke Milks et al. Evidence for the earliest hominin use of wooden handheld tools found at Marathousa 1 (Greece). PNAS, January 26, 2026; 123 (6) e2515479123. <https://doi.org/10.1073/pnas.2515479123>



eurospes
health



Cerebro

Fatiga mental

Casi al final de su primera serie de partidas de ajedrez contra la computadora *Deep Blue* de IBM en 1996, el gran maestro ruso **Garry Kasparov** lamentó lo que consideraba una desventaja injusta: “Estoy realmente cansado. Estas partidas requerían mucha energía. Pero si juego una partida humana normal, mi oponente también estaría exhausto”.

¿Por qué pensar intensamente nos cansa?

Mientras que la inteligencia artificial puede seguir funcionando mientras tenga energía, el cerebro humano se fatiga, y no hace falta ser un gran maestro de ajedrez para comprender esa sensación. Cualquiera puede sentirse agotado después de un largo día de trabajo, en la escuela o haciendo malabarismos con las innumerables decisiones de la vida diaria. Este agotamiento mental puede minar la motivación, reducir la concentración y erosionar el juicio. Puede aumentar la probabilidad de cometer errores por descuido. Especialmente cuando se combina con la falta de sueño o la alteración circadiana, la fatiga cognitiva también puede contribuir a errores médicos mortales y accidentes de tráfico.

Fueron en parte los comentarios de cansancio de Kasparov los que inspiraron a **Mathias Pessiglione**, neurocientífico cognitivo y director de investigación del Instituto del Cerebro de París, a estudiar el cerebro cansado. Quería saber: “¿Por qué este sistema cognitivo es propenso a la fatiga?”.

Investigadores y médicos clínicos han luchado durante mucho tiempo para definir, medir y tratar la fatiga cognitiva, basándose principalmente en los autoinformes sobre el cansancio que cada persona dice sentir. Ahora, sin embargo, científicos de diversas disciplinas están empleando enfoques experimentales innovadores y marcadores biológicos para investigar las raíces metabólicas y las consecuencias de la fatiga cognitiva.

Estos esfuerzos están recibiendo un impulso de atención y financiación en gran parte debido a la COVID persistente, que afecta aproximadamente a 6 de cada 100 personas tras la infección por el coronavirus SARS-CoV-2, afirma **Vikram Chib**, ingeniero biomédico de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Maryland. “El síntoma principal de la COVID persistente es la fatiga”, afirma Chib. Creo que esto ha abierto los ojos a mucha gente.

Chib y otros esperan que una comprensión fundamental de la fatiga cognitiva ayude a los miles de millones de personas que la padecen ocasionalmente, así como a las decenas de millones que la padecen como una condición crónica más extrema. Además de ser común en casos de COVID prolongado, la fatiga debilitante es un síntoma del **síndrome de fatiga crónica**, también conocido como **encefalomielitis miálgica** (EM/SFC), trastorno de estrés postraumático, esclerosis múltiple, depresión y enfermedad de Parkinson. El agotamiento mental extremo también puede aparecer tras un tratamiento contra el cáncer, una lesión cerebral, un derrame cerebral o la exposición a ciertas toxinas. “La fatiga es un problema muy grave”, afirma Chib. “Realmente necesitamos comprenderlo: cómo estudiarla y cómo intervenir”.

¿Qué es la fatiga cognitiva?

Al comienzo de una partida de ajedrez, un jugador profesional puede basarse en aperturas bien ensayadas. “Los primeros cinco, seis o siete movimientos se pueden realizar sin pensar”, afirma Pessiglione. Pero cuando hay una posición desconocida en el tablero, el jugador ya no tiene una rutina preparada. “Se le exige pensar”, explica. Lo mismo ocurre con un conductor que gira hacia una calle desconocida. En carreteras que ha recorrido cientos de veces, el piloto automático mental puede activarse. Pero si toma una ruta desconocida, dice Pessiglione, las exigencias al cerebro se intensifican.

Control cognitivo es el término que los científicos dan a esta labor de dirigir y regular el pensamiento, que requiere esfuerzo. Con el tiempo, según una teoría predominante, mantener el control se vuelve costoso para el cerebro y surge la fatiga. Los científicos no están completamente seguros de por qué. Algunos creen que está relacionado con la forma en que las células reaccionan cuando su suministro de energía se ve limitado; otros apuntan a una acumulación de toxinas derivadas de la actividad neuronal. Sin embargo, los investigadores tienden a coincidir en que la sensación de fatiga es protectora: una advertencia de que el cerebro se acerca a un límite fisiológico y es hora de descansar.

Según los científicos, podrían estar involucrados factores moleculares en varias regiones cerebrales. Se han encontrado posibles vínculos entre la fatiga cognitiva y los niveles cambiantes de metabolitos como la glucosa y el lactato, mensajeros neuroquímicos como el glutamato y la adenosina, y una proteína involucrada en el aprendizaje y la memoria llamada factor neurotrófico derivado del cerebro. Incluso la proteína β -amiloide, un fragmento proteico asociado con la enfermedad de Alzheimer, podría contribuir al interrumpir las sinapsis, interferir con la eliminación del glutamato o aumentar la neuroinflamación. Sin embargo, se desconoce qué es un marcador y cuál una causa.

El neurocientífico cognitivo **Clay Holroyd**, de la Universidad de Gante (Bélgica), se encuentra entre los investigadores que defienden la teoría de la acumulación de toxinas en la fatiga cognitiva. Esta idea ha cobrado fuerza en los últimos cinco años, aunque aún no está claro cuál es el metabolito de desecho. Holroyd compara la sensación de fatiga con el dolor: ambos contribuyen a proteger al cuerpo de la acumulación de daño.

Pero incluso si una persona ignora la sensación al principio, dice, el riesgo de daño metabólico real en la mayoría de los casos es bajo. “Tenemos un mecanismo de seguridad automático”, afirma. “Puedes trabajar muy, muy, muy duro durante un tiempo, pero tarde o temprano necesitarás dormir”. Aunque tomarse un descanso de una tarea puede ofrecer un alivio temporal, el sueño tiene un papel mucho más reparador. El sueño, especialmente el sueño profundo de ondas lentas, actúa como el mantenimiento nocturno del cerebro. Elimina los residuos metabólicos y recalibra los circuitos y las células para que puedan utilizar mejor las reservas de energía.

Tradicionalmente, la fatiga cognitiva se ha cuantificado pidiendo a la persona que informe sobre sus propios niveles de fatiga o detectando un cambio en su rendimiento en pruebas de memoria de trabajo u otras tareas. Según los científicos, estas no son mediciones eficaces. Las caídas en el rendimiento pueden verse ocultas por factores como la motivación, el aburrimiento y la frustración. El rendimiento también puede compensarse con el entrenamiento, como cuando un ajedrecista automatiza una secuencia de movimientos.

Los autoinformes, por otro lado, son subjetivos y poco fiables. “Las personas son pésimos para juzgar su propia fatiga”, afirma **Daniel Forger**, investigador en medicina computacional de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, quien investiga nuevas formas de evaluar la fatiga cognitiva.

Para comprender mejor la fatiga, Pessiglione, Chib y otros investigadores intentan vincular la comprensión de su funcionamiento bioquímico con su efecto sobre la motivación. La hipótesis actual: la fatiga cognitiva surge de cambios metabólicos en las partes del cerebro responsables del control cognitivo. Y esos cambios, ya sean resultado del agotamiento de las reservas de energía o de la acumulación de residuos, alteran la forma en que los circuitos cerebrales sopesan los costos y los beneficios del esfuerzo mental, impulsando las decisiones hacia opciones más fáciles que ofrecen una recompensa más inmediata.

En un estudio de 2022, Pessiglione y su equipo simulaban una jornada laboral pidiendo a participantes sanos que dedicaran varias horas a versiones fáciles o difíciles de las mismas tareas cognitivas. En una tarea, los participantes veían letras que aparecían una tras otra en una pantalla y tenían que decidir si cada nueva letra coincidía con una letra anterior. Recordar si la letra en pantalla coincidía con la tercera letra anterior, por ejemplo, sería mucho más difícil que recordar si coincidía con la primera.

Después de esta jornada laboral simulada, los participantes eligieron entre recompensas inmediatas menores y recompensas diferidas mayores. Quienes completaron las tareas más difíciles fueron más propensos a optar por la gratificación instantánea. Esta preferencia también fue consistente con una mayor acumulación de glutamato —uno de los metabolitos que se sospecha que se acumulan con el esfuerzo cognitivo— en la corteza prefrontal lateral. Esta región cerebral participa en funciones ejecutivas, como la memoria de trabajo y la toma de decisiones, y se ha descubierto que presenta una menor actividad tras una intensa jornada de trabajo simulado.

Matthew Apps, neurocientífico cognitivo de la Universidad de Birmingham (Reino Unido), afirma que la dinámica de la dopamina —que interactúa estrechamente con la adenosina, el glutamato y otros factores metabólicos cerebrales— podría ayudar a explicar la conexión entre el estrés neurometabólico y la experiencia de fatiga. Dado que la dopamina aumenta el valor percibido de las recompensas, suele aumentar la motivación para esforzarse.

Propone que el esfuerzo sostenido podría provocar una disminución de los niveles de dopamina, lo que reduce la disposición de las personas a trabajar por la misma recompensa. En conjunto, estas y otras líneas de investigación similares están empezando a revelar cómo los niveles de estas moléculas y las medidas de actividad cerebral se relacionan con la fatiga.

En resumen, afirma Chib, “algo está sucediendo en la química cerebral” que altera la decisión de realizar un esfuerzo cognitivo. Él afirma que la química basal varía entre personas: “Tú y yo podríamos tener diferentes concentraciones de neurotransmisores en el cerebro, y esa diferencia inherente podría hacerme sentir muy cansado, mientras que tú eres capaz de perseverar”.

Estas diferencias, o similares, en la química podrían ayudar a explicar la fatiga crónica y otras formas de fatiga extrema. En personas con COVID prolongada o EM/SFC, una pequeña tarea mental puede resultar tan intimidante como una cirugía cerebral. Para **Ana Lia Tamariz**, artista y coach de salud y bienestar en Miami, Florida, que padece EM/SFC, simplemente escuchar música o leer un libro a menudo requiere un esfuerzo inmenso. “A veces, no puedo leer ni una palabra más”, dice. “Imagina salir aturdido de la anestesia tras una intervención quirúrgica. Imagina no poder salir nunca de ese estado”. Para ella, la fatiga cognitiva y la física pueden ser difíciles de separar. Cualquier tarea cognitivamente exigente puede agotarla físicamente, afirma. Y cualquier tarea físicamente exigente puede dejarla mentalmente agotada. Tamariz dice que está constantemente haciendo cálculos: “¿Vale la pena gastar mi energía en esto?”.

Las investigaciones respaldan la idea de que algunos mecanismos compartidos podrían impulsar la fatiga física y cognitiva, y que ambas interactúan. “Si corres un maratón, sí, hay fatiga física en tu cuerpo”, dice Apps. “Pero, por Dios, también vas a sentir todo tipo de fatiga cognitiva debido al esfuerzo y la concentración necesarios para mantener tu rendimiento”.

Lo contrario también parece ser cierto. En una prepublicación del año pasado, el equipo de Chib descubrió que participantes sanos estaban menos dispuestos a realizar esfuerzo físico después de realizar una tarea mentalmente exigente.

Otros investigadores están estudiando el papel del estrés, el sueño, los ritmos circadianos y la inflamación en la fatiga cognitiva, así como sus consecuencias. Cuando el cerebro no obtiene un sueño reparador, pequeños grupos de neuronas pueden desconectarse brevemente. Estos episodios locales, similares al sueño, pueden causar lapsos momentáneos de atención y otros problemas de rendimiento.

Forger colabora en un proyecto financiado por el Departamento de Defensa de EE. UU. para estudiar cómo se acumula la fatiga cognitiva en condiciones como la pérdida de sueño y la desalineación circadiana, y para desarrollar modelos personalizados y sensores móviles que anticipen su aparición. “Esto es importante para determinar cuándo se debe retirar a las personas de una tarea o cuándo podrían necesitar la asistencia de inteligencia artificial”, afirma Forger. Si los científicos logran descifrar los complejos mecanismos de la fatiga y desarrollar herramientas para cuantificarla, afirma Chib, “podremos diagnosticar y monitorizar mejor la afección, e identificar intervenciones”.

Quizás el mejor remedio para la fatiga cognitiva típica sea intuitivo: “Me echo una siesta”, dice Chib. “Me resulta fácil decirlo, porque tengo un sofá en la oficina”. El café podría ser más socialmente aceptable durante la jornada laboral. La cafeína bloquea temporalmente los receptores de adenosina, una molécula que promueve la somnolencia y reduce la dopamina. De esta manera, el café puede ganar tiempo hasta el siguiente sueño reparador para el cerebro, pero también puede interrumpir el sueño si se consume a última hora del día.

Un breve paseo al aire libre a la luz del día puede aumentar aún más el estado de alerta y suprimir la melatonina residual, una hormona que también indica el sueño. Cuando hay mucho en juego a corto plazo, como para un cirujano que trabaja por turnos o un piloto de larga distancia, las estrategias a corto plazo pueden ser esenciales.

Forger y sus colegas han desarrollado una aplicación personalizada para smartphones que monitoriza los ritmos circadianos de cada persona y ofrece recomendaciones de comportamiento personalizadas, como “echar una

siesta” o “buscar una luz brillante”. Estas recomendaciones podrían proporcionar un estado de alerta inmediato y, al alinear mejor los ritmos circadianos con el sueño, podrían reducir la fatiga a largo plazo. En un estudio, la herramienta alivió moderadamente la fatiga relacionada con el cáncer. Aun así, controlar la fatiga crónica y otras formas graves de fatiga probablemente requerirá más intervenciones.

Tamariz recuerda la larga lista de médicos que inicialmente desestimaron sus síntomas de EM/SFC. “Decían: ‘Ay, has tenido una semana difícil y estás cansada. Solo necesitas descansar’”, comenta. Pero dormía y seguía sin sentirse descansada. Incluso los médicos que validaban sus sentimientos no le ofrecieron mucha ayuda. “Como hay muy poca investigación sobre esta enfermedad, los médicos simplemente tiraban espaguetis contra la pared a ver qué se pegaba”, explica.

Trevor Chong, neurólogo clínico y neurocientífico cognitivo de la Universidad de Monash, en Melbourne, Australia, también lamenta la falta de opciones de tratamiento que puede ofrecer a sus pacientes. Si bien lo ideal sería abordar la patología subyacente de la fatiga, afirma, esto podría no ser posible hasta que los científicos puedan dilucidar mejor las causas. Por ahora, el enfoque más prometedor para las personas con fatiga crónica y otras formas extremas de fatiga es tratar los síntomas: apoyar los sistemas energéticos del cerebro o reducir las barreras para realizar el esfuerzo.

Existe evidencia de que la terapia cognitivo-conductual puede ayudar a una persona a replantear las tareas de manera que aumente su motivación para afrontarlas. Otras intervenciones se muestran prometedoras, desde la fototerapia hasta la acupuntura y la estimulación cerebral no invasiva. **Nancy Klimas**, inmunóloga clínica y directora del Instituto de Medicina Neuroinmune de la Universidad Nova Southeastern, en Fort Lauderdale, Florida, anima a sus pacientes con fatiga crónica a complementar su dieta con electrolitos, vitamina B12 y el antioxidante N-acetilcisteína para aumentar el aporte de energía, disminuir el daño celular y favorecer el funcionamiento saludable de los neurotransmisores.

Mientras tanto, los investigadores exploran posibles tratamientos farmacológicos. Basándose en indicios preliminares y prometedores, Klimas y otros investigadores están probando los efectos de la naltrexona en dosis bajas, un medicamento utilizado principalmente para la adicción al alcohol y a los opioides que podría reducir la neuroinflamación, una posible causa y consecuencia de la acumulación de toxinas. Se cree que otros fármacos en investigación influyen en la función de la dopamina.

Chong afirma que es poco probable que exista una solución universal para las personas con fatiga debilitante, incluso si se descubre que las vías en diferentes afecciones se solapan. “Un fármaco que podría funcionar bien, por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, podría no funcionar bien en la esquizofrenia, el síndrome de fatiga crónica o la fatiga relacionada con el cáncer”, afirma. Cualquier enfoque también se ve complicado por una larga lista de factores de confusión, como el dolor, el estrés, la falta de sueño, la mala nutrición y las alteraciones del microbioma y los ritmos circadianos.

Sin una comprensión más completa de los mecanismos, es incluso posible que suprimir la fatiga pueda ser contraproducente al permitir que alguien se exija demasiado, lo que resulta en un colapso posterior. Pessiglione sugiere que algo similar podría ocurrir en el trastorno bipolar, donde los pacientes pasan de un episodio maniaco a uno depresivo.

Aunque se ha avanzado en la comprensión de la fatiga cognitiva, aún quedan grandes preguntas por responder, afirma Apps. Lo que muchos queremos saber, añade, es “¿cuándo prestamos atención a lo cansados que nos sentimos y cuándo lo ignoramos?”. Para otros, la pregunta es: ¿qué se puede hacer cuando no se puede ignorar?

Lynne Peebles. *Nature* 648, 262-264 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-03974-w>.

Pessiglione, M., Blain, B., Wiehler, A. y Naik, S. *Trends Cogn. Sci.* 29, 730-749 (2025).

Analgesia opioide en circuitos corticales de dolor

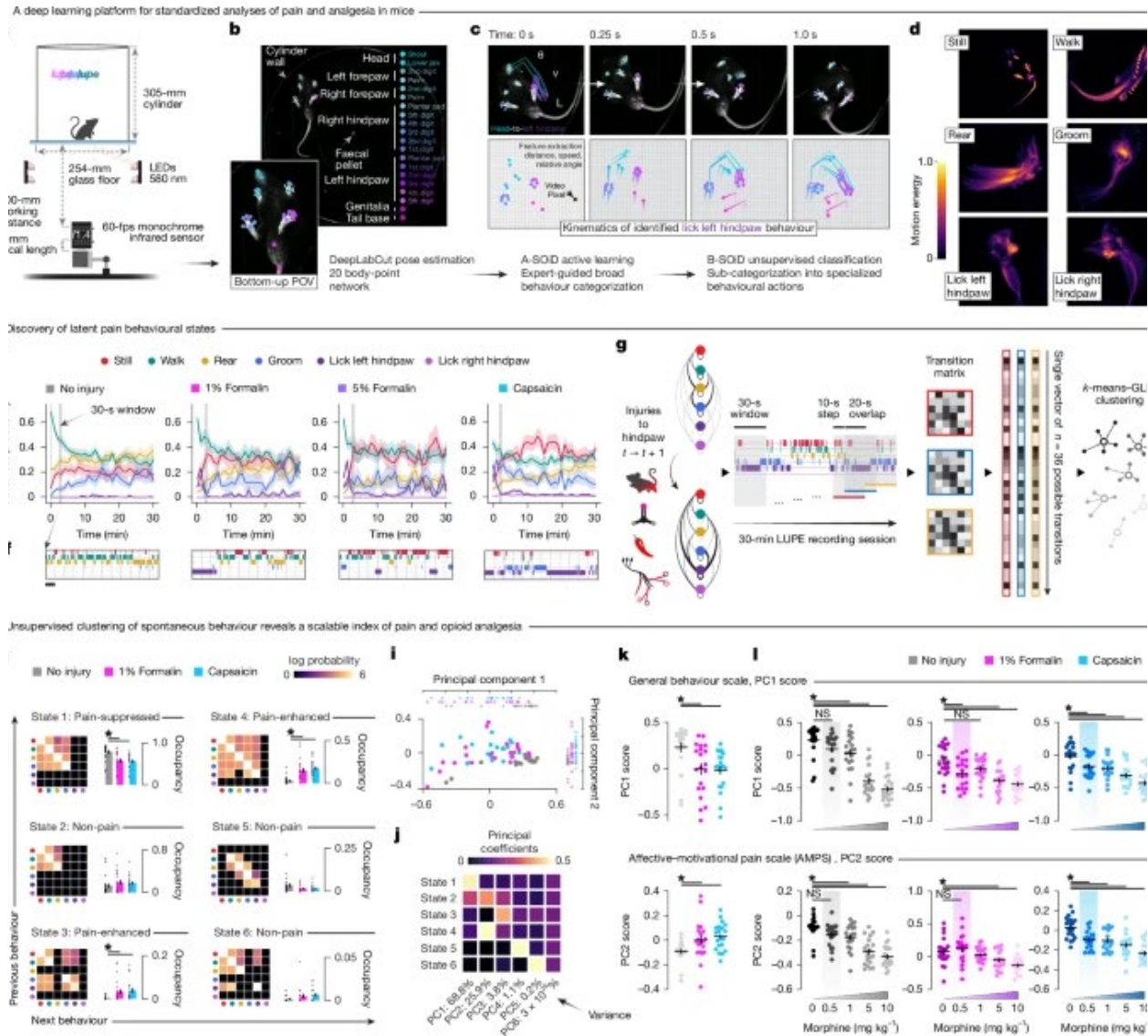
La corteza cingulada anterior es una región cerebral clave involucrada en las dimensiones afectivas y motivacionales del dolor, pero aún se desconoce cómo los analgésicos opioides modulan este circuito cortical. Descubrir cómo los opioides alteran la dinámica neuronal nociceptiva para producir alivio del dolor es esencial para desarrollar tratamientos más seguros y específicos para el dolor crónico. **Corinna S. Oswell, Sophie A. Rogers, Justin G. James, Nora M. McCall, Alex I. Hsu, Gregory J. Salimando, Malaika Mahmood, Lisa M. Wooldridge, Meghan Wachira, Adrienne Y. Jo y colegas** demostraron que una población de neuronas cinguladas codifica comportamientos espontáneos relacionados con el dolor y es modulada selectivamente por la morfina. Mediante análisis conductuales de aprendizaje profundo combinados con registros neuronales longitudinales en ratones, identificaron un cambio persistente en los patrones de actividad cortical tras una lesión nerviosa, que refleja la aparición de un estado de dolor crónico afectivo y desagradable. La morfina revirtió esta dinámica neuronal neuropática y redujo los comportamientos afectivo-motivacionales sin alterar la detección sensorial ni las respuestas reflejas, lo que refleja cómo los opioides alivian el dolor desagradable en humanos. Basándose en estos hallazgos, desarrollaron una terapia génica quimiogénica de inspiración biológica que se dirige a las neuronas sensibles a los opioides en la corteza cingulada mediante un promotor sintético del receptor opioide μ para impulsar la inhibición. Esta terapia génica quimiogénica opioide-mimética recapituló los efectos analgésicos de la morfina durante el dolor neuropático crónico, ofreciendo así una nueva estrategia para el manejo preciso del dolor que se dirige a un circuito opioide cortical nociceptivo clave con analgesia segura y a demanda.

El dolor es una percepción compleja y aversiva, fundamental para la supervivencia adaptativa. Comprender los circuitos neuronales y los tipos celulares que subyacen a las características afectivas y motivacionales de las experiencias de dolor es crucial para el avance de las terapias de precisión para personas con dolor crónico. Los analgésicos actuales, como los opioides, actúan sobre dianas moleculares ampliamente expresadas que reducen la incomodidad del dolor, pero también promueven efectos secundarios graves y mortales. Al identificar circuitos neuronales específicos para la aversión asociada al dolor, que se intersecan con la expresión del receptor opioide μ (MOR), la diana molecular de la morfina, se puede desarrollar una nueva clase de analgésicos eficaces que interfieren con la incomodidad del dolor en lugar de la sensación de dolor, con una reducción de la adicción y los efectos secundarios de depresión respiratoria.

La actividad neuronal coordinada en la corteza cingulada anterior (CCA) es esencial para codificar las dimensiones emocionales y motivacionales del dolor, guiando las elecciones conductuales en tiempo real y promoviendo la evitación futura de estímulos dañinos. Según la teoría del control de la puerta y los modelos de control central, la percepción del dolor no es un relé pasivo de la entrada nociceptiva, sino que está moldeada activamente por circuitos espinales y cerebrales que integran información sensorial, cognitiva y emocional para amplificar o inhibir las señales de dolor. Dentro de este marco, la CCA tiene un papel central en la evaluación de la entrada nociceptiva en relación con la valencia, el contexto y el estado interno. Este procesamiento apoya la selección de respuestas adaptativas, como las conductas de escape y recuperación, que actúan como retroalimentación negativa para reducir lesiones adicionales y promover la curación. Al rastrear las conductas espontáneas relacionadas con el dolor y los registros de actividad en las neuronas corticales, podemos inferir los cálculos dinámicos latentes que subyacen al dolor. Este enfoque ofrece una ventana para identificar neuronas individuales y conjuntos distribuidos en la CCA que representan los componentes afectivo-motivacionales del dolor, ofreciendo dianas celulares candidatas para estrategias terapéuticas.

La percepción de la incomodidad del dolor se correlaciona fuertemente con la actividad de la resonancia magnética funcional en la CCA humana. Los pacientes con dolor crónico intratable tratados con lesiones de cingulotomía quirúrgica no reportan cambios en la percepción del dolor, la discriminación de la intensidad ni en las reacciones a estímulos dañinos momentáneos. Más bien, su actitud hacia el dolor se modifica, disociando la valencia negativa de la experiencia del dolor. En estos casos, el dolor se convierte en una sensación en lugar de una amenaza. De manera similar, en modelos preclínicos, las lesiones, los opioides y la manipulación optogénica de los circuitos neuronales de la CCA atenúan aspectos del componente afectivo-motivacional del dolor. Por lo tanto, los circuitos neuronales del ACC que impulsan el comportamiento adaptativo a estímulos nocivos agudos también podrían ser desadaptativos durante el dolor crónico. El dolor agudo activa los MOR en la corteza cingulada anterior

dorsal y la corteza prefrontal lateral, y la percepción afectiva del dolor se correlaciona con la disponibilidad de MOR en la CCA y otras regiones cerebrales. Esta evidencia respalda el papel de la señalización de MOR dentro de la CCA en la alteración de la percepción del dolor. El uso de la estimulación cerebral profunda personalizada o de enfoques específicos para cada tipo celular para modular la actividad neuronal en neuronas que expresan MOR2 puede imitar las acciones corticales prefrontales de la analgesia opioide sin los riesgos asociados a las farmacoterapias inespecíficas.



Oswell, C.S., Rogers, S.A., James, J.G. et al. Mimicking opioid analgesia in cortical pain circuits. *Nature* 649, 938–947 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09908-w>

Mecanismos de la anestesia

Se ha identificado un patrón distintivo de ondas cerebrales que marca el deslizamiento hacia la inconsciencia durante la anestesia general. Si el hallazgo se confirma, este patrón podría ayudar a los médicos a evitar sedar a los pacientes demasiado o demasiado poco.

Los datos se recopilaban de personas que estaban a punto de ser sometidas a una cirugía. Muestran que, a medida que la anestesia hace efecto, la interacción entre varias áreas cerebrales se ve afectada. Este cambio podría servir como biomarcador —una medida biológica cuantificable— de la pérdida de consciencia, escriben los autores en *Cell Reports Medicine*.

“Esto finalmente brindará la posibilidad de un biomarcador traducible”, afirma el coautor Ti-Fei Yuan, neurocientista.

tífico de la Universidad Jiao Tong de Shanghai (China). Sin embargo, Yuan reconoce que el estudio evalúa los efectos de un solo anestésico y se basa en una nueva técnica para inferir señales de todo el cerebro a partir de datos registrados desde el exterior del cráneo.

Los científicos llevan mucho tiempo buscando correlatos no conductuales de la consciencia. Los anestesiólogos podrían utilizar estas señales para ajustar la dosificación de los fármacos y evitar las complicaciones y los efectos secundarios de la sedación excesiva o insuficiente.

Para buscar dicho marcador, **Yuan y sus colegas** estudiaron a 31 personas que recibieron propofol, un fármaco ampliamente utilizado, como anestesia general antes de una cirugía.

Los autores colocaron 128 electrodos en el cuero cabelludo de cada participante para registrar la actividad eléctrica de las neuronas subyacentes desde diversas posiciones. Posteriormente, utilizaron métodos matemáticos emergentes para aislar las señales procedentes de nueve regiones cerebrales previamente implicadas en la mediación de la consciencia y examinaron las conexiones entre pares de estas regiones. Entre ellas se encontraban la corteza parietal, que se encuentra en la parte superior del cerebro, aproximadamente a medio camino entre la frente y la parte posterior del cráneo; la corteza occipital, en la parte posterior de la cabeza; y varias estructuras pequeñas y más profundas, como el tálamo. Antes de administrar el propofol, una onda cerebral oscilante, llamada onda de banda alfa, estaba altamente sincronizada entre el área parietal y el tálamo. Esta correlación indicaba que estas áreas mantienen una estrecha comunicación en el cerebro despierto. Los investigadores también observaron indicios de una alta conectividad entre las áreas parietal y occipital en el cerebro no sedado. Pero cuando los participantes perdieron el conocimiento bajo anestesia, la actividad de la banda alfa entre la corteza parietal y las estructuras cerebrales profundas se desincronizaba. Lo mismo ocurría con la actividad entre la corteza parietal y la corteza occipital. Yuan afirma que el papel clave de la corteza parietal y su comunicación con el tálamo desafía la idea de que la corteza frontal (la región justo detrás de la frente) es fundamental para mantener la conciencia.

Andrea Luppi, neurocientífica de la Universidad de Cambridge, Reino Unido, afirma que el trabajo respalda investigaciones previas que indican que el tálamo desempeña un papel crucial en la regulación de la conciencia bajo anestesia. También afirma que el trabajo alimentará el debate sobre la importancia relativa de la actividad frontal frente a la parietal. Luppi señala, sin embargo, que las técnicas utilizadas en el artículo podrían no aislar con precisión las señales de pequeñas estructuras profundas del cerebro, como el tálamo. “Este es un campo aún en desarrollo”, afirma, y añade que la confirmación mediante electrodos implantados en zonas más profundas del cerebro reforzaría las conclusiones. Dichos electrodos se utilizan en algunas formas de neurocirugía. Luppi también desea saber si la conectividad de las mismas regiones cambia en respuesta a otros anestésicos generales y si estos cambios se revierten cuando las personas recuperan la consciencia.

Yuan afirma que su grupo está trabajando en estos experimentos. Reconoce también que las matrices de 128 electrodos no se pueden utilizar a gran escala. Pero espera que unos pocos electrodos colocados estratégicamente en la frente de una persona puedan acceder a los circuitos cerebrales clave. Un sistema de este tipo, afirma Yuan, podría incorporarse a todos los departamentos de cirugía.

La anestesia general induce cambios reversibles en la consciencia a través de la actividad cortical y alteraciones de la conectividad; sin embargo, la dinámica funcional del conectoma que subyace a la inconsciencia inducida por propofol sigue sin estar clara. **Yuqin Li, Xiaoxiao Chen, Hui Zheng y colegas** analizaron electroencefalogramas (EEG) de alta densidad de 128 canales de 31 pacientes quirúrgicos mediante localización de la fuente para identificar las características neurobiológicas del conectoma de la anestesia con propofol. La anestesia con propofol aumenta la conectividad funcional delta y theta y disminuye la conectividad alfa, beta y gamma. Un modelo de clasificación y un análisis dinámico de la pérdida de consciencia revelan que la conectividad de la banda alfa entre las regiones parietal, occipital y subcortical es crucial para mantener la consciencia, y su alteración marca una transición clave a la inconsciencia. El EEG de 46 pacientes adicionales bajo sedación leve con propofol a dosis bajas confirma que la disminución de la conectividad alfa relacionada con el sistema parietal sirve como un marcador estable de disminución de la consciencia, insensible a fluctuaciones sutiles, pero sensible a la transición de la consciencia a la inconsciencia. Estos hallazgos sugieren que la conectividad alfa parietal, occipital y subcortical sirve como un correlato neuronal fiable de la inconsciencia inducida por propofol.

Comprender los mecanismos que subyacen a las transiciones entre la consciencia y la inconsciencia ha sido un reto considerable para la neurociencia moderna. Si bien las respuestas conductuales siguen siendo la referencia principal para evaluar la consciencia, los marcadores neurofisiológicos derivados del electroencefalograma

regional (EEG) también se han utilizado ampliamente. En consecuencia, el EEG se ha utilizado durante mucho tiempo para estimar los niveles hipnóticos bajo anestesia general, principalmente basándose en análisis de los dominios del tiempo y la frecuencia.

Cuatro áreas corticales (las regiones frontal, parietal, temporal y occipital) se consideran zonas críticas para mantener la consciencia. Se cree que la integración entre las áreas parietal y subcortical (cuerpo estriado y tálamo) es crítica para la consciencia y puede contribuir más que las áreas frontales. Mientras tanto, los cambios en la actividad talámica y las interacciones talamocorticales parecen influir ampliamente en los niveles de excitación. La ínsula, el giro cingulado, el hipocampo y el claustró son áreas adicionales que respaldan procesos cognitivos como la sensación, la atención y la memoria. Sin embargo, aún no está claro cómo los cambios en varios núcleos cerebrales y sus conexiones con otros núcleos dan lugar a la inconsciencia reversible que define la anestesia general.

El análisis de la conectividad de red mejora la comprensión de los procesos cerebrales y permite la construcción de marcos teóricos relacionados con la consciencia. Por ejemplo, la inconsciencia inducida por la anestesia está fuertemente correlacionada con la interrupción de la conectividad funcional, la reducción de la eficiencia de la red y un repertorio limitado de estados funcionales, —aunque también se ha descrito lo contrario. En particular, se ha informado que las características de la red dentro de la banda α reflejan directamente diversos estados de consciencia inducidos por la anestesia. Por lo tanto, la identificación de correlatos neuronales requiere una delimitación cuidadosa entre los cambios en las redes funcionales a lo largo de diversas bandas de frecuencia.

Los análisis basados en la reconstrucción de la fuente de EEG identificaron cambios dinámicos en la conectividad de la red y el procesamiento de la conciencia humana en las regiones corticales o subcorticales a través de varias bandas de frecuencia. La identificación de las regiones cerebrales y los procesos variables en el tiempo que controlan la conciencia puede mejorar la seguridad y la eficacia de la anestesia general. El propofol es un anestésico general ampliamente utilizado debido a su inicio rápido de acción, efectos secundarios mínimos y un despertar suave y rápido. Un creciente cuerpo de literatura indica que la pérdida de conciencia inducida por propofol se caracteriza por alteraciones espectrales y a nivel de red distintivas. Espectralmente, el propofol aumenta la potencia del EEG de baja frecuencia (<1 Hz), suprime las oscilaciones alfa occipitales (8-12 Hz) y mejora la actividad alfa frontal coherente, lo que refleja una dinámica talamocortical alterada. A nivel de red, el propofol altera la comunicación interregional, en particular la conectividad talamocortical y frontoparietal, mientras que preserva en gran medida las vías sensoriales primarias. Los análisis teóricos de grafos demuestran además una menor integración de largo alcance, un mayor agrupamiento local y una reconfiguración topológica de las redes cerebrales, lo que indica una ruptura de la integración cerebral global subyacente a la pérdida de conciencia. No obstante, la mayoría de los trabajos previos han hecho hincapié en las medidas estáticas y la conectividad a nivel cortical; aún se comprende poco cómo el propofol modula la conectividad dinámica entre las regiones corticales y subcorticales durante las transiciones en la consciencia.

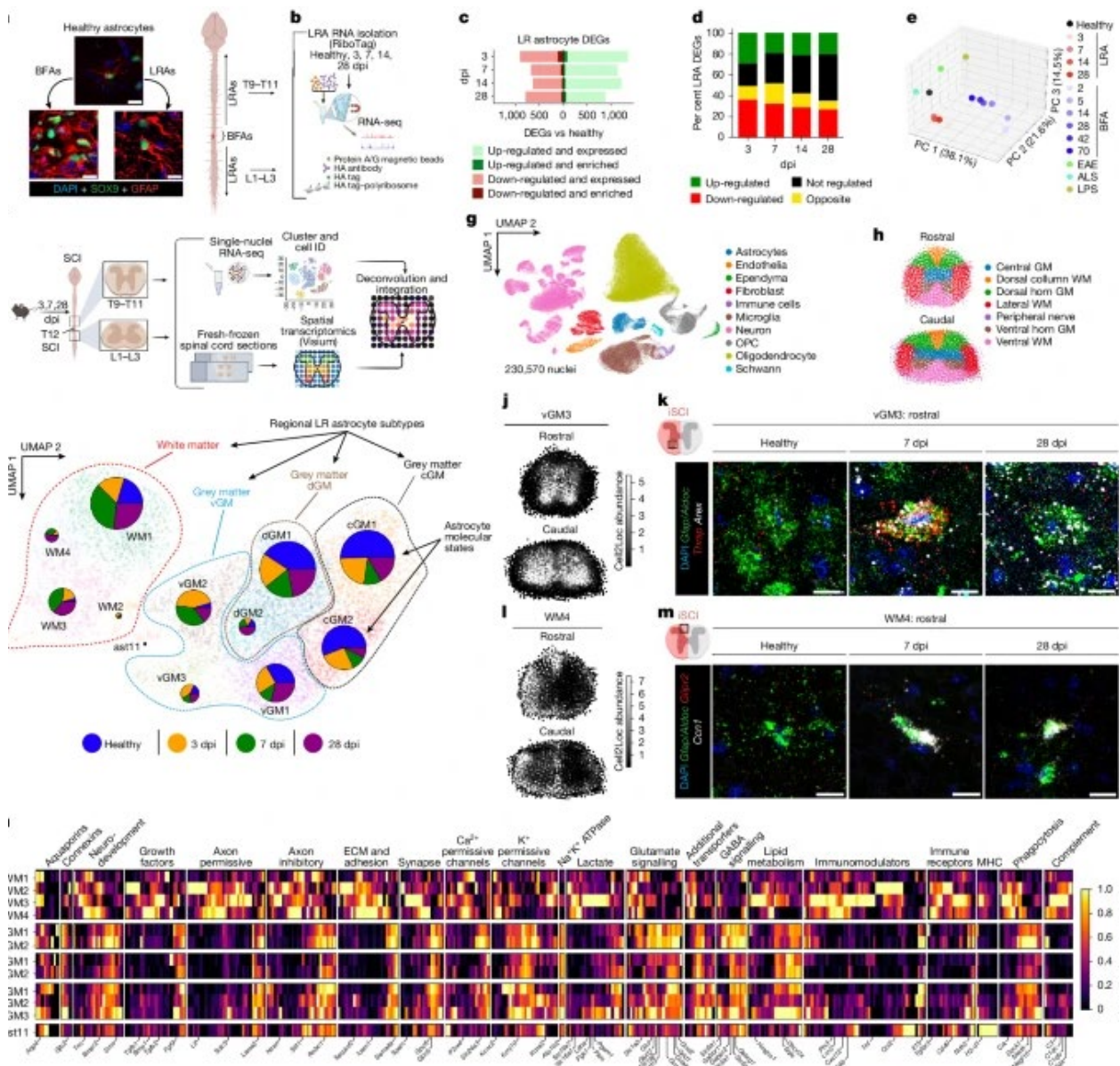
Liam Drew. *Nature*, 650, 12-13 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00301-9>.

Li, Y. et al. Li, Y. et al. *Cell Rep. Med.* 7, 102581 (2026).

Los astrocitos alejados de las lesiones regulan la reparación de la sustancia blanca mediada por la microglía

Las regiones intactas del sistema nervioso central dañado experimentan una remodelación dinámica. Los astrocitos remotos a la lesión (LRA), que interactúan con neuronas viables y glía, experimentan transformaciones reactivas cuyas propiedades moleculares y funcionales son poco conocidas. **Sarah McCallum, Keshav B. Suresh, Timothy S. Islam, Manish K. Tripathi, Ann W. Saustad, Oksana Shelest, Aditya Patil, David Lee, Brandon Kwon y colegas**, utilizando múltiples métodos de perfilación transcripcional, investigaron los LRA de regiones intactas de la médula espinal de ratón tras una lesión medular traumática. Demostraron que los LRA adquieren un espectro de estados de reactividad molecularmente distintos y neuroanatómicamente restringidos que evolucionan tras la lesión medular. Identificaron LRA reactivos transcripcionalmente únicos en la sustancia blanca en degeneración que dirigen la especificación y la función de la microglía local, que elimina los restos de mielina ricos en lípidos para promover la reparación tisular. Esta adaptación funcional de los LRA se ve impulsada por la

proteína matricelular secretada CCN1. La pérdida de CCN1 derivada de astrocitos provoca una activación excesiva y aberrante de la microglía local, caracterizada por una especificación molecular anormal, un procesamiento deficiente de los restos, reflejado en la acumulación intracelular de mielina y restos axónicos, y un metabolismo lipídico desregulado con una atenuación distintiva en la acumulación de gotitas lipídicas. Mecánicamente, observaron que CCN1 se une a SDC4 microglial para aumentar el almacenamiento de lípidos, vinculando este eje de señalización con una respuesta vital de amortiguación lipídica asociada a la reparación en la microglía encargada de la limpieza de residuos. En consecuencia, los déficits microgliales resultantes de la depleción de CCN1 en los astrocitos culminan en una disminución de la limpieza de residuos de la sustancia blanca y una recuperación neurológica deficiente tras una lesión medular. Los astrocitos de la sustancia blanca que expresan Ccn1 son inducidos por el daño local de la mielina y se generan en diversos trastornos desmielinizantes en ratones y humanos, lo que indica su papel fundamental, evolutivamente conservado, en la reparación de la sustancia blanca. Estos hallazgos muestran que las señales específicas del contexto configuran estados de reactividad del LRA regionalmente distintos, con adaptaciones funcionales que orquestan los procesos multicelulares subyacentes a la reparación neuronal e influyen en el pronóstico de la enfermedad.



McCallum, S., Suresh, K.B., Islam, T.S. et al. Lesion-remote astrocytes govern microglia-mediated white matter repair. *Nature* 649, 959–970 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09887-y>

Las células cerebrales “silenciosas” que moldean nuestro comportamiento, memoria y salud

Durante décadas, los neurocientíficos se centraron casi exclusivamente en la mitad de las células del cerebro. Pensaban que las neuronas eran las principales protagonistas, y que todo lo demás estaba compuesto por sistemas de apoyo de poco interesantes.

En la década de 2010, la investigadora de la memoria **Inbal Goshen** comenzó a cuestionar esa suposición. Se inspiró en herramientas moleculares innovadoras que le permitirían investigar las contribuciones de otro grupo de células más misterioso, los astrocitos. Lo que descubrió sobre su papel en el aprendizaje y la memoria la entusiasmó aún más. Al principio, se sentía como una extraña, especialmente en las conferencias. Se imaginaba a sus colegas pensando: “Ah, ese es el bicho raro que trabaja con astrocitos”, dice Goshen, cuyo laboratorio se encuentra en la Universidad Hebrea de Jerusalén. Mucha gente se mostró escéptica, comenta. Pero ya no. Una avalancha de estudios de laboratorio en diversas áreas está revelando la importancia de estas células en la configuración de nuestro comportamiento, estado de ánimo y memoria. Considerados durante mucho tiempo como células de soporte, los astrocitos se están convirtiendo en actores clave en la salud y la enfermedad.

“Las neuronas y los circuitos neuronales son las principales unidades de computación del cerebro, pero ahora está claro en qué medida los astrocitos influyen en esa computación”, afirma la neurobióloga **Nicola Allen**, del Instituto Salk de Estudios Biológicos en La Jolla, California, quien ha dedicado su carrera a la investigación de los astrocitos y otras células no neuronales, llamadas colectivamente células gliales. “Las reuniones sobre glía ahora tienen una afluencia constante de participantes”.

Ya en el siglo XIX, los científicos podían observar con sus microscopios simples que los cerebros de los mamíferos incluían dos tipos principales de células: neuronas y glía, en cantidades aproximadamente iguales. Las tecnologías del siglo XX generaron gran parte del entusiasmo en torno a las neuronas. Los investigadores que estudian la actividad eléctrica de las células demostraron cómo crean las complejas redes que subyacen a todas las funciones cerebrales. Cuando las neuronas se activan, las señales eléctricas se propagan a lo largo de su longitud a la velocidad del rayo, provocando que sus sinapsis liberen neurotransmisores químicos. Algunos de estos, como el glutamato, excitan a las neuronas vecinas, mientras que otros, como el GABA (ácido γ -aminobutírico), las inhiben. El desarrollo de una técnica llamada fijación de parche en las décadas de 1970 y 1980, en la que se insertan electrodos en células individuales para medir el flujo de iones a través de las membranas, permitió a los investigadores investigar esta neurotransmisión con un detalle sin precedentes. Por el contrario, las células gliales parecían ser eléctricamente silenciosas y la mayoría de los investigadores las descartaban por aburridas. Algunas glías, llamadas oligodendrocitos, recubren y aíslan a las neuronas. Otras, las microglías, proporcionan el sistema inmunitario del cerebro. Las múltiples funciones de los astrocitos resultaron más difíciles de comprender.

Aunque pocos neurocientíficos se centraron en los astrocitos hasta bien entrada la década del 2000, ya se habían realizado algunos descubrimientos fundamentales antes de eso. Al microscopio óptico, los astrocitos tienen forma de estrella, extendiéndose entre las neuronas y los diminutos vasos sanguíneos del cerebro. Indican a los vasos sanguíneos que aumenten o disminuyan su flujo según la actividad neuronal y extraen oxígeno y otras moléculas vitales de la sangre para transportarlas a las neuronas. Eliminan los desechos de las sinapsis y regulan los niveles de iones en ellas. Extraen glutamato de las neuronas para evitar que los circuitos excitatorios se sobrecarguen, descomponen el neurotransmisor y luego devuelven sus componentes básicos a las neuronas.

Los astrocitos cobraron mayor interés cuando fue posible medir los movimientos del calcio en las células. Estas mediciones revelaron que los astrocitos utilizan las fluctuaciones en sus niveles de calcio para enviarse señales entre sí y a otras células en respuesta a ciertas moléculas de su entorno, como un exceso de neurotransmisores. Estas señales de calcio, que se mueven lentamente en comparación con las que pasan entre neuronas, tienen importantes consecuencias. Impulsan numerosas actividades, como la liberación de más moléculas de señalización, iones, metabolitos y otros factores que afectan el comportamiento de las neuronas, otras células gliales y los vasos sanguíneos.

Dado que muchas de las moléculas de señalización son neurotransmisores, un pequeño grupo de investigadores comenzó a preguntarse en la década de 2010 si los astrocitos podrían contribuir a la transmisión eléctrica ultrarrápida en las neuronas. Sin embargo, durante la última década, aproximadamente, herramientas de investigación cada vez más precisas han revelado una historia diferente y más compleja. Muchos científicos que antes se centraban exclusivamente en las neuronas ahora utilizan estas herramientas para investigar cómo los astrocitos contribuyen a la fisiología y el comportamiento animal.

No se ha encontrado evidencia que respalde el papel de los astrocitos en la neurotransmisión ultrarrápida. En cambio, cada vez es más evidente que los astrocitos orquestan la combinación molecular en el entorno que rodea las sinapsis en escalas de tiempo mucho más lentas que la señalización neuronal, variando dicha combinación según el estado cerebral, por ejemplo, cuán alerta o despierto esté el cerebro. Esto, a su vez, puede determinar si las neuronas se activan en respuesta a una señal que llega a través de la sinapsis.

Los avances en microscopía han demostrado la estrecha relación entre los astrocitos y las neuronas. Más allá de su núcleo en forma de estrella, los astrocitos poseen una arquitectura intrincada con numerosas ramificaciones que se extienden hacia estructuras diminutas y delicadas, llamadas folíolos, de tan solo decenas de nanómetros de ancho. Con esta resolución, los astrocitos, que constituyen una cuarta parte de todas las células cerebrales, se parecen menos a estrellas y más a esferas tupidas, y ocupan todo el espacio disponible entre las neuronas sin superponerse entre sí. En el cerebro humano, cada astrocito puede establecer hasta dos millones de sinapsis. Además, existen diferentes tipos de astrocitos en distintas áreas cerebrales. Esta vasta extensión de los astrocitos tiene profundas consecuencias en el cerebro, afirma el neurocientífico **Baljit Khakh**, de la Universidad de California en Los Ángeles. «En biología, la forma sigue a la función». Su laboratorio ha desarrollado muchas de las herramientas moleculares y genéticas que permiten activar o desactivar determinadas vías de señalización del calcio en los astrocitos, lo que permite a los científicos comprender la función de cada vía.

Las neuronas podrían transmitir las señales que impulsan la función cerebral, pero ahora está claro que los astrocitos afinan esas señales alterando el entorno que rodea las sinapsis, afirma el neurocientífico **Hongkui Zeng**, director del Instituto Allen de Ciencias del Cerebro en Seattle, Washington. “Por eso es importante aprender sobre todas las células cerebrales, no solo sobre las neuronas”. Por ejemplo, los astrocitos resolvieron una pregunta abierta en el campo de la biología circadiana: ¿cómo mantiene su ciclo el reloj maestro del cuerpo, un grupo de células cerebrales llamado núcleo supraquiasmático (NSQ) que regula los ciclos biológicos en un ritmo de aproximadamente 24 horas? “Era un misterio”, afirma el biólogo circadiano **Michael Hastings**, del Laboratorio de Biología Molecular de Cambridge, Reino Unido.

El sistema del reloj maestro está compuesto casi exclusivamente por neuronas que liberan el neurotransmisor inhibidor GABA, y nadie podía entender cómo un sistema que aparentemente solo suprime la actividad neuronal podía crear un ciclo diario. Los relojes biológicos necesitan un mecanismo de retroalimentación para poder generar ciclos rítmicos de forma autónoma, sin necesidad de una señal externa diaria que los reinicie.

Hace diez años, **Marco Brancaccio**, investigador postdoctoral que trabaja con Hastings, leyó sobre un detector de glutamato: una sonda fluorescente llamada «detector de pegamento» o iGluSnFR. Brancaccio propuso usar el detector para detectar cualquier glutamato presente en los cortes de cerebro de ratón que el equipo estaba estudiando. “Le dije a Marco que sería una pérdida de tiempo, porque no habría”, recuerda Hastings. “Por suerte, me ignoró”. Brancaccio, quien ahora trabaja en el *Imperial College* de Londres, encontró abundante glutamato y, para sorpresa general, descubrió que sus niveles eran tan rítmicos como los de GABA. Pero mientras que los niveles de GABA eran más altos durante el día, los de glutamato alcanzaban su punto máximo por la noche. “Nos preguntamos: ¿De dónde podría venir ese glutamato?” Dice Hastings. No tardaron mucho en descubrir, mediante una búsqueda bibliográfica, que la fuente debían ser los astrocitos, un tipo de célula en el que no habían pensado mucho antes. Esto impulsó a los investigadores a una serie de experimentos cada vez más sofisticados. Finalmente, concluyeron que los astrocitos contribuyen al reloj del NSQ activando sus sistemas de captación de GABA durante el día y desactivándolos por la noche.

Particularmente intrigantes son los estudios que revelan cómo los astrocitos contribuyen a las múltiples sutilezas del aprendizaje y la memoria. En uno de sus primeros experimentos clave con las nuevas herramientas, Goshen

y su equipo se sorprendieron al descubrir cómo los astrocitos en el cerebro de ratones codifican información sobre la ubicación espacial de las recompensas. Cuando un ratón ya había aprendido dónde encontrar una recompensa de agua, la actividad del calcio en sus astrocitos aumentaba gradualmente a medida que se acercaba a la recompensa, descubrieron los científicos. Sin embargo, los investigadores no observaron ningún aumento cuando el ratón se acercó a la misma recompensa en un nuevo entorno. El hallazgo plantea preguntas interesantes sobre cómo los astrocitos participan en la codificación de la memoria espacial.

A principios de este año, grupos en Japón y Estados Unidos informaron que los astrocitos ayudan a estabilizar y recordar recuerdos provocados por el miedo. Dado que las señales de los astrocitos son mucho más lentas que las señales eléctricas de las neuronas —que a veces se desarrollan durante horas o incluso días en lugar de milisegundos—, son muy adecuadas para acortar la distancia entre el aprendizaje y la memorización, afirma el neurocientífico **Jun Nagai**, del Centro RIKEN para la Ciencia del Cerebro en Wako, Japón, quien dirigió uno de los estudios. “Considérellos como la cámara de larga exposición del cerebro: capturan el rastro de eventos significativos que, de otro modo, podrían desvanecerse demasiado rápido”.

Dado que las neuronas y los astrocitos trabajan juntos para procesar la información, los investigadores han comenzado a preguntarse si los astrocitos impulsan o exacerban enfermedades que generalmente se han considerado neuronales. Khakh no duda de que sí. Mediante una combinación de técnicas, su equipo ha demostrado en ratones que la activación o el bloqueo de determinadas señales de calcio en los astrocitos puede promover o suprimir comportamientos característicos de algunas afecciones psiquiátricas, incluido el trastorno obsesivo-compulsivo. Los astrocitos parecen modificar los circuitos neuronales que impulsan estos comportamientos y, por lo tanto, podrían ser dianas terapéuticas, afirma Khakh.

Los astrocitos también podrían tener potencial como dianas terapéuticas para enfermedades neurológicas, aunque no proporcionen curas completas. El equipo de Khakh se ha centrado en la enfermedad de Huntington, causada por una mutación en un solo gen. Es una enfermedad neurodegenerativa devastadora que se caracteriza por síntomas psiquiátricos, cognitivos y motores. Utilizando un modelo murino de la enfermedad y analizando datos humanos, el equipo identificó un conjunto de genes en los astrocitos del cuerpo estriado cerebral que muestran una expresión reducida en la enfermedad de Huntington. Estos genes participaban principalmente en el mantenimiento del entorno extracelular que sustenta las neuronas. Cuando los investigadores utilizaron herramientas moleculares para potenciar la expresión de algunos de estos genes en ratones, se corrigieron ciertos comportamientos. Los hallazgos podrían ser clínicamente relevantes para el tratamiento de los síntomas psiquiátricos y cognitivos iniciales de la enfermedad de Huntington, como la dificultad para la atención y la planificación, la apatía y la depresión, afirma Khakh. “Las neuronas claramente impulsan la enfermedad, pero los desarrolladores de fármacos no deberían centrarse únicamente en ellas, ya que, por definición, existen en un tejido que, en sí mismo, es disfuncional”, afirma.

Lo mismo podría decirse de la enfermedad de Alzheimer. Esta afección neurodegenerativa común, caracterizada por la presencia de placas amiloides en el cerebro, se sabe desde hace tiempo que involucra a la microglía, que libera moléculas inflamatorias en un intento por eliminar las placas. La inflamación resultante se vuelve cada vez más inútil a medida que la enfermedad avanza, y la propia inflamación comienza a contribuir a la destrucción tisular.

El neurocientífico **Bart De Strooper**, del *University College* de Londres, y su equipo han revelado en un modelo murino de Alzheimer que los astrocitos y la microglía operan juntos prácticamente como una sola unidad para acelerar esta destrucción. El equipo también ha demostrado que los astrocitos podrían estar involucrados al inicio de la enfermedad, mucho antes de que se formen las placas. En esta etapa inicial, las neuronas se vuelven patológicamente hiperactivas y, al mismo tiempo, las señales de calcio en los astrocitos disminuyen. Cuando el equipo utilizó una herramienta molecular para corregir esta disminución de calcio, la actividad neuronal se normalizó y los ratones dejaron de presentar algunos síntomas tempranos de la enfermedad, como alteraciones del sueño.

En un estudio con otro modelo animal de Alzheimer, el equipo de Goshen activó una vía de señalización de calcio en los astrocitos. Esto restauró por completo la memoria normal en ratones que mostraban signos de neurodegeneración.

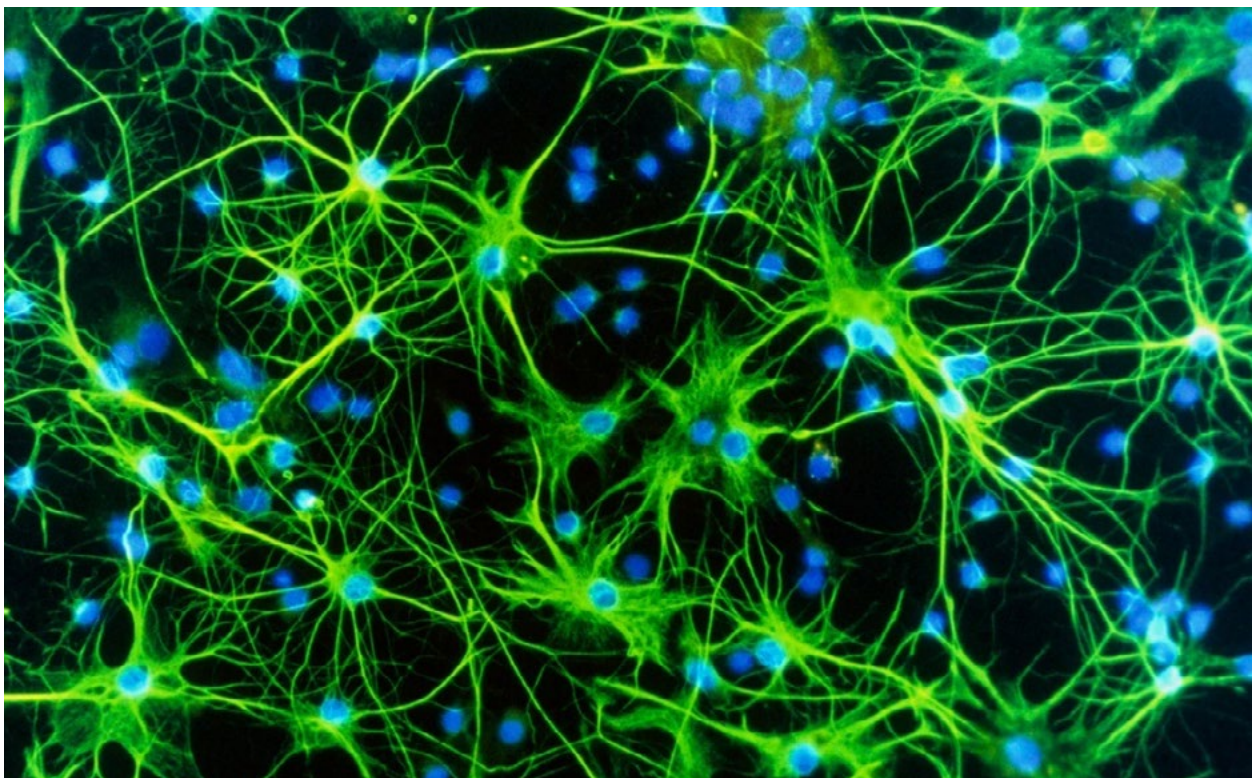
Los científicos apenas están comenzando a comprender los detalles de cómo interactúan las células gliales y las neuronas en el Alzheimer. “Pero creo que ya está claro que las terapias futuras deberán dirigirse a todas las células implicadas, no solo a las neuronas”, afirma De Strooper.

El entusiasmo por los astrocitos está empezando a atraer poco a poco a neurocientíficos computacionales, que utilizan datos experimentales para comprobar teorías sobre el funcionamiento del cerebro.

La mayor parte del modelado de astrocitos se ha realizado a pequeña escala: hasta unos 100 astrocitos junto con neuronas, según la neurocientífica computacional **Marja-Leena Linne**, de la Universidad de Tampere (Finlandia). Ella y su equipo, junto con científicos del Centro de Investigación Jülich (Alemania), han construido el que es hasta la fecha el simulador de astrocitos más completo, que incorpora datos moleculares, celulares, morfológicos y de conectividad de diversas fuentes. Los científicos han integrado esta herramienta en una plataforma digital que incluye otras herramientas para simular redes neuronales. La plataforma cuenta con el apoyo de EBRAINS, una infraestructura europea para la investigación en neurociencia del Centro de Supercomputación de Jülich. Los neurocientíficos ahora pueden utilizar cualquier dato de conectividad para modelar hasta un millón de astrocitos y neuronas.

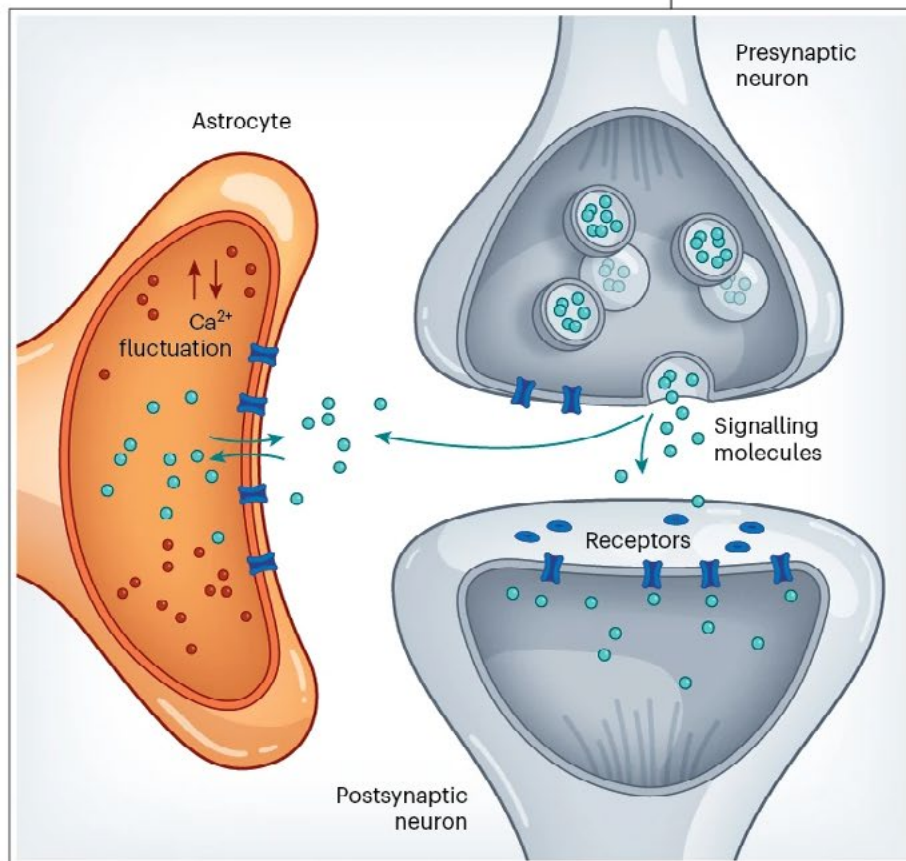
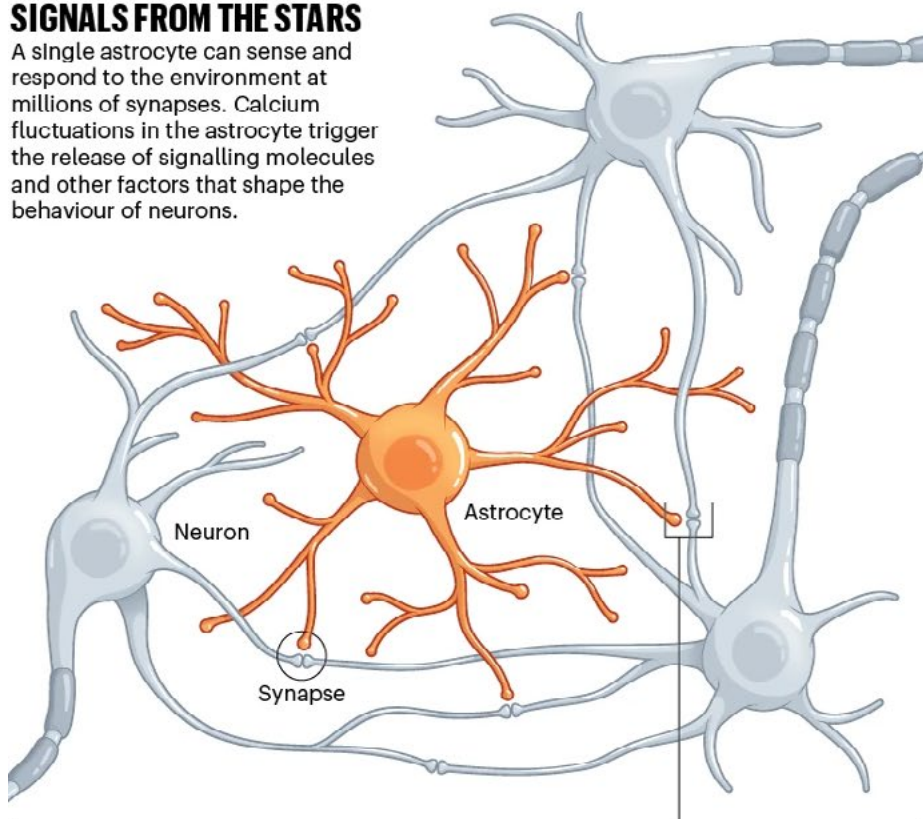
Algunos investigadores que llevan décadas trabajando con astrocitos especulan sobre su posible papel evolutivo en el desarrollo de las capacidades cognitivas especiales de los humanos. «Gran parte de la avalancha de datos recientes concuerda con esta especulación», afirma el biólogo de astrocitos **Alexej Verkhatsky**, de la Universidad de Manchester (Reino Unido). Los astrocitos humanos son estructuralmente más complejos que los de monos y roedores; las células similares a los astrocitos en las moscas son aún más simples. Un astrocito humano cubre un volumen al menos un orden de magnitud mayor que el de su homólogo de rata y tiene diez veces más ramificaciones. Esto parece traducirse en inteligencia, afirma Verkhatsky. La neurobióloga **Maiken Nedergaard**, del Centro Médico de la Universidad de Rochester en Nueva York, y sus colegas injertaron astrocitos humanos en ratones y descubrieron que los astrocitos humanos integrados conservaban su gran tamaño y complejidad, y que los ratones quiméricos eran notablemente más inteligentes que los ratones de control en diversas tareas de memoria.

Tras décadas en la sombra, los astrocitos están abriendo numerosas vías de investigación. La gran cantidad de literatura que surge actualmente de diferentes laboratorios que trabajan en distintas áreas ha llevado a la mayoría de los escépticos a comprender que los astrocitos están haciendo algo que merece la pena considerar.



SIGNALS FROM THE STARS

A single astrocyte can sense and respond to the environment at millions of synapses. Calcium fluctuations in the astrocyte trigger the release of signalling molecules and other factors that shape the behaviour of neurons.



©nature

Alison Abbott, *Nature* 648, 23-25 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-03912-w>
 Benoit, L. et al. *Cell* 188, 6453-6472 (2025).

El astrocito CCN1 estabiliza los circuitos neuronales en el cerebro adulto

Los circuitos neuronales en muchas regiones cerebrales se refinan con la experiencia. Los circuitos sensoriales favorecen una mayor plasticidad a edades más tempranas durante períodos críticos (períodos de refinamiento y maduración de los circuitos) y limitan la plasticidad en la edad adulta para la estabilidad de los circuitos. Cómo los astrocitos, un subtipo glial, mantienen estos diferentes niveles de plasticidad y si estabilizan las propiedades de los circuitos sensoriales en la edad adulta sigue siendo un misterio. **Laura Sancho, Matthew M. Boisvert, Trinity Eddy, Jillybeth Burgado, Minerva Contreras, Lara Labarta-Bajo, Ellen Wang, Lisa Tatsumi y Nicola J. Allen** adoptaron un enfoque integral para abordar estas preguntas y establecer a los astrocitos como orquestadores clave de la estabilidad de los circuitos. Combinando un enfoque transcriptómico con electrofisiología *ex vivo* e imágenes *in vivo*, identificaron que los astrocitos liberan CCN1 para mantener la estabilidad de las sinapsis y los circuitos en la corteza visual adulta. La sobreexpresión de CCN1 en los astrocitos durante el período crítico promueve la maduración de neuronas inhibitorias, limita la plasticidad de dominancia ocular y promueve la diferenciación y maduración de oligodendrocitos. Por el contrario, la inactivación de CCN1 en los astrocitos adultos desestabiliza los circuitos binoculares y reduce la mielinización. Esto establece a CCN1 como un factor secretado por los astrocitos que estabiliza los circuitos neuronales al coordinar el estado de maduración de múltiples tipos celulares, y demuestra que la composición y las propiedades de los circuitos sensoriales requieren un mantenimiento continuo en la edad adulta, y que estas señales de mantenimiento son proporcionadas por los astrocitos.

Sancho, L., Boisvert, M.M., Eddy, T. et al. Astrocyte CCN1 stabilizes neural circuits in the adult brain. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09770-w>

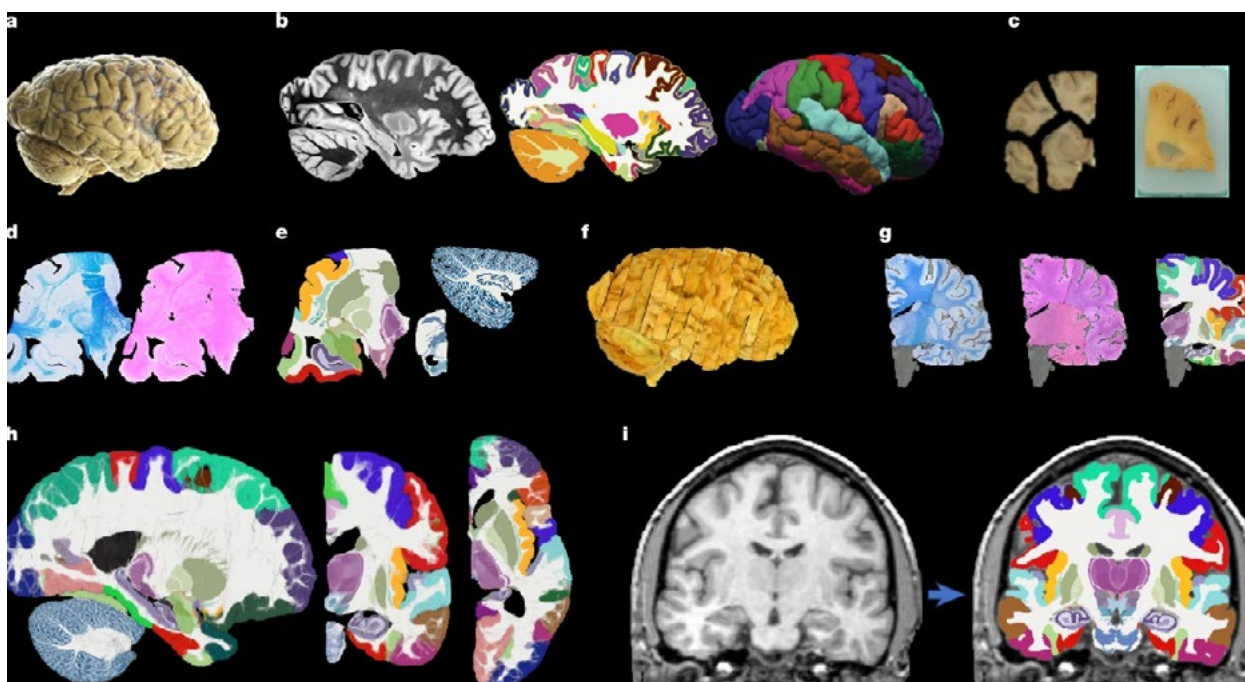
Las neuronas piramidales alteran proporcionalmente los subtipos de interneuronas corticales

La corteza cerebral de los mamíferos comprende una red neuronal compleja que mantiene un equilibrio preciso entre las neuronas piramidales excitatorias y las interneuronas inhibitorias. La evidencia acumulada indica que subtipos específicos de interneuronas forman microcircuitos estereotipados con distintas clases de neuronas piramidales. **Sherry Jingjing Wu, Min Dai, Shang-Po Yang, Cai McCann, Yanjie Qiu, Vipin Kumar y colegas** mostraron que las neuronas piramidales tienen un papel activo en este proceso al promover la supervivencia y la diferenciación terminal de sus subtipos de interneuronas asociadas. En la corteza de tipo silvestre, la abundancia de subtipos de interneuronas refleja la prevalencia de sus parejas de neuronas piramidales. En mutantes *Fezf2*, que carecen de neuronas piramidales L5b y se expanden en neuronas intratelencefálicas L6, los cambios específicos de subtipo correspondientes ocurren a través de dos mecanismos distintos: las interneuronas de somatostatina ajustan su muerte celular programada, mientras que las interneuronas de parvalbúmina cambian su identidad de subtipo. Silenciar la actividad neuronal o bloquear la liberación vesicular en neuronas piramidales L5b reveló que su comunicación con las interneuronas no requiere actividad sináptica dependiente del voltaje, sino que involucra vías sensibles e insensibles a la toxina tetánica. Además, un análisis bioinformático dirigido a pares ligando-receptor con expresión específica de subtipo y expresión reducida del ligando derivado de neuronas piramidales en mutantes de *Fezf2* identificó factores secretados y moléculas de adhesión candidatos. Estos hallazgos revelan mecanismos distintivos, impulsados por neuronas piramidales, para modelar la diversidad interneuronal e integrarlas en los circuitos corticales locales.

Wu, S.J., Dai, M., Yang, S.P. et al. Pyramidal neurons proportionately alter cortical interneuron subtypes. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09996-8>

Atlas histológico probabilístico del cerebro humano para la segmentación por resonancia magnética

En neuroimagen humana, los atlas cerebrales son esenciales para segmentar regiones de interés (ROI) y comparar sujetos en un marco de coordenadas común. Los atlas de vanguardia derivados de la histología proporcionan mapas citoarquitectónicos tridimensionales de alta calidad, pero carecen de etiquetas probabilísticas en todo el cerebro: es decir, la probabilidad de que cada ubicación pertenezca a una ROI determinada. **Adrià Casamitjana, Matteo Mancini, Eleanor Robinson, Loïc Peter, Roberto Annunziata, Juri Althonayan, Shauna Crampsie, Emily Blackburn, Benjamin Billot, Alessia Atzeni, Oula Puonti y colegas** presentaron NextBrain, un atlas histológico probabilístico de todo el cerebro humano. Desarrollaron métodos basados en inteligencia artificial para alinear aproximadamente 10 000 secciones histológicas de cinco hemisferios cerebrales completos en volúmenes tridimensionales y para producir delineaciones para 333 ROI en estas secciones. También crearon una herramienta bayesiana complementaria para la segmentación automática de estas ROI en exploraciones de resonancia magnética (RM). Presentaron dos aplicaciones del atlas: la segmentación de RM *ex vivo* de ultraalta resolución y el análisis volumétrico de la enfermedad de Alzheimer mediante RM *in vivo*. Publicaron datos sin procesar y alineados, una herramienta de visualización en línea, el atlas, la herramienta de segmentación y las delineaciones de la verdad fundamental para un hemisferio *ex vivo* de alta resolución utilizado en la validación. Al permitir que investigadores de todo el mundo analicen automáticamente las resonancias magnéticas cerebrales con mayor precisión, NextBrain promete aumentar la especificidad de los hallazgos y acelerar nuestra comprensión del cerebro humano en condiciones de salud y enfermedad.



Casamitjana, A., Mancini, M., Robinson, E. et al. A probabilistic histological atlas of the human brain for MRI segmentation. *Nature* 648, 678–685 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09708-2>

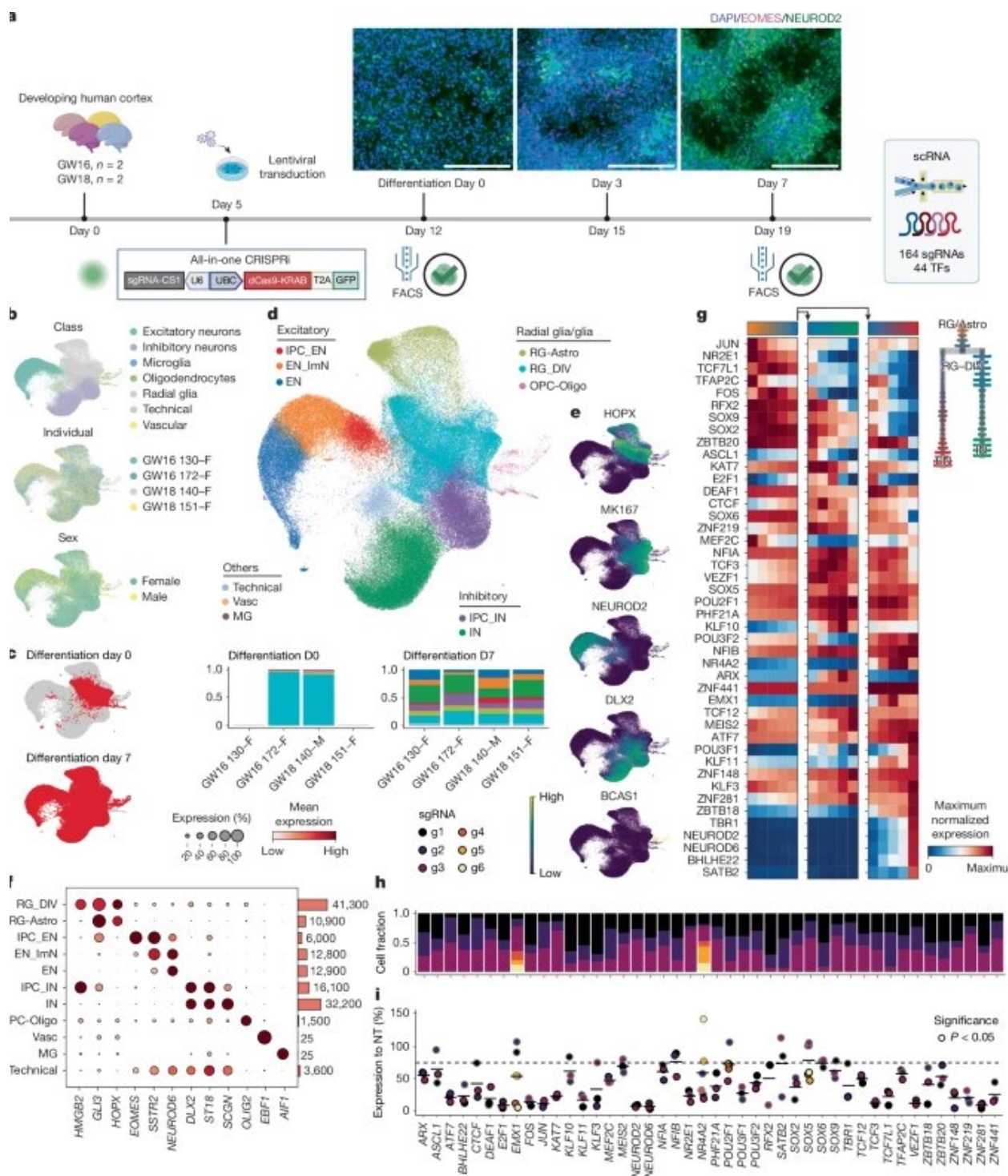
Degeneración axónica programada

La degeneración axónica programada (DxPA) es un mecanismo evolutivamente conservado en el sistema nervioso que se activa por una lesión axonal (axotomía) para ejecutar la autodestrucción de un axón distal seccionado. También puede desencadenarse por lesiones no axotomizadas, lo que resulta en la pérdida de axones conectados a sus cuerpos celulares. Por lo tanto, la DxPA es una diana prometedora para la intervención terapéutica y actualmente se están probando fármacos que la inhiben en ensayos clínicos. **Andrea Loreto y Lukas J. Neukomm** resumen el mecanismo molecular de la DxPA, centrándose en su regulación por el metabolismo del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD⁺) y cómo este determina la muerte axonal mediada por Calcio. Examinan su implicación en enfermedades humanas y su potencial como diana terapéutica mediante el análisis de su papel en diversos modelos de enfermedades no axotomizadas. Finalmente, abordan los principales retos para su aplicación clínica, incluyendo la necesidad de biomarcadores relevantes y consideraciones de seguridad. Los avances en la comprensión de la PAXD sentarán las bases para nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a las axonopatías humanas.

Loreto, A., Neukomm, L.J. Programmed axon degeneration: mechanism, inhibition and therapeutic potential. *Nat. Rev. Neurosci.* 27, 44–60 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41583-025-00986-3>

Redes reguladoras de genes que rigen el destino de las células corticales humanas

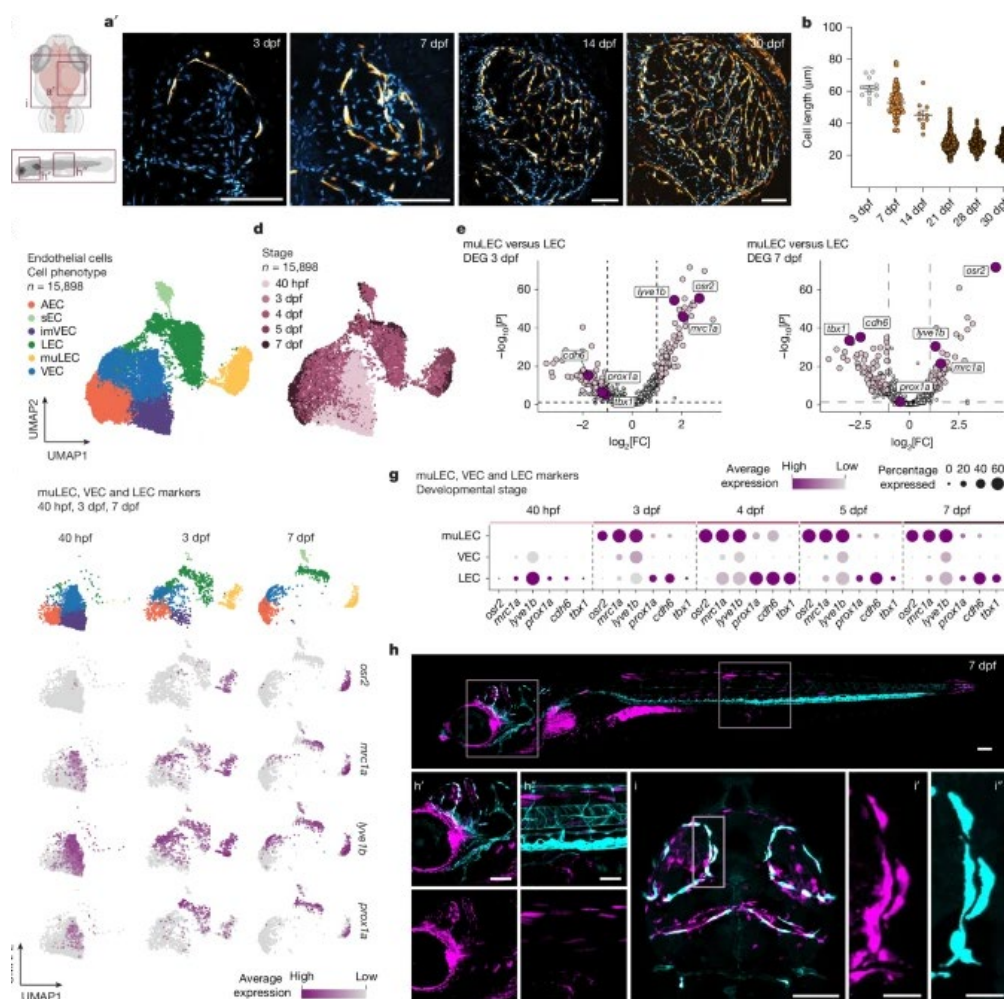
La neurogénesis cortical humana implica procesos de desarrollo conservados y especializados durante una ventana restringida del desarrollo prenatal. Las células madre neuronales de la glía radial (GR) configuran la diversidad celular cortical al dar lugar a neuronas excitatorias, oligodendrocitos y astrocitos, así como a interneuronas del bulbo olfatorio (IN) y a una población recientemente caracterizada de IN corticales. Los programas genéticos complejos orquestados por los circuitos de factores de transcripción (FT) gobiernan el equilibrio entre la auto-renovación y la diferenciación, y entre los diferentes destinos celulares. A pesar del progreso en la medición de la actividad de la red reguladora de genes durante el desarrollo cortical humano, se requieren estudios funcionales para evaluar los roles de los FT y los genes efectores en la progresión del linaje RG humano. **Jingwen W. Ding, Chang N. Kim, Megan S. Ostrowski, Yashodara Abeykoon, Bryan J. Pavlovic, Jenelle L. Wallace, Nathan K. Schaefer, Tomasz J. Nowakowski y Alex A. Pollen** establecieron un sistema de cultivo primario humano que permite la discriminación sensible de la dinámica del destino celular y aplicamos el cribado de interferencia CRISPR (CRISPRi) de una sola célula para examinar las consecuencias transcripcionales y del destino celular de 44 FT activos durante la neurogénesis cortical. Identificaron varios FT con nuevos roles en la neurogénesis cortical, incluyendo ZNF219—previamente no caracterizado—que reprime la diferenciación neuronal y NR2E1 y ARX que tienen roles opuestos en la regulación de la plasticidad y progresión del linaje RG a través de las etapas del desarrollo. También detectaron genes efectores convergentes dependientes de múltiples TF enriquecidos en trastornos neuropsiquiátricos y del neurodesarrollo, y observaron mecanismos conservados de plasticidad del linaje RG en primates. Además, descubrieron una función postmitótica de ARX en la protección de la especificación del subtipo IN mediante la represión de LMO1. Este estudio proporciona un marco para analizar las redes reguladoras que influyen en el destino celular durante la neurogénesis humana.



Ding, J.W., Kim, C.N., Ostrowski, M.S. et al. Dissecting gene regulatory networks governing human cortical cell fate. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09997-7>

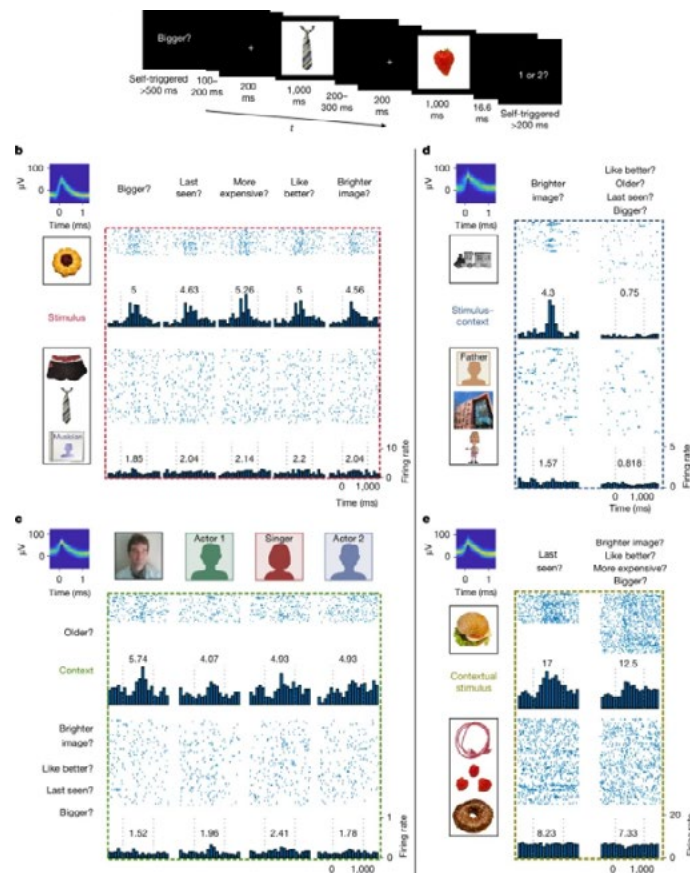
Desarrollo de células carroñeras en los límites cerebrales

El sistema nervioso central de los vertebrados está protegido por la barrera hematoencefálica y las membranas meníngeas, que garantizan el privilegio inmunitario. En el cerebro de los mamíferos, la microglía y los macrófagos asociados a la barrera o al borde (BAM) proporcionan vigilancia inmunitaria y eliminan desechos, pero no se comprende cómo la evolución moldeó la diversidad y la función de las células inmunitarias. En el pez cebra, un linaje de células endoteliales linfáticas murales derivadas de vasos sanguíneos (muLEC) cumple funciones de célula depuradora en los bordes del sistema nervioso central. **Andrea U. Gaudi, Michelle Meier, Oguzhan F. Baltaci, Sayali Chowdhary, Frank J. Tulenko, Stefanie Dudczig, Sebastian-Alexander Stamatis, Scott Patterson y colegas** identificaron el factor de transcripción odd-skipped related 2 (*osr2*) como un marcador y regulador específico de la diferenciación y el mantenimiento de muLEC. *osr2* controla la transición de muLEC de células endoteliales interconectadas a células depuradoras individuales en parte mediante el control de la cadherina-6. Las muLEC son más similares transcripcionalmente a las BAM que a otras células meníngeas de mamíferos y comparten varias funciones en la homeostasis tisular. Sin embargo, las BAM están ausentes en el pez cebra y las muLEC en ratones y humanos. El análisis de marcadores *osr2*, células endoteliales linfáticas (LEC) y BAM en diversas especies de vertebrados revela que las muLEC constituyen un linaje antiguo y que las BAM representan una especialización reciente en mamíferos. Las muLEC y las BAM comparten analogías funcionales, pero no son homólogas, lo que constituye un ejemplo de evolución convergente. Esto resalta la importancia fisiológica de las células carroñeras meníngeas y la plasticidad evolutiva de las LEC en la generación de tipos celulares especializados a lo largo de la evolución.



Distintas poblaciones neuronales en el cerebro humano combinan contenido y contexto

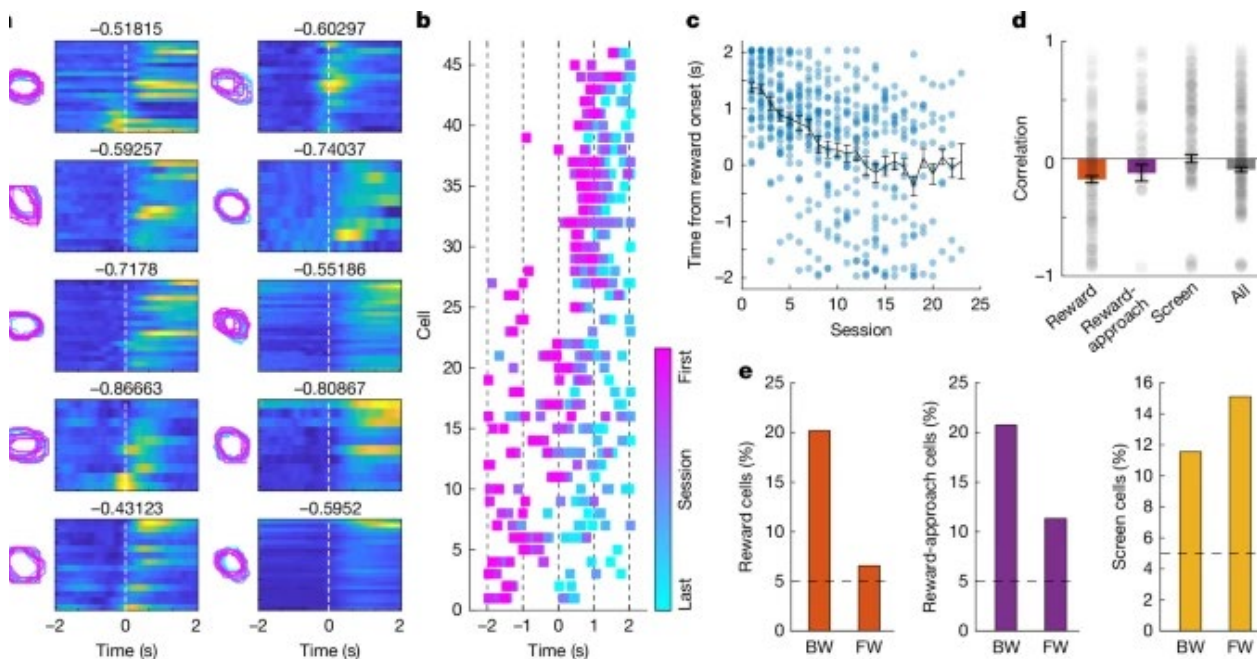
Se ha propuesto que el lóbulo temporal medial, y en particular el hipocampo, codifica elementos en contexto. Si bien las representaciones de la memoria hipocampal dependen en gran medida del contexto en roedores, las células conceptuales en humanos parecen ser invariantes al contexto. Sin embargo, se desconoce cómo se combina la información del elemento y del contexto para formar o recuperar memorias integradas de elemento en contexto a nivel de neurona individual en humanos. **Marcel Bausch, Johannes Niediek, Thomas P. Reber, Sina Mackay, Jan Boström, Christian E. Elger y Florian Mormann** demostraron que la actividad coordinada de distintas poblaciones neuronales favorece la memoria de elemento en contexto. En una tarea de comparación de imágenes dependiente del contexto, registraron 3109 neuronas de 16 pacientes neuroquirúrgicos, identificando 597 neuronas moduladas por estímulo (preseleccionadas) y 200 neuronas moduladas por contexto (2.95% en la amígdala, 7.68% en la corteza parahipocampal, 5.68% en la corteza entorrinal y 9.42% en el hipocampo). Su co-activación combinó diferentes preguntas de comparación (contextos) con dos imágenes subsiguientes (estímulos) a través de la reinstalación neuronal de los contextos de las preguntas. Ambas poblaciones fueron en gran parte separadas, generalizadas a través de la dimensión preferida de cada una y covariaron con el rendimiento conductual. Después del emparejamiento experimental de estímulos y contexto, la activación de las neuronas del estímulo entorrinal predijo la de las neuronas del contexto hipocampal después de decenas de milisegundos. En general, las modificaciones sinápticas y la activación simultánea de neuronas de estímulo y contexto podrían contribuir a la memoria de ítem en contexto, especificar qué recuerdos de estímulo deben recuperarse e incluso generalizar los recuerdos mediante la restitución mutua de representaciones ortogonales, en gran medida separadas. Por el contrario, solo 50 neuronas de estímulo-contexto representaron combinaciones específicas de imagen-pregunta, lo que concuerda con una separación de patrones limitada en el lóbulo temporal medial humano, lo que favorece la generalización flexible frente a la codificación conjuntiva rígida.



Bausch, M., Niediek, J., Reber, T.P. et al. Distinct neuronal populations in the human brain combine content and context. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09910-2>

Codificación predictiva de la recompensa en el hipocampo

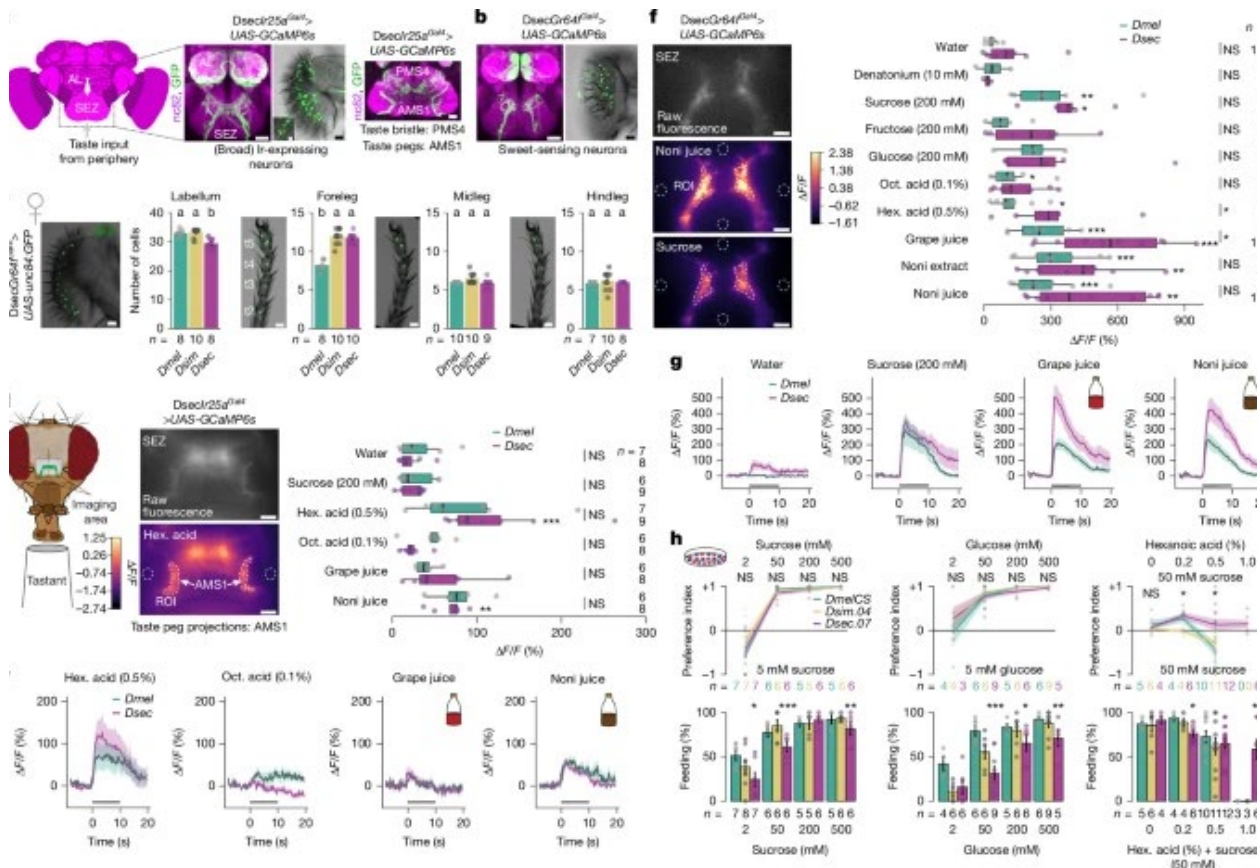
Anticipar resultados futuros es una tarea fundamental del cerebro. Este proceso requiere el aprendizaje de los estados del mundo, así como de las relaciones transicionales entre ellos. En roedores, se cree que el mapa cognitivo espacial del hipocampo es uno de estos modelos internos. Sin embargo, la evidencia de codificación predictiva y sensibilidad a la recompensa en la representación neuronal del hipocampo sugiere que su función va más allá de la representación puramente espacial. La evolución de esta representación de la recompensa a lo largo de la experiencia continúa siendo incierta. **Mohammad Yaghoubi, M. Ganesh Kumar, Andres Nieto-Posadas, Coralie-Anne Mosser, Thomas Gisiger, Émmanuel Wilson, Cengiz Pehlevan, Sylvain Williams y Mark P. Brandon** rastrearon la evolución de la representación de recompensa hipocampal a lo largo de semanas, a medida que ratones aprenden a resolver una tarea cognitivamente exigente basada en recompensas. Encontraron varias líneas de evidencia, tanto a nivel poblacional como unicelular, que indican que la representación hipocampal se vuelve predictiva de la recompensa a medida que el ratón aprende la tarea durante varias semanas. Tanto la codificación de la recompensa a nivel poblacional como la proporción de neuronas sintonizadas con la recompensa disminuyen con la experiencia. Al mismo tiempo, la representación de las características que preceden a la recompensa aumenta con la experiencia. Al rastrear neuronas sintonizadas con la recompensa a lo largo del tiempo, observaron que su actividad cambia gradualmente de codificar la recompensa en sí a representar características de la tarea anterior, lo que indica que la experiencia impulsa una reorganización retrógrada de la actividad neuronal para anticipar la recompensa. Demostraron que un modelo de diferencia temporal de campos de lugar recapitula estos resultados. Estos hallazgos subrayan la naturaleza dinámica de las representaciones hipocampales y destacan su papel en el aprendizaje mediante la predicción de resultados futuros.



Yaghoubi, M., Kumar, M.G., Nieto-Posadas, A. et al. Predictive coding of reward in the hippocampus. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09958-0>

La evolución del procesamiento del gusto modifica las preferencias alimentarias

La elección de alimentos es un factor importante en la especiación y la invasión de nuevos nichos ecológicos. Sin embargo, se sabe poco sobre los mecanismos que conducen a cambios en las preferencias alimentarias. **Enrico Bertolini, Daniel Münch, Justine Pascual, Noemi Sgammeglia, Matteo Bruzzone, Carlos Ribeiro y Thomas O. Auer** utilizaron tres especies estrechamente relacionadas: *Drosophila sechellia* (Dsec), *Drosophila simulans* y *Drosophila melanogaster*, para estudiar el circuito gustativo y la evolución de la elección alimentaria. Dsec, un hospedador especialista, se alimenta exclusivamente de una sola fruta (*Morinda citrifolia*; noni), mientras que las otras dos son generalistas con dietas diversas. Mediante ensayos cuantitativos de alimentación, recapitularon la preferencia por el noni en Dsec y detectaron una sensibilidad al dulce conservada, pero alterada, mediante imágenes de calcio en neuronas gustativas periféricas. El noni activa las neuronas sensibles al amargor con mayor intensidad en Dsec que en las otras dos especies debido a una pequeña delección en un único receptor gustativo. Mediante imágenes volumétricas de calcio en el cerebro ventral, demostraron que, en lugar de la fisiología periférica, el procesamiento específico de las señales de noni y sacarosa en los circuitos sensoriomotores de cada especie recapitula las diferencias en la preferencia alimentaria. Estos datos indican que la alteración en la elección de alimentos podría no explicarse únicamente por cambios en los receptores periféricos, sino más bien por modificaciones en la forma en que la información sensorial se transforma en comandos motores de alimentación.



Bertolini, E., Münch, D., Pascual, J. et al. Evolution of taste processing shifts dietary preference. *Nature* 649, 657–666 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09766-6>

Las repulsiones instruyen la correspondencia de parejas sinápticas en un circuito olfativo

Las neuronas muestran una precisión extraordinaria en la selección de parejas sinápticas. Aunque se ha demostrado que las proteínas de superficie celular (CSP) que median las interacciones atractivas entre los axones y las dendritas en desarrollo instruyen la correspondencia de parejas sinápticas, el grado de influencia de las interacciones repulsivas es menos claro. Mediante un cribado genético guiado por transcriptomas unicelulares, **Zhuoran Li, Cheng Lyu, Chuanyun Xu, Ying Hu, David J. Luginbuhl, Asaf B. Caspi-Lebovic, Jessica M. Priest, Engin Özkan y Liqun Luo** identificaron tres pares de CSP: Toll2–Ptp10D, Flii–Kek1 y Hbs/Sns–Kirre, que median interacciones repulsivas entre los axones de las neuronas receptoras olfativas (ORN) no asociadas y las dendritas de las neuronas de proyección (PN) en el circuito olfativo en desarrollo de *Drosophila*. Cada par de CSP exhibe patrones de expresión inversos en las neuronas ORN–PN asociadas seleccionadas. La pérdida de cada CSP en las ORN provocó déficits de coincidencia sináptica similares a los de la pérdida de su CSP asociada en las PN, y los fenotipos de desorientación causados por la sobreexpresión de una CSP podrían suprimirse mediante la pérdida de su CSP asociada. Todos los pares de CSP también se expresan de forma diferencial en otras regiones cerebrales. En conjunto, estos datos revelan que múltiples pares de CSP repulsivos trabajan juntos para garantizar una correspondencia precisa entre socios sinápticos durante el desarrollo al evitar que las neuronas formen conexiones con socios no cognados.

Li, Z., Lyu, C., Xu, C. et al. Repulsions instruct synaptic partner matching in an olfactory circuit. *Nature* 649, 667–676 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09768-4>

Atlas cerebral de ratón basado en microambientes dendríticos

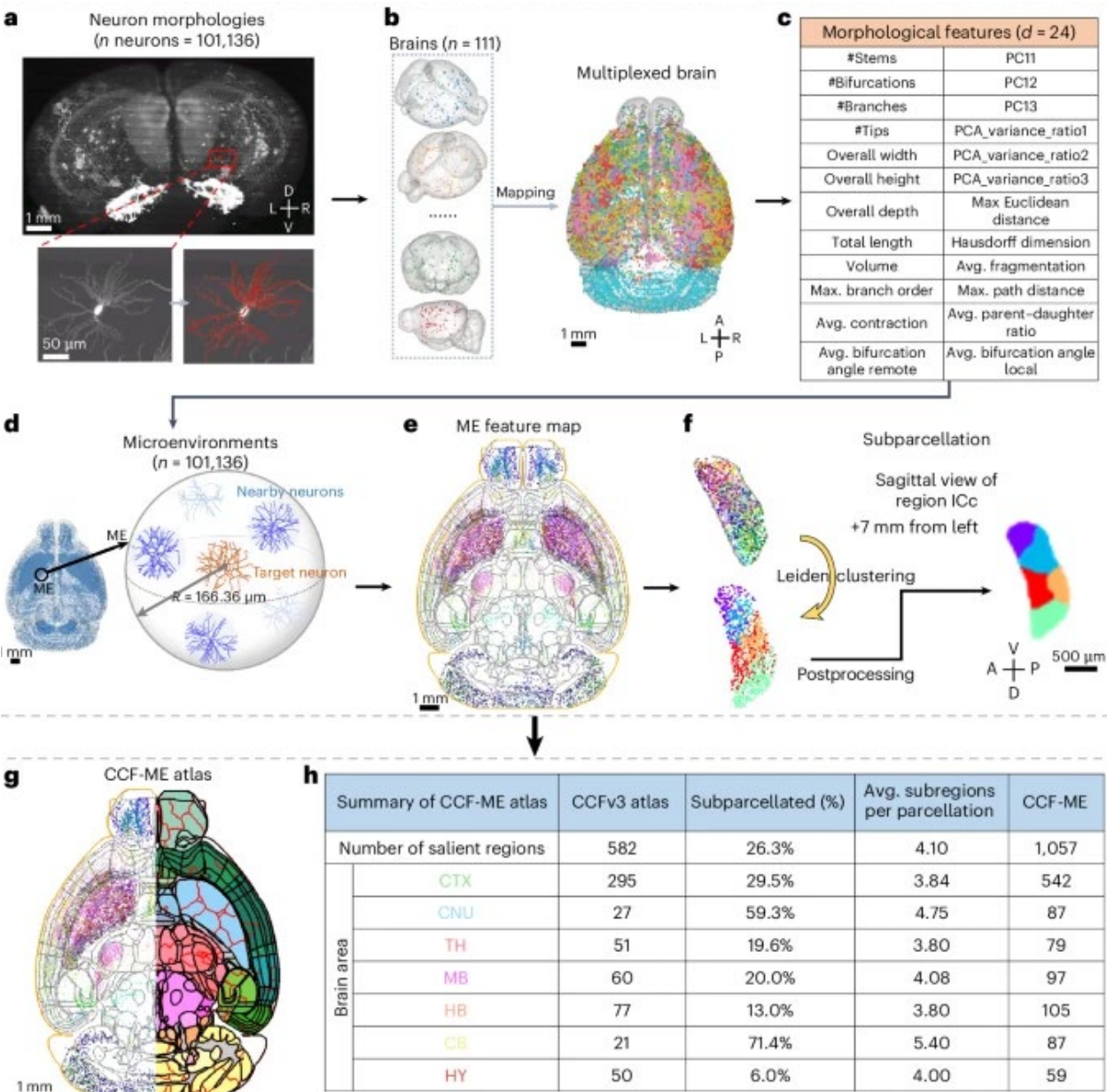
Los atlas cerebrales mapean la organización espacial del tejido neuronal y sirven como referencias anatómicas. Los atlas cerebrales actuales de ratón definen regiones basándose principalmente en patrones de densidad celular, pero pasan por alto cómo las neuronas extienden sus ramas (dendritas) para formar redes locales. **Yufeng Liu, Sujun Zhao, Zhixi Yun, Feng Xiong y Hanchuan Peng** demostraron que el mapeo de las dendritas, potenciadas por sus vecindarios locales —lo que llaman microambientes—, revela una organización cerebral más detallada. Analizaron los patrones dendríticos de más de 100 000 neuronas en 111 cerebros de ratones y descubrieron que las neuronas se agrupan en microambientes distintos que subdividen regiones cerebrales conocidas, casi duplicando el número de áreas identificables en comparación con el Marco de Coordenadas Comunes de Allen estándar. Sorprendentemente, las neuronas del hipocampo con disposiciones locales dendríticas similares tienden a formar conexiones de largo alcance con objetivos distantes similares, lo que sugiere que la estructura local predice la conectividad global. Este atlas de microambientes complementa los recursos existentes al revelar subdivisiones y correlaciones previamente ocultas que se alinean con las diferencias funcionales, ofreciendo nuevos conocimientos sobre cómo la estructura cerebral se relaciona con la función.

Los atlas cerebrales digitales son recursos cruciales, ya que proporcionan un marco anatómico consistente para el mapeo intercerebral que facilita la integración de diversos conjuntos de datos y permite a los investigadores comparar los hallazgos de diferentes estudios. Por ejemplo, el Atlas Cerebral de Allen ha sido fundamental para avanzar en la comprensión de los patrones de expresión génica y su relación con la anatomía y la función cerebrales. El Marco Común de Coordenadas versión 3 (CCFv3) sirve como una valiosa referencia para alinear los datos neuroanatómicos y de neuroimagen. Estos atlas también impulsan el desarrollo de nuevas hipótesis y el descubrimiento de tipos y subtipos celulares previamente no observados.

La mayoría de los atlas de cerebro de ratón existentes se construyen a partir de colecciones de imágenes que capturan características neuronales como tinciones histológicas, expresión génica y conectividad, como se observa en el Atlas de Referencia de Allen y el atlas de Franklin-Paxinos, o combinaciones de características multimodales en CCFv3. Una de las principales limitaciones de estos enfoques es la resolución inadecuada en ciertas regiones cerebrales, lo que dificulta la captura de detalles anatómicos de grano fino. Este desafío surge del limitado poder

discriminativo de las características neuroanatómicas utilizadas, como la densidad celular. De hecho, ha existido un debate entre neuroanatomistas sobre la precisión y la granularidad de varias regiones del CCF7, lo que exige una validación independiente utilizando estándares alternativos de etiquetado y anotación. Este problema se hace aún más evidente cuando se introducen diversos niveles de deformación anatómica en los distintos métodos de preparación de muestras utilizados en el desarrollo de estos atlas, como las secciones gruesas seriadas, las secciones delgadas seriadas y otras técnicas de aclaramiento tisular y métodos de expansión tisular.

Un enfoque valioso para construir un atlas cerebral de alta resolución consiste en incorporar características con mayor información funcional, como la transcriptómica unicelular. Las técnicas de transcriptómica espacial unicelular, como la genómica 10x y la hibridación in situ con fluorescencia robusta a errores multiplexada (MERFISH), han ganado popularidad recientemente en la creación de atlas celulares sistemáticos. Sin embargo, estudios en el cerebro de ratón han demostrado que la organización celular revelada por MERFISH no siempre se corresponde con la disposición anatómica del atlas CCFv3. Por lo tanto, construir un atlas cerebral de alta resolución sigue siendo un desafío.



Liu, Y., Zhao, S., Yun, Z. et al. A mouse brain atlas based on dendritic microenvironments. Nat Neurosci 29, 111–122 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02119-6>

El análisis fractal del cerebral predice la edad y la similitud genética en recién nacidos

El período neonatal representa una fase crítica del desarrollo cerebral humano. Durante este período, el cerebro muestra un aumento drástico de tamaño, pero se desconoce en gran medida cómo surge su morfología en las primeras etapas de la vida. **Stephan Krohn, Amy Romanello, Nina von Schwanenflug, Jerod M. Rasmussen, Claudia Buss, Sofie L. Valk, Christopher R. Madan y Carsten Finke** demostraron que los recién nacidos humanos experimentan una rápida formación de la forma cerebral, que supera el crecimiento esperado del tamaño cerebral. Mediante el análisis de dimensionalidad fractal (DF) de datos de neuroimagen estructural, demostraron que la forma cerebral refleja considerablemente la madurez infantil, más allá de las diferencias en el tamaño cerebral, supera significativamente al tamaño cerebral en la predicción de la edad infantil en la ecografía (error medio de aproximadamente 4 días), detecta indicios de parto prematuro que no se reflejan en el tamaño cerebral, es sistemáticamente más sensible a la variabilidad genética entre bebés y es superior en la predicción de qué recién nacidos son hermanos gemelos, con una precisión de hasta el 97%. Además, la DF captura la información sobre la edad y la genética significativamente mejor que las mediciones morfológicas previas, como el grosor cortical, la curvatura, la girificación, la sulcación, el área de superficie y la relación ponderada en T1/T2. Estos hallazgos identifican la formación de la forma cerebral como un proceso madurativo fundamental en el desarrollo cerebral humano y demuestran que, biológicamente, la DF debe interpretarse como un marcador de desarrollo de la madurez cerebral temprana, que se basa en la geometría más que en el tamaño.

El cerebro humano experimenta profundos cambios morfológicos a lo largo de la vida, evolucionando desde una estructura pequeña y lisa en el útero hasta la estructura compleja y altamente intrincada que caracteriza a los cerebros maduros. Estudios no invasivos con resonancia magnética (RM) estructural han facilitado un gran progreso en la comprensión de estos cambios morfológicos relacionados con la edad, gracias a la creciente disponibilidad de grandes conjuntos de datos de acceso abierto de grabaciones de RM humanas.

Estos avances han dado lugar recientemente a las primeras trayectorias normativas de la estructura cerebral humana a lo largo de la vida, similares a las tablas de crecimiento del peso o la altura. En un enfoque complementario, un marco reciente utiliza datos de neuroimagen estructural para predecir la edad cerebral a partir de trayectorias modeladas de envejecimiento cerebral saludable, revelando discrepancias clínicamente significativas entre la edad cerebral aparente y la edad cronológica real en diversos trastornos del desarrollo y de la edad adulta.

Si bien estos avances han aportado información importante sobre los cambios estructurales del cerebro desde la infancia hasta la senescencia, las investigaciones a gran escala sobre el desarrollo cerebral perinatal han sido limitadas, en particular debido a los desafíos técnicos y éticos que supone la adquisición de datos de resonancia magnética de fetos y recién nacidos humanos. Sin embargo, estas investigaciones son vitales, ya que la maduración cerebral perinatal es fundamental para el desarrollo de las capacidades cognitivas y, a su vez, este período representa una ventana crítica de vulnerabilidad para posteriores déficits cognitivos y trastornos del neurodesarrollo.

Para superar esta brecha, iniciativas colaborativas recientes, como el Proyecto Conectoma Humano (dHCP), en desarrollo, ofrecen la oportunidad de estudiar el desarrollo cerebral perinatal en conjuntos de datos seleccionados de un tamaño, una calidad y una accesibilidad sin precedentes. Estos recursos se complementan con avances paralelos en el procesamiento de datos de neuroimagen en etapas tempranas de la vida, incluyendo atlas cerebrales neonatales y la adaptación de procesos de procesamiento consolidados a las especificidades del cerebro neonatal en cuanto a la variabilidad del tamaño y los contrastes tisulares.

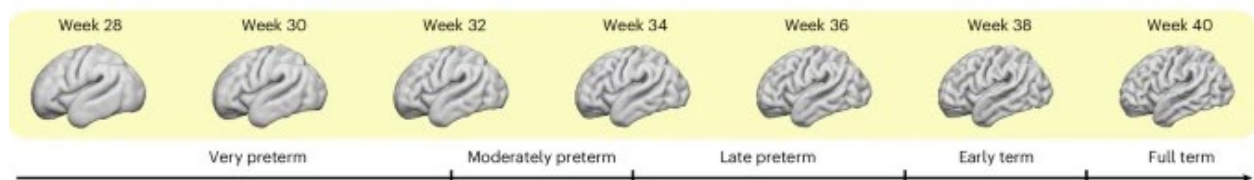
Al mismo tiempo, han surgido nuevas y poderosas metodologías que capturan las características de la forma del cerebro humano a partir de la resonancia magnética estructural, yendo más allá de la información reflejada por medidas del tamaño del cerebro como el volumen.

Para ilustrar por qué las medidas relacionadas con la forma pueden capturar características adicionales de la morfología cerebral, considere el ejemplo de una estructura ficticia de 10 000 vóxeles. Por definición, la estimación

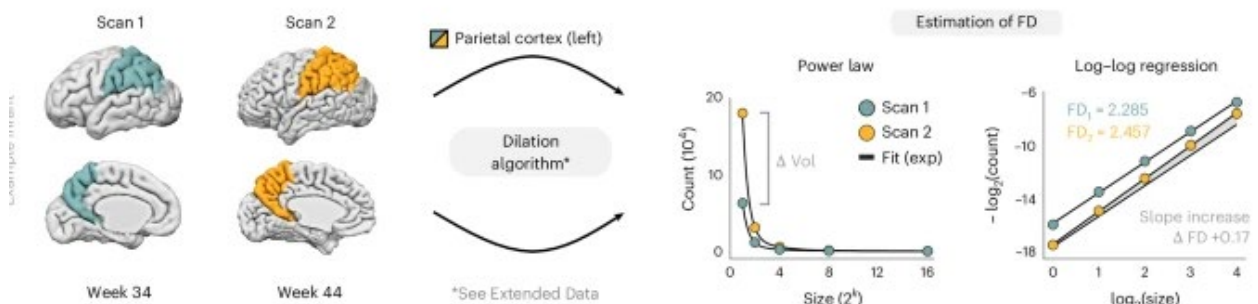
del volumen de esta estructura viene dada por los vóxeles que la componen (y produce 10 ml si los vóxeles son isótropos de 1 mm³). Claramente, sin embargo, hay muchas maneras en que estos vóxeles podrían organizarse en el espacio, lo que resulta en diferentes constelaciones morfológicas o “formas” de la estructura. En este sentido, una línea reciente de investigación ha demostrado que dichas características de forma se capturan de manera confiable mediante la dimensionalidad fractal (DF) de una estructura. En resumen, la DF proviene de una rama de las matemáticas que investiga las propiedades de escala espacial de los objetos geométricos, mostrando que las nociones tradicionales de dimensiones euclidianas (es decir, 1 para una línea, 2 para un plano y 3 para un cubo) no se aplican bien a los objetos del mundo biofísico. En cambio, los objetos naturales suelen mostrar un alto grado de complejidad, lo que produce formas irregulares con propiedades de escala no euclidianas. Esta escala irregular se describe mejor mediante una dimensión fractal no entera (del latín «fractus»: roto, fragmentado o irregular), que expresa propiedades de escala que se encuentran entre las dimensiones idealizadas de Euclides y puede considerarse una medida de la complejidad estructural del objeto.

En neurociencia, el análisis fractal de la resonancia magnética estructural ha proporcionado a los investigadores una nueva herramienta para estudiar empíricamente la forma del cerebro, lo que ha revelado la DF como un fenotipo de neuroimagen altamente sensible a la edad. Desde el punto de vista técnico, estudios previos demostraron que la FD se calcula de forma robusta a partir de segmentaciones de MRI de diversas modalidades, muestra una mejor fiabilidad test-retest que las medidas volumétricas de la morfología cerebral y es aplicable a todos los compartimentos tisulares del cerebro, incluyendo la materia gris cortical (GM), la materia blanca (WM) y las regiones subcorticales, ya que la FD se puede estimar a partir de cualquier máscara de segmentación indexada por vóxel. Esto último también distingue a la FD de otras medidas relacionadas con la forma, como la girificación, cuya aplicación se limita típicamente a la lámina cortical. En particular, se ha demostrado que la FD supera tanto al grosor como a la girificación a la hora de capturar la varianza relacionada con la edad de la morfología de la corteza en etapas posteriores de la vida, lo que sugiere que la FD mapea firmas morfológicas únicas más allá de estas medidas anteriores. Además, la FD no sólo ha demostrado ser sensible a los cambios cerebrales relacionados con la edad en individuos sanos sino que también detecta alteraciones morfológicas en una variedad de condiciones clínicas, incluidos los trastornos del desarrollo neurológico.

I Brain shape over infant age at the time of scanning



I Quantifying neonatal brain shape with fractal analysis

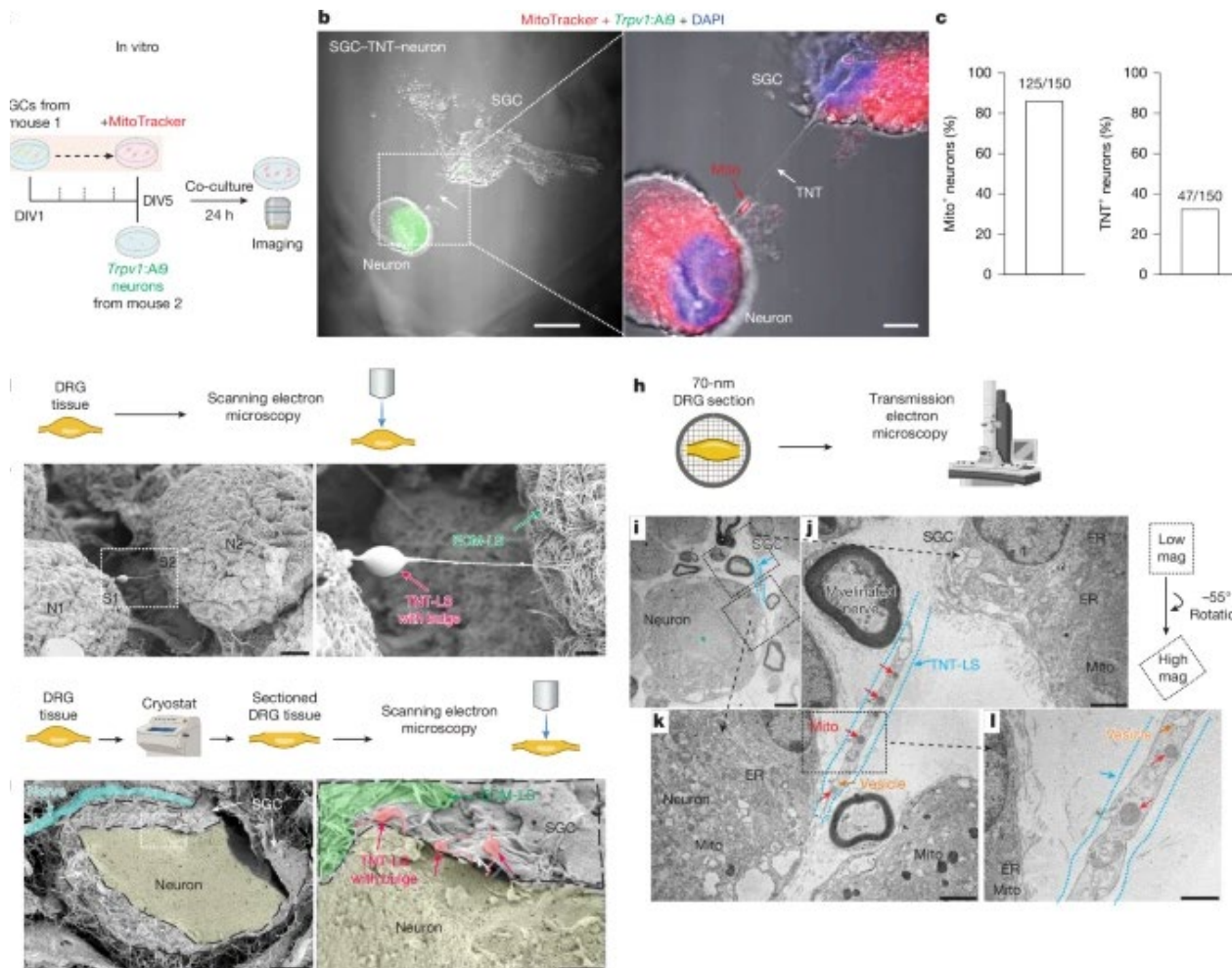


Krohn, S., Romanello, A., von Schwanenflug, N. et al. Fractal analysis of brain shape formation predicts age and genetic similarity in human newborns. *Nat Neurosci* 29, 171–185 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02107-w>

La transferencia mitocondrial de la glía a las neuronas protege contra la neuropatía periférica

Las neuronas sensoriales primarias en los ganglios de la raíz dorsal (GRD) tienen axones largos y una alta demanda de mitocondrias, y la disfunción mitocondrial se ha relacionado con la neuropatía periférica tras la diabetes y la quimioterapia. Sin embargo, los mecanismos por los cuales las neuronas sensoriales primarias mantienen su aporte mitocondrial siguen sin estar claros. Las células gliales satélite (CGS) en el DRG rodean a las neuronas sensoriales y regulan la actividad neuronal y el dolor. **Jing Xu, Yize Li, Charles Novak, Min Lee, Zihan Yan, Sangsu Bang, Aidan McGinnis y colegas** demostraron que las CGS son capaces de transferir mitocondrias a las neuronas sensoriales del DRG *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* mediante la formación de nanotubos de tunelización con miosina 10 derivada de las CGS (MYO10). La microscopía electrónica de barrido y transmisión reveló ultraestructuras similares a nanotubos de tunelización entre las CGS y las neuronas sensoriales en el DRG de ratón y humano. El bloqueo de la transferencia mitocondrial en ratones sin tratamiento previo conduce a la degeneración nerviosa y al dolor neuropático. La secuenciación de ARN de núcleo único y la hibridación *in situ* revelaron que MYO10 se expresa altamente en las CGS humanas. Además, las CGS del DRG de personas con diabetes muestran una expresión reducida de MYO10 y una transferencia mitocondrial reducida a las neuronas. La transferencia adoptiva de CGS humanas al DRG de ratón proporciona protección dependiente de MYO10 contra la neuropatía periférica. Este estudio revela una función previamente desconocida de la glía periférica y proporciona información sobre la neuropatía de fibras pequeñas en la diabetes, ofreciendo nuevas estrategias terapéuticas para el manejo del dolor neuropático.

Las neuronas sensoriales primarias dentro del GRD son pseudounipolares, con largas ramas periféricas que inervan órganos diana como la piel. Estas neuronas detectan las entradas sensoriales —como el dolor, el tacto, la temperatura y la propiocepción— y las transmiten al sistema nervioso central mediante potenciales de acción. La actividad neuronal, incluida la rápida activación de potenciales de acción, depende de la función mitocondrial. Los axones periféricos de las neuronas sensoriales del GRD humano pueden extenderse hasta 100 cm en el nervio ciático. Sin embargo, estos largos axones y sus ramas terminales en la piel enfrentan desafíos excepcionales en el transporte y la distribución mitocondrial. Esto plantea la pregunta clave de cómo una sola neurona del GRD genera y mantiene suficientes mitocondrias para sustentar su actividad y la regeneración axonal. Las CGS presentan una morfología única, envolviendo firmemente los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales en el DRG3. Sin embargo, las conexiones estructurales entre las CGS y las neuronas sensoriales, tanto en condiciones fisiológicas como neuropáticas, siguen siendo poco conocidas. Tradicionalmente, se creía que las mitocondrias, a menudo consideradas la fuente de energía de la célula debido a su función en la producción de energía, se generaban y mantenían únicamente dentro de las células individuales. Sin embargo, la evidencia acumulada sugiere que las mitocondrias pueden transferirse entre células. Por ejemplo, se han observado estructuras especializadas llamadas nanotubos de tunelización (TNT) que conectan diferentes tipos de células *in vitro*, y recientemente se han implicado en la transferencia mitocondrial entre la microglía, de células madre a células endoteliales, y de células madre a células T. Si bien estos hallazgos resaltan la interacción dinámica entre diferentes tipos de células y el papel de la transferencia mitocondrial en diversos procesos fisiológicos y patológicos, los mecanismos específicos de cada célula para la transferencia mitocondrial siguen sin estar claros, y la evidencia *in vivo* es aún limitada.



Xu, J., Li, Y., Novak, C. et al. Mitochondrial transfer from glia to neurons protects against peripheral neuropathy. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09896-x>



eurospes
health



Comportamientos

Monogamia humana en el contexto de los mamíferos

Se ha argumentado que la monogamia ha desempeñado un papel importante en la evolución humana y, en los animales en general, las transiciones evolutivas hacia sociedades altamente cooperativas han sido mucho más probables en especies monógamas, lo que plantea la posibilidad de que esto también haya ocurrido en los humanos. Sin embargo, hasta qué punto podemos considerar la monogamia como el sistema de apareamiento humano típico es objeto de debate. **Mark Dyble** presenta un contexto comparativo sobre el comportamiento de apareamiento humano comparando la distribución de los tipos de hermanos (hermanos completos frente a medio hermanos) en más de 100 sociedades humanas con datos equivalentes de 34 especies de mamíferos no humanos. Si bien varía interculturalmente, las tasas de hermanos completos en humanos se agrupan estrechamente con las tasas observadas en mamíferos socialmente monógamos y se sitúan sistemáticamente por encima del rango observado en mamíferos no monógamos. Si bien los datos humanos demuestran una considerable diversidad intercultural en las prácticas matrimoniales y de apareamiento, la alta frecuencia general de hermanos carnales concuerda con la caracterización de la monogamia como el sistema de apareamiento modal en humanos.

La evidencia de aves, mamíferos e insectos sugiere que las transiciones a sistemas de reproducción eusociales o cooperativos son más probables en especies monógamas, lo que plantea la posibilidad de que la evolución del comportamiento social altamente cooperativo en humanos también haya sido precedida por la evolución de la monogamia. Además, se ha hipotetizado que muchas características derivadas de la biología y el comportamiento humanos coevolucionaron con un sistema de apareamiento monógamo, incluyendo un mayor cuidado paterno, una mayor esperanza de vida post-reproductiva y el reconocimiento de extensas redes de parentesco.

A pesar de la importancia hipotética de la monogamia en humanos, hasta qué punto puede considerarse un sistema de apareamiento típico de nuestra especie ha sido objeto de debate. Si bien se ha argumentado que la reducción del dimorfismo sexual, la reducción del tamaño de los testículos y la ovulación oculta en humanos indican una transición hacia niveles reducidos de poliginia durante la historia evolutiva de los homínidos, nuestra capacidad para reconstruir sistemas de apareamiento a partir del registro fósil es limitada, por lo que nos hemos centrado en inferir a partir del registro etnográfico.

Entre las sociedades humanas preindustriales contemporáneas o recientes, existe una considerable diversidad en las normas y prácticas matrimoniales y de apareamiento. Por ejemplo, el matrimonio polígamo (donde un hombre está casado con más de una mujer al mismo tiempo) está permitido en aproximadamente el 85% de una muestra representativa de sociedades preindustriales, lo que lleva a algunos a sugerir que el predominio del matrimonio monógamo en gran parte del mundo actual es una novedad evolutiva y una consecuencia del cambio cultural reciente y rápido. Otros han argumentado que la monogamia es el sistema de apareamiento humano típico y señalan que incluso dentro de las sociedades que permiten el matrimonio polígamo, la mayoría de los matrimonios siguen siendo monógamos. Se añade mayor complejidad a las prácticas humanas de apareamiento y matrimonio por la ocurrencia de la monogamia en serie, los matrimonios poliándricos (donde una mujer está casada con más de un hombre), las creencias de paternidad divisible y la reproducción extrapareja, que generalmente se estima en menos del 5% pero puede ser mucho mayor.

Un enfoque alternativo, pero en gran medida pasado por alto, para evaluar los patrones de apareamiento humano es considerar la frecuencia relativa de hermanos completos, medios hermanos maternos y medios hermanos paternos en las poblaciones. En un extremo, la monogamia reproductiva exclusiva de por vida (es decir, donde los individuos solo se reproducen entre sí) daría como resultado solo hermanos completos, mientras que el apareamiento aleatorio daría como resultado muchos medio hermanos y muy pocos hermanos completos. Ellsworth et al muestran que en una muestra de sociedades de pequeña escala la mayoría de los hermanos eran hermanos completos, que había diferencias modestas en las proporciones de hermanos entre los tipos de subsistencia y que las altas tasas de matrimonios polígamos se correlacionan con más medios hermanos paternos. Sin embargo, este análisis no sitúa los patrones humanos en una perspectiva interespecífica más amplia, lo que dificulta determinar si las tasas de hermanos observadas en las sociedades humanas son las que se esperarían para una especie monógama. Además, análisis recientes de datos de parentesco derivados genéticamente de sitios arqueológicos permiten la posibilidad de agregar valiosa profundidad temporal a la muestra humana. Adicionalmente, mientras

que es claro que las desviaciones del apareamiento exclusivamente monógamo aumentarán las tasas de medio hermanos, la naturaleza de la relación entre el grado de monogamia y las proporciones de hermanos requiere mayor investigación. Mark Dyble coloca las proporciones de hermanos humanos en la perspectiva de los mamíferos comparando datos de una muestra global de 103 poblaciones humanas ($n = 197\,658$ díadas de hermanos en total) y compara esto con un conjunto de datos de 34 especies de mamíferos no humanos ($n = 61\,163$ díadas de hermanos). Los resultados muestran que la proporción de hermanos que son hermanos completos a través de la muestra humana se agrupa estrechamente con las tasas observadas en mamíferos socialmente monógamos y excede consistentemente las tasas observadas en mamíferos no monógamos.

Mark Dyble. Human monogamy in mammalian context Open Access. Proc Biol Sci (2025) 292 (2060): 20252163 . <https://doi.org/10.1098/rspb.2025.2163>

Masculinidad tóxica

¿Se puede medir la «masculinidad tóxica»? Los científicos intentan cuantificar un término controvertido. Un estudio ha descrito ocho indicadores de masculinidad tóxica en hombres heterosexuales y concluye que la «hombría» no es necesariamente un aspecto problemático de la masculinidad.

¿Cuán extendido está el problema de la «masculinidad tóxica» en las sociedades occidentales? Una investigación realizada en Nueva Zelanda ha descubierto que solo un pequeño porcentaje de los hombres encuestados se encontraba en la peor categoría de toxicidad hostil, y que el deseo de sentirse «masculino» no era necesariamente indicativo de que una persona tuviera opiniones socialmente perjudiciales.

El término «masculinidad tóxica» se acuñó en la década de 1980 y expresa la idea de que algunos rasgos que muchas sociedades consideran estereotípicamente «masculinos», como la dominancia y la agresión, pueden tener consecuencias sociales perjudiciales. Hoy en día, la frase se utiliza a menudo para describir todo tipo de comportamientos, desde la violencia sexual hasta la renuencia a colaborar con las tareas del hogar.

El concepto ha resultado útil de muchas maneras, por ejemplo, destacando cómo las expectativas basadas en el género pueden contribuir a la depresión en los hombres y animándolos a valorar la apertura sobre sus emociones. Sin embargo, también puede ser problemático, según los investigadores. El uso informal del término podría implicar erróneamente, por ejemplo, que todas las sociedades consideran la masculinidad de la misma manera, que todos los rasgos masculinos son negativos o que todos los hombres son tóxicos.

Los investigadores han profundizado en conceptos similares, como la masculinidad hegemónica o patriarcal, que examina cómo una visión dominante y culturalmente idealizada de la masculinidad sustenta el patriarcado. Sin embargo, el término masculinidad tóxica no ha recibido tanta atención académica. “Nadie lo mide”, afirma el investigador en psicología **Steven Sanders**, de la Universidad Estatal de Oregón en Corvallis. Algunos psicólogos ahora intentan analizar y cuantificar sus aspectos.

En 2024, Sanders y sus colegas publicaron una “escala de masculinidad tóxica”, que identificaba 28 preguntas que evaluaban el grado de toxicidad expresado por estudiantes universitarios varones blancos en Estados Unidos. La doctoranda en psicología **Deborah Hill Cone**, de la Universidad de Auckland (Nueva Zelanda), y sus colegas han ampliado esta escala con una visión más integral de la toxicidad y una muestra más amplia de hombres en un estudio publicado en *Psychology of Men & Masculinities*.

Hill Cone y sus colegas identificaron ocho indicadores de masculinidad tóxica en hombres adultos heterosexuales en las sociedades occidentales. Estos incluían el prejuicio contra la identidad sexual de las personas y la “centralidad de la identidad de género”, que cuantifica la importancia del género de una persona para su autoestima.

Los autores analizaron tanto el sexismo hostil —por ejemplo, la creencia de que las mujeres buscan obtener poder controlando a los hombres— como el sexismo benévolo, como la idea de que los hombres deben proteger y valorar a las mujeres. También analizaron si los hombres se oponen a la prevención de la violencia doméstica y si creen que las sociedades generalmente contienen grupos más merecedores que otros.

El equipo analizó en profundidad los resultados del Estudio de Actitudes y Valores de Nueva Zelanda 2018-19, una amplia encuesta con respuestas de casi 50 000 personas. Más de 15 000 de los participantes se identificaron como hombres heterosexuales y respondieron preguntas relevantes como «ser mujer/hombre es una parte importante de cómo me veo a mí mismo» y «los grupos inferiores deberían permanecer en su lugar».

En un análisis estadístico, los encuestados se dividieron en cinco grupos. La buena noticia es que solo el grupo más pequeño (3.2% de los hombres) fue caracterizado por los investigadores como «tóxico hostil», mientras que el grupo más grande fue «atóxico» (35.4%). Esto no es sorprendente, afirma Sanders. «En promedio, los hombres no son monstruos». Entre estos grupos, Hill Cone y sus colegas encontraron dos grupos moderados, divididos entre aquellos con mayor o menor tolerancia hacia las personas de minorías sexuales y de género (LGBTQ+) y un grupo «tóxico benévolo», cuyos miembros obtuvieron puntuaciones relativamente altas en medidas de sexismo, pero no en hostilidad.

La probabilidad de que los hombres de la muestra presentaran el perfil tóxico hostil era mayor para aquellos mayores, solteros, desempleados, religiosos o pertenecientes a una minoría étnica, así como para aquellos con altos niveles de conservadurismo político, privación económica o desregulación emocional, o con un bajo nivel educativo.

«El rico y con derecho a todo, colega tecnológico o chico de fraternidad no aparecía realmente» en el grupo tóxico hostil, afirma Hill Cone. En cambio, este grupo estaba compuesto principalmente por hombres marginados y desfavorecidos. «Se trata de hombres sin muchos recursos, no de hombres que conducen Lamborghinis».

Es importante destacar que la importancia de «ser hombre» para la autoestima de una persona no predijo en particular a qué grupo pertenecía. Si bien los hombres del grupo tóxico-hostil tendían a reportar que su género era importante para ellos, muchos hombres de las otras categorías también lo hicieron. «Los hombres ‘varoniles’ no son necesariamente tóxicos», afirma Hill Cone. «Existe una masculinidad positiva».

El estudio es amplio, ingeniosamente concebido y bien ejecutado, afirma Ryon McDermott, psicólogo de la Universidad del Sur de Alabama en Mobile. Sin embargo, añade, es importante recordar que examinó a hombres de una sola parte del mundo. La forma en que estos hombres se clasificaron en cinco grupos distintos «podría no reflejarse en una muestra diferente», añade McDermott.

Michael Flood, investigador de hombres, masculinidades y prevención de la violencia en la Universidad Tecnológica de Queensland en Brisbane, Australia, afirma que los estudios que buscan cuantificar la masculinidad tóxica pueden utilizarse para «adaptar mejor las intervenciones que abordan las formas nocivas de masculinidad a grupos específicos de hombres» si se adaptan a las diferencias culturales de la región de estudio.

Sin embargo, añade McDermott, los principales hallazgos no son particularmente sorprendentes. Otros estudios también han descubierto que solo un pequeño porcentaje de hombres se adhiere a «aspectos desagradables y problemáticos de la masculinidad».

Estudiar la masculinidad tóxica es importante, afirma McDermott, en parte porque ayuda a aclarar cuántos rasgos que la gente considera tóxicos, como la competitividad o la dominancia, pueden ser beneficiosos tanto para hombres como para mujeres con moderación. Estos aspectos se vuelven problemáticos, añade, cuando las personas desarrollan ideas rígidas y extremas sobre el significado del género y se sienten obligadas a vivir a la altura de esos estándares. «Si eres hombre y crees que no puedes actuar de forma femenina de ninguna manera —siendo vulnerable, expresando tus emociones—, te meterás en problemas», afirma McDermott. «Estos hombres recurren al alcohol, a las drogas e incluso tienen un mayor riesgo de suicidio».

Nicola Jones. *Nature* 649, 1088-1089 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00144-4>.

Sanders, S. M. et al. *Behav. Sci.* 14, 1096 (2024).

Hill Cone, D., Lilly, K. J., Sibley, C. G. y Osborne, D. *Psychol. Men Masculin.* 27, 106-123 (2026).

Agresión a la ciberseguridad de los investigadores (o de cualquiera)

Los académicos de todo el mundo están cada vez más bajo presión. En enero de 2025, la Asociación Americana de Colegios y Universidades publicó una encuesta que reveló que el 53% del profesorado estadounidense temía que su trabajo los convirtiera en blanco de acoso (véase go.Nature.com/493upmy).

El informe *Free to Think 2025* de la red *Scholars at Risk* describió una “crisis global para la libertad académica”, documentando 395 ataques contra académicos e instituciones académicas en 49 países, incluyendo Estados Unidos y Alemania, entre el 1 de julio de 2024 y el 30 de junio de 2025 (véase go.Nature.com/4jk4cl6).

Ahora, un año después del segundo mandato de Donald Trump como presidente de Estados Unidos, la retórica y los ataques anticientíficos no dan señales de disminuir, tanto en Estados Unidos como en el resto del mundo. En Estados Unidos, el gobierno federal tomó medidas para controlar las políticas de admisión, contratación y libertad de expresión en las universidades. En respuesta a la presión política, investigadores y departamentos enteros han informado de que han tenido que eliminar cualquier mención a la diversidad, la equidad y la inclusión (DEI) de las solicitudes de becas y los sitios web. El Parlamento Europeo elabora un informe anual sobre el Monitoreo de la Libertad Académica; la versión de 2024 concluyó que «el estado de la libertad académica de facto en toda la UE continúa deteriorándose», debido a factores como los cambios en los sistemas políticos, la intensificación de las tensiones geopolíticas y el creciente uso e impacto de las redes sociales (véase go.Nature.com/4subrrf). Una entrada de blog del Instituto Alexander von Humboldt para Internet y Sociedad en Berlín señala que «investigadores de desinformación en toda Europa están siendo demandados, acosados y difamados públicamente simplemente por hacer su trabajo» (véase go.Nature.com/4q45auq).

Es difícil rastrear cuántos académicos han sido blanco de ataques. «Se denuncia muy poco. Como resultado, estos ataques dejan a las personas aisladas», afirma Beck Haberstroh, gerente de capacitación en seguridad digital de PEN America, una organización sin fines de lucro en la ciudad de Nueva York que defiende la libertad de expresión. En junio de 2025, la organización organizó un taller para capacitar a científicos sobre cómo combatir el acoso. «Normalmente, nuestros talleres tienen entre 20 y 50 personas; en ese taller, tuvimos más de 300», afirma Haberstroh. «Ha sido un año intenso».

El acoso puede adoptar muchas formas, como el doxing (publicación maliciosa de información privada o personal identificable de alguien). Algunos investigadores también reciben un gran número de solicitudes amparadas en la Ley de Libertad de Información (FOIA), que algunos consideran se utilizan para cuestionar o censurar a los investigadores que trabajan en temas políticamente sensibles, frenando su trabajo al obligarlos a responder a las solicitudes, incluyendo aquellas que solicitan ver sus mensajes personales. Según informes, la Universidad de Virginia en Charlottesville recibió 849 solicitudes FOIA entre el 1 de enero y el 5 de noviembre de 2025, frente a las 786 de 2024 (véase go.Nature.com/48gtnwa).

Los estudiantes en Estados Unidos también realizan cada vez más grabaciones subrepticias de profesores en el aula y las publican en redes sociales, donde los videos pueden convertirse en material para la politización.

Incluso existen listas de vigilancia de profesores supuestamente de tendencia izquierdista (véase go.Nature.com/4q6yho2). Tras el asesinato a tiros del activista conservador estadounidense Charlie Kirk en septiembre pasado, aumentaron las listas de vigilancia circulantes de profesores y académicos a los que se les debe poner en la mira, afirma Isaac Kamola, quien estudia la política de la educación superior en el *Trinity College* de Hartford, Connecticut. A principios de diciembre de 2025, David Langkamp, coordinador de programas de la Asociación Americana de Profesores Universitarios en Washington D. C., había documentado 52 incidentes de sanciones, incluyendo suspensiones e investigaciones, impuestas a profesores tras la muerte de Kirk.

Los investigadores que trabajan en ámbitos políticamente sensibles, o que participan activamente en redes sociales o en el discurso público, están en la primera línea de las campañas de acoso e intimidación. Un científico del clima que habló con *Nature* bajo condición de anonimato ha tomado diversas medidas notables y poco ortodoxas

para protegerse en los últimos años. La ubicación de su oficina no se comparte en línea y su nombre ha sido retirado de la puerta. También han configurado alertas para su nombre en la Dark Web, creado alertas de Google para su nombre, dirección y número de teléfono, y han trasladado sus conversaciones sobre el clima a Signal, la aplicación de mensajería cifrada con sede en California. Su objetivo de seguridad a corto plazo es liquidar su hipoteca lo antes posible para poder registrar su vivienda en un fideicomiso independiente que proteja su dirección.

Nature conversó con Kamola, Haberstroh y otros especialistas en privacidad sobre las medidas básicas que los académicos pueden tomar, así como sobre la tecnología y las herramientas que pueden utilizar, para proteger mejor su seguridad digital. Estas son sus recomendaciones clave.

“Todos deberían comenzar con una evaluación de riesgos”, afirma Kamola. Considera el espectro de vulnerabilidades digitales (software desactualizado, contraseñas débiles, servicios en la nube y perfiles en redes sociales) y luego toma medidas para mitigar los riesgos.

El primer paso es simple: “Es recomendable configurar una alerta de Google para tu nombre”, dice Haberstroh. Esto ayudará a detectar, por ejemplo, nuevas menciones en sitios web o listas de vigilancia.

Pero también piensa en las múltiples maneras en que puedes dejar una huella digital. Plataformas como LinkedIn y el servicio estadounidense de pagos móviles Venmo “pueden filtrar mucha información personal”, afirma Haberstroh. Lo mismo ocurre con las aplicaciones de entrega de comida: “Cada vez que pides comida, estás difundiendo datos al mundo”, afirma Aaron Roussell, sociólogo de la Universidad Estatal de Portland en Oregón. Aconseja a las personas reducir el uso de servicios digitales innecesarios, ya que sus protocolos de protección de datos pueden variar considerablemente.

Tenga en cuenta las leyes que pueden aplicarse a su investigación y docencia. En Estados Unidos, “si trabaja para una universidad pública, cualquier documento que escriba y que se transmita a otra persona a través de canales como el correo electrónico o se almacene en la versión con licencia de Dropbox de su universidad podría estar sujeto a la Ley de Libertad de Información (FOIA) o ponerse a disposición del gobierno federal”, explica Britt Paris, investigadora en información de la Universidad de Rutgers en New Brunswick, Nueva Jersey, “así que tenga cuidado”.

En otras palabras, guarde la información personal en su correo electrónico personal. Si una dirección de correo electrónico universitaria es objeto de una solicitud de FOIA, cualquier información de su archivo, ya sea sobre asuntos de la universidad pública, salud personal o documentos judiciales, puede convertirse en información pública, afirma Roussell.

Si la privacidad de su correo electrónico y mensajería le preocupa, considere opciones cifradas como Signal, Riseup y la empresa de correo electrónico suiza Proton Mail. Riseup es una organización sin fines de lucro que ofrece correo electrónico centrado en la privacidad, una red privada virtual (VPN) y otras herramientas de colaboración para una comunicación segura. Si te preocupa que alguien pueda rastrear tu teléfono, una VPN, o incluso reiniciarlo regularmente, puede reducir el riesgo, afirma Roussell.

Protégete a ti mismo y a tus datos con estos consejos de ciberseguridad.

También vale la pena explorar alternativas cifradas a las herramientas de colaboración más populares. Roussell afirma que las preocupaciones sobre la privacidad y la seguridad en algunas plataformas de videoconferencia han llevado a algunas personas a cambiarse a Jitsi, una alternativa cifrada, de código abierto y gratuita. Al igual que con Signal, la sala de reuniones en línea desaparece una vez finalizada la reunión. De igual manera, en lugar de Google Docs y Sheets, algunos investigadores prefieren CryptPad, un conjunto cifrado y de código abierto de hojas de cálculo, pizarras y herramientas de texto que permite a los usuarios editar archivos simultáneamente.

Sea cual sea la aplicación que elijas, Haberstroh y otros recomiendan usar una contraseña única y larga, y la autenticación de dos factores siempre que sea posible. Usa un gestor de contraseñas como Password para mantener tus datos de acceso organizados. Y considera usar una YubiKey, una llave física que se conecta al puerto

USB de tu ordenador para desbloquear archivos o cuentas específicas. “Es la forma más segura de autenticación de dos factores”, afirma Haberstroh. No es necesaria para todos, pero “sobre todo en el último año, hemos visto más situaciones en las que académicos que trabajan en temas de alto riesgo usan YubiKey”.

Limpiar tu huella digital. En el taller de PEN America, Haberstroh enseña a los asistentes a autodenominarse eficazmente. “Intentamos pensar como lo haría un doxer”, explica. Primer paso: busca en Google qué datos podrían estar circulando. La información personal, como números de teléfono, direcciones e incluso árboles genealógicos, es recopilada regularmente por intermediarios de datos que extraen datos de sitios web y los organizan en línea por un precio.

Segundo paso: elimina los datos que no quieres que se divulguen. “Las personas pueden eliminar sus datos manualmente, pero es una tarea laboriosa”, afirma Haberstroh. “Es un poco como el juego de la pelota”. Sugieren dedicar tiempo cada seis meses a la limpieza de datos. “Incluso si cancelas tu suscripción a un sitio web una vez, entre seis meses y un año después, tu información puede ser recuperada y publicada de nuevo en línea”, explica Haberstroh. Esto es así al menos en Estados Unidos; los europeos cuentan con mayor protección contra estas prácticas (véase go.Nature.com/45ze06f).

Como alternativa, servicios como DeleteMe, EasyOptOuts y Optery pueden depurar tus datos personales de los intermediarios de datos en línea por una tarifa. DeleteMe, por ejemplo, cuesta aproximadamente US\$130 al año. Dicho esto, ningún depurador de datos es perfecto, afirma Haberstroh. La organización sin fines de lucro Consumer Reports comparó los servicios de depuración de datos en 2024 y descubrió que EasyOptOuts ofrecía los mejores resultados al precio más bajo (consulta go.Nature.com/44w6ptx). “Deja tus datos en manos de terceros de confianza”, aconseja Roussell. Las organizaciones que tienen toda tu información pero carecen de una buena seguridad son de alto riesgo. “Una mala seguridad es peor que ninguna”, afirma.

Otras herramientas pueden realizar una limpieza profunda de tus cuentas de redes sociales. Por ejemplo, la empresa de software Block Party, con sede en California, puede optimizar la configuración de privacidad, eliminar publicaciones y fotos antiguas, e incluso filtrar contenido abusivo en una carpeta de bloqueo para que los usuarios no tengan que verlo.

Consulte con su departamento de tecnología de la información para ver qué software de ciberseguridad recomienda y respalda. Pero recuerde que incluso estas herramientas podrían presentar riesgos. En junio pasado, las preocupaciones sobre la privacidad entre el profesorado de la Universidad de California en los diez campus llevaron al senado académico a aprobar una resolución para detener la implementación del software de ciberseguridad Trellix. Los críticos alegaron que el software amenazaba la integridad de la investigación y la libertad académica, ya que las agencias gubernamentales podrían acceder a los datos y los archivos podrían ser alterados sin el consentimiento del usuario. Tras las protestas estudiantiles, universidades y políticos han implementado una infraestructura de vigilancia masiva que puede utilizarse como arma contra personas u opiniones con las que el gobierno no está de acuerdo, afirma Lilly Irani, investigadora de comunicación en la Universidad de California en San Diego.

Por último, recuerde que no tiene por qué estar solo. “No puedo exagerar la importancia de la comunidad”, dice Roussell. Aconseja a los académicos mantener una conversación activa con sus colegas sobre seguridad digital.

En los últimos años se han creado varias iniciativas para brindar a los investigadores apoyo, herramientas y orientación para gestionar su seguridad en línea. *Scholars at Risk Europe* aboga por la formulación de políticas que protejan a los investigadores y fomenten el respeto por la libertad académica en todo el mundo. *Expert Voices Together* se lanzó en 2025 para apoyar a las personas en momentos intensos de acoso e intimidación, según la cofundadora Rebekah Tromble, directora de alianzas globales del Instituto para la Información, Internet y la Democracia de la Universidad Northeastern en Boston, Massachusetts. *Expert Voices Together* ofrece apoyo digital y de seguridad, así como conexiones con recursos legales y de salud mental. El Consorcio de Apoyo a la Investigación, también cocreado por Tromble, ofrece orientación y herramientas tanto para las personas como para sus instituciones para combatir los ataques de intimidación y acoso.

En 2020, Kamola creó otra opción, *Faculty First Responders*, para asesorar a académicos que enfrentan acoso y ataques en línea. “Nos reunimos regularmente con profesores que sufren acoso selectivo para brindarles apoyo entre pares”, afirma, “porque la experiencia del acoso selectivo puede ser increíblemente alienante”. Pero con las herramientas, las prácticas y la comunidad adecuadas, no tiene por qué serlo.

Virginia Gewin. *Nature* 649, 788-790 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00086-x>

La modulación colinérgica de la liberación de dopamina impulsa el comportamiento esforzado

El esfuerzo es costoso: si tenemos la opción, tendemos a evitarlo. Sin embargo, en muchos casos, el esfuerzo añade valor a las recompensas resultantes. Desde las hormigas hasta los humanos, los individuos prefieren recompensas que antes eran más difíciles de conseguir. Este proceso contraintuitivo puede promover la búsqueda de recompensas incluso en entornos de escasos recursos, mejorando así la aptitud evolutiva. A pesar de su ubicuidad, los mecanismos neuronales que sustentan este efecto conductual son poco conocidos. **Gavin C. Touponse, Matthew B. Pomrenze, Teema Yassine, Nicholas Denomme, May Wang, Viraj Mehta, Zihui Zhang, Robert C. Malenka y Neir Eshel** mostraron que el esfuerzo amplifica la respuesta de dopamina a una recompensa por lo demás idéntica, y que esta amplificación depende de la modulación local de los axones de dopamina por la acetilcolina. Las recompensas de alto esfuerzo evocan una rápida liberación de acetilcolina de las interneuronas locales en el núcleo accumbens. La acetilcolina se une entonces a los receptores nicotínicos en las terminales de los axones de dopamina para aumentar la liberación de dopamina cuando se entrega la recompensa. El bloqueo de la modulación colinérgica atenúa la liberación de dopamina selectivamente en contextos de alto esfuerzo, lo que altera el comportamiento de esfuerzo mientras deja intacto el consumo de recompensa de bajo esfuerzo. Estos resultados reconcilian los estudios *in vitro*, que han demostrado desde hace tiempo que la acetilcolina puede desencadenar la liberación de dopamina directamente a través de los axones de dopamina, con los estudios *in vivo* que no lograron observar dicha modulación, pero que no examinaron contextos de alto esfuerzo. Estos hallazgos revelan un mecanismo que impulsa el comportamiento esforzado a través de interacciones locales dependientes del contexto entre los axones de acetilcolina y dopamina.

Touponse, G.C., Pomrenze, M.B., Yassine, T. et al. Cholinergic modulation of dopamine release drives effortful behaviour. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10046-6>

Una vaca austriaca, más lista que el resto

Una vaca austriaca ha demostrado que algunos bovinos son lo suficientemente inteligentes como para usar objetos para sus propios fines. Una vaca mascota llamada Veronika ha aprendido a rascarse usando una escoba: el primer ejemplo registrado de uso flexible de herramientas en ganado (*Bos taurus*).

Hace aproximadamente una década, el granjero austriaco Witgar Wiegele notó por primera vez que Veronika ocasionalmente se rascaba con palos que recogía con la boca. Tras ver un video, Antonio Osuna-Mascaró y Alice Auersperg, de la Universidad de Medicina Veterinaria de Viena, visitaron la granja de Wiegele para comprobar las capacidades de la vaca.

Cuando se le presentó una escoba de cerdas duras, Veronika la usó 76 veces en 10 pruebas, utilizando la lengua para agarrarla y manipularla para rascarse zonas de difícil acceso en su cuerpo. Veronika usaba constantemente el extremo erizado para rascarse la parte superior del cuerpo y el extremo en forma de palo para las zonas más delicadas de la parte inferior, como las ubres y el ano.

Wiegele mantiene a Veronika como compañera y no para la producción de leche o carne, y su longevidad y circunstancias vitales podrían haber contribuido al surgimiento de este comportamiento, especulan los autores. Sin embargo, un comportamiento comparable —utilizar metódicamente diferentes propiedades de un mismo objeto para distintos fines— solo se ha documentado de forma consistente en chimpancés, escriben.



Nature 649, 1082 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00206-7>

Osuna-Mascaró, A. J. y Auersperg, A. M. I. *Curr. Biol.* 36, R44–R45 (2026).

Los perros pueden aprender palabras nuevas escuchando

Algunos perros con talento pueden aprender palabras para cientos de objetos y captar nuevas con solo escuchar las conversaciones de familiares humanos, habilidades que los equiparan con los bebés de aproximadamente 18 meses. Solo se ha observado que algunos animales, como los bonobos (*Pan paniscus*) y el loro gris africano (*Psittacus erithacus*), reconocen objetos a través de nombres únicos. Aprender palabras indirectamente observando interacciones humanas es aún más difícil, ya que requiere seguir la mirada de una persona y, hasta cierto punto, comprender sus intenciones.

Los perros con un amplio vocabulario de etiquetas de objetos aprenden nuevas etiquetas al escuchar, como bebés de un año y medio. Esto es lo que confirma un estudio de **Shany Dror y colegas**.

Cualquier dueño de perro le dirá que los perros entienden muchas palabras, y los estudios respaldan esta impresión. Además de los perros con un nivel de conocimiento regular, propio de un “perro de familia”, hay perros con un nivel extraordinario de comprensión de palabras. Estos perros han sido llamados “aprendices de palabras talentosos” y se presentan de forma idiosincrásica en diferentes países, razas y hogares. Dror et al. examinaron la capacidad de estos perros para captar palabras mediante conversaciones no dirigidas a ellos. Utilizando un enfoque diseñado para estudiar la comprensión en niños pequeños, descubrieron que los perros podían aprender palabras a través de la audición, igual o incluso mejor que los niños de un año y medio, refrenda Sacha Vignieri.

Niños de tan solo 18 meses pueden adquirir palabras nuevas al escuchar interacciones con terceros. Demostrar procesos de aprendizaje similares en especies no humanas indicaría que las habilidades sociocognitivas que sustentan este proceso no son exclusivamente humanas, sino que podrían haber evolucionado o desarrollarse en otras especies, lo que ofrece valiosas perspectivas sobre los orígenes de la cognición relacionada con el lenguaje. En este estudio, los autores demuestran que un pequeño grupo de perros superdotados, que poseen un amplio vocabulario de etiquetas de objetos, puede aprender nuevas etiquetas al escuchar las interacciones de sus dueños. Además, demuestran que estos perros pueden adquirir nuevas asignaciones de etiquetas de objetos incluso cuando las etiquetas y los objetos no se presentan simultáneamente. En conjunto, estos resultados sugieren que los perros superdotados poseen habilidades sociocognitivas funcionalmente paralelas a las de los niños de 18 meses.

Shany Dror et al. Dogs with a large vocabulary of object labels learn new labels by overhearing like 1.5-year-old infants. *Science*, 8 Jan 2026, Vol 391, Issue 6781, pp. 160-163. DOI: 10.1126/science.adq5474

Disonancia cognitiva bajo escrutinio

La «disonancia cognitiva» es el influyente concepto según el cual las personas afrontan la incomodidad causada por creencias y experiencias contradictorias racionalizando las discrepancias. En un estudio de caso fundamental, el psicólogo **Leon Festinger** escribió sobre una secta apocalíptica llamada «Los Buscadores», cuyos miembros se recuperaron tras el fracaso de su apocalipsis de inspiración extraterrestre. Ahora, material recién publicado del archivo de Festinger sugiere que el estudio de los Buscadores no fue todo lo bueno que se esperaba.

“Cuando la Profecía Falla” es uno de los estudios de caso más influyentes en las ciencias sociales del siglo XX. Contribuyó al lanzamiento de la teoría de la disonancia cognitiva, moldeó la comprensión popular de cómo la creencia sobrevive a la refutación y se convirtió en una piedra de toque para explicar los orígenes de los movimientos religiosos, incluido el cristianismo. Sin embargo, el caso fue tergiversado. La secta no persistió, no hizo proselitismo ni reinterpretó su fracaso como un triunfo espiritual. Su líder se retractó, el grupo se disolvió y la creencia se disolvió. Un artículo de **Thomas Kelly** demuestra que los autores de “Cuando la Profecía Falla” engañaron a sus lectores, y que los académicos en psicología, sociología y estudios religiosos han estado construyendo teorías sobre cimientos derrumbados.

En 1954, **Dorothy Martin** predijo un diluvio apocalíptico y prometió a sus seguidores ser rescatados por platillos voladores. Al no llegar ninguno de los dos, se retractó, su grupo se disolvió y cesaron los esfuerzos de proselitismo. Pero “Cuando la Profecía Falla” (1956), el relato ahora canónico del evento, afirmó lo contrario: que el grupo reafirmó sus creencias y comenzó a reclutar adeptos, evidencia, según los autores, de un nuevo mecanismo psicológico: la disonancia cognitiva. Basándose en material de archivo recientemente desclasificado, este artículo demuestra que las afirmaciones centrales del libro son falsas y que los autores sabían que lo eran. Los documentos revelan que el grupo realizó proselitismo activamente mucho antes de que la profecía fallara y abandonó rápidamente sus creencias después. También exponen graves violaciones éticas por parte de los investigadores, incluyendo mensajes psíquicos inventados, manipulación encubierta e interferencia en una investigación sobre bienestar infantil. Un coautor, **Henry Riecken**, se hizo pasar por una autoridad espiritual y posteriormente admitió haber “precipitado” los eventos culminantes del estudio.

Thomas Kelly. Debunking “When Prophecy Fails”. *Journal of the History of the Behavioral Sciences*, 4 November 2025, <https://doi.org/10.1002/jhbs.70043>.

Señalización altruista de enfermedades en colonias de hormigas

Los individuos enfermos a menudo ocultan su estado de enfermedad a los miembros del grupo, lo que previene la exclusión social o la agresión. **Erika H. Dawson, Michaela Hoenigsberger, Niklas Kampleitner y colegas** demostraron mediante análisis conductuales, químicos, inmunológicos y de carga infecciosa que las pupas de hormigas enfermas emiten activamente una señal química que, por sí sola, es suficiente para desencadenar su

propia destrucción por parte de los miembros de la colonia. Esta señalización altruista de enfermedades solo fue realizada por las pupas de las obreras, pero no por las de las reinas. La falta de señalización por parte de las pupas de reina no constituyó un comportamiento tramposo, sino que reflejó su superior capacidad inmunitaria. Las pupas de obreras sufrieron una extensa replicación de patógenos, mientras que las pupas de reina lograron contener la infección. Estos datos sugieren la evolución de un sistema de señalización finamente ajustado en el que no es la inducción de la respuesta inmunitaria de un individuo, sino su incapacidad para superar la infección, lo que desencadena la señalización de las pupas para el sacrificio. Esto demuestra una interacción equilibrada entre la inmunidad individual y social que logra eficazmente la salud de toda la colonia.

Dawson, E.H., Hoenigsberger, M., Kamplaitner, N. et al. Altruistic disease signalling in ant colonies. *Nat Commun* 16, 10511 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-025-66175-z>.

Cómo manipular la vía cerebral que frena la motivación

A veces, lo más difícil de realizar una tarea desagradable es simplemente empezar: escribir la primera palabra de un informe largo, levantar un plato sucio de un fregadero repleto o sacar la ropa de una máquina de ejercicios sin usar. El obstáculo no es necesariamente la falta de interés en completar una tarea, sino la resistencia del cerebro a dar el primer paso.

Los científicos podrían haber identificado el circuito neuronal que subyace a esta resistencia y una forma de aliviarla. En un estudio publicado hoy en *Current Biology*, los investigadores describen una vía cerebral que parece actuar como un “freno a la motivación”, reduciendo el impulso para comenzar una tarea. Cuando el equipo suprimió selectivamente este circuito en macacos, la conducta dirigida a objetivos se recuperó.

“El cambio tras esta modulación fue drástico”, afirma Ken-ichi Amemori, coautor del estudio y neurocientífico de la Universidad de Kioto (Japón).

El freno a la motivación, que puede ser especialmente persistente en personas con ciertas afecciones psiquiátricas, como la esquizofrenia y el trastorno depresivo mayor, es distinto de la evitación de tareas impulsada por la aversión al riesgo en los trastornos de ansiedad.

Pearl Chiu, psiquiatra computacional de Virginia Tech en Roanoke, quien no participó en el estudio, afirma que comprender esta diferencia es esencial para desarrollar nuevos tratamientos y perfeccionar los actuales. “Poder restaurar la motivación es especialmente emocionante”, concluye.

Investigaciones previas sobre la iniciación de tareas han implicado un circuito neuronal que conecta dos partes del cerebro, el estriado ventral y el pálido ventral, ambas implicadas en el procesamiento de la motivación y la recompensa. Sin embargo, los intentos de aislar la función de este circuito han resultado insuficientes. La estimulación eléctrica, por ejemplo, activa inadvertidamente regiones posteriores, lo que afecta la motivación, pero también la ansiedad.

En el nuevo estudio, Amemori y su equipo utilizaron un enfoque más preciso. Primero entrenaron a dos macacos machos (*Macaca fuscata*) para realizar dos tareas de toma de decisiones. En una, al completarla, recibían una recompensa de agua; en la otra, la recompensa se combinaba con una desagradable bocanada de aire en la cara. Cada prueba requería que los monos iniciaran la tarea fijando la mirada en un punto central de una pantalla hasta que apareciera la oferta de recompensa-castigo. Esto permitió a los investigadores medir la motivación según la frecuencia con la que los monos no comenzaban.

No es sorprendente que los monos se mostraran más reticentes a comenzar cuando se avecinaba la posibilidad de un castigo. Pero esto cambió cuando el equipo utilizó una técnica genética dirigida para suprimir la señalización del estriado ventral al pálido ventral. Aunque la supresión tuvo poco efecto en el comportamiento de los

monos durante las pruebas solo con recompensa, los hizo significativamente más dispuestos a comenzar ante un resultado potencialmente desagradable. Sin embargo, la supresión no alteró la forma en que los animales sopesaban la recompensa frente al castigo.

El equipo había desactivado eficazmente el freno de la motivación. Los datos conductuales y los registros electrofisiológicos del estudio sugieren que el cuerpo estriado ventral detecta condiciones aversivas y suprime la actividad del pálido ventral, lo que redujo la probabilidad de que los animales actuaran. “El pálido ventral podría ser el centro del déficit de motivación o la apatía en la depresión”, afirma Amemori.

Si se confirman en humanos, los hallazgos podrían cambiar la forma en que los médicos abordan uno de los síntomas más debilitantes de la depresión. Los tratamientos actuales suelen buscar restaurar el disfrute o reducir la ansiedad; sin embargo, muchas personas siguen teniendo dificultades para iniciar tareas sencillas. Al identificar un circuito que reduce selectivamente la motivación ante la incomodidad, el estudio abre la puerta a terapias que podrían centrarse en reducir esa barrera.

Vikram Chib, ingeniero biomédico de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Maryland, elogia la precisión del estudio. “Es importante interrumpir focalmente una parte de la red y demostrar un efecto causal”, afirma. “Nos ayuda a comprender cómo esta red puede fallar”.

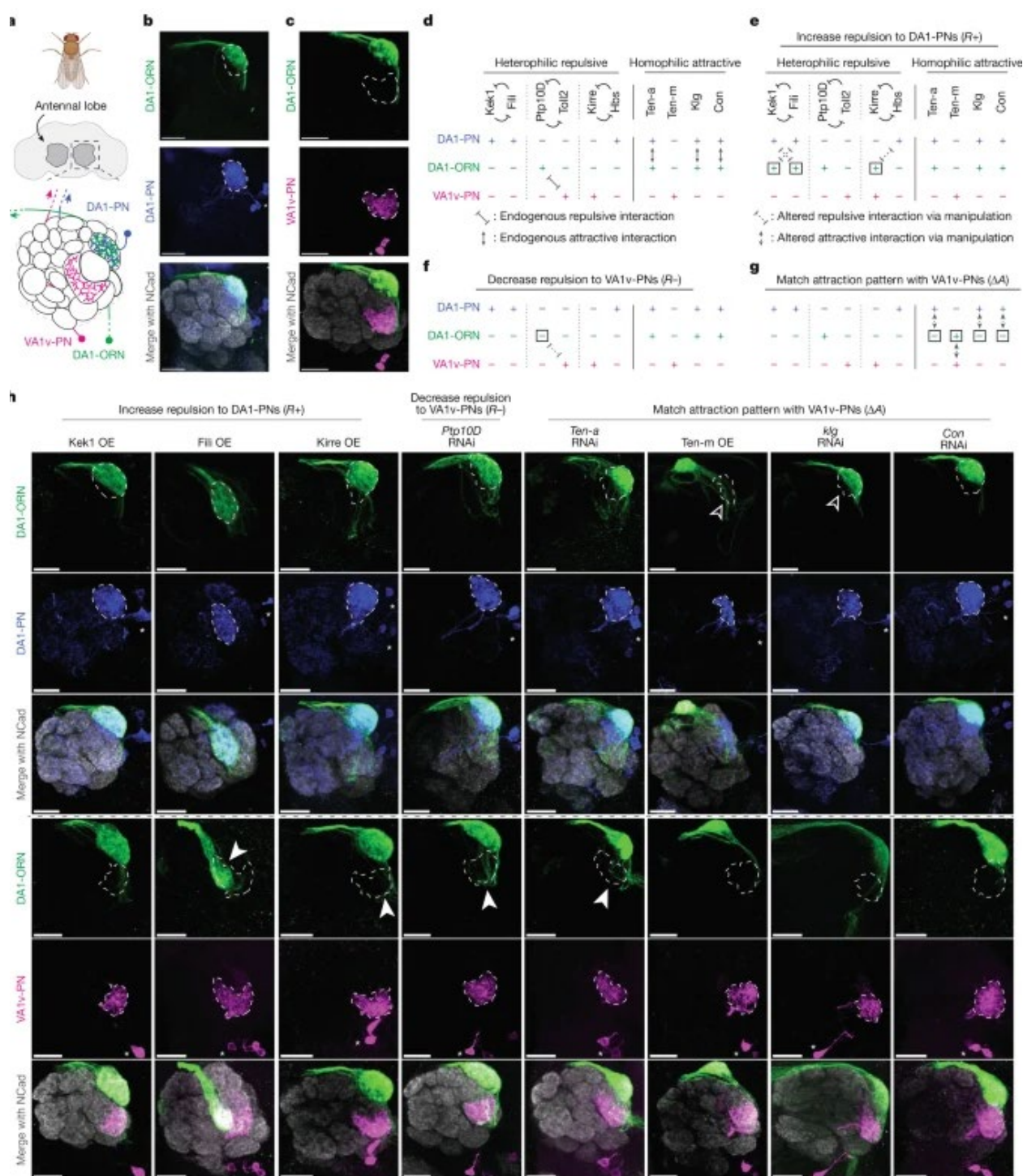
Chiu cree que el estudio podría tener implicaciones para la psicoterapia, incluyendo la adaptación de la terapia cognitivo-conductual. La modulación directa de este circuito mediante estimulación cerebral profunda o ultrasonido no invasivo podría algún día ofrecer otro enfoque, afirma Amemori. Pero también advierte que el sistema existe por una razón. Cualquier alivio del freno motivacional requerirá un cuidadoso equilibrio. “Trabajar demasiado es muy peligroso”, afirma Amemori. “Este circuito nos protege del agotamiento”.

Lynne Peeples. *Nature* 649, 807-808 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00062-5>

Oh, J.-m. N. et al. *Curr. Biol.* <https://doi.org/10.1016/j.cub.2025.12.035> (2026).

Recableado de un circuito olfativo mediante la alteración del código combinatorio de la superficie celular

El correcto funcionamiento cerebral requiere el ensamblaje preciso de circuitos neuronales durante el desarrollo. A pesar de la identificación de numerosas proteínas de la superficie celular (CSP) que ayudan a guiar los axones hacia sus objetivos, se desconoce en gran medida cómo múltiples CSP interactúan para ensamblar un circuito funcional. **Cheng Lyu, Zhuoran Li, Chuanyun Xu, Jordan Kalai y Liqun Luo** utilizaron el emparejamiento de parejas sinápticas en el circuito olfativo de *Drosophila* para abordar esta cuestión. Al alterar sistemáticamente la combinación de CSP expresados diferencialmente en un solo tipo de neurona receptora olfativa (ORN), que detecta una feromona masculina que inhibe el cortejo entre machos, cambiaron su conexión casi por completo de su tipo endógeno de neurona de proyección postsináptica (PN) a un nuevo tipo de PN que promueve el cortejo. A partir de este cambio, dedujeron un código combinatorio que incluye CSP que median tanto la atracción entre parejas sinápticas como la repulsión entre no parejas. El cambio anatómico modificó la respuesta olfativa de la nueva pareja PN y aumentó notablemente el cortejo entre machos. Generalizaron tres estrategias de manipulación a partir de esta reconexión (aumentar la repulsión con la antigua pareja, disminuir la repulsión con la nueva pareja y equiparar la atracción con la nueva pareja) para reconectar con éxito un segundo tipo de ORN a múltiples tipos distintos de PN. Este trabajo demuestra que manipular un pequeño conjunto de CSP es suficiente para reespecificar las conexiones sinápticas, lo que abre el camino a investigaciones sobre cómo evolucionan los sistemas neuronales a través de cambios en la conectividad de los circuitos.



Lyu, C., Li, Z., Xu, C. et al. Rewiring an olfactory circuit by altering cell-surface combinatorial code. *Nature* 649, 677–684 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09769-3>

Los robots humanoides mejoran su rendimiento

Las fábricas chinas han adoptado las máquinas, pero muchas actividades aún requieren operadores humanos.

Los robots humanoides están a punto de ser comercialmente útiles, según afirman empresas chinas y estadounidenses que en los últimos tres meses han anunciado planes para producirlos a gran escala.

Muchos investigadores coinciden en que se ha producido un cambio radical en la capacidad de los humanoides en los últimos cinco años, gracias al abaratamiento de las piezas, así como a innovaciones como la mejora de la potencia de las baterías y los algoritmos de inteligencia artificial, que permiten una mejor percepción y autonomía.

En noviembre, la empresa china UBTECH anunció que había realizado la primera entrega masiva de robots humanoides del mundo. Más de 1000 de sus humanoides modelo Walker S2 se enviaron a fábricas en 2025, según Yu Zheng, experto en robótica y vicerrector del Instituto de Investigación UBTECH en Shenzhen. El humanoide de color blanco plateado puede caminar de forma autónoma y estable, además de agarrar y mover objetos, pero su implementación “aún se encuentra en una fase inicial”, afirma Zheng.

Queda por ver si los humanoides ahorran tiempo o dinero a las empresas. La duración de la batería es limitada a unas horas y muchas actividades aún requieren operadores humanos, que utilizan los robots como marionetas para completar tareas mientras recopilan datos para futuras iteraciones. Otros investigadores advierten que las limitaciones técnicas y de seguridad implican que los humanoides distan mucho de estar listos para su uso general en hogares y oficinas.

“Pueden realizar una o dos tareas de forma autónoma o semiautónoma”, afirma Eshin Chew, experta en robótica de la Universidad Metropolitana de Cardiff (Reino Unido), quien supervisa un proyecto que consiste en probar más de 80 robots en entornos de servicios y atención médica. “Pero no pueden reaccionar a problemas del mundo real como nuestros cerebros humanos”, añade. La ciencia ficción ha alimentado durante mucho tiempo la idea de que los robots eventualmente adoptarán forma humana, a pesar de que su cuerpo es inherentemente complejo e inestable en comparación con los robots estáticos o cuadrúpedos que ya se utilizan en la industria, afirma Oskar Palinko, especialista en robótica de la Universidad del Sur de Dinamarca en Odense. “Un humanoide se caerá si pierde energía”, afirma.

Pero los humanoides tienen la ventaja de funcionar en entornos creados por personas. En teoría, esto podría convertir a un humanoide en una “herramienta universal” capaz de realizar el trabajo de muchos otros tipos de máquinas, afirma Palinko.

Los humanoides están mucho más cerca de este sueño que hace una década, afirma, gracias a baterías más densas que alimentan a los robots durante horas en lugar de minutos, actuadores más económicos y precisos (que convierten la electricidad en movimiento) y algoritmos de aprendizaje de IA en los sistemas de control de robots. Los desarrolladores utilizan cada vez más modelos generativos que permiten a los robots “razonar” y comprender el mundo, además de dotarlos de la capacidad de aprender tareas para las que no están preprogramados.

La primera aplicación de los humanoides podría ser en las fábricas de automóviles. Algunos desarrolladores de robótica estadounidenses, como Boston Dynamics y Tesla, están realizando pruebas piloto con robots humanoides en las plantas industriales de sus empresas matrices. La industria automotriz es “un entorno ideal” para aplicar humanoides, afirma Carolina Parada, con sede en Boulder, Colorado, quien lidera el equipo de robótica de Google DeepMind, que la semana pasada anunció una colaboración con Boston Dynamics. Sus fábricas albergan tareas diversas y complejas en “un entorno semiestructurado diseñado para robots”, añade.

Las empresas depositan sus esperanzas en el aprendizaje en tiempo real de los robots. Cuando un UBTECH Walker S2 falla mientras trabaja de forma autónoma, un operador remoto de respaldo toma el control y completa la tarea, explica Zheng. Este proceso recopila datos para mejorar la funcionalidad futura, añade. UBTECH y Boston Dynamics están aplicando la misma técnica en grandes centros de recopilación de datos, donde humanos operan remotamente robots humanoides para enseñarles a realizar diversas tareas.

Aunque China y Estados Unidos lideran el desarrollo de humanoides, China parece particularmente preparada para adoptar los robots. Las fábricas del país están dispuestas a permitir que UBTECH pruebe y mejore sus robots, afirma Zheng. “Actualmente, la eficiencia y la productividad de un robot humanoide pueden no ser comparables

a las de un trabajador humano, y nuestros clientes lo saben bien”, añade un portavoz de UBTECH. “Lo ven como el comienzo”.

El gobierno chino también priorizó la “inteligencia incorporada” (la IA que subyace a los robots humanoides) el año pasado, y el país ya alberga la mayor cantidad de robots de fábrica del mundo. “Tienen toda la cadena de suministro en un radio de pocos kilómetros, por lo que su desarrollo puede ser muy rápido”, afirma Serena Ivaldi, experta en robótica del Centro Inria de la Universidad de Lorraine en Nancy, Francia.

Los humanoides podrían ser más útiles en lugares donde el trabajo es repetitivo o arriesgado para los humanos. La Organización de Investigación Espacial de la India planea enviar un robot semihumanoide en su primera misión espacial Gaganyaan en marzo, como parte de las pruebas previas a los vuelos tripulados, según informes de prensa.

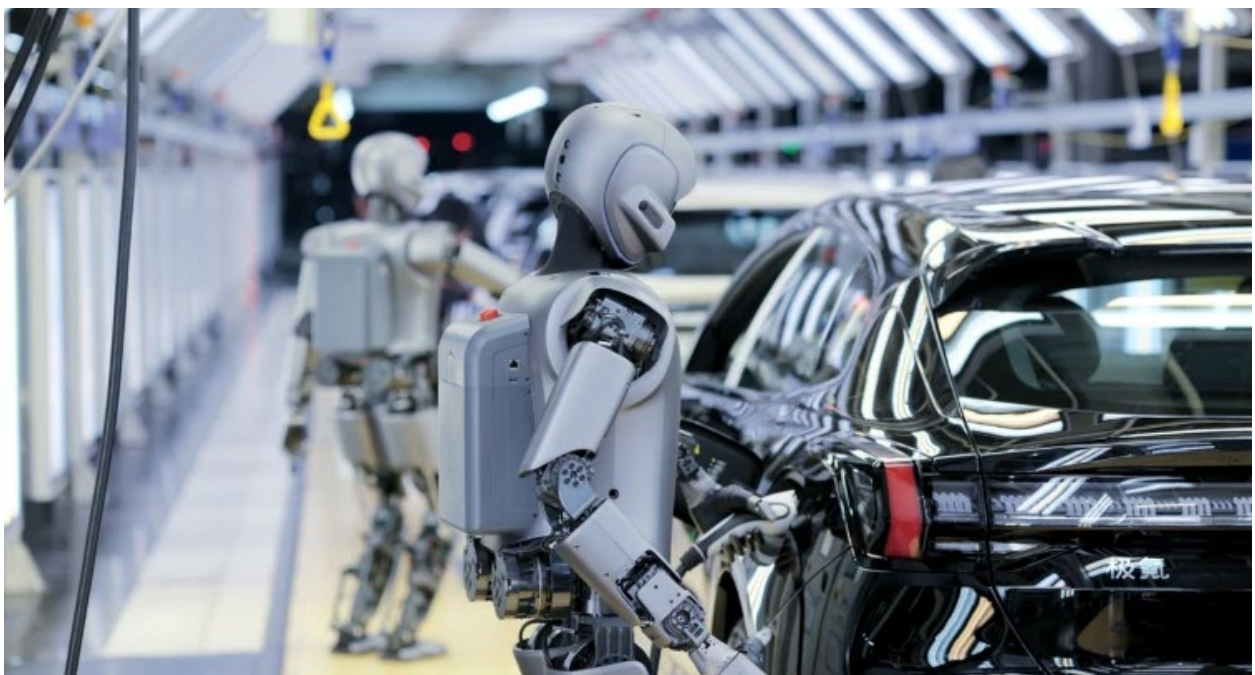
Pero el sueño de Zheng es que los robots de UBTECH terminen trabajando en supermercados y hoteles, además de realizar tareas peligrosas como la manipulación de productos químicos en laboratorios. Los humanoides de UBTECH también se desplegarán cerca de la frontera entre China y Vietnam, realizando tareas como guiar a viajeros y realizar inspecciones, según informes de prensa. Un portavoz de UBTECH afirmó que el proyecto se encuentra en sus inicios y que no hay nada que puedan compartir al respecto.

Ivaldi celebra el esfuerzo invertido en robótica humanoide, pero afirma que los problemas de seguridad y fiabilidad implican que es demasiado pronto para que entren en casas o espacios públicos.

Los humanoides son propensos a caerse y se sabe que sus baterías, altamente energéticas, han explotado, afirma. Y aunque las fábricas pueden diseñarse para que la coexistencia entre humanos y robots sea segura, el entorno desestructurado y en constante cambio de una casa es “una pesadilla”, añade.

Para que los humanoides sean competentes en diversas tareas, sus desarrolladores también necesitarán una gran cantidad de datos para entrenarlos, que serán difíciles de recopilar. Una posibilidad sería que los robots recopilaran datos constantemente y los enviaran a los desarrolladores, incluso desde el interior de los hogares, pero eso implicaría sacrificar la privacidad, afirma Ivaldi. Deberíamos preguntarnos si “necesitamos robots en casa o si nuestros esfuerzos deberían centrarse en robots que ayuden en otras situaciones donde hay mayor necesidad”, añade.

Otra preocupación es cómo se podrían utilizar los humanoides. “Una de mis mayores preocupaciones es que toda esta tecnología pueda utilizarse con fines militares”, dice Palinko. “Ese es el tipo de cosas que me despiertan por las noches”.



Elizabeth Gibney. *Naturaleza* 649, 1083-1084 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00164-0>

Por qué los niños necesitan el riesgo

En una playa cálida y soleada cerca de Melbourne, Australia, Alethea Jerebine observaba a sus hijas trepar por un montón de rocas. “¿Podrán hacer eso?”, se preguntaba preocupada por sus hijas de 10 y 13 años. Las rocas estaban llenas de grietas y eran tan empinadas que le daban vértigo. Instintivamente, quiso decirles que pararan. Al mismo tiempo, sabía que sus punzadas de ansiedad eran incongruentes con su propia investigación. Lo que sus hijas estaban haciendo es una especie de “juego arriesgado”: actividades que van desde trepar y saltar desde grandes alturas hasta simplemente dejar de lado la mirada atenta de un adulto. Jerebine es investigadora de salud pública y psicología en la Universidad de Deakin en Melbourne, y estudia los amplios beneficios del juego arriesgado. Aun así, no es inmune a la presión que sienten muchos padres y tutores para proteger a sus hijos de todo daño posible.

En las últimas dos décadas, se han publicado investigaciones que demuestran que las oportunidades para el juego de riesgo son cruciales para un desarrollo físico, mental y emocional saludable. Los niños necesitan estas oportunidades para desarrollar la conciencia espacial, la coordinación, la tolerancia a la incertidumbre y la confianza.

A pesar de ello, en muchos países el juego de riesgo está ahora más restringido que nunca, debido a las ideas erróneas sobre el riesgo y a una infravaloración general de sus beneficios. Las investigaciones demuestran que los niños saben más sobre sus propias capacidades de lo que los adultos podrían pensar, y algunos entornos diseñados para el juego de riesgo señalan el camino a seguir. Muchos investigadores creen que hay más que aprender sobre los beneficios, pero dado que el juego es inherentemente libre, ha sido logísticamente difícil de estudiar. Ahora, los científicos están utilizando enfoques innovadores, como la realidad virtual, para investigar los beneficios del juego de riesgo y cómo promoverlo.

Incluso los defensores de la seguridad lo apoyan. “La mayoría de la gente asume que estaría en contra del juego arriesgado”, afirma Pamela Fuselli, presidenta de Parachute, una organización sin fines de lucro dedicada a la prevención de lesiones con sede en Toronto, Canadá. “Pero los beneficios son tan amplios en términos de desarrollo social, físico y mental, y de salud mental, que no creo que podamos subestimar su valor”.

Los orígenes de la investigación sobre el juego arriesgado se remontan a 1996, cuando Noruega aprobó una normativa sobre seguridad en los parques infantiles que exigía la incorporación de elementos como pasamanos, esquinas redondeadas y equipos que minimizasen el riesgo de lesiones por caídas en las áreas de juego. Unos años más tarde, la psicóloga Ellen Sandseter observó que, como consecuencia de la ley, se estaban eliminando los equipos de los parques infantiles y se estaban sustituyendo por elementos que ofrecían pocas posibilidades de riesgo. Esto le resultó preocupante. Su investigación había demostrado que los adolescentes con menos oportunidades para disfrutar de emociones positivas, como escalar montañas, eran más propensos a asumir riesgos negativos, como robar en tiendas. Así pues, Sandseter, quien trabaja en la Facultad de Educación Infantil de la Universidad Reina Maud en Trondheim, Noruega, comenzó a estudiar la búsqueda de riesgos y sensaciones en niños de tres a cinco años. Al no encontrar una definición de juego arriesgado en la literatura en ese momento, construyó una basándose en horas de observación y entrevistas con niños pequeños sobre qué actividades consideraban aterradoras, arriesgadas o emocionantes.

Su definición de juego arriesgado sigue siendo ampliamente utilizada: juego emocionante y actividad que implica incertidumbre y riesgo, real o percibido, de lesiones físicas o de perderse.

Es importante destacar que el riesgo no es lo mismo que el peligro. El peligro es algo que un niño no está preparado para percibir ni afrontar. Por ejemplo, es peligroso, no arriesgado, que un niño de cuatro años ande descalzo entre cristales rotos o cruce una calle concurrida sin práctica. El riesgo cambia con la edad y no siempre incluye cosas que parezcan arriesgadas a los adultos. Para un niño de un año que nunca ha caminado, dar un solo paso probablemente sea suficientemente arriesgado.

El objetivo de promover el juego arriesgado no es convertir a los niños cautelosos en buscadores de emociones, sino simplemente permitirles asumir riesgos incrementales al ritmo que elijan, afirman sus defensores. “El juego

arriesgado para un niño será totalmente diferente a lo que representa para otro”, afirma la psicóloga infantil Helen Dodd, de la Universidad de Exeter, Reino Unido.

Y tener oportunidades para asumir riesgos es tan importante para los niños con personalidades cautelosas por naturaleza como para los temerarios natos. “Todos los niños necesitan poder superar sus propios límites, y todos lo desean”, afirma Sandseter.

El juego arriesgado se asocia con mayor resiliencia, autoconfianza, resolución de problemas y habilidades sociales como la cooperación, la negociación y la empatía, según estudios de Sandseter y otros. Un estudio realizado en Lovaina (Bélgica) ofreció a niños de cuatro y seis años solo dos horas semanales de juegos arriesgados durante tres meses, y sus habilidades de evaluación de riesgos mejoraron en comparación con las de los niños de un grupo de control. En este estudio, los juegos arriesgados se llevaron a cabo en la escuela, en la clase de gimnasia y en el aula.

El juego arriesgado al aire libre podría tener beneficios adicionales. Se relaciona con niveles bajos de estrés y ansiedad. Dodd plantea la hipótesis de que el juego arriesgado reduce el riesgo de ansiedad en los niños al enseñarles sobre la activación fisiológica, la adrenalina y el ritmo cardíaco acelerado que acompañan a la ansiedad y la excitación. Con el tiempo, según su teoría, cuando los niños tienen la oportunidad de experimentar repetidamente el ciclo de desafío, excitación y afrontamiento, aprenden a manejar la ansiedad y a comprender que el estrés fisiológico no es un desastre ni dura para siempre.

Dodd organizó un estudio observacional para probar esta teoría. Comenzó a principios de abril de 2020 y recopiló datos durante el primer mes del confinamiento por la COVID-19 en el Reino Unido. Dodd descubrió que los niños que dedicaban más tiempo a juegos de aventura presentaban menos signos de ansiedad y depresión (según informes de los padres) que aquellos que dedicaban menos tiempo a juegos de aventura. Los niños con más oportunidades de riesgo parecían más felices. Este patrón de juego de riesgo como factor protector contra problemas de salud mental fue más fuerte en los niños de hogares con bajos ingresos que en los de hogares con altos ingresos.

En general, la calidad de la investigación en el campo del juego de riesgo es desigual, afirma la investigadora en desarrollo infantil Mariana Brussoni, de la Universidad de Columbia Británica en Vancouver, Canadá, pero a menudo con razón. No muchos estudios constituyen ensayos controlados aleatorios de referencia, pero estos “son costosos y, a veces, inapropiados para la pregunta de investigación”, afirma.

Nada de esto significa que los padres deban animar a sus hijos a tomar más riesgos, afirma Dodd, porque eso no conduce a un aprendizaje positivo. “El juego siempre debe ser guiado por el niño y por lo que este quiere hacer”, añade. El papel de los adultos es proporcionar un entorno propicio y luego apartarse, o como mucho, animar con suavidad. Esto dificulta el estudio experimental del juego arriesgado. “Deja de ser juego en el momento en que un adulto le dice a un niño que lo haga”, afirma Dodd.

Si los defensores del juego arriesgado tienen un lema común, probablemente sea este: “Los niños deben estar tan seguros como sea necesario, no tan seguros como sea posible”. Pero, ¿qué pueden hacer los padres ante esta orden? Las expresiones faciales y el lenguaje corporal de un niño pueden ser buenos indicadores para observar. Un estudio dirigido por Brussoni contiene una tabla que el equipo utilizó para distinguir el juego arriesgado positivo del juego peligroso o peligroso mientras observaban a los niños. Cuando los niños se encuentran en la zona productiva de juego arriesgado e intentan cosas que superan su nivel de habilidad actual, pueden mostrar una expresión de determinación en el rostro, parecer tener control de su cuerpo y usar el ensayo y error. En ese caso, Dodd sugiere a los adultos cercanos que “se contengan un poco más, cuenten hasta diez antes de decir ‘no’. Vean si pueden resolver algo por sí mismos en lugar de siempre precipitarse”.

La topografía de un parque infantil también puede fomentar el juego arriesgado, según demuestran las investigaciones. Jugar en superficies irregulares, como rocas, o en pendientes pronunciadas, mostró una probabilidad mucho mayor de implicar comportamientos de riesgo positivo que jugar en áreas planas, según el análisis de Brussoni de 2023, realizado en un espacio de juego con elementos naturales del Museo de Historia Natural de Santa Bárbara, California.

Una de las hipótesis de Brussoni sobre el juego de riesgo es que puede ayudar a desarrollar habilidades de gestión de riesgos que se trasladan a otras situaciones, como cruzar una calle concurrida, afirma. Esto es difícil de comprobar. “Éticamente hablando, no se puede arrojar a los niños a entornos con tráfico, porque podrían lesionarse”, afirma. Por ello, Brussoni, Sandseter y sus colegas crearon un entorno virtual en el que pudieron evaluar de forma convincente las habilidades de gestión de riesgos de los niños, sin el peligro.

Primero, les dieron a niños de siete a diez años gafas de realidad virtual con seguimiento ocular y les colocaron sensores de movimiento en las articulaciones. Los niños pudieron explorar tres escenarios: cruzar una calle, saltar de roca en roca para cruzar un río y recorrer un parque virtual para mantener el equilibrio en el equipo.

Sandseter y Brussoni también pidieron a los padres que respondieran cuestionarios sobre la frecuencia con la que sus hijos participaban en juegos de riesgo y su tendencia a la búsqueda de sensaciones.

Los investigadores tardaron casi dos años en poner en funcionamiento la tecnología y desarrollar los escenarios virtuales para que fueran lo suficientemente desafiantes, afirma Sandseter. Ahora han recopilado datos de unos 500 niños en Noruega y Canadá. Datos inéditos de los participantes noruegos hasta el momento sugieren que los padres no son reacios al riesgo y que los niños lo gestionan bien.

En general, la investigación sobre juegos de riesgo se realiza principalmente en zonas urbanas y suburbanas, lo que ha generado algunas críticas en este campo. Audrey Giles, antropóloga cultural de la Universidad de Ottawa, argumenta que las recomendaciones derivadas de esta investigación suelen aplicarse a países enteros sin tener en cuenta que los niños de comunidades rurales o indígenas se enfrentan a mayores riesgos en algunas zonas. “¿Quién necesita juegos arriesgados? Suelen ser los niños que viven en centros urbanos de clase media y alta, que viven envueltos en burbujas”, afirma Giles. En las comunidades rurales y agrícolas, añade, “observamos tendencias de lesiones muy diferentes”, como una proporción comparativamente alta de lesiones infantiles relacionadas con animales de granja.

Algunos investigadores están realizando estudios sobre juegos arriesgados con niños rurales e indígenas. La psicóloga del desarrollo Sheila Grieve, de la Universidad de la Isla de Vancouver en Nanaimo (Canadá), colabora con Brussoni y nueve guarderías en Columbia Británica, cuatro de ellas indígenas. Algunas de las ubicaciones son tan remotas que los investigadores tienen que volar a un pequeño aeropuerto y luego conducir durante varias horas para llegar. Grieve es métis, uno de los grupos indígenas de Canadá, y creció en un entorno rural, haciendo fogatas, pescando, trepando árboles y aprendiendo a remar y a usar raquetas de nieve desde muy joven. “Siempre estuvimos en grupos de edades mixtas, así que podía aprender observando a los niños mayores”. Para los colaboradores indígenas del proyecto, afirma, es importante situar al niño en el centro de todo lo que hacen, “con el apoyo de su familia y su comunidad”.

Brussoni reflexiona mucho sobre cómo aplicar su investigación en la práctica y eliminar las barreras al juego de riesgo. Ha desarrollado herramientas de formación en línea para ayudar a padres y educadores a comprender los beneficios. Pero lo último que quiere es que la investigación sobre el juego de riesgo se convierta en una carga más para los padres. “No se trata de que sea otra cosa que los padres estén haciendo mal, que les digamos que están haciendo mal”, afirma.

Por muy importantes que sean las actitudes de los padres, se necesitan muchos otros cambios, desde la forma en que se diseñan las ciudades y los pueblos hasta las políticas escolares y el diseño de los patios de recreo, afirman los promotores. Abordar la importancia del juego de riesgo implica reflexionar detenidamente sobre cómo se capacita a los educadores y administradores escolares, y sobre los objetivos y las perspectivas arraigadas en los sistemas educativos sobre el propósito de la escolarización, afirma Jerebine.

El grado de recalibración necesario variará según el país y la cultura. Los países escandinavos son más liberales que la mayoría en cuanto a riesgos, afirma Sandseter, lo que, en su opinión, se debe en parte a la atención médica universal que garantiza el tratamiento de lesiones accidentales. “Los padres noruegos más restrictivos están al mismo nivel que los padres canadienses más permisivos”, afirma. En Japón, la costumbre de enviar a niños en edad preescolar solos a hacer recados es tal que existe un popular *reality show*, llamado *Old Enough*, al respecto.

En el Reino Unido, Dodd considera que la palabra “arriesgado” es demasiado desagradable para los padres, por lo que utiliza “aventurero” en su lugar.

Los países también tienen diferentes panoramas de litigios y seguros. The Venny, un parque de aventuras en Melbourne, ha tenido muchos problemas con las compañías de seguros que han cancelado su cobertura, afirma David Kutcher, director honorario de relaciones con donantes de The Venny. Ha sucedido “muchísimas veces”, a pesar de que “nunca hemos tenido ninguna reclamación en nuestra contra” en los 43 años que lleva abierto, afirma.

Independientemente de la complejidad de la conversación y de lo lento que pueda parecer trabajar para cambiar las actitudes culturales, la recompensa parece valer la pena para los investigadores involucrados, incluso resulta inspiradora. Sandseter a menudo recuerda cuando su hijo tenía cuatro o cinco años y quería trepar a un gran pino en la cabaña familiar, pero le daba demasiado miedo llegar a la cima. “Trabajó en esto durante tres años”, recuerda, “hasta que un día llegó a la cima y se sintió muy orgulloso de sí mismo”.

Muchos adultos han dejado de hacer cosas que les provocan esta sensación, dice Sandseter. Quizás promover el juego arriesgado pueda recordarles a los adultos que esta sensación también puede ser suya. “Cuando entrevisto a los niños, lo llaman algo aterrador y divertido. Ese tipo de alegría aterradora”, dice Sandseter. “¡Qué maravillosa es esa sensación!”.



Julian Nowogrodzki. *Nature* 637, 266-268 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04215-2>

Cómo criar a un genio

Una extensa investigación sobre niños excepcionales revela lo que se necesita para formar a los científicos que liderarán el siglo XXI.

Un día de verano de 1968, el profesor Julian Stanley conoció a Joseph Bates, un niño brillante pero aburrido de 12 años. Este estudiante de Baltimore estaba tan adelantado en matemáticas que sus padres le habían organizado un curso de informática en la Universidad Johns Hopkins, donde Stanley enseñaba. Pero ni siquiera eso fue suficiente.

Tras adelantarse a los adultos de la clase, el niño se mantuvo ocupado enseñando el lenguaje de programación FORTRAN a estudiantes de posgrado. Sin saber qué hacer con Bates, su profesor de informática le presentó a Stanley, un investigador reconocido por su trabajo en psicometría, el estudio del rendimiento cognitivo. Para descubrir más sobre el talento del joven prodigio, Stanley le presentó a Bates una serie de pruebas, incluyendo el examen SAT de admisión a la universidad, que normalmente presentan los jóvenes estadounidenses de entre 16 y 18 años que aspiran a la universidad.

La puntuación de Bates superó con creces el umbral de admisión a Johns Hopkins, lo que impulsó a Stanley a buscar una escuela secundaria local que permitiera al niño cursar clases avanzadas de matemáticas y ciencias. Cuando ese plan fracasó, Stanley convenció a un decano de Johns Hopkins para que permitiera a Bates, que entonces tenía 13 años, matricularse como estudiante de grado.

Stanley se refería cariñosamente a Bates como el “estudiante cero” de su Estudio de la Juventud Matemáticamente Precoc (SMPY), que transformaría la forma en que el sistema educativo estadounidense identifica y apoya a los niños superdotados. Como la encuesta longitudinal más larga de la actualidad sobre niños con talento intelectual, SMPY ha seguido durante 45 años las carreras y logros de unas 5000 personas, muchas de las cuales se han convertido en científicos de alto rendimiento. El conjunto de datos del estudio, en constante crecimiento, ha generado más de 400 artículos y varios libros, y ha proporcionado información clave sobre cómo identificar y desarrollar el talento en ciencia, tecnología, ingeniería, matemáticas (STEM) y más allá.

“Lo que Julian quería saber era cómo encontrar a los niños con mayor potencial de excelencia en lo que ahora llamamos STEM y cómo aumentar las posibilidades de que lo alcancen”, afirma Camilla Benbow, discípula de Stanley y actual decana de educación y desarrollo humano en la Universidad de Vanderbilt en Nashville, Tennessee. Pero Stanley no solo estaba interesado en estudiar a niños brillantes; quería nutrir su intelecto y aumentar las probabilidades de que cambiaran el mundo. Su lema, les decía a sus estudiantes de posgrado, era “no más metodología de huesos secos”.

Con los primeros reclutas del SMPY en la cúspide de sus carreras, ha quedado claro cuánto influyen las personas con talento precoz sobre el resto de la sociedad. Muchos de los innovadores que impulsan la ciencia, la tecnología y la cultura son aquellos cuyas capacidades cognitivas únicas fueron identificadas y apoyadas en sus primeros años a través de programas de enriquecimiento como el Centro para Jóvenes Talentosos de la Universidad Johns Hopkins, que Stanley fundó en la década de 1980 como complemento del SMPY. Inicialmente, tanto el estudio como el centro estaban abiertos a jóvenes adolescentes que obtenían puntuaciones entre el 1% más altas en los exámenes de acceso a la universidad. Los matemáticos pioneros Terence Tao y Lenhard Ng se encontraban en ese grupo, al igual que Mark Zuckerberg de Facebook, el cofundador de Google Sergey Brin y la música Stefani Germanotta (Lady Gaga), quienes pasaron por el centro Hopkins.

“Nos guste o no, estas personas realmente controlan nuestra sociedad”, afirma Jonathan Wai, psicólogo del Programa de Identificación de Talentos de la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte, que colabora con el centro Hopkins. Wai combinó datos de 11 estudios longitudinales prospectivos y retrospectivos, incluyendo el SMPY, para demostrar la correlación entre la capacidad cognitiva temprana y el rendimiento en la edad adulta. “Los jóvenes que se ubican en el 1% superior de las pruebas tienden a convertirse en nuestros científicos y académicos eminentes, nuestros directores ejecutivos de las empresas Fortune 500, jueces federales, senadores y multimillonarios”, afirma.

Estos resultados contradicen ideas arraigadas que sugieren que el desempeño experto se construye principalmente mediante la práctica, es decir, que cualquiera puede alcanzar la cima con un esfuerzo concentrado y adecuado. SMPY, en cambio, sugiere que la capacidad cognitiva temprana tiene un mayor efecto en el rendimiento que la práctica deliberada o factores ambientales como el nivel socioeconómico. La investigación enfatiza la importancia de educar a los niños precoces, en un momento en que el enfoque predominante en Estados Unidos y otros países se centra en mejorar el rendimiento de los estudiantes con dificultades. Al mismo tiempo, el trabajo para identificar y apoyar a los estudiantes académicamente talentosos ha planteado preguntas inquietantes sobre los riesgos de etiquetar a los niños y las deficiencias de las búsquedas de talentos y las pruebas estandarizadas como medio para identificar a los estudiantes de alto potencial, especialmente en distritos pobres y rurales.

“Con tanto énfasis en predecir quiénes llegarán a la cima, corremos el riesgo de subestimar a los muchos niños que estas pruebas no detectan”, afirma Dona Matthews, psicóloga del desarrollo en Toronto, Canadá, cofundadora

del Centro de Estudios y Educación para Superdotados del *Hunter College* de Nueva York. “A los niños que se someten a las pruebas, no les favorece llamarlos ‘superdotados’ o ‘no superdotados’. De cualquier manera, puede minar su motivación para aprender”.

En un húmedo día de agosto, Benbow y su esposo, el psicólogo David Lubinski, describen los orígenes de SMPY mientras caminan por el patio de la Universidad de Vanderbilt. Benbow era estudiante de posgrado en Johns Hopkins cuando conoció a Stanley en una clase que él impartía en 1976. Benbow y Lubinski, quienes han codirigido el estudio desde la jubilación de Stanley, lo trasladaron a Vanderbilt en 1998.

“En cierto sentido, eso cerró el círculo de la investigación de Julian, ya que aquí fue donde comenzó su carrera como profesor”, dice Benbow mientras se acerca al laboratorio de psicología de la universidad, el primer edificio estadounidense dedicado al estudio de este campo. Construido en 1915, alberga una pequeña colección de calculadoras antiguas, las herramientas de la psicología cuantitativa a principios de la década de 1950, cuando Stanley comenzó su trabajo académico en psicometría y estadística.

La estimulación cerebral en niños despierta esperanza y preocupación.

Su interés por desarrollar el talento científico se había despertado gracias a uno de los estudios longitudinales más famosos de la psicología, los Estudios Genéticos del Genio de Lewis Terman. A partir de 1921, Terman seleccionó a adolescentes basándose en sus altos puntajes de CI, y luego hizo un seguimiento de sus carreras y las impulsó. Pero, para su disgusto, su cohorte solo produjo unos pocos científicos de renombre. Entre los rechazados por su CI de 129, demasiado bajo para ser admitidos, se encontraba William Shockley, coinventor del transistor y ganador del Premio Nobel. El físico Luis Álvarez, otro ganador del Nobel, también fue rechazado.

Stanley sospechaba que Terman no habría pasado por alto a Shockley y Álvarez si hubiera tenido una forma fiable de evaluarlos específicamente en cuanto a su capacidad de razonamiento cuantitativo. Así que Stanley decidió probar el *Scholastic Aptitude Test* (ahora simplemente el SAT). Aunque el examen está dirigido a estudiantes mayores, Stanley planteó la hipótesis de que sería muy adecuado para medir la capacidad de razonamiento analítico de los estudiantes jóvenes de élite.

En marzo de 1972, Stanley reunió a 450 jóvenes brillantes de entre 12 y 14 años del área de Baltimore y les asignó la sección de matemáticas del SAT. Fue la primera “búsqueda de talento” académica estandarizada. (Posteriormente, los investigadores incluyeron la sección verbal y otras evaluaciones).

“La primera gran sorpresa fue cuántos adolescentes pudieron resolver problemas de matemáticas que no habían encontrado en sus cursos”, afirma el psicólogo del desarrollo Daniel Keating, entonces estudiante de doctorado en la Universidad Johns Hopkins. “La segunda sorpresa fue cuántos de estos jóvenes obtuvieron puntuaciones muy por encima del límite de admisión en muchas universidades de élite”.

Stanley no había concebido el SMPY como un estudio longitudinal de varias décadas. Pero tras la primera encuesta de seguimiento, cinco años después, Benbow propuso ampliar el estudio para seguir a los sujetos a lo largo de sus vidas, añadiendo cohortes e incluyendo evaluaciones de intereses, preferencias, logros profesionales y otros logros vitales. Las primeras cuatro cohortes del estudio abarcan desde el 3% hasta el 0.01% con mejores puntuaciones en el SAT. El equipo de SMPY añadió una quinta cohorte de los mejores estudiantes de posgrado en matemáticas y ciencias en 1992 para comprobar la generalización del modelo de búsqueda de talentos para identificar el potencial científico.

“No conozco ningún otro estudio en el mundo que nos haya proporcionado una visión tan completa de cómo y por qué se desarrolla el talento en las áreas STEM”, afirma Christoph Perleth, psicólogo de la Universidad de Rostock (Alemania), que estudia la inteligencia y el desarrollo del talento.

A medida que se recibían los datos, rápidamente se hizo evidente que un enfoque único para la educación de los superdotados, y la educación en general, era inadecuado.

“SMPY nos proporcionó la primera base de muestra grande para que el campo se alejara de la inteligencia general hacia evaluaciones de habilidades cognitivas específicas, intereses y otros factores”, afirma Rena Subotnik, directora del Centro de Políticas de Educación para Superdotados de la Asociación Americana de Psicología en Washington D. C.

En 1976, Stanley comenzó a evaluar a su segunda cohorte (una muestra de 563 estudiantes de 13 años que

obtuvieron puntuaciones dentro del 0.5% superior en el SAT) sobre la capacidad espacial: la capacidad de comprender y recordar las relaciones espaciales entre objetos. Las pruebas de capacidad espacial pueden incluir la comparación de objetos vistos desde diferentes perspectivas, la determinación de la sección transversal resultante al cortar un objeto de ciertas maneras o la estimación de los niveles de agua en botellas inclinadas de diversas formas. Stanley sentía curiosidad por saber si la capacidad espacial podría predecir mejor los resultados educativos y laborales que las medidas de razonamiento cuantitativo y verbal por sí solas.

Encuestas de seguimiento —a los 18, 23, 33 y 48 años— respaldaron su intuición. Un análisis de 20135 halló una correlación entre el número de patentes y publicaciones arbitradas por pares que las personas habían producido y sus puntuaciones previas en los exámenes SAT y de capacidad espacial. Los exámenes SAT, en conjunto, explicaron alrededor del 11% de la varianza; la capacidad espacial representó un 7.6% adicional.

Los hallazgos, que coinciden con los de otros estudios recientes, sugieren que la capacidad espacial desempeña un papel fundamental en la creatividad y la innovación técnica. “Creo que podría ser la mayor fuente conocida de potencial humano sin explotar”, afirma Lubinski, quien añade que los estudiantes que solo destacan marginalmente en matemáticas o capacidad verbal, pero que tienen una alta capacidad espacial, a menudo se convierten en ingenieros, arquitectos y cirujanos excepcionales. Sin embargo, ningún director de admisión que yo conozca está considerando esto, y generalmente se pasa por alto en las evaluaciones escolares.

Aunque estudios como SMPY han brindado a los educadores la capacidad de identificar y apoyar a jóvenes con altas capacidades, el interés mundial en esta población es desigual. En Oriente Medio y Asia Oriental, los estudiantes de alto rendimiento en las áreas STEM han recibido una atención considerable durante la última década. Corea del Sur, Hong Kong y Singapur evalúan a los niños para detectar su superdotación y orientan a los de alto rendimiento hacia programas innovadores. En 2010, China lanzó un Plan Nacional de Desarrollo del Talento decenal para apoyar y guiar a los mejores estudiantes hacia la ciencia, la tecnología y otros campos de alta demanda.

En Europa, el apoyo a la investigación y los programas educativos para niños con altas capacidades ha disminuido, ya que el enfoque se ha orientado más hacia la inclusión. Inglaterra decidió en 2010 eliminar la Academia Nacional para Jóvenes con Altas Capacidades y reorientó los fondos hacia un esfuerzo para que más estudiantes con bajos recursos ingresaran a las universidades más prestigiosas.

Cuando Stanley comenzó su trabajo, las opciones para niños brillantes en Estados Unidos eran limitadas, por lo que buscó entornos donde el talento temprano pudiera florecer. “Julian tenía claro que no basta con identificar el potencial; hay que desarrollarlo de forma adecuada para mantener esa llama encendida”, afirma Linda Brody, quien estudió con Stanley y ahora dirige un programa en Johns Hopkins centrado en el asesoramiento a niños con altas capacidades.

Al principio, los esfuerzos se realizaban caso por caso. Padres de otros niños brillantes comenzaron a contactar con Stanley tras conocer su trabajo con Bates, quien prosperó tras ingresar a la universidad. A los 17 años, obtuvo una licenciatura y una maestría en informática y cursaba un doctorado en la Universidad de Cornell en Ithaca, Nueva York. Más tarde, como profesor en la Universidad Carnegie Mellon en Pittsburgh, Pensilvania, se convertiría en un pionero de la inteligencia artificial.

“Era tímido y las presiones sociales del instituto no me habrían hecho encajar”, dice Bates, que ahora tiene 60 años. “Pero en la universidad, con los demás nerds de las ciencias y las matemáticas, encajé a la perfección, aunque era mucho más joven. Pude crecer socialmente a mi propio ritmo y también intelectualmente, porque ese ritmo más rápido me mantuvo interesado en el contenido”.

Los datos de SMPY respaldaron la idea de acelerar el aprendizaje de los estudiantes con mayor rapidez permitiéndoles saltarse cursos escolares. En una comparación entre niños que se saltaron un curso y un grupo de control de niños con un nivel de inteligencia similar que no lo hicieron, quienes se saltaron un curso tuvieron un 60% más de probabilidades de obtener doctorados o patentes y más del doble de probabilidades de obtener un doctorado en un campo STEM. La aceleración es común en la cohorte de élite de SMPY, de 1 entre 10 000 estudiantes, cuya diversidad intelectual y rápido ritmo de aprendizaje los convierte en los más difíciles de educar. Promover a estos estudiantes cuesta poco o nada, y en algunos casos puede ahorrar dinero a las escuelas, afirma Lubinski. “Estos niños a menudo no necesitan nada innovador ni novedoso”, afirma, “solo necesitan un acceso más temprano a lo que ya está disponible para los niños mayores”.

Muchos educadores y padres siguen creyendo que la aceleración es perjudicial para los niños: que los perjudicará socialmente, los obligará a abandonar la infancia o creará lagunas de conocimiento. Sin embargo, los investigadores educativos generalmente coinciden en que la aceleración beneficia a la gran mayoría de los niños superdotados tanto social como emocionalmente, así como académica y profesionalmente.

Saltarse de curso no es la única opción. Los investigadores de SMPY afirman que incluso intervenciones modestas —por ejemplo, el acceso a material desafiante, como los cursos de Colocación Avanzada de nivel universitario— tienen un efecto demostrable. Entre los estudiantes con alta capacidad, quienes recibieron una mayor densidad de oportunidades educativas preuniversitarias avanzadas en STEM publicaron más artículos académicos, obtuvieron más patentes y siguieron carreras profesionales de mayor nivel que sus compañeros igualmente inteligentes que no tuvieron estas oportunidades.

A pesar de los numerosos hallazgos de SMPY, los investigadores aún tienen una visión incompleta de la superdotación y el rendimiento. “No sabemos por qué, incluso en el extremo superior, a algunas personas les va bien y a otras no”, afirma Douglas Detterman, psicólogo que estudia la capacidad cognitiva en la Universidad Case Western Reserve de Cleveland, Ohio. “La inteligencia no explica todas las diferencias entre las personas; la motivación, los factores de personalidad, el esfuerzo y otros factores son importantes”.

Estudios alemanes han aportado algunas ideas, similares a las del SMPY. El Estudio Longitudinal de Superdotación de Múnich, que comenzó a monitorear a 26 000 estudiantes superdotados a mediados de la década de 1980, reveló que los factores cognitivos eran los más predictivos, pero que algunos rasgos personales, como la motivación, la curiosidad y la capacidad para afrontar el estrés, tenían una influencia limitada en el rendimiento. Factores ambientales, como la familia, la escuela y los compañeros, también influyeron.

Los datos de estas búsquedas de talento intelectual también contribuyen al conocimiento de cómo las personas desarrollan la pericia en ciertas materias. Algunos investigadores y escritores, en particular el psicólogo Anders Ericsson de la Universidad Estatal de Florida en Tallahassee y el autor Malcolm Gladwell, han popularizado la idea de un umbral de capacidad. Este sostiene que, para las personas que superan una determinada barrera de CI (a menudo se cita 120), el tiempo de práctica concentrada es mucho más importante que las habilidades intelectuales adicionales para adquirir pericia. Sin embargo, los datos del SMPY y del programa de talento de Duke cuestionan esta hipótesis. Un estudio publicado en 2016 comparó los resultados de los estudiantes del 1% superior en capacidad intelectual infantil con los del 0.01% superior. Mientras que el primer grupo obtiene títulos avanzados a una tasa aproximadamente 25 veces superior a la de la población general, los estudiantes de élite obtienen doctorados a una tasa aproximadamente 50 veces superior a la base.

Sin embargo, algunos trabajos son controvertidos. En Norteamérica y Europa, algunos expertos en desarrollo infantil lamentan que gran parte de la investigación sobre el desarrollo del talento esté impulsada por la necesidad de predecir quién alcanzará la cima, y los educadores han expresado una considerable inquietud sobre el concepto de identificar y etiquetar a un grupo de alumnos como superdotados o talentosos.

“Una puntuación alta en una prueba solo indica que una persona tiene una gran capacidad y es apta para esa prueba en particular en ese momento”, afirma Matthews. “Una puntuación baja en una prueba no indica prácticamente nada”, añade, porque muchos factores pueden reducir el rendimiento de los estudiantes, incluyendo sus antecedentes culturales y su nivel de comodidad al realizar pruebas de alto impacto. Matthews sostiene que cuando los niños que se encuentran cerca de los extremos de rendimiento temprano se sienten evaluados en función de su éxito futuro, esto puede reducir su motivación para aprender y contribuir a lo que la psicóloga Carol Dweck, de la Universidad de Stanford, denomina mentalidad fija. Es mucho mejor, afirma Dweck, fomentar una mentalidad de crecimiento, en la que los niños creen que el cerebro y el talento son solo un punto de partida y que las habilidades se pueden desarrollar mediante el trabajo duro y la asunción constante de riesgos intelectuales.

“Los estudiantes se centran en mejorar en lugar de preocuparse por su inteligencia y ansiar aprobación”, afirma Dweck. “Se esfuerzan por aprender más y ser más inteligentes”. Una investigación de Dweck y sus colegas muestra que los estudiantes que aprenden con esta mentalidad muestran mayor motivación en la escuela, obtienen mejores calificaciones y puntuaciones más altas en los exámenes.

Benbow coincide en que las pruebas estandarizadas no deben utilizarse para limitar las opciones de los estudiantes, sino para desarrollar estrategias de aprendizaje y enseñanza adecuadas a sus capacidades, que permitan a los estudiantes de todos los niveles alcanzar su potencial.

El próximo año, Benbow y Lubinski planean lanzar una encuesta de mediana edad a la cohorte de superdotados (1 de cada 10 000), con énfasis en los logros profesionales y la satisfacción con la vida, y volver a encuestar su muestra de 1992 de estudiantes de posgrado en las principales universidades estadounidenses. Los próximos estudios podrían erosionar aún más la persistente percepción errónea de que los niños superdotados son lo suficientemente brillantes como para tener éxito por sí solos, sin mucha ayuda.

“La comunidad educativa aún se resiste a este mensaje”, afirma David Geary, psicólogo del desarrollo cognitivo de la Universidad de Missouri en Columbia, especializado en aprendizaje matemático. “Existe la creencia generalizada de que los niños con ventajas, cognitivas o de otro tipo, no deberían recibir un estímulo adicional; que deberíamos centrarnos más en los niños con menor rendimiento”.

Aunque los especialistas en educación para superdotados anuncian la expansión de las opciones de desarrollo del talento en Estados Unidos, hasta ahora los beneficios se han limitado principalmente a los estudiantes que se encuentran en la cima de la escala socioeconómica y de talento.

“Sabemos cómo identificar a estos niños y cómo ayudarlos”, afirma Lubinski. “Y, sin embargo, nos faltan muchos de los niños más inteligentes del país”.

Mientras Lubinski y Benbow recorren el patio, el reloj marca el mediodía, liberando a grupos de adolescentes entusiastas que corren hacia el comedor. Muchos participan en los Programas Vanderbilt para Jóvenes Talentosos, cursos de verano de enriquecimiento donde los estudiantes talentosos pasan tres semanas atiborrándose de un año completo de matemáticas, ciencias o literatura. Otros participan en los campamentos deportivos de Vanderbilt.

“Simplemente están desarrollando talentos diferentes”, dice Lubinski, exluchador de secundaria y universidad. “Pero nuestra sociedad ha fomentado mucho más el talento atlético que el intelectual”.

Los programas de educación científica más innovadores, desde preescolar hasta la universidad.

Y, sin embargo, estos estudiantes talentosos, los ‘matemáticos’ del mundo, pueden forjar el futuro. “Si observamos los problemas que enfrenta la sociedad actual, ya sea la atención médica, el cambio climático, el terrorismo o la energía, estos son los niños con mayor potencial para resolverlos”, dice Lubinski. “Son estos niños por los que haríamos bien en apostar”.

Clynes, T. How to raise a genius: lessons from a 45-year study of super-smart children. *Nature* 537, 152–155 (2016). <https://doi.org/10.1038/537152a>

¿Debe implantarse la jubilación forzosa de los profesores universitarios?

Algunas universidades están implementando una edad de jubilación obligatoria para el personal académico. ¿Ayudará esto a que los jóvenes investigadores consigan plazas permanentes?

Afianzarse en el mundo académico es cada vez más difícil. Los investigadores en sus inicios y mediados de carrera se enfrentan a una feroz competencia por puestos académicos estables y financiación, a menudo debido a la discordancia entre el número de doctorados otorgados a los estudiantes cada año y el número de plazas de profesorado con permanencia disponibles.

Los puestos de trabajo contingentes en las universidades estadounidenses han aumentado —del 47% en 1987 a 68% en 2021—, lo que genera en muchos jóvenes investigadores una sensación de precariedad laboral. Además, más de dos tercios del profesorado de las instituciones de educación superior estadounidenses tenían empleos a tiempo parcial o completo que no cumplían los requisitos para la titularidad en 2023, según datos publicados el año pasado por la Asociación Americana de Profesores Universitarios.

En un intento por mejorar las perspectivas laborales de los jóvenes investigadores, algunos han criticado las normas de jubilación académica. “Debemos redefinir nuestra percepción de la jubilación académica”, escribió **Thomas Roulet**, científico social de la Universidad de Cambridge, Reino Unido, en LinkedIn el año pasado. “No

significa cesar la investigación y la docencia. Simplemente significa dejar vacante un puesto establecido, un puesto que se convertirá en una oportunidad transformadora para quienes buscan impulsar sus propias carreras académicas”.

Algunas universidades han revisado sus políticas de jubilación para crear oportunidades para las nuevas generaciones de académicos. Por ejemplo, la Universidad de Oxford, Reino Unido, y la Universidad de Cambridge establecieron edades de jubilación obligatorias para abrir más puestos a jóvenes investigadores. En España, los profesores y el personal académico tienen una edad de jubilación obligatoria de 70 años. En Francia, los profesores pueden solicitar permanecer en sus puestos hasta los 69 años.

Mientras tanto, en Alemania, los académicos están divididos en el debate sobre si extender su edad de jubilación. **David Spergel**, astrofísico y presidente de la Fundación Simons —que apoya la investigación en matemáticas y ciencias básicas— en la ciudad de Nueva York, afirma que la jubilación de los profesores puede crear oportunidades para los jóvenes académicos, pero no debe ser forzada. “Las personas de diferentes edades deberían tomar esa decisión, pero esa flexibilidad conlleva la responsabilidad de pensar en qué beneficia a la investigación”, afirma Spergel.

Según algunos investigadores que han estudiado el impacto de la jubilación obligatoria en el personal académico, la evidencia no sugiere que genere suficientes oportunidades laborales.

La Universidad de Oxford y la Universidad de Cambridge implementaron una edad de jubilación obligatoria de 67 años para su personal académico en 2011 y 2012, respectivamente, y posteriormente la aumentaron a 69. El objetivo de esta política, conocida como Edad de Jubilación Justificada por el Empleador (EJRA), es crear empleos para académicos más jóvenes y vías para el desarrollo profesional.

En 2023, la Universidad de Cambridge creó un comité para revisar la política de la EJRA. Según el informe del comité, la abolición de la EJRA resultaría en una reducción de casi 28 puestos académicos permanentes en promedio cada año entre 2023 y 2032.

En un análisis de los mismos datos presentados en el informe de revisión, **Oliver Linton**, economista de la Universidad de Cambridge, y sus colegas estimaron que la EJRA debería aumentar la tasa de creación de vacantes en un 11% en la Universidad de Cambridge. Sin embargo, al examinar los datos de contratación de la universidad, descubrieron que la jubilación forzosa de profesores contribuyó a un aumento de tan solo el 2.75% en las vacantes, excluyendo la jubilación voluntaria y las vacantes por motivos distintos a la jubilación. “No se produjeron resultados notables en cuanto a vacantes en la universidad”, afirma Linton. “Ha habido un gran aumento en la cantidad de personal no académico”, añade.

Michelle Silver, gerontóloga de la Universidad de Toronto (Canadá), coincide en que la jubilación no siempre genera oportunidades laborales. “Hay muchísimos ejemplos de personas que se han jubilado y sus filas se han detenido con ellas”, afirma.

Políticas discriminatorias por edad. Las políticas de jubilación forzosa resultaron muy impopulares entre muchos académicos. “Actualmente hay un par de demandas contra la Universidad de Cambridge para impugnar la política en casos concretos”, afirma Linton.

El personal académico de alto nivel se sintió “perjudicado personalmente” y “no valorado” por la política de la EJRA, afirma Linton, en parte porque afectó a la financiación de las becas de los investigadores durante años antes de la edad de jubilación. Cuando los investigadores solicitan becas, “deben tener un contrato de trabajo con una duración determinada”, explica Linton. “Cuando llegas a los 64, no puedes obtener una beca de cinco años porque tu trabajo será despedido al final y no hay posibilidad de renovación”.

Silver afirma que la edad es un indicador arbitrario del intelecto o la contribución laboral de un académico, por lo que ponerle una fecha de caducidad al trabajo “es simplemente extraño”. Obligar a los académicos a jubilarse a una edad fija también puede afectar más a las mujeres, añade. “Las mujeres son más propensas a interrumpir su carrera profesional por el cuidado de otros”. Linton coincide. “En muchas disciplinas, las capacidades no se desploman a los 69 años”, afirma. También advierte que la jubilación forzosa en Europa puede empujar a los profesores titulares a buscar oportunidades en otros lugares, por ejemplo, en Estados Unidos, donde la jubilación forzosa es ilegal. “Podemos perder a personas realmente destacadas y generar mucha mala voluntad, y no va a ser rentable”, concluye.

Si el objetivo de establecer edades de jubilación obligatorias para el personal académico es mejorar las perspectivas laborales de los jóvenes, es necesario encontrar formas más eficaces y no discriminatorias de lograrlo, afirman los investigadores.

“Lo que realmente deberíamos considerar es cómo podemos transferir la memoria y el conocimiento institucional, así como la sabiduría de estos profesores, y retenerlos en la universidad mientras estén dispuestos a hacerlo”, afirma Silver.

Spergal señala que “las universidades deberían considerar maneras de ofrecer al profesorado oportunidades para impartir clases especiales y permanecer en sus departamentos como profesorado emérito”. “Dejar claro que los recursos se utilizarán para la contratación de nuevo profesorado y no para otras prioridades universitarias también es útil”, añade.



Miryam Naddaf. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00055-4>

Linton, O. et al. *Cambridge Working Papers in Economics* 2428 (Univ. Cambridge, 2024).

La agresión depredadora evolucionó mediante adaptaciones a los circuitos noradrenérgicos

Los comportamientos son rasgos adaptativos que evolucionan mediante la selección natural. Fundamentalmente, las modificaciones genéticas, moleculares y neuronales que dan forma a las innovaciones conductuales son poco conocidas. **Güniz Göze Eren, Leonard Böger, Marianne Roca, Fumie Hiramatsu y colegas** identificaron adaptaciones especializadas vinculadas a la evolución de la agresión en invertebrados. Utilizando el nematodo depredador *Pristionchus pacificus*, desarrollaron un modelo de aprendizaje automático a partir de datos de seguimiento del comportamiento e identificaron estados conductuales robustos asociados con episodios agresivos. Sorprendentemente, la agresión depredadora coincide con una reestructuración de circuitos clave a lo largo de la evolución de los nematodos. Encontraron modificaciones en la vía noradrenérgica: la octopamina promueve episodios depredadores agresivos, mientras que la tiramina induce estados pasivos de forma antagónica. La modulación se produce a través de los receptores de octopamina Ppa-ser-3 y Ppa-ser-6, y del receptor de tiramina Ppa-lgc-55. Estos se localizan en neuronas sensoriales cuya inhibición disminuye los eventos agresivos. Fundamentalmente, esta innovación octopaminérgica surgió dentro de este linaje depredador, en consonancia con una divergencia funcional ancestral. Por lo tanto, las adaptaciones evolutivas en los circuitos noradrenérgicos facilitaron la aparición de estados de comportamiento agresivo asociados con rasgos depredadores complejos.

La selección natural favorece los rasgos de comportamiento que mejoran la aptitud de un organismo. Este proceso da lugar a una amplia gama de comportamientos adaptados a nichos ecológicos específicos y facilita la evolución de la diversidad conductual entre especies. Ciertos comportamientos como la búsqueda de alimento, el apareamiento, la evitación de depredadores y la agresión están sujetos a fuertes presiones ambientales y, por lo tanto, son particularmente susceptibles al cambio evolutivo. Fundamentalmente, nuestra comprensión naciente de estos procesos complejos proviene de estudios comparativos entre especies. Estos incluyen comparaciones de ratones *Peromyscus* que han desarrollado distintos comportamientos de excavación para evitar depredadores y el cuidado parental, así como diferencias de comportamiento entre diversas especies de *Drosophila* que influyen en las señales de cortejo y las preferencias de búsqueda de alimento. A pesar de este progreso, las bases genéticas, moleculares y neuronales precisas de las adaptaciones conductuales son poco conocidas. Los nematodos con sus pequeños sistemas nerviosos y herramientas genéticas y moleculares bien desarrolladas son sistemas potentes para comprender los procesos conductuales evolutivos en detalle. Comparado con *Caenorhabditis elegans*, el nematodo depredador *Pristionchus pacificus* ha desarrollado llamativas diferencias de comportamiento. Esto incluye la diversificación en la sensibilidad a los olores, la preferencia social y los comportamientos agresivos utilizados para establecer territorio y eliminar a los competidores de su entorno. En consecuencia, los autores han aprovechado la diversidad conductual entre estas especies de nematodos para investigar las adaptaciones evolutivas que moldean los rasgos agresivos de *P. pacificus*.

P. pacificus es una especie de nematodo omnívoro que, además de alimentarse de bacterias, también depreda larvas de otros nematodos. Cabe destacar que, si bien *P. pacificus* puede utilizar la depredación para generar una fuente adicional de nutrientes, estas interacciones también muestran características de agresión. Más específicamente, junto con la matanza de otras especies y el canibalismo de congéneres por nutrientes, la matanza a menudo no va seguida del consumo y, en cambio, puede utilizarse como un comportamiento agresivo para eliminar a los rivales. Además, la mordedura agresiva sin matar también sirve para desplazar a los competidores de una fuente de alimento compartida. Estos comportamientos se logran mediante la presencia de armamentos similares a dientes y una dinámica faríngea distintiva que facilita la perforación de la cutícula de la presa y la alimentación de sus entrañas. Sin embargo, es evidente que no todo contacto con presas potenciales resulta en un ataque, lo que indica que la agresión depredadora de *P. pacificus* no es indiscriminada. Por lo tanto, para investigar el mecanismo subyacente a la evolución de estos comportamientos y su regulación en *P. pacificus*, desarrollaron una herramienta de análisis de alto rendimiento para caracterizar automáticamente el comportamiento de *P. pacificus*.

Eren, G.G., Böger, L., Roca, M. et al. Predatory aggression evolved through adaptations to noradrenergic circuits. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10009-x>

El mimetismo batesiano de bayas permite la dispersión asexual de bulbillos en un ñame por parte de las aves

Muchas plantas que abandonan su sexo dependen de propágulos clonales, pero sus cortas distancias de dispersión pueden atrapar a la descendencia cerca de plantas progenitoras y enemigos. **Zhi Chen y colegas** demostraron que el ñame *Dioscorea melanophyma*, que ha perdido la reproducción sexual, desarrolló bulbillos negros y brillantes que imitan las bayas negras coexistentes y atraen a las aves frugívoras para que los ingieran y los dispersen. Aves de 22 especies se alimentaron de bulbillos, con un pico de visitas entre octubre y febrero, cuando los frutos verdaderos son escasos. La reflectancia de los bulbillos se superpuso a las bayas simpátricas y fue indistinguible en un modelo de visión aviar sensible a la radiación UV para muchas especies, en consonancia con el mimetismo visual batesiano. Los ensayos de alimentación con el visitante dominante (*Pycnonotus xanthorrhous*) mostraron una corta retención intestinal y una destrucción insignificante, por lo que los bulbillos se excretan en gran parte intactos y viables, y el monitoreo reveló que los bulbillos alcanzaron distancias de dispersión similares a las de las plantas endozoocoras gratificantes. Por lo tanto, el engaño sensorial que explota las reglas de señal-recompensa fruta-frugívoro puede restaurar el movimiento ecológicamente significativo después de la pérdida del sexo en linajes asexuales.

La dispersión de semillas es fundamental para la reproducción vegetal y desempeña un papel clave en la organización de las comunidades ecológicas en todo el mundo. Sin embargo, algunas plantas han perdido completamente la reproducción sexual, con mayor frecuencia por apomixis tras la hibridación o poliploidía, que desestabiliza la meiosis y el desarrollo del saco embrionario. La asexualidad puede proporcionar seguridad reproductiva bajo la limitación de pareja/polinizador y mediante la fijación de complejos genéticos heterocigotos coadaptados de híbridos, lo que facilita la colonización, la persistencia en el margen de distribución y los patrones clásicos de partenogénesis geográfica en los que las especies asexuales tienen áreas de distribución más amplias. Sin embargo, la pérdida de la reproducción sexual también elimina la recombinación, reduce la diversidad genética y el potencial adaptativo, y generalmente restringe la propagación a distancias cortas, vinculando la descendencia clonal a progenitores y enemigos. Por lo tanto, las plantas que han perdido el sexo deberían estar sometidas a una fuerte selección para desarrollar mecanismos de dispersión que muevan los propágulos más allá de los peligros próximos a los progenitores, ya que la dispersión regula tanto la cantidad como la calidad del reclutamiento. Las plantas que se reproducen clonalmente aún pueden dispersarse por gravedad (barocoria), agua (hidrocoria), especialmente a lo largo de corredores ribereños, y a través de animales, cuando las unidades vegetativas se adhieren al pelaje o las plumas de los animales (epizoocoria). La endozoocoria, donde las unidades vegetativas son ingeridas y excretadas, podría proporcionar una dispersión eficiente de las unidades clonales; sin embargo, hasta ahora, solo se sabe que las diminutas Araceae acuáticas se dispersan de esta manera. Sin embargo, debido a que la pérdida de la reproducción sexual impide las recompensas a través de frutos carnosos, los propágulos asexuales no pueden “pagar” a los dispersores por sus servicios, lo que impide el uso de correlaciones señal-recompensa que guían la búsqueda de alimento de las aves. Estas limitaciones hacen que el engaño sensorial (cooptación de señales similares a frutos sin ofrecer recompensas) sea una ruta plausible para el transporte animal de propágulos vegetativos.

Zhi Chen et al. Berry Batesian mimicry enables bird dispersal of asexual bulbils in a yam. PNAS, January 12, 2026, 123 (3) e2528094123. <https://doi.org/10.1073/pnas.2528094123>

El comportamiento sexual entre personas del mismo sexo puede ayudar a los primates a sobrevivir y reproducirse

Los vínculos entre individuos del mismo sexo ayudan a simios y monos a gestionar conflictos y fortalecer alianzas, especialmente en hábitats áridos y paisajes con abundantes depredadores.

Un estudio de casi 500 especies de simios, monos y otros primates no humanos ha descubierto que el comportamiento sexual entre personas del mismo sexo forma parte de la vida social normal de algunos primates y podría desempeñar un papel importante en su éxito a largo plazo.

El estudio, publicado el 12 de enero en *Nature Ecology and Evolution*, sugiere que el comportamiento sexual entre personas del mismo sexo en poblaciones silvestres podría ser una respuesta a entornos hostiles, la depredación y la gestión de complejas jerarquías sociales. Los comportamientos observados incluyeron la monta, el contacto genital y la felación.

“Mucha gente ha considerado durante mucho tiempo el comportamiento homosexual como algo accidental, poco común o exclusivo de animales de zoológico”, afirma el coautor **Vincent Savolainen**, biólogo evolutivo del *Imperial College* de Londres. Sin embargo, “forma parte de la vida social normal de los primates”.

Aunque es un elemento básico de los documentales sobre vida silvestre, el comportamiento sexual entre individuos del mismo sexo en animales ha comenzado a estudiarse seriamente solo en los últimos años. Las explicaciones van desde la casualidad (un efecto secundario del comportamiento cuando la reproducción está dominada por unos pocos individuos) hasta la adaptación, afirma Isabelle Winder, antropóloga evolutiva de la Universidad de Bangor (Reino Unido). “Es muy difícil determinar cuál es el significado, o si existe alguno”.

Anteriormente, el equipo de Savolainen realizó un seguimiento de una colonia de macacos rhesus (*Macaca mulatta*) en Puerto Rico durante tres años, descubriendo que el comportamiento sexual entre sujetos del mismo sexo en los machos era rutinario y estaba vinculado al éxito reproductivo posterior, posiblemente porque fortalece las alianzas sociales. “Luchan juntos, tienen relaciones sexuales juntos y quizás más adelante en la vida tengan acceso a más hembras”, afirma.

Para determinar si la conducta sexual homosexual tenía beneficios en otros primates, Savolainen, Chloë Coxshall —primatóloga del comportamiento del *Imperial College* de Londres— y sus colegas analizaron exhaustivamente la literatura científica, identificando casos en 59 especies de las 491 estudiadas y encontrando evidencia de conducta homosexual recurrente en 23 de ellas.

Al comparar la prevalencia de la conducta sexual homosexual con variables ambientales y de otro tipo, los investigadores descubrieron que era más probable que se presentara en condiciones secas y en zonas con alto riesgo de depredación, así como entre especies longevas y aquellas con un marcado dimorfismo sexual (grandes diferencias de tamaño entre machos y hembras). La conducta sexual homosexual también era más común en primates que viven en grupos jerárquicos, donde los individuos —especialmente los machos— deben ascender en la escala social para tener la oportunidad de reproducirse.

Modelos posteriores sugirieron que los rasgos ecológicos y de la historia de vida, como la longevidad, conducen a la conducta sexual homosexual indirectamente, a través de su influencia en las estructuras sociales. El estudio descubrió que las condiciones secas pueden provocar dimorfismo sexual, que a su vez se asoció con la vida en grupos jerárquicos donde la conducta sexual homosexual tendía a ocurrir. Desentrañar estos diversos factores “es, en mi opinión, el mayor valor de este estudio”, afirma José Mariá Gómez, ecólogo evolutivo de la Estación Experimental de Zonas Áridas de Almería, España.

Por ejemplo, en los monos dorados de hocico chato (*Rhinopithecus roxellana*), que se adaptan a climas fríos, la

conducta sexual homosexual tiende a ocurrir junto con el acicalamiento, que fortalece los vínculos. En los longevos bonobos (*Pan paniscus*), parientes de los chimpancés, la alta frecuencia de conducta homosexual podría ayudar a mantener la cohesión social durante décadas, sugieren los investigadores.

Winder afirma que la investigación es innovadora porque muestra cómo estudiar comportamientos aparentemente raros observados en animales salvajes, y podría aplicarse a otros comportamientos como el duelo, el uso de herramientas y el lenguaje simbólico, para comprender su contexto social más amplio. No son fenómenos aislados.



Ewen Callaway. *Nature*. 2026. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00119-5>

Coxshall, C., Nesbit, M., Hodge, J. y Savolainen, V. *Nature Ecol. Evol.* <https://doi.org/10.1038/s41559-025-02945-8> (2026).

Las flechas envenenadas más antiguas conocidas muestran el talento tecnológico de los humanos de la Edad de Piedra

Rastros de una sustancia química tóxica encontrados en puntas de flecha de 60 000 años de antigüedad apuntan a una planificación avanzada por parte de los cazadores paleolíticos.

Se han encontrado rastros de compuestos vegetales tóxicos en un puñado de puntas de flecha africanas de 60 000 años de antigüedad, lo que proporciona la evidencia química más antigua de que los cazadores-recolectores del Paleolítico usaban veneno para abatir a sus presas.

El hallazgo, publicado el 7 de enero en *Science Advances*, refuerza la creciente percepción de la inteligencia y el avance tecnológico de las personas en esta época. Fabricar flechas envenenadas es casi tan difícil como seguir una “receta de cocina compleja”, afirma la coautora del estudio, **Marlize Lombard**, arqueóloga de la Universidad de Johannesburgo (Sudáfrica). “A esto hay que sumarle el peligro del veneno y la planificación para trabajar con él sin envenenarse, y luego hay que cazar y rastrear a la presa en condiciones difíciles y peligrosas, a veces durante uno o dos días”.

“Esto demuestra una planificación avanzada, estrategia y razonamiento causal, algo muy difícil de demostrar en personas que vivieron hace tanto tiempo, pero cuya evidencia aumenta cada año”, coincide el arqueólogo Justin Bradfield, también de la Universidad de Johannesburgo, quien no participó en el estudio.

Los arqueólogos ya habían propuesto que los primeros humanos modernos probablemente comenzaron a usar venenos para cazar hace unos 70 000 a 60 000 años, aproximadamente al mismo tiempo que se inventaron armas de proyectiles como arcos y flechas. Muchas de las piedras afiladas encontradas de este período son demasiado pequeñas como para haber causado daños letales a las presas por sí solas sin la adición de veneno.

Sin embargo, la evidencia química directa de venenos ha sido escasa, en parte porque muchos químicos tóxicos se degradan con el tiempo. “Las condiciones deben ser extraordinarias para preservar intactas las moléculas orgánicas durante tanto tiempo”, afirma Bradfield.

El arqueólogo biomolecular **Sven Isaksson**, de la Universidad de Estocolmo, y sus colegas analizaron un conjunto de diez microlitos (lascas de piedra afiladas de aproximadamente un centímetro de diámetro) hallados en el refugio rocoso de Umhlatuzana, en KwaZulu-Natal, Sudáfrica. El análisis químico reveló rastros de un compuesto tóxico llamado bufandrina en cinco de ellos.

La bufandrina se encuentra en una planta nativa llamada *Boophone disticha*, a veces conocida como gifbol o bulbo venenoso. Una pequeña cantidad de material derivado de las secreciones lechosas del bulbo de la raíz de esta planta puede matar ratas en media hora; en humanos, el veneno puede causar náuseas, parálisis respiratoria y provocar coma.

El equipo también encontró bufandrina en un juego de cuatro puntas de flecha recolectadas por un etnógrafo en Sudáfrica en el siglo XVIII. Hoy en día, los indígenas a veces cazan antílopes saltarines, kudús, ñus e incluso cebras y jirafas con pequeñas flechas envenenadas similares, afirma Lombard. “No hay motivos para pensar que los cazadores de Umhlatuzana no hicieran lo mismo”.

Originalmente, la mezcla podría contener otras toxinas, como venenos de serpiente o araña, que se han degradado hace mucho tiempo. Isaksson afirma que su trabajo previo, el estudio de puntas de flecha de 1000 años de antigüedad, ayudó a delimitar los tipos de compuestos vegetales que podrían sobrevivir durante miles de años.

Antes de este trabajo, la evidencia química más temprana de flechas envenenadas provenía de puntas de flecha de hueso de 6700 años de antigüedad, halladas en la cueva Kruger de Sudáfrica, que contenían compuestos que alteran el funcionamiento del corazón. Los investigadores también han encontrado evidencia del uso de veneno en la Cueva de la Frontera, en Sudáfrica, incluyendo un palo de madera dentado de 24 000 años de antigüedad que podría haber servido como espátula para aplicar mezclas peligrosas a las armas.

Se cree que los primeros humanos modernos poseían capacidades cognitivas, y los cazadores con arco tenían habilidades similares a las de los humanos actuales en cuanto al uso de ambas manos al enfocar objetos distantes. “Desde hace al menos 100 000 años, observamos un auge de comportamientos complejos en el sur de África”, afirma Lombard.

Se cree que los cazadores-recolectores que vivían en esta región también poseían amplios conocimientos sobre el mundo natural. Existe evidencia, por ejemplo, de que utilizaban las propiedades insecticidas y larvicidas de algunas hojas hace unos 77 000 años.

“Aunque, en apariencia, este artículo trata sobre la tecnología de la caza, en realidad trata sobre nuestro conocimiento de las plantas, y eso, para mí, es lo emocionante”, afirma April Nowell, arqueóloga paleolítica de la Universidad de Victoria (Canadá). “Esto concuerda con lo que hemos estado aprendiendo durante las últimas dos décadas, aproximadamente, sobre cómo los primeros humanos usaban las plantas para crear tintes para sus textiles y con fines medicinales, además de para cocinar”. Este último trabajo se suma a una compleja historia de decenas de miles de años de experimentación con plantas, afirma Nowell, anterior a la revolución agrícola neolítica hace 12 000 años.



Nicola Jones. *Nature* 649, 536-537 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00051-8>

Isaksson, S., Högberg, A. y Lombard, M. *Sci. Adv.* 12, eadz3281 (2026).

Piel sintética inspirada en pulpos que cambia de color y textura a voluntad

Un material que puede cambiar de apariencia, similar a la de los cefalópodos, podría tener futuras aplicaciones en robótica o tecnología de pantallas.

Los investigadores han creado los primeros materiales que pueden cambiar no solo de color, sino también de textura superficial a voluntad, inspirados en cómo los pulpos adaptan su piel para mimetizarse con las rocas sobre las que se sientan. Esta piel artificial puede cambiar de mate a brillante y mostrar diversos efectos antes de volver a su estado inicial. Los resultados se publicaron en *Nature*.

Protuberancias o surcos muy pequeños, de tamaño submicrométrico, comparables en tamaño a las longitudes de onda de la luz visible, y otros más grandes, de hasta milímetros, afectan la forma en que una superficie dispersa la luz. Esto puede hacer que un material parezca más o menos opaco, o cambiar de color al observarlo desde diferentes ángulos. Los moluscos, como los pulpos y las sepias, utilizan pequeños músculos incrustados en su piel para producir estos efectos, ya sea para camuflarse o comunicarse. **Siddharth Doshi**, científico de materiales de la Universidad de Stanford en California, y sus colaboradores construyeron lo que denominan metasuperficies a partir de PEDOT:PSS, un tipo de polímero que se ha utilizado en paneles solares y electrónica imprimible. Eligieron este material porque se hincha al contacto con el agua, pero de forma reversible: libera el agua y se contrae al exponerse a otros líquidos, como ciertos alcoholes.

Para crear materiales con una textura controlable, los investigadores colocaron una capa del polímero sobre un sustrato y utilizaron un haz de electrones para crear regiones capaces de absorber cantidades variables de agua, produciendo un “paisaje” de protuberancias en la superficie. El resultado fueron materiales que podían cambiar

drásticamente su apariencia al mojarse. Para un uso práctico, las superficies podrían cubrirse con una película transparente, lo que permitiría controlar el flujo de agua o mezclarla con concentraciones variables de alcohol 2-propanol. “Basta con aplicar el alcohol para expulsar el agua”, afirma Doshi.

Las demostraciones del grupo son “bastante únicas” y abren la puerta a la creación de productos de consumo o edificios que puedan cambiar su apariencia a demanda y de maneras sin precedentes, afirma Philippe Lalanne, investigador en nanofotónica del Instituto de Óptica de Aquitania en Talence, Francia.

Debashis Chanda, físico de la Universidad de Florida Central en Orlando, cuyo equipo ha inventado pinturas basadas en “color estructural” inspirado en las alas de las mariposas, afirma que la necesidad de controlar las texturas de los materiales mediante la aplicación de líquido —en lugar de electricidad, por ejemplo— es una “enorme limitación”.

Pero Doshi afirma que, en futuras aplicaciones, los dispositivos podrían controlar los fluidos a pequeña escala con conjuntos de canales microfluídicos, produciendo algo similar al papel artificial de los lectores electrónicos. “Existe la oportunidad de repensar las pantallas, como dispositivos que crean apariencias al representar físicamente texturas realistas, además de mostrar colores”, afirma. La tecnología podría incluso permitir que un dispositivo se camufle, añade.

Imitar las capacidades de los moluscos y lagartos con una piel artificial auténtica —que sería estirable y flexible, e incorporaría otras características, como la detección— es una búsqueda de décadas que probablemente continuará, afirma Chanda. «Se puede llegar a Marte y hablar de computadoras cuánticas, pero no se puede crear un camaleón, ni siquiera con toda la tecnología actual».



Davide Castelvetti. *Nature* 649, 540 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00052-7>

Doshi, S. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09948-2> (2026).

¿Cómo evolucionaron las aves?

Hace unos 150 millones de años, Europa era tropical y mayoritariamente submarina. Todo el continente estaba más cerca del ecuador que en la actualidad, y lo que hoy es Alemania y sus países vecinos estaba sumergido bajo un mar interior poco profundo, salpicado de islas.

En un grupo de islas, había criaturas inusuales que no encajaban con el resto de la fauna. Estas eran algunas de las primeras aves del planeta: aproximadamente del tamaño de cuervos, con plumas negras y probablemente con predilección por los insectos. No eran grandes voladoras; pasaban la mayor parte del tiempo en el suelo y ocasionalmente aleteaban en el aire, quizás para escapar de depredadores furtivos. Tampoco se parecían a las aves modernas. Tenían dientes en las mandíbulas y garras en los extremos de las alas, características que no se observan en ninguna ave adulta actual. Estos animales alemanes eran *Archaeopteryx* y presentaban numerosos rastros de sus ancestros dinosaurios.

Los fósiles de *Archaeopteryx* se encuentran entre los más famosos de la historia, pero esta criatura también es un enigma. Durante más de un siglo, *Archaeopteryx* ha sido el único género de ave conocido del Jurásico: el período en el que las aves evolucionaron por primera vez. En las últimas décadas se han descubierto muchas otras aves de la era de los dinosaurios, pero todas pertenecen al período posterior, el Cretácico: una época en la que habitaron diversos tipos de aves en todo el mundo. Los orígenes del grupo permanecieron perdidos en el tiempo.

Ahora, los investigadores finalmente cuentan con un segundo género de aves jurásicas. *Baminornis*, descubierto en China y descrito en febrero de 2025, amplió rápidamente el conocimiento científico sobre las aves más primitivas. *Baminornis*, a diferencia de *Archaeopteryx*, sugiere una historia evolutiva compleja. Paralelamente, la descripción de un espécimen de *Archaeopteryx* extraordinariamente bien conservado, que había permanecido oculto durante décadas, ha arrojado luz sin precedentes sobre las primeras aves. Hallazgos como estos ofrecen pistas reveladoras sobre cómo y por qué evolucionaron las aves, y si desarrollaron el vuelo propulsado solo una vez o muchas veces durante la era de los dinosaurios.

Hoy en día, las aves constituyen uno de los grupos animales más exitosos y diversos, con cerca de 10 000 especies conocidas. Varían desde minúsculos colibríes que pueden flotar en el aire hasta grandes viajeros como el albatros errante, grandes depredadores como las águilas reales y grandes criaturas no voladoras como los emús.

Durante el último medio siglo, los investigadores han establecido que las aves evolucionaron a partir de los dinosaurios: específicamente, los terópodos, el grupo que incluye al Velociraptor, del tamaño de un pavo, y al imponente Allosaurus.

Sin embargo, reconstruir la historia evolutiva de las aves ha resultado ser notablemente complicado. “Las aves y los dinosaurios similares a ellas son extremadamente raros en el registro fósil”, afirma Jingmai O’Connor, paleontóloga del Museo Field de Chicago, Illinois.

La anatomía es la responsable de su rareza. “Las aves, por lo general, son pequeñas y tienen huesos delicados y huecos, y esqueletos ligeros”, afirma Stephen Brusatte, paleontólogo de la Universidad de Edimburgo, Reino Unido. Esto significa que sus huesos son más propensos a fracturarse y aplastarse en entornos difíciles, como ríos de corriente rápida, donde un esqueleto grande, como el de un *Tyrannosaurus rex*, podría sobrevivir.

Teniendo en cuenta todo esto, la preservación de los fósiles de *Archaeopteryx* es un verdadero milagro. Los primeros especímenes se descubrieron a principios de la década de 1860: inicialmente una pluma, que fue la primera pluma fósil jamás encontrada, y luego un esqueleto sin cabeza. El momento fue oportuno: Charles Darwin había publicado *El origen de las especies* en 1859, presentando sus argumentos de que la selección natural condujo a la formación de nuevas especies y, en última instancia, a tipos de organismos radicalmente nuevos. El primer fósil de *Archaeopteryx*, descubierto pocos años después, fue un ejemplo dramático de fósil de transición: un animal con algunos rasgos similares a los de las aves, pero también con rasgos similares a los de los dinosaurios.

Durante décadas se ha debatido intensamente sobre dos preguntas clave: ¿podía volar el *Archaeopteryx*? ¿Se le considera un ave? Sí tenía plumas penáceas, que ayudan a las aves modernas a volar. Pero otros aspectos de su anatomía eran menos adecuados para el vuelo sostenido. «El *Archaeopteryx* tiene una cola larga, como la de un dinosaurio rapaz», afirma Brusatte. Esto habría sido incómodo durante el vuelo: las aves modernas tienen huesos de la cola cortos y rechonchos.

Asimismo, el *Archaeopteryx* no parece haber tenido un esternón (hueso del pecho) al que se pudieran haber unido los poderosos músculos de las alas. “Es algo realmente desconcertante”, afirma Talia Lowi-Merri, bióloga evolutiva de la Universidad de Harvard en Cambridge, Massachusetts, quien ha demostrado que los esternones evolucionaron gradualmente en aves posteriores.

Podría ser que el *Archaeopteryx* tuviera un esternón hecho de cartílago, que no se habría fosilizado, pero este habría sido un anclaje más débil para los músculos que el hueso. “Si hubiera vuelo, sería menos potente que el vuelo de las aves modernas”, afirma Lowi-Merri. Como resultado, muchos biólogos sospechan que los *Archaeopteryx* eran malos voladores, como los pollos modernos.

A pesar de la creciente información sobre el *Archaeopteryx*, esta solo nos puede decir hasta cierto punto. Todos los fósiles provienen de Alemania, de lo que una vez fueron islas en un mar poco profundo. Algunas de las islas tenían lagunas llenas de agua tranquila y a menudo salina, en las que los cuerpos de *Archaeopteryx* podían caer y ser enterrados y fosilizados lentamente. “Es una circunstancia única”, afirma Brusatte.

Peor aún, es un punto en una cronología muy larga. Los fósiles de *Archaeopteryx* tienen alrededor de 150 millones de años: datan de finales del Jurásico, que duró de 201.4 millones a 143.1 millones de años. Pero después del *Archaeopteryx*, no hay más fósiles de aves durante millones de años.

Para el Cretácico posterior (hace 143.1 millones a 66 millones de años), la historia es diferente. En el este de España, el yacimiento fósil de Las Hoyas ha revelado varias aves y dinosaurios similares a ellas desde la década de 1980. Más recientemente, yacimientos en el noreste de China se han convertido en un tesoro de fósiles delicados, incluyendo aves, que formaron parte de la Biota de Jehol, un ecosistema que existió hace entre 135 y 120 millones de años.

“Hay muchísimas aves del Cretácico”, afirma Brusatte. Muchas no son ancestros de las aves actuales; en cambio, pertenecen a grupos, como los enantiornitinos, que se extinguieron al final del Cretácico, en la extinción masiva relacionada con asteroides que también extinguió a todos los dinosaurios no aviares.

En total, se conocen aves y dinosaurios similares a las aves del Cretácico en Asia Oriental, América del Norte y del Sur, Madagascar y la Antártida. Es evidente que, a principios del Cretácico, las aves se habían diversificado y se habían globalizado.

Pero el acervo del Jurásico tardío permaneció frustrantemente vacío, salvo el *Archaeopteryx*, hasta el descubrimiento del *Baminornis*.

Desde 2022, el paleontólogo Min Wang, del Instituto de Paleontología de Vertebrados y Paleoantropología de Pekín, y sus colegas han estado explorando una nueva colección de fósiles: la Fauna de Zhenghe, en la provincia de Fujian, en el sureste de China. Durante el primer año, encontraron un fósil al que llamaron Fujianvenator: un dinosaurio parecido a un ave, probablemente más emparentado con las aves que con otros dinosaurios. El Fujianvenator tenía largas extremidades traseras, lo que sugería que podría haber pasado mucho tiempo vadeando en el agua. El equipo fechó la Fauna de Zhenghe entre 148 y 150 millones de años atrás, aproximadamente contemporáneo del *Archaeopteryx*.

“Este espécimen nos dio mucha esperanza”, dice Wang. “Quizás podamos encontrar más fósiles interesantes en esa localidad”. La presencia de animales de agua dulce, como tortugas y peces pequeños, indicaba que la fauna de Zhenghe era los restos preservados de un humedal: un lugar ideal para la conservación de las aves.

Los investigadores pronto dieron en el clavo y describieron a *Baminornis* en febrero de 2025. Era un ave pequeña, con una masa de entre 140 y 300 gramos. Lo más sorprendente era que las cinco vértebras inferiores de la

cola se habían fusionado para formar un hueso corto llamado pigóstilo. Esto es habitual en las aves modernas y también se observa en las aves del Cretácico, pero está ausente en el famoso contemporáneo de *Baminornis*, el *Archaeopteryx*.

Esto fue una sorpresa, dice Wang. Dado lo temprano que era *Baminornis*, cabría esperar encontrar una etapa de transición —“quizás algunas aves tienen una cola más corta, pero aún no tienen pigóstilo”— pero en cambio, su equipo encontró un ave jurásica con un pigóstilo completamente formado. Argumenta que esto significa que las primeras aves podrían haber precedido a *Archaeopteryx* y *Baminornis*. “Esto retrasó el surgimiento del origen de las aves mucho antes de lo que pensábamos”, afirma. “¿Es posible que algunas aves del Jurásico medio o temprano ya hubieran evolucionado?”.

“Esto nos indica que las aves ya habían estado experimentando y desarrollando estilos aerodinámicos y de vuelo más sofisticados para finales del Jurásico”, afirma Brusatte. El hecho de que *Archaeopteryx* y *Baminornis* fueran tan diferentes sugiere que las aves ya estaban diversificadas, lo que sugiere una historia evolutiva anterior a la que se creía.

Sin embargo, O'Connor advierte contra sacar conclusiones precipitadas de *Baminornis*, ya que las primeras interpretaciones de nuevos fósiles pueden resultar incorrectas tras un examen más detallado. “Creo que aún debemos esperar para comprender realmente la importancia de estos fósiles”, afirma.

En cualquier caso, incluso con *Baminornis*, el registro de aves del Jurásico sigue siendo extremadamente escaso, lo que significa que quedan muchas preguntas sin respuesta. “¿Se globalizaron las aves tan pronto como se originaron?”, se pregunta Brusatte. Los pterosaurios y los murciélagos, los otros vertebrados voladores, se expandieron rápidamente; pero si las aves del Jurásico hicieron lo mismo, los científicos aún no han encontrado rastros.

Aun así, existen las aves del Cretácico, que insinúan algo radical: que el vuelo propulsado evolucionó repetidamente entre las aves y sus parientes más cercanos, utilizando diferentes mecanismos.

El primero es el *Microraptor*, de la Biota de Jehol, descrito por primera vez por Xing Xu y sus colegas en 2003. Aunque no era un ave, el *Microraptor* era un pequeño dinosaurio que volaba utilizando sus extremidades delanteras y traseras: tenía cuatro alas en lugar de dos. Esto es tan diferente a cómo vuelan las aves, dice O'Connor, que sugiere un origen evolutivo independiente.

Y luego está Yi, descrito en 2015 por un equipo que incluía a Xu y O'Connor. Yi proviene de la Biota de Yanliao del Jurásico tardío y es un escansoriopterígido: un dinosaurio terópodo, estrechamente relacionado con las aves. En cada muñeca, tiene un hueso largo y protuberante, con una membrana preservada junto a él. Esto implica que Yi volaba, no con plumas penáceas como las de un ave, sino con una membrana, como las alas de un murciélago.

Las opiniones están muy divididas sobre cómo interpretar estos fósiles. “Estoy a favor de los múltiples orígenes del vuelo de los dinosaurios”, dice O'Connor. Asimismo, Wang afirma: «Creo que la evidencia fósil actual muestra que el vuelo, de hecho, evolucionó más de una vez». Sin embargo, Lowi-Merri argumenta que el vuelo surgió solo una vez en los dinosaurios, y que la evolución posterior proporcionó la diversidad de estilos. «Tuvimos una transición gradual», afirma. «A través de esa transición, se ramificaron del linaje principal rarezas que experimentaron con diferentes rasgos que podrían no haber funcionado tan bien como el conjunto principal de rasgos que finalmente persistieron».

Más fósiles y una comprensión más clara de las relaciones entre las especies serán clave para resolver si el vuelo evolucionó más de una vez. Mientras tanto, para comprender cómo evolucionaron las aves y el vuelo, los paleontólogos siguen recurriendo al *Archaeopteryx*.

En mayo de 2025, O'Connor, Wang y sus colegas describieron el decimocuarto espécimen de *Archaeopteryx*. Descubierto antes de 1990 y designado como el espécimen de Chicago, el fósil permaneció en colecciones privadas y no fue analizado hasta su venta al Museo Field en 2022. El esqueleto está casi completo y, crucialmente, no ha sido aplastado. “El *Archaeopteryx* se ha estudiado durante 164 años”, afirma O'Connor, pero aún queda mucho por aprender. “La cantidad de información básica nueva que obtuvimos es increíble”.

A diferencia de otros especímenes, las alas están separadas del cuerpo, revelando plumas especializadas nunca antes vistas, llamadas terciarias. Estas eran cruciales para el vuelo, ya que cerraban el espacio entre las alas y el cuerpo, creando una superficie continua que podía generar sustentación, explica O'Connor. Afirma que las terciarias ahora pueden usarse como prueba para determinar si los dinosaurios similares a las aves podían volar, lo que ayuda a esclarecer la frecuencia con la que se originó el vuelo.

La cabeza del espécimen también es reveladora. Por primera vez, O'Connor y su equipo pudieron observar la estructura del paladar, afirma. Esto es clave, ya que en las aves actuales el paladar es muy móvil, lo que les permite desarrollar mecanismos de alimentación especializados. «Para saber si el cráneo es cinético, es necesario conocer la morfología de los huesos palatinos». Resulta que ya eran muy parecidos a los de las aves.

En un artículo posterior publicado en agosto de 2025, O'Connor y sus colegas demostraron que el *Archaeopteryx* poseía rasgos que le habrían permitido comer rápidamente, incluyendo una lengua móvil y un órgano sensible en la punta del pico. Estas características evolucionaron para poder volar, «que es la forma de locomoción de los vertebrados más exigente física y energéticamente, y por lo tanto, la que más calorías requiere», afirma O'Connor.

La nueva evidencia del *Archaeopteryx* de Chicago, el *Bainornis* y fósiles posteriores está llevando a los investigadores a reconocer que los rasgos que finalmente permitirían maniobras aéreas realmente desafiantes ya estaban presentes o evolucionando a finales del Jurásico. Y el ritmo de descubrimientos de los últimos años da a los paleontólogos la esperanza de que pronto descubrirán aún más pistas sobre cómo las aves dominaron los cielos.

Michael Marshall. *Nature* 649, 542-545 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00076-z>.

La salud mental estudiantil está en crisis

Se está gestando una emergencia de salud mental en universidades de todo el mundo. La ansiedad, la depresión, las ideas suicidas y las autolesiones han aumentado entre los estudiantes universitarios en la última década, lo que ha sobrecargado los recursos universitarios.

Casi dos tercios de los estudiantes de una encuesta global a 72 288 estudiantes de primer año de grado afirmaron haber experimentado síntomas en algún momento de su vida compatibles con al menos una enfermedad mental. Estos incluyen trastornos del estado de ánimo, ansiedad, estrés postraumático y consumo de sustancias. Más de la mitad había reportado síntomas en el último año.

La investigación de **Lauro Miranda Demenech y Anne Duffy** en Brasil, Canadá y el Reino Unido coincide con estas tendencias. Sus experiencias como académicos, médicos y defensores les han demostrado cómo los trastornos mentales no tratados pueden afectar negativamente el desarrollo psicosocial y académico de una persona. Con demasiada frecuencia, esto termina en tragedia.

Sin embargo, a nivel mundial, solo el 28% de los estudiantes con un problema de salud mental que se beneficiarían de apoyo realmente acceden a él, lo que genera desigualdades para los grupos desfavorecidos y en riesgo. La proporción de estudiantes que recibe ayuda se reduce a tan solo el 14% en países de ingresos bajos y medios, por ejemplo. Un estudio realizado en Estados Unidos reveló que, si bien la proporción de estudiantes con síntomas que buscaron ayuda aumentó del 40.7% en 2013 al 50.2% en el año académico 2020-21, el único aumento estadísticamente significativo se registró en estudiantes de origen étnico blanco. Las tasas de búsqueda de ayuda entre personas de otros grupos étnicos se mantienen prácticamente sin cambios, a pesar del aumento de las afecciones mentales comunes.

Las universidades, junto con los gobiernos, el mundo académico y los profesionales de la salud, deben redoblar sus esfuerzos para desarrollar un apoyo de salud mental coordinado, sostenible y eficaz para los estudiantes a su cargo.

Los estudiantes universitarios son particularmente propensos a sufrir problemas de salud mental. Según un informe de 2025 de la Organización Mundial de la Salud, los trastornos mentales están aumentando con mayor rapidez entre las personas de 20 a 29 años, el grupo de edad con mayor representación entre los estudiantes universitarios. Numerosos factores influyen en este aumento.

La transición a la universidad es un momento crucial en el desarrollo psicosocial y biológico de un joven. Los estudiantes universitarios suelen experimentar dificultades para gestionar las relaciones con sus compañeros y familiares, las finanzas, el tiempo y los estilos de vida saludables. Todos estos desafíos se asocian con síntomas de estrés, ansiedad y depresión. La universidad es más exigente académicamente que la secundaria, y el aprendizaje a distancia durante la pandemia de COVID-19 se ha asociado con retrasos en el aprendizaje y dificultades para adaptarse a la universidad, especialmente entre los estudiantes que, según las investigaciones, provienen de entornos socioeconómicos bajos.

Las tasas de depresión y ansiedad en posdoctorados están aumentando, según una encuesta a 872 investigadores.

Los jóvenes de hoy también están profundamente involucrados y constantemente conectados con las noticias que se desarrollan. Las redes sociales los exponen a una avalancha de crisis, desde conflictos geopolíticos hasta amenazas climáticas, que pueden agudizar su angustia sobre el mundo y su futuro.

Las universidades a menudo no apoyan el éxito académico de estudiantes de entornos históricamente desfavorecidos, a pesar de esforzarse por facilitar su matriculación. La interacción entre etnia, género, estatus socioeconómico, orientación sexual y opiniones político-culturales contribuye al riesgo para la salud mental de los estudiantes.

Por ejemplo, los estudiantes de entornos socioeconómicos desfavorecidos y con padres que no asistieron a la universidad pueden encontrarse con normas académicas desconocidas y compaginando sus estudios con las responsabilidades familiares. Los estudiantes de grupos minoritarios tienen más probabilidades de sufrir acoso, prejuicios y exclusión en el campus que otros. Tienen más probabilidades de haber estado expuestos a adversidades en la infancia y de enfrentarse a dificultades económicas y a un apoyo social limitado.

Entre los estudiantes, las mujeres de color de bajos ingresos, transgénero y no heterosexuales, tienen 6.2 veces más probabilidades de experimentar ansiedad severa y 8.6 veces más probabilidades de sufrir depresión severa que los hombres blancos cisgénero y heterosexuales de altos ingresos, según un estudio realizado en Brasil. Sin embargo, el estigma y las barreras culturales pueden dificultar que las personas pertenecientes a grupos minoritarios se desenvuelvan en los sistemas institucionales y busquen ayuda. Muchas universidades aún carecen de servicios accesibles, basados en la evidencia y culturalmente competentes para apoyar estas necesidades de aprendizaje y salud mental.

Abordar este aumento de los trastornos mentales requiere financiación para el apoyo psicológico y la investigación, pero esta financiación es crónicamente insuficiente a nivel mundial. El gasto público medio en salud mental es de tan solo 2.7 dólares estadounidenses por persona, lo que representa tan solo el 2% del gasto total en salud a nivel mundial.

Los servicios universitarios de bienestar y salud mental suelen carecer de personal suficiente y necesitan más profesionales de la salud mental. A pesar de estar ubicados en instituciones de educación superior, estos servicios estudiantiles no suelen haber adoptado una cultura de aprendizaje: recopilar datos para utilizarlos y aprender de ellos, e integrar la investigación en la práctica. Este cambio puede garantizar la eficiencia y una atención proactiva (en lugar de reactiva). Por ejemplo, durante la pandemia de COVID-19, los sistemas de salud recopilaban datos para desarrollar rápidamente paneles de predicción y modelos de monitoreo con soporte de telesalud que ayudaron a gestionar los aumentos repentinos de la demanda.

Para los estudiantes con enfermedades mentales graves, a menudo faltan vías de transferencia facilitadas desde los servicios estudiantiles a los servicios de psiquiatría comunitarios. El problema se ve agravado por las largas listas de espera, la falta de financiación y los altos umbrales de admisión a los servicios comunitarios de salud mental para jóvenes. Esto crea un escenario intermedio en el que los servicios de orientación estudiantil podrían pasar desapercibidos para los primeros síntomas de trastornos mentales en desarrollo de un estudiante, pero podrían no alcanzar el alto umbral requerido para acceder a la atención comunitaria de salud mental hasta que su condición se haya deteriorado significativamente. Para entonces, los estudiantes podrían verse imposibilitados de continuar sus estudios y correr un riesgo considerable de autolesión.

Para agravar el problema, la investigación sobre salud mental estudiantil a menudo queda al margen de la financiación, quedando a medio camino entre la epidemiología, la investigación en servicios de salud, los estudios sobre el bienestar y otras áreas. En consecuencia, existe una falta de investigación longitudinal que documente de forma fiable la carga de la enfermedad, investigue sistemáticamente los mecanismos de acción y evalúe las intervenciones.

Los siguientes cambios pueden ayudar a brindar una mejor atención a los estudiantes que la necesitan.

Los equipos universitarios de salud mental deben colaborar con los estudiantes para desarrollar programas que promuevan el bienestar psicológico. La participación de los jóvenes garantiza que las iniciativas se basen en la experiencia vivida y la relevancia cultural, lo que fortalece la adopción y mejora la eficacia.

Un buen punto de partida es ofrecer a los estudiantes cursos acreditados de alfabetización en salud mental que cuenten para sus titulaciones. Estos cursos podrían, por ejemplo, enseñar a los estudiantes los determinantes de la salud psicológica, los factores de riesgo, las maneras de identificar los primeros signos de un problema de salud mental y cómo buscar ayuda. La evidencia sugiere que estos cursos, impartidos en línea, son populares y eficaces para aumentar la autoconciencia emocional, la autocompasión y reducir la reflexión negativa. También ayudan a mejorar el sueño y a reducir los síntomas de enfermedades mentales comunes y las tasas de consumo de sustancias.

Las instituciones deberían centrarse en hacer un uso eficiente de los escasos recursos. Los sistemas digitales y las herramientas basadas en inteligencia artificial pueden ofrecer una excelente relación calidad-precio. Por ejemplo, se cree que las intervenciones en línea, ya sean autoguiadas o guiadas por profesionales clínicos, ayudan a reducir los síntomas transitorios y a prevenir la aparición de trastornos mentales comunes como la depresión. Las herramientas digitales inteligentes para estudiantes son una forma prometedora de ofrecerles retroalimentación sobre salud mental y bienestar, orientarlos hacia el apoyo y clasificar eficazmente a las personas para que reciban los servicios adecuados. Sin embargo, se necesita más trabajo para entrenar modelos que eviten la clasificación algorítmica errónea y para comunicarse con los estudiantes de una manera siempre comprensible. Estas herramientas están diseñadas para complementar servicios que, de otro modo, estarían sobrecargados, pero no para reemplazar la evaluación o la atención clínica presencial.

A largo plazo, los gobiernos deberían ayudar a financiar equipos multidisciplinarios de salud mental integrados en el servicio de atención primaria de cada universidad, un recurso que suele faltar en la actualidad. Estos equipos deben incluir personal con experiencia en medicina familiar, enfermería de salud mental, trabajo social, terapia ocupacional o educativa y asesoramiento. Los gobiernos locales deben colaborar con las universidades para facilitar la comunicación entre los equipos médicos del campus y los servicios locales. La investigación que da seguimiento a la trayectoria y los resultados de los estudiantes debe incorporarse a las prácticas universitarias de salud mental para facilitar la evaluación y la mejora continuas. Además, los gobiernos deben invertir en investigación longitudinal a gran escala para mapear la carga de las necesidades de salud mental e identificar los factores y mecanismos que contribuyen a ellas.

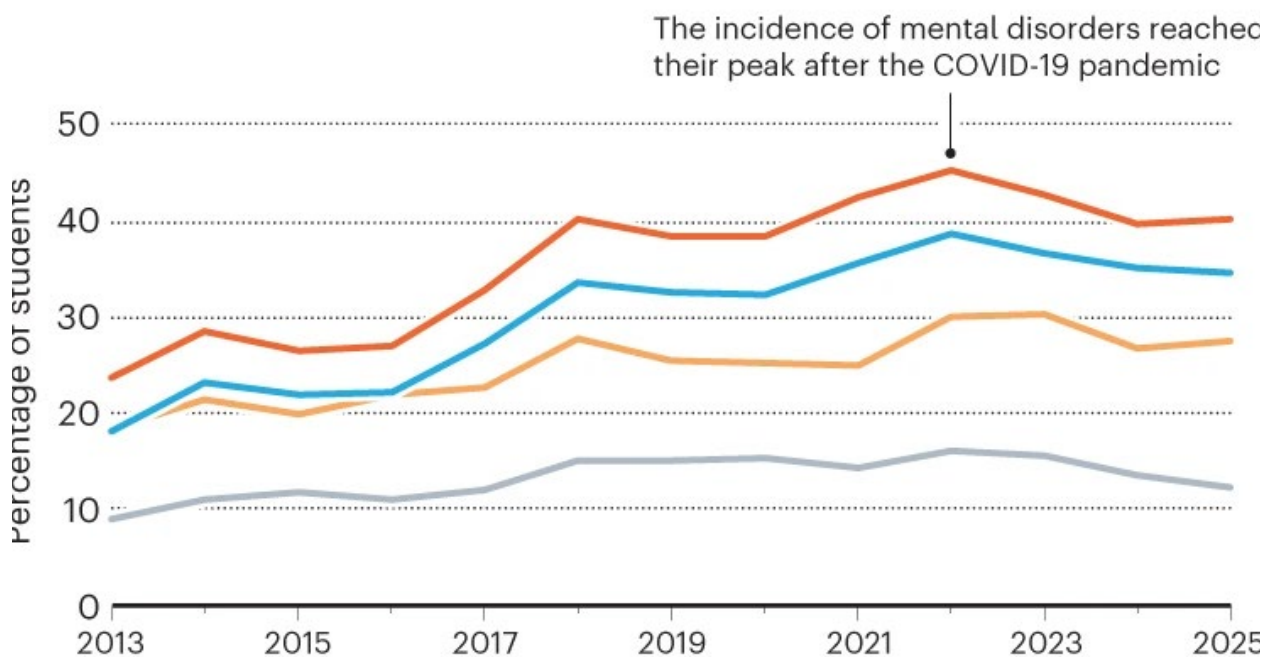
El acceso a una educación de alta calidad y al apoyo psicológico son determinantes sociales clave de la salud y deben entenderse como derechos humanos fundamentales que deben apoyarse y protegerse. La comunidad científica no debe ignorar la magnitud de la crisis de salud mental entre los estudiantes universitarios y debe abogar por la atención de nuestros estudiantes: el futuro de nuestra sociedad.



MENTAL ILLNESS ON THE RISE

The prevalence of anxiety, depression, suicidal ideation and self-harm have all increased among US undergraduates since 2013.

— Depression* — Anxiety† — Non-suicidal self-injury — Suicide ideation



Scores ≥ 10 in the Patient Health Questionnaire 9 depression test.
Scores ≥ 10 in the Generalized Anxiety Disorder 7-item test.

©nature

Lauro Miranda Demenech y Anne Duffy. *Nature* 649, 553-554 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00084-z>.



euroespes
health

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias

Prevalencia de neuropatología Alzheimer en la comunidad

La prevalencia de los cambios neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer (CNAD), la principal causa de deterioro cognitivo, sigue siendo incierta. Biomarcadores sanguíneos recientes permiten una evaluación escalable de los CNAD. **Dag Aarsland, Anita Lenora Sunde, Diego A. Tovar-Rios, Antoine Leuzy, Tormod Fladby, Henrik Zetterberg y colegas** midieron la tau fosforilada en treonina 217 en 11.486 muestras de plasma de una cohorte poblacional noruega de individuos mayores de 57 años como un marcador sustituto para ADNC. La prevalencia estimada de ADNC aumentó con la edad, de menos del 8% en personas de 58 a 69.9 años de edad al 65.2% en los mayores de 90 años. Entre los participantes de 70 años o más, el 10% tenía enfermedad de Alzheimer preclínica, el 10.4% tenía enfermedad de Alzheimer prodrómica y el 9.8% tenía demencia por enfermedad de Alzheimer. Además, entre los de 70 años o más, los ADNC estaban presentes en el 60% de las personas con demencia, en el 32.6% de aquellos con deterioro cognitivo leve y en el 23.5% del grupo cognitivamente sano. Estos hallazgos sugieren una mayor prevalencia de demencia por enfermedad de Alzheimer en individuos mayores y una menor prevalencia de enfermedad de Alzheimer preclínica en grupos más jóvenes de lo que se había estimado previamente.

Aarsland, D., Sunde, A.L., Tovar-Rios, D.A. et al. Prevalence of Alzheimer's disease pathology in the community. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09841-y>

El cáncer podría proteger contra el Alzheimer

Durante décadas, los investigadores han observado que el cáncer y la enfermedad de Alzheimer rara vez se presentan en la misma persona, lo que alimenta la especulación de que una afección podría ofrecer cierto grado de protección contra la otra.

Ahora, un estudio en ratones proporciona una posible solución molecular a este misterio médico: una proteína producida por células cancerosas parece infiltrarse en el cerebro, donde ayuda a descomponer grupos de proteínas mal plegadas que a menudo se asocian con la enfermedad de Alzheimer. El estudio, que se desarrolló durante 15 años, se publicó el 22 de enero en *Cell* y podría ayudar a los investigadores a diseñar fármacos para tratar la enfermedad de Alzheimer.

“Tienen una pieza del rompecabezas”, afirma Donald Weaver, neurólogo y químico del Instituto de Investigación Krembil de la Universidad de Toronto (Canadá), quien no participó en el estudio. “No es el panorama completo, ni mucho menos. Pero es una pieza interesante”.

Weaver ha estado interesado en este enigma desde que comenzó su formación médica, cuando un patólogo experimentado hizo un comentario casual: “Si ves a alguien con Alzheimer, nunca ha tenido cáncer”. Esta observación perduró en la memoria de Weaver a lo largo de los años, diagnosticando a miles de personas con Alzheimer. “No recuerdo ni una sola que haya tenido cáncer”, afirma.

Los datos epidemiológicos no establecen una división tan clara, pero un metaanálisis de 2020 con datos de más de 9.6 millones de personas reveló que el diagnóstico de cáncer se asociaba con una disminución del 11% en la incidencia de la enfermedad de Alzheimer. Ha sido una relación difícil de desentrañar: los investigadores deben controlar diversos factores externos. Por ejemplo, las personas podrían morir de cáncer antes de tener la edad suficiente para desarrollar síntomas de Alzheimer, y algunos tratamientos contra el cáncer pueden causar dificultades cognitivas, lo que podría ocultar un diagnóstico de Alzheimer.

Sin embargo, con el paso de los años, los datos convergieron lo suficiente como para convencer a Youming Lu, neurólogo de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong en Wuhan, China, a analizar con más detalle la biología subyacente a esta tendencia.

Los investigadores del laboratorio de Lu dedicaron los siguientes seis años a buscar la mejor manera de modelar ambas afecciones en ratones. Finalmente, el equipo decidió trasplantar tres tipos diferentes de tumores humanos (pulmón, próstata y colon) a modelos murinos de la enfermedad de Alzheimer. Los ratones con cáncer no desarrollaron las placas cerebrales características de la enfermedad de Alzheimer, explica Lu. “Entonces nos preguntamos: ¿por qué?”.

Los investigadores analizaron cuidadosamente las proteínas secretadas por estas células cancerosas, buscando aquellas que pudieran cruzar la barrera hematoencefálica para infiltrarse en el cerebro. Esta búsqueda, que duró más de seis años, redujo la lista a una sola: una proteína llamada cistatina C.

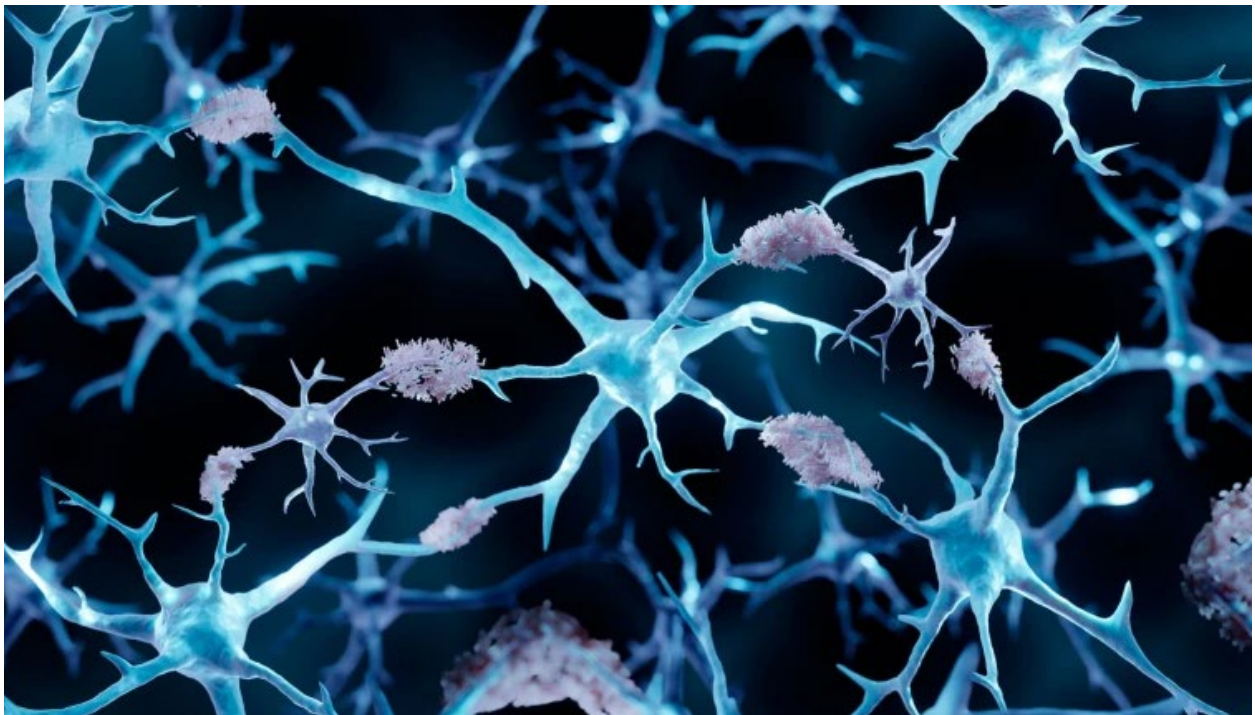
Experimentos posteriores en ratones demostraron que la cistatina C se une a las moléculas que componen las placas cerebrales características de la enfermedad de Alzheimer. Esta interacción activa una proteína de señalización, llamada TREM2, que se encuentra en ciertas células inmunitarias que patrullan el cerebro. Estas células inmunitarias degradan las placas. En los ratones de Lu, esta degradación de las placas se relacionó con un mejor rendimiento en pruebas cognitivas.

Si se confirman y se replican en humanos, los hallazgos podrían sugerir una vía para encontrar nuevas terapias, afirma Jeanne Mandelblatt, investigadora del cáncer en la Universidad de Georgetown en Washington D. C.

Weaver afirma que le sorprendió especialmente ver que la cistatina C puede infiltrarse en el cerebro: “Es como intentar conducir un autobús a través de la barrera hematoencefálica”, explica. Lu explica que las investigaciones han descubierto que la barrera hematoencefálica se debilita en personas con Alzheimer en etapa temprana, pero Weaver afirma que aún no está claro si esto ocurre lo suficientemente temprano como para permitir que la cistatina C entre en el cerebro antes de que se manifiesten los síntomas de la enfermedad.

En cualquier caso, el hallazgo de que la cistatina C puede activar TREM2 es valioso, afirma. Los investigadores han estado intentando encontrar fármacos que puedan activar la proteína, lo que podría utilizarse como posible terapia para la enfermedad de Alzheimer, pero han tenido dificultades: la mayoría de los fármacos desactivan las proteínas en lugar de activarlas. “Siempre es más fácil dañar algo que mejorarlo”, afirma Weaver.

Hasta ahora, los primeros ensayos clínicos de moléculas que activan TREM2 han obtenido resultados dispares, añade. Pero eso no significa que sea un callejón sin salida. “Se necesitará una combinación de fármacos para tratar la enfermedad de Alzheimer”, afirma. “No habrá una única solución mágica”.



Heidi Ledford. *Nature* 650, 16-17 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00222-7>

Li, X. et al. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.020> (2026).

Riesgo genético de delirium

El delirio es una afección neurológica caracterizada por alteraciones de la cognición y la conciencia que se presenta típicamente en adultos mayores como respuesta a un evento desencadenante, como una enfermedad aguda o una lesión. Para identificar los factores genéticos que contribuyen al riesgo de delirio, **Raptis et al.** realizaron un metanálisis de asociación genómica utilizando datos de cuatro cohortes con un tamaño muestral combinado de 11 931 casos y 1 059 130 controles. Observaron una fuerte asociación en APOE, que coincidió con el alelo de riesgo $\epsilon 4$ conocido para la enfermedad de Alzheimer, que se mantuvo significativo tras el condicionamiento según el estado de demencia. Para explorar esta señal con más profundidad, realizaron un análisis de mediación que confirmó un efecto directo de APOE- $\epsilon 4$ sobre el riesgo de delirio, que se mantuvo significativo tras ajustar por función cognitiva, factores socioeconómicos y carga de enfermedad crónica, además de un efecto indirecto parcialmente mediado por la demencia. Paralelamente, realizaron un estudio de asociación del proteoma completo en el Biobanco del Reino Unido para identificar proteínas cuyos niveles plasmáticos circulantes se asociaron con la incidencia de delirio durante el seguimiento, y aplicaron un marco de aleatorización mendeliana para implicar a las proteínas que mostraban evidencia de asociaciones causales con el delirio. Este estudio destaca las arquitecturas genéticas parcialmente superpuestas de la demencia y el delirio e identifica a APOE- $\epsilon 4$ como un factor de riesgo compartido.

El delirio es una alteración aguda de la cognición, común en adultos mayores hospitalizados, y se asocia con un alto coste sanitario y humano. Sin embargo, su trasfondo genético y proteómico sigue siendo poco conocido. Vasilis Raptis, Youngjune Bhak, Timothy I. Cannings, Alasdair M. J. MacLulich y Albert Tenesa realizaron un meta-análisis genético sobre el delirio utilizando datos de ascendencia múltiple de las cohortes del Biobanco del Reino Unido, FinnGen, el Programa de Investigación *All of Us* y la Iniciativa Genómica de Michigan (n = 1 059 130; 11 931 casos), lo que arrojó el gen de la Apolipoproteína E (APOE) como un fuerte factor de riesgo de delirio independientemente de la demencia. Un análisis de múltiples rasgos del delirio con enfermedad de Alzheimer identificó cinco *loci* de riesgo genético de delirio. Las proteínas plasmáticas asociadas con delirio incidente de hasta 16 años en el Biobanco del Reino Unido (n = 32 652; 541 casos) revelaron biomarcadores proteicos que implican vulnerabilidad cerebral, inflamación y procesos de respuesta inmune. Incorporando evidencia proteómica y genética a través de análisis de aleatorización mendeliana, colocalización y farmacología, indicamos proteínas diana farmacológicas potencialmente útiles para el delirio. La combinación de proteínas, estado de APOE- $\epsilon 4$ y demografía mejoró significativamente la predicción del delirio incidente en comparación con la demografía sola. Estos resultados aportan información sobre la etiología del delirio y podrían orientar futuras investigaciones sobre biomarcadores clínicamente relevantes.

El delirio es un trastorno neurocognitivo complejo que afecta a casi el 25% de los adultos mayores hospitalizados. Tiene un inicio rápido, que suele durar de horas a días, y se caracteriza por una alteración aguda y a menudo reversible de la atención, la capacidad cognitiva y la conciencia. Se desencadena principalmente por una enfermedad aguda, una cirugía o una lesión. El delirio está estrechamente asociado a múltiples resultados adversos, como un aumento de la mortalidad, una hospitalización prolongada y un aumento de los costes sanitarios; un estudio estima un coste anual de 182 000 millones de dólares estadounidenses para los sistemas sanitarios europeos.

El delirio tiene una compleja relación bidireccional con la demencia, ya que las personas con demencia son más propensas a experimentar delirio en el contexto de un desencadenante agudo, y los episodios de delirio están estrechamente asociados con el riesgo futuro de demencia. Existe cierta superposición en las características clínicas de estas afecciones, especialmente en lo que respecta a la disfunción cognitiva, las alteraciones perceptivas y los cambios en el ciclo sueño-vigilia. Sin embargo, la evolución del delirio varía notablemente en cuanto a su inicio y duración. Su fisiopatología es compleja y probablemente involucre múltiples mecanismos potenciales. Estudios con modelos animales y biomarcadores humanos implican inflamación sistémica que desencadena neuroinflamación, alteración de la barrera hematoencefálica y lesión neuronal en el delirio. Aspectos de estos mecanismos también están presentes en la demencia, lo que lleva a proponer la posibilidad de una patología compartida y potencialmente bidireccional entre el delirio y la demencia, como la neuroinflamación que conduce a la neurodegeneración.

A pesar de su alta carga sanitaria, la comprensión actual de los mecanismos genéticos y biológicos subyacentes a la fisiopatología del delirio aún es limitada, lo que dificulta los esfuerzos de la medicina personalizada para predecir, prevenir y tratar la enfermedad. Dada la creciente presencia del delirio en la población mundial que envejece, aliviar su coste humano y económico mediante la medicina personalizada cobra una importancia crucial.

Estudios previos sobre los determinantes genéticos del delirio han sido a pequeña escala y no concluyentes, centrándose principalmente en un solo gen candidato o en pequeños conjuntos de genes candidatos. El gen de la apolipoproteína E (APOE), específicamente su haplotipo $\epsilon 4$, es el gen más intensamente estudiado, aunque aún faltan conclusiones claras sobre su relación con el delirio. Los avances en los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) en las últimas décadas han permitido a los investigadores buscar en todo el espectro del genoma humano factores de riesgo genéticos involucrados en trastornos neurocognitivos, ofreciendo nuevos conocimientos invaluable sobre los mecanismos de la enfermedad; sin embargo, la investigación sobre el delirio utilizando estos métodos se ha quedado atrás de otros trastornos neurocognitivos, con solo unos pocos GWAS de delirio, relativamente poco potentes, realizados hasta la fecha. Además, esos estudios no abordaron exhaustivamente las implicaciones biológicas de las posibles asociaciones entre genes y enfermedades y se realizaron principalmente en individuos de ascendencia europea.

La investigación sobre biomarcadores proteicos para el delirio ha recibido mayor atención recientemente, identificándose posibles candidatos en plasma sanguíneo, suero y líquido cefalorraquídeo (LCR). Estos biomarcadores incluyen proteínas inflamatorias, como la interleucina (IL)-6 y la proteína C reactiva (PCR), marcadores patológicos de la enfermedad de Alzheimer (EA) y marcadores de lesión neuronal, como la cadena ligera de neurofilamentos (NEFL) y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Sin embargo, los estudios previos presentan limitaciones en cuanto al tamaño de la muestra y, a menudo, a la variedad de proteínas analizadas.

Vogan, K. Genetic risk for delirium. *Nat Genet* 58, 13 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02495-6>.

Raptis, V., Bhak, Y., Cannings, T.I. et al. Dissecting the genetic and proteomic risk factors for delirium. *Nat Aging* 6, 235–251 (2026). <https://doi.org/10.1038/s43587-025-01018-6>

Fagocitosis microglial en la enfermedad de Alzheimer

Una creciente evidencia indica que la enfermedad de Alzheimer (EA) está causada por una fagocitosis microglial desregulada. El principal factor de riesgo para la EA es la edad, y el envejecimiento reduce la fagocitosis microglial de las placas de amiloide- β ($A\beta$), a la vez que aumenta la fagocitosis microglial de sinapsis y neuronas. La mayor parte del riesgo genético conocido para la EA se puede relacionar con la fagocitosis microglial, incluyendo ABCA1, ABI3, ACE, ADAM17, APOE, APP, BIN1, BLNK, CD2AP, CD33, CLU, CR1, CTSB, CTSH, EED, GRN, INPP5D, LILRB2, PICALM, PLCG2, PSEN1, PTK2B, SIGLEC11, SORL1, SPI1, TMEM106B y TREM2. Además, los únicos tratamientos modificadores de la enfermedad para la EA (anticuerpos anti- $A\beta$) actúan aumentando la fagocitosis microglial de los agregados de $A\beta$. La fagocitosis microglial de $A\beta$ a través de los receptores TREM2, LRP1, CD33 y TAM, y de los anticuerpos anti- $A\beta$, parece reducir la patología de la EA mediante la poda y compactación de las placas, lo que restringe la posterior patología tau. Sin embargo, la fagocitosis microglial de sinapsis y neuronas parece ser perjudicial en las etapas posteriores de la EA, a través del complemento, el receptor P2Y6 y TREM2. Las funciones de la fagocitosis microglial en la EA son complejas y multifacéticas, y es probable que la mejora de los tratamientos requiera una comprensión más profunda de estas funciones.

Puntos clave: (i) La fagocitosis microglial insuficiente de amiloide- β ($A\beta$) o la fagocitosis excesiva de sinapsis y neuronas podrían ser la causa subyacente de la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA). (ii) La mayor parte del riesgo genético conocido para la EA se debe a genes que afectan a la fagocitosis microglial. (iii) El aumento de la fagocitosis microglial de agregados de $A\beta$ mediante anticuerpos anti- $A\beta$ elimina las placas amiloides y ralentiza la progresión de la EA en personas con la enfermedad. (iv) La fagocitosis microglial de $A\beta$ mediante anticuerpos, receptores TREM2, LRP1 y TAM es protectora en modelos animales de EA mediante la poda y compactación de las placas. (v) La fagocitosis microglial de sinapsis y neuronas, mediante el complemento, el receptor P2Y6 y TREM2, es perjudicial en modelos animales de EA.

Brown, G.C., St George-Hyslop, P., Paolicelli, R.C. et al. Microglial phagocytosis in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 22, 54–69 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01162-y>

Una variante genética asociada a la trisomía mieloide 21 protege contra la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer causa un deterioro cognitivo progresivo; sin embargo, algunas personas mantienen su resiliencia a pesar de desarrollar una patología característica. Un subgrupo de personas con síndrome de Down (SD), la causa genética más común de la enfermedad de Alzheimer, demuestra dicha resiliencia. Dado el elevado riesgo de mutaciones hematopoyéticas en el SD, la hipótesis de **Mengmeng Jin, Ziyuan Ma, Rui Dang, Haiwei Zhang, Rachael Kim, Haipeng Xue, Jesse Pascual, Hanwen Yu, Ava V. Papetti, Yan Liu, Steven Finkbeiner, Elizabeth Head, Ying Liu y Peng Jiang** es que ciertas variantes podrían conferir resiliencia microglial. Los autores introducen una mutación CSF2RB A455D ligada al síndrome de Down mieloide en la microglía derivada de células madre pluripotentes humanas, tanto de donantes con síndrome de Down como de donantes sanos, y estudian su función en ratones quiméricos de 4 a 10 meses de edad. Observaron que esta mutación suprime la señalización del interferón tipo I en respuesta a la patología tau, reduciendo la inflamación y potenciando la fagocitosis, lo que alivia la senescencia microglial. La microglía que expresa CSF2RB A455D forma una subpoblación protectora única y preserva las funciones neuronales. Cabe destacar que reemplaza a la microglía silvestre enferma tras la exposición a tau. Estos hallazgos demuestran que la microglía humana modificada genéticamente puede mejorar la resiliencia contra la tauopatía, abriendo nuevas vías para terapias de reemplazo microglial.

Jin, M., Ma, Z., Dang, R. et al. A myeloid trisomy 21-associated gene variant is protective from Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* 29, 25–39 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02117-8>

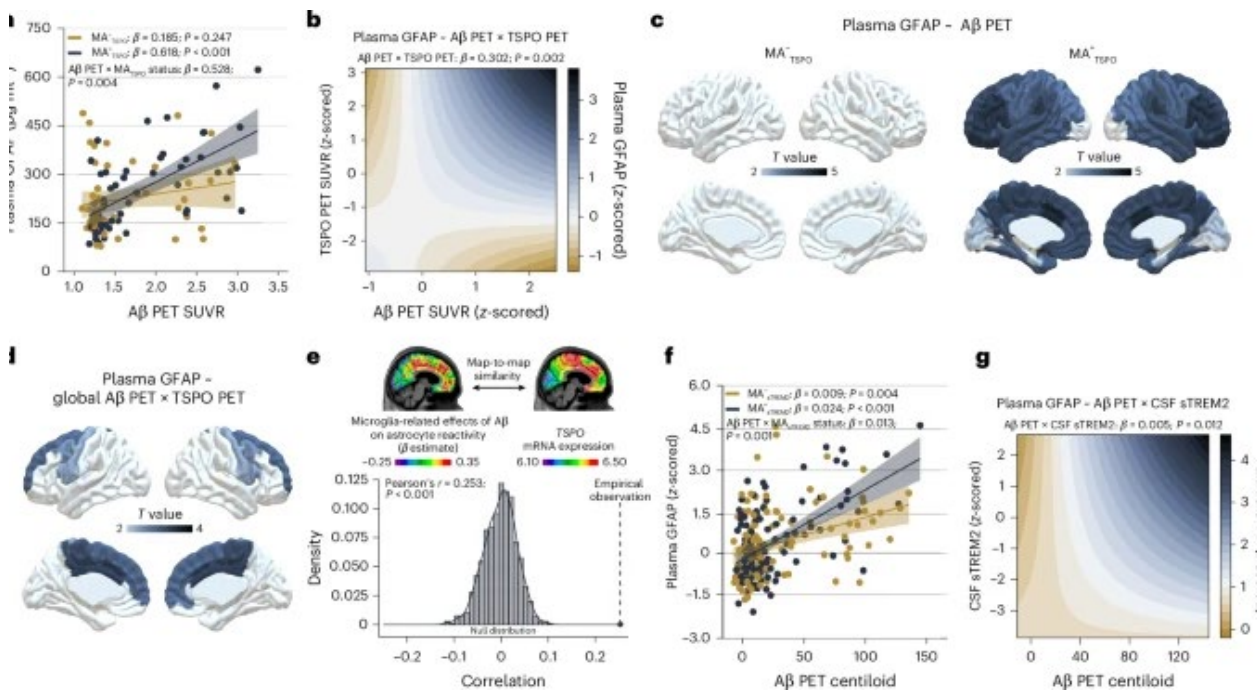
La microglía modula la reactividad de los astrocitos dependiente de A β en la enfermedad de Alzheimer

La evidencia experimental sugiere que la microglía activada induce la reactividad astrocítica en trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer (EA). **João Pedro Ferrari-Souza, Guilherme Povala, Nesrine Rahmouni, Bruna Bellaver, Pamela C. L. Ferreira, Marco Antônio De Bastiani, Douglas T. Leffa, Firoza Z. Lussier y colegas** investigaron la asociación entre la activación microglial y la amiloide- β (A β) con la astrogliosis reactiva en individuos de todo el espectro de la EA. Examinaron a 101 individuos utilizando radiotrazadores de tomografía por emisión de positrones para evaluar el depósito de A β ([18F]AZD4694), la agregación de tau ([18F]MK-6240) y la activación microglial ([11C]PBR28), junto con biomarcadores plasmáticos de reactividad astrocítica (GFAP) y fosforilación de tau (p-tau217). Además, evaluaron a 251 individuos con niveles del marcador microglial sTREM2 en líquido cefalorraquídeo. Descubrieron que la patología A β se asociaba con la reactividad astrocítica en las regiones corticales del cerebro únicamente en presencia de activación microglial. Los efectos de A β dependientes de la microglía sobre la reactividad astrocítica se relacionaron además con el deterioro cognitivo a través de la fosforilación y agregación de tau. Estos resultados sugieren que la activación microglial desempeña un papel clave en la reactividad astrocítica relacionada con A β , lo que, a su vez, contribuye a las características patológicas posteriores de la EA.

La EA se define biológicamente por la acumulación cerebral de las proteínas A β y tau. Sin embargo, un creciente número de trabajos indica que estas proteinopatías por sí solas no explican completamente la progresión clínica de la EA. Esto sugiere que otros mecanismos patológicos intervienen en la cascada patológica de la EA. De hecho, se ha propuesto que la neuroinflamación desempeña un papel fundamental en la susceptibilidad de los pacientes a la demencia, donde la microglía y los astrocitos orquestan el repertorio de respuestas inmunitarias. En condiciones patológicas, los astrocitos experimentan cambios moleculares, funcionales y morfológicos, un proceso conocido como astrogliosis reactiva. A pesar de la creciente evidencia de la participación de los astrocitos en la progresión de la EA, las bases biológicas de la astrogliosis reactiva en esta condición neurodegenerativa siguen siendo difíciles de determinar. Si bien la patología A β es un desencadenante importante de la reactividad astrocítica, otros componentes patológicos de la EA también se han implicado en la promoción de la astrogliosis reactiva, en particular la activación/reactividad microglial. En lugar de ser únicamente una respuesta a la deposición de A β , datos experimentales convincentes demuestran que la microglía activada puede inducir la reactividad astrocítica mediante la secreción de citocinas inflamatorias, lo que destaca una estrecha relación

entre A β y las células gliales. Esto plantea la posibilidad de que la activación microglial pueda explicar el hecho de que A β impulse la reactividad astrocítica en algunos individuos, pero no en otros. Sin embargo, hasta donde sabemos, ningún estudio clínico previo ha abordado si la activación microglial puede modular la reactividad de los astrocitos en respuesta a la patología A β en el cerebro humano vivo. Una mejor comprensión de la interacción entre la microglía y los astrocitos en la EA puede proporcionar información valiosa para el desarrollo de terapias dirigidas a las células gliales.

Utilizando imágenes y biomarcadores de fluidos para la cuantificación de la reactividad glial y las proteinopatías características de la EA, los autores probaron la hipótesis de que la microglía influye en los efectos de la patología A β sobre la astrogliosis reactiva en individuos de todo el espectro clínico del envejecimiento y la EA. Además, evaluaron si los patrones de expresión génica se asemejan a la relación *in vivo* entre la patología A β y la reactividad glial. Por último, investigaron si la reactividad glial podría ayudar a explicar las asociaciones entre A β , tau y el deterioro cognitivo.



Ferrari-Souza, J.P., Povala, G., Rahmouni, N. et al. Microglia modulate A β -dependent astrocyte reactivity in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* 29, 81–87 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02103-0>

La sobreexpresión de Sox9 astrocítico en modelos murinos de enfermedad de Alzheimer promueve la fagocitosis de la placa A β y preserva la función cognitiva

Los astrocitos desempeñan funciones esenciales en el cerebro y su disfunción se asocia con casi todas las formas de enfermedad neurológica. A pesar de su ubicuidad, el conocimiento sobre cómo contribuyen a la patogénesis de las enfermedades es incompleto; por lo tanto, el aprovechamiento de su biología con fines terapéuticos sigue siendo un gran desafío. **Dong-Joo Choi, Sanjana Murali, Wookbong Kwon, Junsung Woo, Eun-Ah Christine Song y colegas** mostraron que el factor de transcripción Sox9 desempeña un papel específico del contexto en el mantenimiento de la función astrocítica y la actividad del circuito en el hipocampo envejecido y los modelos de enfermedad de Alzheimer (EA). Encontraron que la sobreexpresión de Sox9 en astrocitos en modelos de EA elimina las placas beta amiloide (A β) existentes y preserva la función cognitiva. Mecánicamente, Sox9 promueve la fagocitosis de las placas A β por los astrocitos a través de la regulación del receptor fagocítico

MEGF10, que es suficiente para preservar la función cognitiva en modelos de EA. Colectivamente, estos estudios resaltan un papel para Sox9 astrocítico durante el envejecimiento y la EA mientras identifican la señalización Sox9–MEGF10 como un enfoque terapéutico prospectivo basado en astrocitos para mejorar el deterioro cognitivo en la enfermedad neurodegenerativa.

Choi, DJ., Murali, S., Kwon, W. et al. Astrocytic Sox9 overexpression in Alzheimer's disease mouse models promotes A β plaque phagocytosis and preserves cognitive function. *Nat Neurosci* 29, 88–99 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02115-w>

Lecanemab atenúa la patología A β a través de la microglía

Las controversias sobre las inmunoterapias antiamiloides subrayan la necesidad de dilucidar sus mecanismos de acción. **Giulia Albertini, Magdalena Zielonka, Marie-Lynn Cuypers, An Snellinx, Ciana Xu, Suresh Poovathingal, Marta Wojno, Kristofer Davie, Veerle van Lieshout, Katleen Craessaerts y colegas** demostraron que Lecanemab, un anticuerpo anti- β -amiloides (A β) líder, media la eliminación de amiloide mediante la activación de las funciones efectoras de la microglía. Utilizando un modelo murino de xenoinjerto de microglía humana, demostraron que Lecanemab reduce significativamente la patología de A β y el daño neurítico asociado, mientras que ni Lecanemab silenciado por fragmentos cristalizables (Fc) ni la deficiencia de microglía producen este efecto a pesar de la unión intacta a la placa. La secuenciación de ARN unicelular y los análisis transcriptómicos espaciales revelan que Lecanemab induce un programa transcripcional focalizado que mejora la fagocitosis, la degradación lisosomal, la reprogramación metabólica, los genes de interferón γ y la presentación de antígenos. Finalmente, identificaron SPP1/osteopontina como un factor principal inducido por el tratamiento con Lecanemab y demostraron su papel en la promoción de la eliminación de A β . Estos hallazgos resaltan que la eliminación eficaz de amiloide depende de la interacción de la microglía a través del fragmento Fc, lo que proporciona información crucial para optimizar las terapias antiamiloides en la enfermedad de Alzheimer.

Lecanemab, un anticuerpo diseñado para actuar sobre las protofibrillas solubles de amiloide β -amiloides (A β), elimina eficazmente las placas amiloides del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), ralentizando el deterioro cognitivo en un 27%. Aunque se desarrolló originalmente contra péptidos que contienen la rara mutación Arctic, causalmente relacionada con la EA hereditaria, Lecanemab también muestra eficacia en casos esporádicos de EA. No obstante, el mecanismo preciso por el cual su unión a los oligómeros de A β conduce a una eliminación más eficaz de la placa de A β en comparación con otros anticuerpos de unión a A β sigue sin estar claro.

Una hipótesis predominante sugiere que la eliminación de la placa está mediada por la activación del receptor de fragmentos cristalizables (Fc) y (Fc γ R) de la microglía, lo que desencadena la fagocitosis de A β . Sin embargo, se carece de evidencia experimental directa que vincule la actividad de la microglía con la eficacia terapéutica de Lecanemab. Por ejemplo, si bien algunos estudios reportan acumulación de microglía alrededor de las placas amiloides después de la inmunoterapia, dicha agrupación también se observa sin el tratamiento con anticuerpos y no necesariamente resulta en la eliminación de la placa A β . Además, la activación del receptor Fc γ R puede inducir una respuesta proinflamatoria con la liberación de citocinas y otros mediadores tóxicos, lo que podría mitigar los beneficios de la eliminación de A β . También se han propuesto ampliamente mecanismos alternativos de eliminación de placa independientes del receptor Fc γ R. En consecuencia, el mecanismo exacto por el cual Lecanemab elimina las placas amiloides sigue sin resolverse.

Enfermedad de Parkinson

Avances en terapia génica para la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo para el cual actualmente no existe cura. La terapia génica se ha convertido en un enfoque novedoso que ofrece nuevas esperanzas para el desarrollo de tratamientos que alteren significativamente la evolución de la enfermedad. **Sandor Szunyogh, Emily Carroll y Richard Wade-Martins** exploran diversas estrategias de terapia génica en desarrollo dirigidas a aspectos clave de la patogénesis de la EP: la restauración del sistema dopaminérgico mediante la administración de genes implicados en la biosíntesis de dopamina; el refuerzo de las vías de señalización inhibitoria mediante la administración de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) para aumentar la producción de GABA; la mejora de la supervivencia y el desarrollo neuronal mediante la introducción de diversos factores neurotróficos; la administración de genes para complementar mutaciones recesivas familiares de la EP para corregir la disfunción mitocondrial; la restauración de la función lisosomal mediante la administración de GBA1 para aumentar la actividad de la glucocerebrosidasa (GCase); y la reducción de los niveles de α -sinucleína mediante la reducción o el silenciamiento de la expresión de SNCA. A pesar de los prometedores trabajos iniciales, persisten los desafíos para desarrollar terapias génicas seguras, eficaces y duraderas. Las consideraciones clave incluyen la optimización de los vectores virales para la administración dirigida, el logro de una expresión génica controlada y sostenida utilizando diferentes promotores, la minimización de las respuestas inmunitarias y el aumento de la capacidad de administración de transgenes. Las perspectivas futuras podrían incluir estrategias combinatorias dirigidas a múltiples vías, como construcciones multigénicas administradas a través de sistemas virales de alta capacidad.

Szunyogh S, Carroll E, Wade-Martins R. Recent developments in gene therapy for Parkinson's disease. *Mol Ther*. 2025 May 7;33(5):2052-2064. doi: 10.1016/j.ymthe.2025.03.030. Epub 2025 Mar 22. PMID: 40121531; PMCID: PMC12126811.

Envejecimiento, senescencia celular y enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno neurodegenerativo del movimiento más común y afecta al 1-2% de las personas mayores de 65 años. El riesgo de desarrollar EP aumenta drásticamente con la edad avanzada, lo que indica que el envejecimiento probablemente sea un factor determinante en la neuropatogenia de la EP. Diversos cambios biológicos asociados con la edad también son características distintivas de la neuropatología de la EP, como la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la neuroinflamación. La acumulación de células senescentes es una característica importante del envejecimiento que contribuye a las enfermedades relacionadas con la edad. Aún no se comprende completamente cómo la senescencia celular relacionada con la edad afecta la salud cerebral y si este fenómeno contribuye a la neuropatogenia en la EP. **Yue Ma, Madalynn L. Erb y Darren J. Moore** destacan las características distintivas del envejecimiento, incluyendo la disfunción mitocondrial, la pérdida de proteostasis, la inestabilidad genómica y el desgaste de los telómeros en relación con las vías neuropatológicas bien establecidas de la EP. Luego, discuten las características distintivas de la senescencia celular en el contexto de la neurociencia y revisan estudios que examinan directamente la senescencia celular en la EP. Estudiar la senescencia en la EP presenta desafíos y es prometedor para avanzar en nuestra comprensión de los mecanismos de la enfermedad, lo que podría contribuir al desarrollo de terapias efectivas modificadoras de la enfermedad. Dirigirse a las células senescentes o modular el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) en la EP requiere una comprensión integral de la compleja relación entre la patogénesis de la EP y la senescencia celular.

Ma Y, Erb ML, Moore DJ. Aging, cellular senescence and Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2025 Mar;15(2):239-254. doi: 10.1177/1877718X251316552. Epub 2025 Feb 2. PMID: 39973488.

LRRK2, daño lisosómico y enfermedad de Parkinson

El conocimiento limitado de los mecanismos reguladores que controlan la actividad de la quinasa *LRRK2* ha dificultado el conocimiento tanto de su biología normal como de cómo su desregulación contribuye a la enfermedad de Parkinson. Afortunadamente, en los últimos años se ha mejorado la comprensión de cómo la actividad de la quinasa *LRRK2* se regula dinámicamente mediante el reclutamiento a las membranas endolisosomales. Cabe destacar que múltiples GTPasas pequeñas de la familia Rab actúan como activadores y sustratos de *LRRK2*. Además, recientemente se descubrió que *LRRK2* se recluta y se activa en lisosomas estresados o dañados mediante una interacción con GABARAP mediante la vía CASM (conjugación de ATG8 a membranas individuales). Estos descubrimientos posicionan a *LRRK2* en el campo, en rápido crecimiento, de los mecanismos de daño y reparación lisosomal, ofreciendo información importante sobre la biología de los lisosomas y la patogénesis de la enfermedad de Parkinson.

Bentley-DeSousa A, Clegg D, Ferguson SM. *LRRK2*, lysosome damage, and Parkinson's disease. *Curr Opin Cell Biol.* 2025 Apr;93:102482. doi: 10.1016/j.jceb.2025.102482. Epub 2025 Feb 20. PMID: 39983584.

Patología Lewy en organoides del mesencéfalo de Parkinson *GBA1*

La agregación fibrilar de α -sinucleína en inclusiones de cuerpos de Lewy y la degeneración de neuronas dopaminérgicas nigroestriales definen la neuropatología de la enfermedad de Parkinson. Las mutaciones en *GBA1*, que codifica la glucocerebrosidasa, son el factor de riesgo genético más frecuente para la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la falta de modelos experimentales confiables capaces de reproducir firmas neuropatológicas clave ha dificultado la clarificación del vínculo entre la glucocerebrosidasa mutante y la patología de la enfermedad de Parkinson. **Emanuele Frattini y colegas** describen un protocolo innovador para la generación de organoides mesencefálicos derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas que contienen neuronas dopaminérgicas con identidad nigral que reproducen características de maduración avanzada. Cuando se aplicó a pacientes con enfermedad de Parkinson relacionada con *GBA1*, este método permitió la diferenciación de organoides mesencefálicos que recapitulan la pérdida de neuronas dopaminérgicas y características fundamentales de la patología de Lewy observada en cerebros humanos, incluyendo la generación de agregados fibrilares de α -sinucleína con actividad de siembra que también propagan la patología en organoides de control sanos. Simultáneamente, descubrieron que la retención de la glucocerebrosidasa mutante en el retículo endoplasmático y el aumento de los niveles de su sustrato, la glucosilceramida, son determinantes de la agregación de la α -sinucleína en inclusiones similares a cuerpos de Lewy, y que la reducción de la actividad de la glucocerebrosidasa aceleró la patología de la α -sinucleína al promover su depósito fibrilar. Finalmente, demostraron la eficacia del amroxol y GZ667161 (dos moduladores de la vía de la glucocerebrosidasa en desarrollo clínico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson relacionada con *GBA1*) para reducir la patología de la α -sinucleína en este modelo, lo que respalda el uso de organoides del mesencéfalo como una plataforma preclínica relevante para el cribado de fármacos en investigación.

Frattini E, Faustini G, Lopez G, et al. Lewy pathology formation in patient-derived *GBA1* Parkinson's disease midbrain organoids. *Brain.* 2025 Apr 3;148(4):1242-1257. doi: 10.1093/brain/awae365. PMID: 39570889; PMCID: PMC11967528.

Los macrófagos intestinales modulan la sinucleinopatía a lo largo del eje intestino-cerebro

Nuevas evidencias sugieren que la enfermedad de Parkinson (EP) podría tener su origen en el sistema nervioso entérico (SNE), desde donde la patología de la α -sinucleína (α S) se propaga al cerebro. Décadas antes de la aparición de los síntomas motores, los pacientes con EP sufren de estreñimiento y presentan células T circulantes sensibles a la α S, lo que sugiere que las respuestas inmunitarias periféricas iniciadas en el SNE podrían estar implicadas en las primeras etapas de la EP. Sin embargo, los mecanismos celulares que desencadenan la patología de la α S en el SNE y su propagación a lo largo del eje intestino-cerebro siguen siendo difíciles de comprender.

Sebastiaan De Schepper, Viktoras Konstantellos, James A. Conway, Dimitra Sokolova, Ludovica Zaccagnini, Matthew V. Cowley y colegas demostraron que los macrófagos muscularis (ME-Macs), responsables de la integridad del SNE y la homeostasis intestinal, modulan la patología de la α S y la neurodegeneración en modelos de EP. Los ME-Macs contienen α S mal plegada, adoptan una firma que refleja la disfunción endolisosomal y modulan la expansión de las células T que viajan desde el SNE hasta el cerebro a través de la duramadre a medida que progresa la patología de la α S. La depleción dirigida de ME-Mac reduce la patología de α S en el SNE y el sistema nervioso central, previene la expansión de linfocitos T y mitiga la neurodegeneración y la disfunción motora, lo que sugiere un papel de los ME-Mac como iniciadores celulares tempranos de la patología de α S a lo largo del eje intestino-cerebro. Comprender estos mecanismos podría allanar el camino para el desarrollo de biomarcadores en etapas tempranas de la EP.

Existe una creciente conciencia de que el SNE puede representar el sitio inicial de la patología α S en la EP. El estreñimiento es uno de los síntomas más tempranos y comunes en pacientes con EP y probablemente refleja una disfunción del SNE. El concepto de EP con prioridad corporal está fuertemente respaldado por estudios de imagenología post mortem y multimodal que muestran una patología de Lewy temprana en el SNE de pacientes con EP, lo que sugiere una distribución caudorostral desde el intestino hasta el tronco encefálico y otras regiones cerebrales. Además, las inyecciones intestinales de α S en ratones resultan en la propagación jerárquica de la patología de Lewy al cerebro, lo que implica fuertemente al SNE en las etapas tempranas de la enfermedad. Sin embargo, se sabe poco sobre los mecanismos celulares y moleculares que podrían desencadenar la aparición de la patología α S en el SNE y su progresión al cerebro.

Los macrófagos residentes en los tejidos son fagocitos especializados que orquestan numerosas funciones específicas de nicho, críticas para la homeostasis tisular. En el intestino, los macrófagos que se encuentran frente a la microbiota son reemplazados continuamente por monocitos sanguíneos y se ubican estratégicamente en la lámina propia murina para engullir patógenos penetrantes. Por el contrario, los ME-Mac residen en la muscularis externa (ME) y sustentan la integridad funcional del plexo mientérico, una red de neuronas entéricas esencial para la motilidad gastrointestinal. Los ME-Mac colonizan el intestino murino antes del nacimiento, se automantienen pero se reemplazan gradualmente a lo largo de la vida y mantienen la salud neuronal entérica mediante la producción de factores neurotróficos y la eliminación de desechos. En el intestino murino envejecido, los ME-Mac acumulan α S y expresan los genes asociados a la EP GBA1 y *LRRK2*, lo que plantea la intrigante pregunta de si los ME-Mac podrían conferir riesgo en la patología de EP de primer orden corporal. Si bien los macrófagos residentes en el sistema nervioso central (SNC) se han implicado en la patología α S, el papel de los ME-Macs residentes en el SNE sigue siendo incierto.

En este estudio, los autores demostraron que los ME-Macs son necesarios para la formación y distribución de la patología α S en el intestino y el SNC. En modelos murinos de EP, incluyendo ratones transgénicos α S e inyecciones de ME de α S derivada del paciente, los ME-Macs, pero no las neuronas entéricas, contienen α S mal plegada y agregada que coincide con la activación endolisosomal en los ME-Macs. Mecanísticamente, observaron que los ME-Macs en modelos murinos de EP modulan la expansión de linfocitos T en el SNE. Además, demostraron que los linfocitos T invaden el SNC a medida que progresa la patología α S, y que la prevención de la egrésión de linfocitos T mejora la neurodegeneración. Funcionalmente, demostraron que la inyección de anti-CSF1R con anti-CCR2 en el ME, dirigida a los ME-Macs, mejoró la patología α S tanto en el SNE como en el SNC, eliminó la migración de linfocitos T a lo largo del eje intestino-cerebro y mejoró los defectos motores y la neurodegeneración en modelos murinos de sinucleinopatía. En conjunto, estos resultados revelan el papel de los ME-Macs en la aparición y progresión de la patología α S y las alteraciones motoras a lo largo del eje intestino-cerebro en la EP de tipo cuerpo-primero.

De Schepper, S., Konstantellos, V., Conway, J.A. et al. Intestinal macrophages modulate synucleinopathy along the gut-brain axis. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09984-y>.

Las firmas de α -sinucleína marcan los subtipos de la enfermedad de Parkinson

El modelo del origen de la sinucleína y 12 conectomas (SOC) propone que existen dos subtipos de la enfermedad de Parkinson (EP): un subtipo de origen cerebral, en el que la patología de α -sinucleína se origina en el cerebro y se propaga a la periferia, y un subtipo de origen corporal, en el que la patología se origina en los nervios autónomos periféricos y se propaga al cerebro. Investigaciones recientes publicadas en *Brain* indican que estos subtipos se pueden distinguir por los patrones de depósito cutáneo de α -sinucleína.

Liu y sus colegas reclutaron a 126 pacientes con EP de origen cerebral (definida clínicamente como un trastorno de conducta del sueño REM que precede a los síntomas motores), 79 pacientes con EP de origen corporal y 60 individuos sanos de control. Se realizaron inmunotinción de α -sinucleína fosforilada y ensayos de amplificación de semillas de α -sinucleína en biopsias cutáneas tomadas de la parte distal de la pierna y la región cervical posterior (C7). Los pacientes con EP de prioridad corporal mostraron mayores niveles de α -sinucleína fosforilada en la parte distal de la pierna que en las biopsias C7, mientras que en los pacientes con EP de prioridad cerebral se observó lo contrario. Además, los ensayos de amplificación de semillas revelaron una actividad acelerada de siembra de α -sinucleína en el grupo de prioridad corporal en comparación con el grupo de prioridad cerebral.

Wood, H. α -Synuclein signatures mark Parkinson disease subtypes. *Nat Rev Neurol* 22, 4 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01176-6>

Enfermedad de Huntington

Primera terapia génica para la enfermedad de Huntington

En una videollamada a principios de septiembre, **Sarah Tabrizi** vio por primera vez los datos que ella y otros investigadores que estudiaban la enfermedad de Huntington llevaban décadas buscando: evidencia contundente de que una terapia dirigida a genes podría ralentizar la implacable progresión de este trastorno neurodegenerativo cerebral.

Antes de estos resultados, “empezaba a preocuparme un poco porque, para cuando las personas desarrollaran síntomas, tal vez fuera demasiado tarde para tratar”, afirma Tabrizi, neuróloga que dirige el Centro de la Enfermedad de Huntington en el *University College* de Londres. Pero aquí se encontraba una contundente confirmación de que la ventana para el tratamiento de esta rara enfermedad hereditaria sigue abierta, ofreciendo la oportunidad de realizar intervenciones significativas que modifiquen la enfermedad.

“Es un gran paso adelante”, afirma Tabrizi, quien fue la principal asesora científica del ensayo. “Se ha dado un giro radical.”

La terapia génica pionera —llamada AMT-130 y desarrollada por uniQure, una empresa de biotecnología de Ámsterdam— utiliza un virus inocuo para introducir hebras de material genético en las regiones cerebrales afectadas. Una vez allí, la terapia detiene la producción de la proteína huntingtina mutante defectuosa, que destruye lentamente las células cerebrales.

El conjunto de datos clínicos fue pequeño: solo 12 personas recibieron una dosis alta de la terapia. Además, el tratamiento es invasivo y requiere una cirugía cerebral prolongada. Sin embargo, los resultados fueron sorprendentes. En una escala de calificación estándar utilizada para evaluar las funciones motoras y cognitivas, así como otras medidas de la vida diaria, las puntuaciones de los participantes que recibieron la dosis alta se redujeron en tan solo 0.38 puntos a lo largo de tres años. Esto se compara con una reducción de 1.52 puntos en las personas del grupo de control, lo que significa que el tratamiento ralentizó la tasa de deterioro en un 75%. Ese beneficio clínico se vio reforzado por la validación molecular: los niveles en el líquido cefalorraquídeo de una proteína vinculada a la muerte de las células cerebrales habían disminuido en los pacientes tratados, lo contrario de lo que suele ocurrir con la progresión de la enfermedad.

Tras analizar los hallazgos, Tabrizi y su estrecho colaborador, **Ed Wild**, neurólogo del *University College* de Londres, compartieron lo que Wild describe como un “abrazo enorme”. El próximo paso para Tabrizi y Wild es liderar la evaluación de otras cinco terapias para reducir la huntingtina en desarrollo clínico, junto con varias otras que pronto entrarán en ensayos clínicos en humanos. Tabrizi también lidera estudios de laboratorio sobre los mecanismos de la neurodegeneración, un trabajo que podría dar lugar a muchos otros fármacos candidatos en el futuro.

“Sarah es increíble”, afirma **Hugh Rickards**, neuropsiquiatra de la Universidad de Birmingham, Reino Unido. “Ella es la araña en medio de la telaraña. Menciona cualquier terapia modificadora de la enfermedad en la EH, y ella la tiene en alguna parte”. Además, “es una de las personas más amables que jamás conocerás”, afirma **Samuel Frank**, neurólogo del Centro Médico Beth Israel Deaconess en Boston, Massachusetts, quien, al igual que Rickards, ha trabajado con Tabrizi en los ensayos clínicos de Huntington.

Participar en casi todos los avances clínicos importantes significa que también carga con las cicatrices de las decepciones más dolorosas del campo. Hace tan solo cuatro años, otra prometedora terapia dirigida a la huntingtina, el tominersén, fracasó en las últimas etapas de los ensayos. En general, el fármaco no logró mejorar los resultados de los pacientes en comparación con los del grupo de control y presentó efectos secundarios peligrosos en dosis más altas. Como investigadora principal del estudio con casi 800 personas, la nada envidiable

tarea de explicar los resultados a las familias participantes recayó en Tabrizi. “Fue desgarrador”, afirma. Recuerda su mensaje a la comunidad consternada: “Los ensayos son experimentos científicos”, afirma. “A través del fracaso, por doloroso que sea, a menudo se aprende”. Tabrizi se tomó muy en serio su propio consejo. Ayudó a trazar el camino a seguir para el tominersén, contribuyendo al diseño de un ensayo con una nueva pauta posológica en personas relativamente jóvenes con una forma más leve de la enfermedad. Los primeros indicios sugieren que la pauta posológica es más segura. También lideró un esfuerzo a nivel de campo para perfeccionar los diseños de ensayos clínicos para la investigación de Huntington.

Las lecciones aprendidas en el camino fundamentaron el desarrollo de AMT-130, un fármaco que muchos consideran el avance más prometedor en el tratamiento de Huntington hasta la fecha. Aunque los organismos reguladores podrían requerir más datos antes de que la terapia pueda evaluarse para su comercialización, el entusiasmo por la ciencia que la respalda sigue siendo fuerte. Más aún, el éxito del AMT-130 marca una victoria importante para el campo de la terapia genética en general, que en los últimos meses se ha visto sacudido por la muerte de varias personas, incluidos niños, en ensayos clínicos y en entornos de acceso temprano. Pero Tabrizi no solo se centra en el tratamiento de la enfermedad de Huntington: trabaja para prevenirla. Durante los últimos ocho años, ha dirigido uno de los estudios más amplios sobre la salud cerebral en adultos jóvenes portadores de la mutación causante de la enfermedad, pero que aún están a décadas de desarrollar síntomas. En enero, su equipo informó que estos individuos ya muestran cambios sutiles en sus cerebros y signos moleculares de estrés neuronal, un hallazgo que Tabrizi espera que justifique una intervención en una etapa más temprana (R. I. Scahill et al. *Nature Med.* 31, 807–818; 2025). “Todo forma parte de un gran plan”, afirma. “Quiero ver si podemos prevenir la aparición de la enfermedad de Huntington”.



Elie Dolgin. *Nature* 648, 522 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-03842-7>

Expansión somática de la enfermedad de Huntington

La expansión de repeticiones simples de ADN causa más de 45 trastornos hereditarios humanos, predominantemente neurodegenerativos. La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria mortal causada por la expansión de repeticiones CAG en el gen huntingtina (HTT), lo que resulta en un tracto de poliglutamina tóxico en la proteína huntingtina. La enfermedad conduce a un deterioro motor, cognitivo y psiquiátrico progresivo, principalmente debido a la pérdida de neuronas espinosas medianas en el cuerpo estriado. Aunque la enfermedad de Huntington se ha considerado durante mucho tiempo como una consecuencia de la toxicidad dependiente de la edad de la huntingtina mutante, estudios de asociación a nivel de todo el genoma han identificado modificadores genéticos, principalmente genes reparadores del ADN, que influyen significativamente en la aparición y progresión de la enfermedad. Estos hallazgos apuntan a las expansiones somáticas de repeticiones CAG en los tejidos afectados como un mecanismo patológico clave. Este paradigma emergente sugiere que la progresión de la enfermedad no está únicamente determinada por las proteínas, sino que también se moldea a nivel del ADN, un mecanismo compartido con otros trastornos de expansión de repeticiones. Terapéuticamente, este descubrimiento abre nuevas oportunidades: las intervenciones para limitar la expansión somática de repeticiones podrían ser eficaces en múltiples enfermedades de expansión de repeticiones y, al combinarse con enfoques específicos para la enfermedad, como la reducción de huntingtina en la enfermedad de Huntington, podrían ofrecer beneficios clínicos más efectivos y duraderos que cualquiera de las estrategias por separado. Este enfoque también plantea desafíos, como determinar el punto óptimo para la intervención terapéutica y la mejor manera de establecer una mejoría fenotípica en ensayos clínicos cuando el tejido diana es el cerebro.

Donaldson, J., Hensman Moss, D., Ciosi, M. et al. Huntington disease: somatic expansion, pathobiology and therapeutics. *Nat Rev Neurol* 22, 5–21 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01159-7>

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

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

Handsaker RE et al. Long somatic DNA-repeat expansion drives neurodegeneration in Huntington's disease. *Cell*. 2025 Feb 6;188(3):623-639.e19. doi: 10.1016/j.cell.2024.11.038. Epub 2025 Jan 16. PMID: 39824182; PMCID: PMC11822645.

Estrés oxidativo en la enfermedad de Huntington

Aunque la patogénesis de los fenómenos neurodegenerativos de la enfermedad de Huntington (EH) no se conoce bien, en los últimos 30 años se han publicado numerosos datos que sugieren un posible papel del estrés oxidativo. La mayoría de los estudios sobre este tema se han realizado en diferentes modelos experimentales de esta enfermedad (modelos neurotóxicos como la inyección intraperitoneal de ácido 3-nitropropiónico o la inyección intraestriatal de ácido quinolínico, modelos animales transgénicos para la EH y cultivos celulares) y, con

menor frecuencia, en muestras de tejido cerebral, plasma/suero, células sanguíneas y otros tejidos de pacientes con diagnóstico genético-molecular de EH presintomática y sintomática en comparación con controles sanos. **Félix Javier Jiménez-Jiménez y colegas** han resumido los datos de los principales estudios en los que se han medido parámetros de estrés oxidativo tanto en pacientes con EH como en modelos experimentales de la misma enfermedad, así como los escasos estudios sobre variantes genéticas implicadas en el estrés oxidativo en pacientes con EH. La mayoría de los estudios que abordan este tema en modelos experimentales de EH han mostrado un aumento de los marcadores de estrés oxidativo, una disminución de las sustancias antioxidantes o ambos. Sin embargo, los resultados de los estudios en pacientes con EH no han sido concluyentes, ya que se han publicado pocos estudios al respecto. Sin embargo, un metaanálisis de análisis de sangre en pacientes con EH (que incluye un conjunto de estudios séricos y hematológicos) ha mostrado un aumento de los marcadores de peroxidación lipídica, las concentraciones de OH₄dG y la actividad de GPx, así como una disminución de los niveles de GSH. Se necesitan futuros estudios prospectivos y multicéntricos con un seguimiento a largo plazo que incluyan a un gran número de pacientes con EH y controles sanos para abordar este tema.

Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Cárcamo-Fonfría A, Caballero-Muñoz MDM, Agúndez JAG. Oxidative Stress in Huntington's Disease. *Biomolecules*. 2025 Apr 4;15(4):527. doi: 10.3390/biom15040527. PMID: 40305278; PMCID: PMC12025275.

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

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

Bunting EL et al. Antisense oligonucleotide-mediated *MSH3* suppression reduces somatic CAG repeat expansion in Huntington's disease iPSC-derived striatal neurons. *Sci Transl Med*. 2025 Feb 12;17(785):eadn4600. doi: 10.1126/scitranslmed.adn4600. Epub 2025 Feb 12. PMID: 39937881.

Partículas similares a virus personalizables administran ribonucleoproteína CRISPR-Cas9 para una terapia génica neovascular ocular y para la enfermedad de Huntington

La edición genética CRISPR *in vivo* posee un enorme potencial para diversas enfermedades. Idealmente, la administración CRISPR debería ser específica para cada tipo celular y estar restringida en el tiempo para lograr una eficacia y seguridad óptimas, pero faltan métodos personalizables. **Sikai Ling y colegas** desarrollaron un sistema de administración de ribonucleoproteína CRISPR-Cas9 (RIDE) programable por tropismo celular, basado en partículas similares a virus. La eficiencia de RIDE fue comparable a la de los virus adenoasociados y los vectores lentivirales, y superior a la de las nanopartículas lipídicas. RIDE se pudo reprogramar fácilmente para dirigirse a células dendríticas, linfocitos T y neuronas, y mejoró significativamente los síntomas de la enfermedad tanto en modelos oculares neovasculares como en modelos de enfermedad de Huntington mediante la edición genética específica de cada célula. Además, RIDE pudo editar eficazmente el gen huntingtina en neuronas derivadas de células madre pluripotentes inducidas de pacientes y fue tolerado en primates no humanos. Se espera que este estudio facilite el desarrollo de terapias CRISPR *in vivo*.

Ling S et al. Customizable virus-like particles deliver CRISPR-Cas9 ribonucleoprotein for effective ocular neovascular and Huntington's disease gene therapy. *Nat Nanotechnol.* 2025 Apr;20(4):543-553. doi: 10.1038/s41565-024-01851-7. Epub 2025 Feb 10. PMID: 39930103; PMCID: PMC12015117.

Esclerosis Múltiple

Epidemiología y características de la esclerosis múltiple en Latinoamérica

Según la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (EM), la prevalencia mundial de la esclerosis múltiple (EM) está aumentando, aunque se han reportado variaciones regionales que podrían aportar información valiosa sobre la fisiopatología de la EM. **Jefferson Becker, Milena Sales Pitombeira y Juan Ignacio Rojas** destacan que la prevalencia de la EM en Latinoamérica es comparativamente baja, posiblemente debido, al menos en parte, a las características genéticas y ambientales únicas de esta región. Latinoamérica ha experimentado siglos de mezcla entre poblaciones indígenas americanas y personas de otras partes del mundo, incluyendo Europa y, en menor medida, África. Además, ciertos factores ambientales en el hemisferio sur podrían contribuir a esta reducción de la prevalencia de la EM. Los criterios de McDonald se consideran una herramienta útil para diagnosticar la EM en Latinoamérica, aunque es importante excluir enfermedades regionales que puedan simular la EM. La investigación sobre la EM está en auge en la región, y un número cada vez mayor de pacientes latinoamericanos participa en ensayos clínicos aleatorizados. Además, datos reales de los registros nacionales y regionales de EM nos ayudan a comprender las características distintivas de la enfermedad en Latinoamérica.

Becker, J., Pitombeira, M.S. & Rojas, J.I. Epidemiology and characteristics of multiple sclerosis in Latin America. *Nat Rev Neurol* 22, 22–36 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01160-0>

Fosfatidilcolina oxidada impulsa la neurodegeneración en esclerosis múltiple

Las fosfatidilcolinas oxidadas (OxPC) son subproductos neurotóxicos del estrés oxidativo elevado en el sistema nervioso central (SNC) durante la esclerosis múltiple progresiva (EM-P). No está claro cómo contribuyen las OxPC a la fisiopatología de la EM-P. **Ruoqi Yu, Brian M. Lozinski, Ally Seifert, Khanh Ta, Stephanie Zandee, Deepak K. Kaushik, Jian Park, Wendy Klement y colegas** demostraron que el depósito estereotáctico de OxPC en el SNC de ratones induce una lesión compartimentalizada crónica con características patológicas similares a las lesiones activas crónicas encontradas en la EM-P. Usando este modelo, encontraron que si bien la microglía protegía al SNC de la neurodegeneración crónica, también era reemplazada por macrófagos derivados de monocitos en lesiones crónicas de OxPC. El envejecimiento, un factor de riesgo para la EM-P, alteró la composición microglial y exacerbó la neurodegeneración en lesiones crónicas de OxPC. La mejoría de la patología de la enfermedad en ratones deficientes en Casp1/Casp4 y por el bloqueo de IL-1R1 indican que la señalización de IL-1 β contribuye a la acumulación crónica de OxPC y la neurodegeneración. Estos resultados destacan a las OxPC y a la IL-1 β como posibles impulsores de la neurodegeneración crónica en la EM y sugieren que su neutralización podría ser efectiva para el tratamiento de la EM-P.

Yu, R., Lozinski, B.M., Seifert, A. et al. Oxidized phosphatidylcholines deposition drives chronic neurodegeneration in a mouse model of progressive multiple sclerosis via IL-1 β signaling. *Nat Neurosci* 29, 67–80 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02113-y>

Patogénesis de la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es un trastorno crónico inmunomediado del sistema nervioso central que se caracteriza por desmielinización, pérdida axonal y neuroinflamación, que culmina en discapacidad neurológica progresiva. A pesar de los avances significativos en la comprensión de su inmunopatogenia, las inmunoterapias actuales siguen teniendo una capacidad limitada para detener la progresión de la enfermedad, lo que hace que la esclerosis múltiple sea incurable y resalta la necesidad crítica de nuevas estrategias terapéuticas. La inmunoterapia específica de antígeno representa un enfoque innovador que busca restaurar la tolerancia inmunitaria a los antígenos derivados

de la mielina, preservando al mismo tiempo las funciones protectoras del sistema inmunitario. A diferencia de las estrategias inmunosupresoras generales, la inmunoterapia específica de antígeno ofrece el potencial de una modulación altamente dirigida de las respuestas inmunitarias patógenas, reduciendo los efectos no deseados y mejorando los perfiles de seguridad. Durante las últimas dos décadas, estudios preclínicos y ensayos clínicos han explorado diversas modalidades de inmunoterapia específica de antígeno, que abarcan desde vacunas basadas en péptidos hasta plataformas de nanopartículas, cada una orientada a lograr una tolerancia duradera en la esclerosis múltiple. Imane **Boutitah-Benyaich y colegas** aportan una visión general completa de la esclerosis múltiple, abarcando su etiología, características clínicas, patogénesis, patología y enfoques terapéuticos actuales. Por lo tanto, profundiza en el estado actual de la investigación en inmunoterapia específica de antígeno, examinando críticamente sus éxitos y limitaciones, a la vez que aborda los desafíos traslacionales que deben superarse para alcanzar su potencial terapéutico. Al integrar conocimientos de inmunología, biotecnología y medicina traslacional, proponen líneas de acción para el avance de los enfoques específicos de antígeno en la búsqueda de terapias transformadoras para la esclerosis múltiple.

Boutitah-Benyaich I, Eixarch H, Villaceros-Álvarez J, Hervera A, Cobo-Calvo Á, Montalban X, Espejo C. Multiple sclerosis: molecular pathogenesis and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 Oct 2;10(1):324. doi: 10.1038/s41392-025-02415-4. PMID: 41034190; PMCID: PMC12488951.

Esclerosis múltiple y COVID-19

La infección sintomática grave por SARS-CoV-2 y las complicaciones de la COVID-19 son motivo de especial preocupación para las personas con esclerosis múltiple, especialmente para quienes reciben inmunosupresores o inmunomoduladores. Los estudios se han centrado en identificar a las personas con esclerosis múltiple con alto riesgo de infección por SARS-CoV-2, analizar la interacción entre el SARS-CoV-2 y la esclerosis múltiple, y evaluar las respuestas inmunológicas a la infección por SARS-CoV-2 y a las vacunas. La aparición de variantes dominantes del SARS-CoV-2 en evolución, la variedad de vacunas disponibles y los nuevos enfoques terapéuticos exigen que los neurólogos clínicos se mantengan informados periódicamente sobre la información más reciente. Entre los problemas pendientes se encuentran la optimización de las estrategias de vacunación para aumentar su eficacia y el manejo de los pacientes que no muestran seroconversión tras la vacunación. La vacunación personalizada tiene el potencial de mejorar la atención al paciente, y los estudios futuros deberían centrarse en la evaluación de nuevas terapias y medidas preventivas, a la vez que se actualiza constantemente nuestro conocimiento sobre las posibles variantes del SARS-CoV-2, en preparación para futuros brotes o pandemias.

Zabalza A, Thompson A, Rotstein DL, Bar-Or A, Montalban X. Multiple sclerosis and COVID-19: interactions and unresolved issues. *Lancet Neurol.* 2025 Apr;24(4):361-370. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00006-7. PMID: 40120619.

Factores neurotróficos en la esclerosis múltiple

La inflamación latente y la neurodegeneración, impulsadas principalmente por la activación de células inmunitarias intraparenquimatosas y la disfunción glial, siguen siendo un importante desafío terapéutico en la esclerosis múltiple (EM) y contribuyen en gran medida a la progresión de la discapacidad. Las terapias actuales modificadoras de la enfermedad reducen eficazmente la tasa de recaídas y, en menor medida, la progresión de la enfermedad al actuar sobre las células inmunitarias periféricas. Sin embargo, en gran medida no abordan los procesos patológicos intrínsecos del sistema nervioso central (SNC), especialmente la disfunción glial, lo que deja una brecha crítica relevante para la progresión de la enfermedad y la intervención terapéutica. En este contexto, los factores neurotróficos (FNT) son proteínas secretadas esenciales para el desarrollo y el mantenimiento del SNC. Promueven fenotipos antiinflamatorios y protectores en astrocitos y microglía, favorecen la remielinización al mejorar el reclutamiento, la maduración y la supervivencia de precursores de oligodendrocitos, y ejercen efectos neuroprotectores directos. El análisis de su papel en la EM ofrece una perspectiva novedosa sobre la comunicación neuroinmune y la prevención de la neurodegeneración progresiva. **Fabian Güner y Veit Rothhammer** resumen los hallazgos relevantes sobre los NTF en la EM y presentan una perspectiva sobre las oportunidades y los desafíos del uso de estos mediadores como terapias modificadoras de la enfermedad de nueva generación.

Güner F, Rothhammer V. Neurotrophic factors in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2025 Aug 27;16:1654603. doi: 10.3389/fimmu.2025.1654603. PMID: 40936917; PMCID: PMC12420289.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

El cribado farmacológico a gran escala en neuronas motoras derivadas de células iPS de pacientes con ELA esporádica identifica una posible terapia combinatoria

Las enfermedades neurodegenerativas heterogéneas y predominantemente esporádicas, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), siguen siendo muy difíciles de modelar. Las tecnologías de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) derivadas de pacientes ofrecen un gran potencial para estas enfermedades; sin embargo, los estudios a gran escala que demuestran una neurodegeneración acelerada en pacientes con enfermedad esporádica son limitados. **Christopher R. Bye, Elizabeth Qian, Katherine Lim, Maciej Daniszewski, Fleur C. Garton, Bảo C. Trần-Lê, Helena H. Liang, Tian Lin, John G. Lock, Duncan E. Crombie, Steven Morgan, Yi Hu y colegas** generaron una biblioteca de iPSC a partir de 100 pacientes con ELA esporádica (ELA) y realizaron un cribado fenotípico a nivel poblacional. Las neuronas motoras derivadas de pacientes con ELA resumieron aspectos clave de la enfermedad, como la reducción de la supervivencia, la degeneración acelerada de las neuritas correlacionada con la supervivencia del donante, la desregulación transcripcional y el rescate farmacológico con riluzol. El cribado de fármacos previamente probados en ensayos clínicos de ELA reveló que el 97% no logró mitigar la neurodegeneración, lo que refleja los resultados del ensayo y valida el modelo de ELA. Las pruebas combinatorias de fármacos eficaces identificaron baricitinib, memantina y riluzol como una combinación terapéutica prometedora para la ELA. Estos hallazgos demuestran que los modelos de iPSC derivados de pacientes pueden recapitular las características de la enfermedad esporádica, allanando el camino para una nueva generación de modelado de enfermedades y descubrimientos terapéuticos en ELA.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad rápida y mortal, definida patológicamente por la degeneración selectiva de las neuronas motoras en el cerebro y la médula espinal. La ELA provoca debilidad y parálisis progresivas, lo que afecta la capacidad de moverse, hablar, tragar y respirar. Clínicamente heterogénea, las causas de la enfermedad son complejas, multifactoriales y poco conocidas. Aproximadamente el 10% de los pacientes presentan antecedentes familiares o albergan variantes patogénicas en aproximadamente 40 genes conocidos causantes de ELA, una condición conocida como ELA familiar (ELAF). El 90% restante de los casos tiene una etiología desconocida y se clasifica tradicionalmente como ELA esporádica (ELA). Si bien se han logrado avances importantes en la identificación de los genes causantes y factores de riesgo de la ELA, se ha avanzado poco en la determinación de la causa fundamental o los mecanismos patológicos implicados en la ELA.

Las opciones terapéuticas para pacientes con ELA son limitadas. El riluzol sigue siendo el tratamiento más recetado para la ELA y es el único medicamento aprobado para prolongar la vida. La edaravona y el AMX0035 también han recibido aprobación regulatoria en algunos países; sin embargo, la escasa evidencia clínica sobre su eficacia, derivada de experiencias reales o ensayos clínicos en fase avanzada, ha limitado la aprobación de la edaravona en las principales jurisdicciones y ha provocado la retirada del AMX0035 del mercado. Con el tratamiento actual y la atención multidisciplinaria, la esperanza de vida promedio de las personas diagnosticadas con ELA es inferior a 2.3 años.

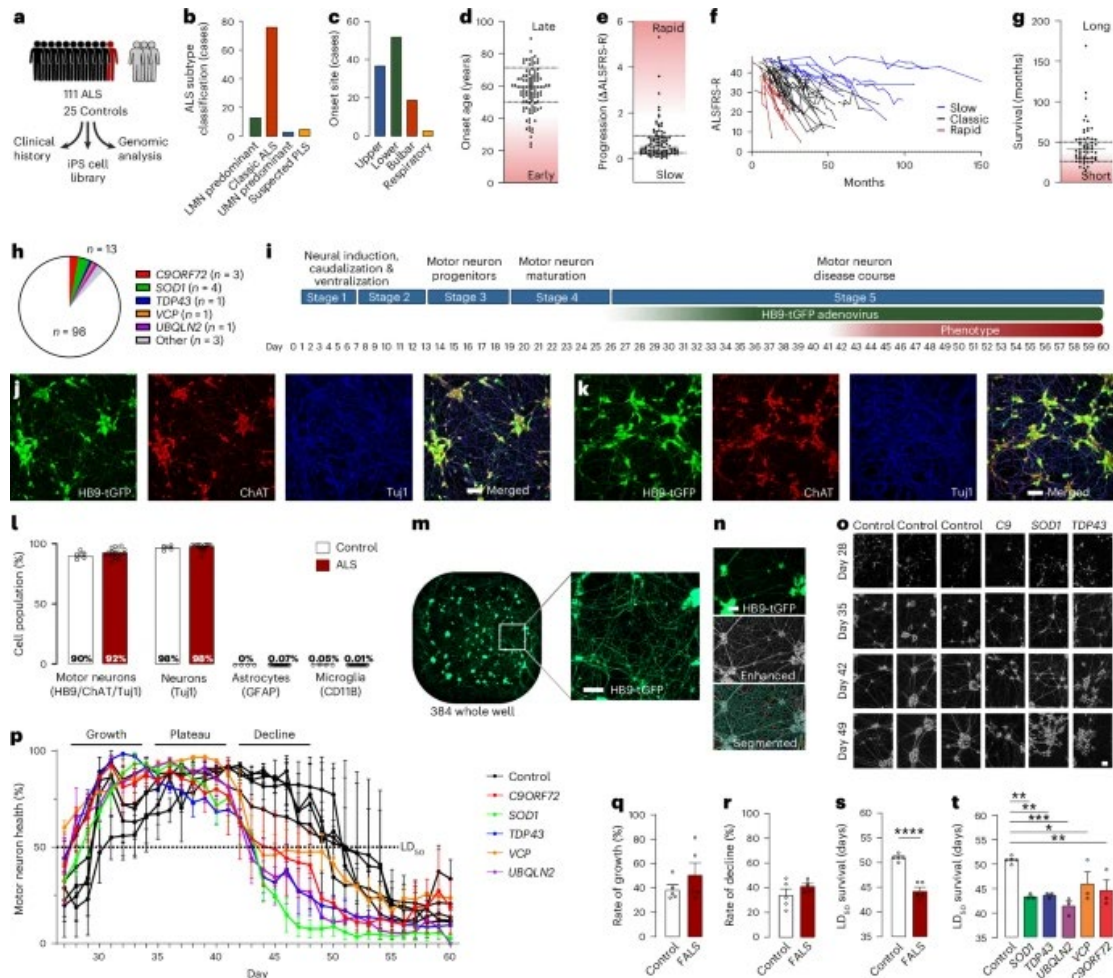
Un obstáculo importante para comprender la etiología y la fisiopatología de la ELA, así como para ofrecer terapias eficaces, ha sido la falta de modelos animales o celulares para la ELA predominante. En ausencia de modelos de ELA, este campo se basa en sistemas que expresan mutaciones genéticas vinculadas a formas raras de ELA fetal, a menudo con niveles no fisiológicos de expresión y regulación. Desde el descubrimiento del riluzol hace más de 30 años, se han probado clínicamente en pacientes con ELA más de 160 fármacos que han demostrado ralentizar la progresión de la enfermedad en modelos de ELA fetal. Pocos de estos fármacos se han traducido en tratamientos clínicamente eficaces en ensayos clínicos, y la relevancia fisiopatológica de esos modelos para la

ELA se ha cuestionado cada vez más. El desarrollo de modelos fisiopatológicamente relevantes de la ELA para el desarrollo de fármacos y las pruebas preclínicas sigue siendo un desafío central en la investigación de la ELA, en paralelo con las experiencias en otras enfermedades neurodegenerativas importantes, como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

El desarrollo de células madre pluripotentes inducidas (iPS) a partir de pacientes prometía inicialmente resolver este problema. Las neuronas generadas a partir de células iPS derivadas de pacientes son genéticamente idénticas a las neuronas del sistema nervioso central del donante, lo que proporciona un modelo fisiopatológico humano de gran relevancia con expresión y regulación génica endógena. Cabe destacar que la generación de bibliotecas de células iPS derivadas de pacientes a gran escala proporciona los medios para modelar enfermedades esporádicas en toda la población de pacientes por primera vez. El mapeo de enfermedades a gran escala con neuronas derivadas de pacientes tiene el potencial de mejorar considerablemente nuestra comprensión de los mecanismos moleculares que las impulsan y de evaluar la eficacia de los fármacos con mayor precisión y rapidez.

Sin embargo, hasta la fecha no se ha materializado el potencial de las células iPS para modelar la SALS. A pesar de la generación de bibliotecas de células iPS a una escala sin precedentes, junto con extensos análisis fenotípicos, epigenéticos, transcriptómicos y proteómicos, no se ha generado un modelo aceptado de SALS para el desarrollo y la prueba de fármacos. Fundamentalmente, ningún estudio con la potencia adecuada ha demostrado una supervivencia reducida de las neuronas motoras SALS en comparación con los controles, que es un sello patológico clave de la ELA. Estudios fundamentales de fenotipado y detección de fármacos, incluidos los de Fujimori, Imamura y Wainger, que han recapitulado la degeneración espontánea de las neuronas motoras SALS, han incluido tres o menos donantes de control y no han demostrado de manera concluyente que exista un déficit de supervivencia significativo en los modelos subyacentes. Además, un análisis a gran escala realizado por el consorcio Answer ALS utilizando una biblioteca de células iPS con 1000 líneas no ha informado sobre déficits de supervivencia, patología de la proteína de unión al ADN TAR 43 (TDP-43) o rescate farmacológico en las neuronas motoras SALS. Es preocupante que los análisis transcriptómicos, epigenéticos y proteómicos exhaustivos de Answer ALS no hayan logrado demostrar sistemáticamente una separación entre pacientes con SALS y controles sanos, ni proporcionar evidencia convincente de que los procesos fisiopatológicos *in vitro* repliquen los que ocurren en vida en los pacientes. La implementación de modelos de SALS que carecen de una validez aparente crítica corre el riesgo de producir resultados experimentales que podrían no modelar con precisión el verdadero estado de la enfermedad, lo que convierte la cuestión de si la enfermedad esporádica puede recapitularse en neuronas derivadas de pacientes en un tema crucial y relevante para la investigación de enfermedades neurodegenerativas.

Para abordar este problema, los autores establecieron una biblioteca de células iPS seleccionadas de 100 pacientes con SALS para capturar la heterogeneidad clínica, genética y biológica en la población de pacientes. Mediante un protocolo de cribado rigurosamente optimizado, realizaron una evaluación fenotípica, transcripcional y patológica de las neuronas motoras de SALS en toda la población. En comparación con las neuronas motoras de controles sanos, las derivadas de pacientes con ELA mostraron una supervivencia reducida y una degeneración acelerada de las neuritas, lo que se correlacionó con la supervivencia del donante. El perfil transcripcional de las neuronas motoras de la ELA identificó una expresión diferencial significativa y generó un perfil de la enfermedad consistente con los tejidos de médula espinal post mortem de pacientes con ELA. Las pruebas farmacológicas con el modelo de la ELA reprodujeron la eficacia del riluzol, rescatando la supervivencia de las neuronas motoras y revirtiendo las anomalías electrofisiológicas y transcriptómicas. Al implementar el enfoque para la detección de fármacos, reevaluaron la eficacia de más de 100 fármacos que se han sometido a ensayos clínicos para la ELA. Menos del 5% de los fármacos probados rescataron la supervivencia de las neuronas motoras en donantes de la ELA, lo que refleja los resultados de los ensayos clínicos para estos fármacos en pacientes. Las pruebas combinatorias de los tres fármacos eficaces (riluzol, memantina y baricitinib) demostraron que las combinaciones de estos fármacos aumentaron significativamente la supervivencia de las motoneuronas de ELA. Esto representa los primeros candidatos terapéuticos identificados y validados en donantes de ELA para abordar la heterogeneidad en la eficacia farmacológica dentro de la población de pacientes con ELA. Estos hallazgos proporcionan evidencia convincente de que la ELA puede modelarse en motoneuronas derivadas de pacientes y demuestran su valor para el modelado de la enfermedad, las pruebas preclínicas y el cribado farmacológico para la ELA.



Bye, C.R., Qian, E., Lim, K. et al. Large-scale drug screening in iPSC-derived motor neurons from sporadic ALS patients identifies a potential combinatorial therapy. *Nat Neurosci* 29, 40–52 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02118-7>

La hipusinación axonal de Eif5a controla la traducción local y mitiga los defectos en la ELA-*FUS*

La síntesis local de proteínas es vital para la función neuronal, pero su desregulación en las enfermedades neurodegenerativas aún no está bien definida. **Diana Piol, Bilal Khalil, Tessa Robberechts, Theo Killian, Maria Georgopoulou, Gabriele Partel, David Wouters, Nikolai Hecker, Paraskevi Tziortzouda, Yana Verresen, Nikky Corthout y colegas** aplicaron la transcriptómica espacial a axones y cuerpos celulares de nervios motores de ratones adultos para permitir el mapeo subcelular. Entre las transcripciones encontradas en axones maduros, el proceso biológico más enriquecido es la traducción de proteínas, y la localización de la maquinaria de traducción se confirmó mediante transcriptómica espacial multiplexada de moléculas individuales combinada con inmunofluorescencia. Las mutaciones asociadas a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en la proteína de unión al ARN fusionada en sarcoma (*FUS*), que suprimen la traducción local, alteran las firmas de ARN específicas del compartimento, incluyendo componentes de la maquinaria de traducción. En particular, el factor de iniciación eucariota 5a (*Eif5a*), un factor de traducción involucrado en la elongación y la terminación, se encuentra localmente alterado en axones *FUS* mutantes con niveles reducidos de su forma activa hipusinada. El tratamiento axonal específico con poliamina espermidina restaura la hipusinación de *Eif5a* y mejora los defectos neuronales dependientes de *FUS* mutante, incluyendo la supresión de la síntesis proteica local. Finalmente, el tratamiento con espermidina *in vivo* reduce la toxicidad relacionada con la ELA en modelos de *Drosophila* mutantes *FUS* y *TDP-43*, lo que puede tener implicaciones para el desarrollo de la terapia.

Piol, D., Khalil, B., Robberechts, T. et al. Axonal *Eif5a* hypusination controls local translation and mitigates defects in *FUS*-ALS. *Nat Neurosci* 29, 53–66 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02101-2>

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

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

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

Esclerosis Lateral Amiotrófica: Tráfico Citoplasmático y Proteostasis

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad progresiva y mortal de las neuronas motoras, caracterizada por la pérdida patológica de las neuronas motoras superiores e inferiores. Si bien la mayoría de los casos de ELA son causados por una combinación de factores ambientales y susceptibilidad genética, en una proporción relativamente pequeña de casos, el trastorno resulta de mutaciones en genes hereditarios. Defectos en diversos mecanismos y procesos celulares contribuyen a la pérdida selectiva de neuronas motoras (NM) en la ELA. Entre estas, destaca la acumulación de agregados de proteínas o péptidos mal plegadas, que resultan tóxicos para las neuronas motoras. Estos agregados acumulativos alteran la capacidad del retículo endoplasmático (RE) para funcionar con normalidad, causan defectos en el transporte de proteínas entre el RE y el Golgi, y dificultan el transporte de ARN, proteínas y orgánulos, como las mitocondrias, dentro de los axones y las dendritas. Todo esto contribuye a la degeneración de las MN. Si bien la disfunción de diversos procesos celulares contribuye a la patogénesis de la ELA, **Shrilaxmi, Saradindu Banerjee, Santosh R D'Mello y Somasish Ghosh Dastidar** se centran en los avances recientes relacionados con la participación del estrés defectuoso del RE, el transporte vesicular entre el RE y el Golgi, y el transporte axonal.

Ms S, Banerjee S, D'Mello SR, Dastidar SG. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Focus on Cytoplasmic Trafficking and Proteostasis. *Mol Neurobiol.* 2025 Aug;62(8):10091-10117. doi: 10.1007/s12035-025-04831-7. Epub 2025 Apr 3. PMID: 40180687; PMCID: PMC12289844.

TDP-43 patógeno en la esclerosis lateral amiotrófica

La expresión aberrante de la proteína de unión al ADN de respuesta transactiva de 43 kDa (TDP-43) se ha asociado estrechamente con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Se pueden encontrar inclusiones citoplasmáticas que contienen TDP-43 en el cerebro y la médula espinal en hasta el 97% de los casos de ELA. Las mutaciones en el gen *TARDBP* promueven la exportación nuclear de TDP-43, aumentan la agregación citoplasmática y predisponen a TDP-43 a modificaciones postraduccionales. La escisión de TDP-43 y los fragmentos C- y N-terminales resultantes también contribuyen al desarrollo de la ELA. A nivel celular, el deterioro resultante de la autofagia y las mitocondrias agrava el daño celular y la neurodegeneración. Dada la contribución del TDP-43 patógeno al desarrollo de la ELA, esclarecer los mecanismos relacionados con el TDP-43 facilitará la búsqueda de dianas terapéuticas para la enfermedad.

Chong ZZ, Souayah N. Pathogenic TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. *Drug Discov Today.* 2025 May;30(5):104351. doi: 10.1016/j.drudis.2025.104351. Epub 2025 Apr 4. PMID: 40188980.

Depresión

La señalización de adenosina impulsa las acciones antidepresivas de la ketamina y la terapia electroconvulsiva

La ketamina y la terapia electroconvulsiva (TEC) logran una rápida remisión en la depresión resistente al tratamiento. Sin embargo, sus mecanismos de acción, cuya comprensión es esencial para mejorar la precisión terapéutica, siguen sin estar claros. **Chenyu Yue, Na Wang, Haojiang Zhai, Zhengwei Yuan, Yuting Cui, Jing Quan, Yu Zhou, Xiaofeng Fan, Hongshuang Wang, Zhaofa Wu, Huijie Mi, Wooping Ge, Yulong Li, Xiaohui Wang y Minmin Luo**, utilizando modelos murinos, identificaron la señalización de adenosina como una vía central que subyace a los efectos antidepresivos de estas intervenciones. Los resultados de experimentos con sensores de adenosina codificados genéticamente y grabaciones ópticas en tiempo real revelan que ambas terapias inducen fuertes picos de adenosina en regiones clave que regulan el estado de ánimo, como la corteza prefrontal medial y el hipocampo. La alteración genética o farmacológica de los receptores de adenosina A1 y A2A anula sus efectos terapéuticos, lo que establece el papel esencial de la señalización de adenosina en la eficacia antidepresiva. Cabe destacar que la señalización de adenosina, específicamente en la corteza prefrontal medial, impulsa las acciones antidepresivas. La ketamina aumenta la adenosina modulando el metabolismo celular para aumentar los niveles intracelulares de adenosina sin causar hiperactividad neuronal. Aprovechando este mecanismo, desarrollaron derivados de la ketamina que potencian la señalización de adenosina y presentan una mayor eficacia antidepresiva con menores efectos secundarios a dosis terapéuticas. Además, la hipoxia intermitente aguda, una intervención no farmacológica que implica reducciones controladas de los niveles de oxígeno, aumenta los niveles cerebrales de adenosina y produce efectos antidepresivos, similares a los de la ketamina y la TEC. Estos hallazgos establecen a la adenosina como un mediador fundamental de los antidepresivos de acción rápida y un objetivo viable para terapias escalables y no invasivas en el trastorno depresivo mayor.

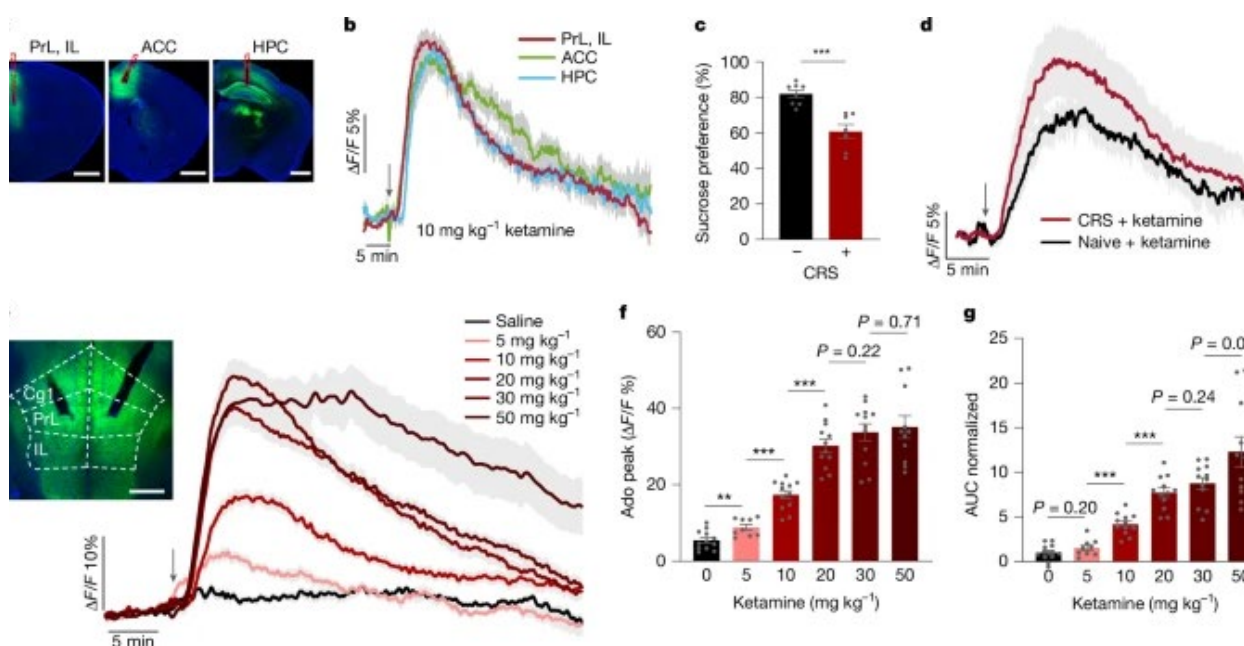
Una sola dosis subanestésica de ketamina induce efectos antidepresivos rápidos, potentes y duraderos que a menudo se manifiestan en cuestión de horas y persisten durante días. Esta eficacia ha impulsado los esfuerzos para descubrir los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a su acción terapéutica, con el objetivo de desarrollar tratamientos más seguros y eficaces. Originalmente identificada como un antagonista del receptor NMDA (NMDAR), ahora se sabe que la ketamina influye en una red de neuromoduladores. La ketamina altera la actividad neuronal y promueve la plasticidad sináptica en regiones cerebrales implicadas en el trastorno depresivo mayor (TDM), como la corteza prefrontal medial (CPFm) y el hipocampo. La terapia electroconvulsiva (TEC), otra intervención antidepresiva de acción rápida, también ha demostrado activar múltiples neuromoduladores cerebrales. Los mecanismos subyacentes de la TEC aún no se comprenden completamente.

Para identificar el neuromodulador subyacente a estas terapias, se deben cumplir los siguientes criterios clave: tanto la ketamina como la TEC deben modificar los niveles de neuromodulador en el cerebro, y la activación o inhibición de las vías de señalización asociadas debe replicar o eliminar los efectos antidepresivos. Además, el conocimiento de estos mecanismos debe guiar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Si bien se han propuesto numerosos candidatos como neuromodulador clave, muchos no cumplen plenamente estos estrictos criterios, lo que subraya la necesidad de continuar la exploración para identificar un factor clave.

Nuevas evidencias sugieren que la adenosina, un nucleósido de purina con receptores de alta afinidad A1 (codificado por Adora1) y A2A (codificado por Adora2a), es un candidato prometedor, aunque poco explorado. La adenosina regula la excitabilidad neuronal, la plasticidad sináptica y las respuestas inflamatorias, todas ellas implicadas en el TDM. El metabolismo desregulado de la adenosina se ha relacionado con síntomas depresivos, y las intervenciones que potencian la señalización de la adenosina, como la privación del sueño y las dietas cetogénicas, han mostrado efectos similares a los antidepresivos en humanos y modelos animales. A pesar del potencial terapéutico de la ketamina y la TEC, estudiar el papel de la adenosina en estos tratamientos ha sido

técnicamente difícil debido a la naturaleza transitoria y dinámica de su señalización y a sus acciones específicas de cada región cerebral y receptor. Aunque la adenosina generalmente exhibe propiedades neuroprotectoras y antidepressivas, la activación crónica del receptor A2A en ciertas regiones cerebrales puede contrarrestar estos beneficios, lo que pone de relieve la complejidad de su regulación espaciotemporal.

En este estudio, los autores utilizaron sensores de adenosina codificados genéticamente para revelar picos rápidos de adenosina en los circuitos reguladores del estado de ánimo tras la administración de ketamina o TEC. La depleción o el bloqueo sistémico o específico de los receptores A1 y A2A en la corteza prefrontal medial (CPFm) anula la eficacia antidepressiva de estas terapias. Además, la activación de estos dos receptores recapitula los efectos terapéuticos, lo que demuestra el papel fundamental de la adenosina. Basándose en estos hallazgos, identificaron derivados de la ketamina que potencian la señalización de la adenosina para producir una mayor eficacia antidepressiva y reducir los efectos secundarios. Además, demostraron que la hipoxia intermitente aguda (HAA), un método no invasivo que implica la reducción controlada de oxígeno, es una potente estrategia antidepressiva dependiente de la adenosina. Estos hallazgos establecen la señalización de la adenosina como el mecanismo central que unifica las acciones de la ketamina y la TEC, y abren nuevas vías terapéuticas para el TDM.



Yue, C., Wang, N., Zhai, H. et al. Adenosine signalling drives antidepressant actions of ketamine and ECT. *Nature* 649, 423–431 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09755-9>

Efectos del ejercicio aeróbico y de resistencia en la depresión y la ansiedad

El ejercicio puede reducir los síntomas fisiológicos y psicológicos asociados con la depresión y la ansiedad. Sin embargo, se desconoce qué modalidad de ejercicio, si alguna, es más beneficiosa. El objetivo del estudio de **Harry Banyard y colegas** fue determinar si el ejercicio aeróbico, el ejercicio de resistencia, o el ejercicio aeróbico y de resistencia, mejora los síntomas depresivos o de ansiedad en personas con diagnóstico de depresión o ansiedad. Se siguieron las directrices de los Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA). Se realizaron búsquedas en cinco bases de datos electrónicas hasta el 24 de febrero de 2024. Se incluyeron estudios para el análisis según los estándares satisfactorios de evaluación de calidad y los criterios de inclusión establecidos asociados con el ejercicio aeróbico o de resistencia en adultos con diagnóstico de depresión o ansiedad. Se realizó un metanálisis de efectos aleatorios cuando fue posible. Treinta y dos estudios de ensayos controlados aleatorizados (n = 3243 participantes) cumplieron los criterios de inclusión para esta revisión sistemática, y 26 estudios (n = 2681 participantes) se incluyeron en los metanálisis. Para los 25 estudios que evaluaron el efecto del ejercicio sobre los síntomas depresivos, la diferencia de medias estandarizada (DME)

agrupada favoreció al ejercicio como un tratamiento beneficioso para la depresión (-0.97; intervalo de confianza [IC] del 95%: -1.28 a -0.66), con una gran magnitud de efecto. En los 11 estudios que informaron sobre el efecto del ejercicio en los síntomas de ansiedad, los resultados agrupados de la DME revelaron que el ejercicio tuvo un efecto significativo y moderado a favor del tratamiento con ejercicios (-0.66; IC del 95%: -1.09 a -0.23). Ningún estudio influyó excesivamente en los resultados de depresión y ansiedad. El ejercicio aeróbico, de resistencia o una combinación de ambos es beneficioso para mejorar los síntomas de depresión y ansiedad.

Banyard H, Edward KL, Garvey L, Stephenson J, Azevedo L, Benson AC. The Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Depression and Anxiety: Systematic Review With Meta-Analysis. *Int J Ment Health Nurs*. 2025 Jun;34(3):e70054. doi: 10.1111/inm.70054. PMID: 40432290; PMCID: PMC12117297.

Variaciones de la microbiota intestinal en la depresión y la ansiedad

El objetivo del estudio de **YuanYuan Cao y colegas** fue investigar las características de la microbiota intestinal en la depresión y la ansiedad mediante una revisión sistemática. Se realizaron búsquedas de artículos en las bases de datos PubMed, Embase y PsycINFO desde su inicio hasta el 12 de febrero de 2023. Se incluyeron estudios de casos y controles sobre las características de la microbiota intestinal en la depresión y la ansiedad. La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se realizó mediante la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS). Se realizó una síntesis cualitativa para evaluar la diversidad bacteriana (diversidad α y β) y las diferencias en la abundancia de taxones a nivel de filo, familia y género.

Se incluyeron 24 artículos en la revisión sistemática; 20 estudios se realizaron en China. Los resultados mostraron que los hallazgos de las evaluaciones de diversidad α y β fueron inconsistentes tanto para la depresión como para la ansiedad. En cuanto a la composición de la microbiota intestinal, se observó que la depresión y la ansiedad se caracterizaron por un enriquecimiento de bacterias proinflamatorias y una disminución de bacterias productoras de AGCC antiinflamatorias. Específicamente, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* y *Bifidobacteriaceae* fueron más abundantes en el grupo de depresión, así como *Firmicutes*, *Prevotellaceae* y *Ruminococcaceae* en menor abundancia. En el grupo de ansiedad, la abundancia de *Firmicutes*, *Lachnospira*, *Faecalibacterium*, *Sutterella* y *Butyricoccus* fue menor, mientras que la de *Bacteroidetes*, *Enterobacteriaceae* y *Fusobacterium* aumentó.

La revisión sistemática halló que la depresión y la ansiedad podrían caracterizarse por un aumento de bacterias proinflamatorias y una disminución de bacterias productoras de AGCC antiinflamatorias. Sin embargo, hubo informes contradictorios sobre la abundancia de bacterias debido a factores de confusión como la dieta y los psicofármacos.

Cao Y, Cheng Y, Pan W, Diao J, Sun L, Meng M. Gut microbiota variations in depression and anxiety: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2025 May 1;25(1):443. doi: 10.1186/s12888-025-06871-8. PMID: 40312666; PMCID: PMC12044767.

Obesidad y depresión

La obesidad y la depresión son dos de las enfermedades más prevalentes con tendencias crecientes a nivel mundial; ha transcurrido algún tiempo desde que se describieron las primeras asociaciones epidemiológicas. Actualmente, existe abundante evidencia que muestra la fisiología y los aspectos moleculares que intersectan la biología de ambas enfermedades. **Francisco A. Monsalve y colegas** sintetizan la evidencia actual sobre la epidemiología y la fisiopatología compartida de la obesidad y el trastorno depresivo mayor, haciendo hincapié en los mecanismos convergentes inflamatorios, neuroendocrinos, metabólicos, genéticos y gastrointestinales. Agregan evidencia de una relación bidireccional mediada por: (1) inflamación crónica de bajo grado (PCR elevada, IL-6, TNF- α ; activación microglial); (2) desregulación del eje HPA (hiper/corticosteroneemia, retroalimentación alterada, señalización CRH/ACTH alterada); (3) déficits de señalización metabólica y neurotrófica (resistencia a la insulina y la leptina, adipocinas desreguladas como leptina/adiponectina, BDNF y plasticidad sináptica alterados); (4) neurotoxicidad derivada de lípidos y estrés mitocondrial (ácidos grasos saturados, ceramidas, estrés

oxidativo); y (5) perturbaciones del eje intestino-cerebro (disbiosis de la microbiota, aumento de la permeabilidad intestinal, endotoxemia impulsada por LPS, ácidos grasos de cadena corta alterados y metabolismo triptófano-quinurenina). Destacan cómo estas vías convergentes promueven la neuroinflamación y la disregulación del estado de ánimo en personas con obesidad y resumen las consecuencias clínicas para el cribado, el tratamiento integrado y las intervenciones dirigidas que modulan los procesos inmunitarios, neuroendocrinos, metabólicos y microbianos. Finalmente, describen las prioridades para identificar biomarcadores compartidos y promover estrategias personalizadas mediante la multiómica y la medicina de sistemas para mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento.

Monsalve FA, Fernández-Tapia B, Arriagada OC, González DR, Delgado-López F. Obesity and Depression: A Pathophysiotoxic Relationship. *Int J Mol Sci.* 2025 Nov 29;26(23):11590. doi: 10.3390/ijms262311590. PMID: 41373743; PMCID: PMC12692040.

Depresión y mortalidad en la población con síndrome cardiovascular-renal-metabólico

El síndrome cardiovascular-renal-metabólico (CKM) y la depresión tienen una alta prevalencia a nivel mundial. Sin embargo, se desconoce si la depresión empeora el pronóstico del síndrome CKM. **Li Lei, Yali Qu y Weijie Bei** investigaron la asociación entre los síntomas depresivos y la depresión mayor con la mortalidad en adultos con síndrome CKM y examinaron estas asociaciones en individuos en diferentes estadios del síndrome.

Se incluyó a un total de 13 396 participantes con síndrome CKM en estadios 1 a 4. Los síntomas depresivos y la depresión mayor se evaluaron y diagnosticaron mediante el Cuestionario de Salud del Paciente de 9 ítems. Los datos de mortalidad se obtuvieron de los archivos de mortalidad vinculados de uso público, desde la fecha de participación en la entrevista de la encuesta hasta el 31 de diciembre de 2019. Se realizaron modelos de regresión de Cox para explorar la asociación entre los síntomas depresivos y la depresión mayor con la mortalidad.

Durante la media de seguimiento de 86 meses, se produjeron 1467 casos de mortalidad por cualquier causa, de los cuales 469 se atribuyeron a enfermedades cardiovasculares (ECV) y 998 a causas no ECV. La mayor gravedad de los síntomas depresivos se asoció con un aumento de la mortalidad por cualquier causa (HR: 1.04 [IC del 95%: 1.02-1.05]), ECV (HR: 1.03 [IC del 95%: 1.00-1.05]) y no ECV (HR: 1.03 [IC del 95%: 1.01-1.05]). La depresión mayor se asoció con un aumento de la mortalidad por todas las causas (HR: 1.37 [IC del 95%: 1.04-1.81]) y por ECV (HR: 1.44 [IC del 95%: 1.07-1.94]). La asociación positiva entre los síntomas depresivos y la mortalidad por todas las causas se mantiene en los diferentes estadios de la CKM.

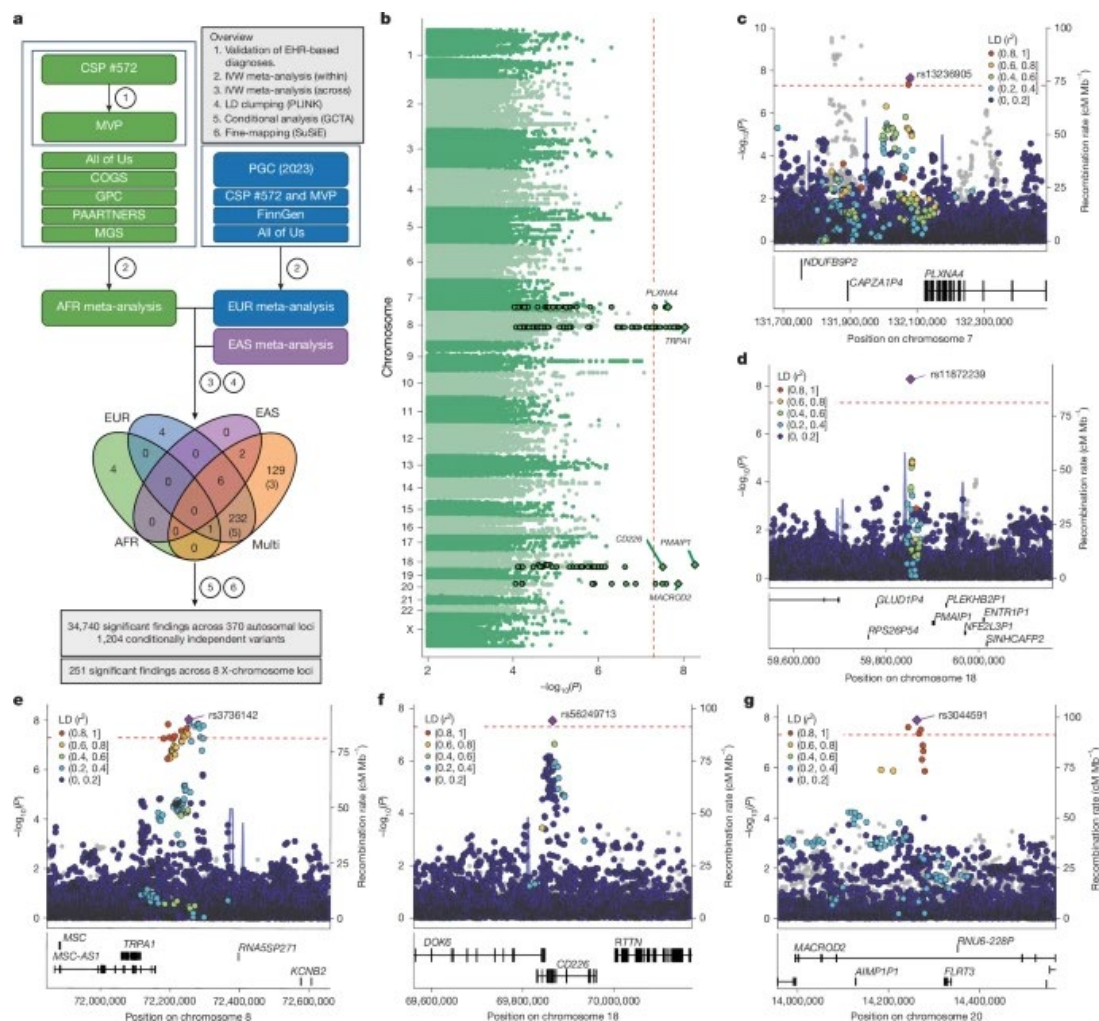
La depresión se asoció con la mortalidad en el síndrome de CKM. La mejora de los síntomas depresivos puede beneficiar a las personas en todos los estadios de la CKM.

Lei L, Qu Y, Bei W. Depression and mortality in population with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome. *J Affect Disord.* 2025 Dec 1;390:119773. doi: 10.1016/j.jad.2025.119773. Epub 2025 Jun 25. PMID: 40578696.

Esquizofrenia

Perspectivas biológicas sobre la esquizofrenia en poblaciones ancestralmente diversas

La esquizofrenia y las psicosis relacionadas se presentan en todas las poblaciones humanas, con las tasas más altas de diagnóstico entre las personas de ascendencia negra y mayoritariamente africana. Décadas de investigación han establecido una base altamente hereditaria y poligénica para la esquizofrenia, que se comparte principalmente entre las poblaciones. Sin embargo, un sesgo de reclutamiento hacia cohortes europeas ha llevado a descubrimientos poco generalizables a las poblaciones africanas. Esta exclusión de las poblaciones con mayor diversidad genética del mundo limita nuestra comprensión de la biología de las enfermedades y corre el riesgo de exacerbar las disparidades en salud. **Tim B. Bigdeli, Chris Chatzinakos, Jaroslav Bendl, Peter B. Barr, Sanan Venkatesh, Bryan R. Gorman, Tereza Clarence, Giulio Genovese, Conrad O. Iyegbe, Roseann E. Peterson y colegas** demostraron que los registros médicos electrónicos vinculados con datos genómicos del Programa del Millón de Veteranos (MVP), un programa nacional de investigación que analiza los efectos de los genes, el estilo de vida, las experiencias militares y las exposiciones en la salud y el bienestar de los veteranos, permiten una evaluación integral de la genética de la esquizofrenia en poblaciones de ascendencia africana en los EE. UU. Identificaron asociaciones independientes de la ascendencia en poblaciones africanas y ampliaron el catálogo de regiones implicadas en más de 100 *loci*. A través del mapeo estadístico fino y los análisis transcriptómicos integrativos, refinaron las señales asociadas a la enfermedad a genes de consenso con funciones neurobiológicas convergentes. Estos hallazgos proporcionan una visión muy necesaria de la arquitectura genética de la esquizofrenia en poblaciones de ascendencia africana y ofrecen perspectivas biológicas que amplían el trabajo previo y su relevancia global.



Bigdeli, T.B., Chatzinakos, C., Bendl, J. et al. Biological insights into schizophrenia from ancestrally diverse populations. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10000-6>.

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 SCZ como con factores extrínsecos, en particular el uso de antipsicóticos. Además, el vínculo entre la SCZ y la EM parece estar determinado por distintos parámetros genéticos. **Aspasia Manta y colegas** resumen la relación entre la SCZ y la EM y destacan 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 énfasis en programas de estilo de vida conductual, que aborden los patrones dietéticos y la actividad física. Las intervenciones farmacológicas incluyen la administración de antidiabéticos comunes y la selección de antipsicóticos menos dañinos para el metabolismo. También se discuten 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 SCZ.

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](https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13479). Epub 2025 Feb 28. PMID: 40017113; PMCID: PMC11894597.

Tratamientos para el aumento de peso en la esquizofrenia

La obesidad y los trastornos metabólicos relacionados son extremadamente comunes en pacientes psiquiátricos, particularmente en aquellos con esquizofrenia. El esclarecimiento de la neurobiología de este vínculo puede informar a médicos e investigadores sobre los enfoques terapéuticos racionales necesarios para optimizar los resultados clínicos.

La literatura actual destaca el papel fundamental del ciclo inflamación-estrés oxidativo-resistencia a la insulina en la fisiopatología de los trastornos metabólicos y neuropsiquiátricos. Se propone el concepto de «diabetofrenia» para destacar los mecanismos neurobiológicos superpuestos que subyacen a la disfunción metabólica y a los síntomas de la esquizofrenia. Los tratamientos innovadores, como la combinación de xanomelina con trospio y medicamentos basados en incretinas, demuestran un potencial alentador para abordar estos complejos problemas de salud.

La dinámica matizada de la inflamación crónica y la sintomatología psiquiátrica subraya la importancia de abordar los factores metabólicos y de salud mental de forma cohesiva, considerando los contextos psicosociales, las preferencias dietéticas y los estilos de vida específicos. Una estrategia multidisciplinaria es esencial para incorporar asesoramiento, intervenciones dietéticas, terapias conductuales y farmacoterapia en el manejo de la esquizofrenia. La consiguiente mayor colaboración entre los profesionales de la salud puede dejar obsoletas las conceptualizaciones fragmentadas de los trastornos mentales, abriendo nuevas perspectivas para generar perspectivas sinérgicas sobre los sistemas mente-cuerpo y mejorando la salud y la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia y otras afecciones psiquiátricas.

Elman I. Treatments for weight gain in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2025 May 1;38(3):159-168. doi: [10.1097/YCO.0000000000000992](https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000992). Epub 2025 Feb 12. PMID: 40009761.

Estructura cerebral en la esquizofrenia

Metaanálisis y megaanálisis de estudios de resonancia magnética estructural y de difusión en miles de personas con esquizofrenia han mostrado volúmenes cerebrales y conectividad estructural reducidos en comparación con participantes de control sanos. Algunas de estas diferencias estructurales probablemente se presentan de forma premórbida. La gravedad de los síntomas de esquizofrenia y el deterioro cognitivo se correlacionan consistentemente. Los hallazgos convergentes con diferentes métodos analíticos muestran que los resultados

no son artificiales. Los estudios post mortem añaden validez y apuntan a una fisiopatología de tamaño neuronal y arborización dendrítica reducidos, que es multifactorial. Es probable que se produzcan cambios estructurales en la resonancia magnética entre el estado de riesgo y el primer episodio de psicosis, y las reducciones continuas del volumen cerebral podrían estar asociadas con malos resultados. Según los estándares de la epidemiología observacional, algunos hallazgos son convincentes o muy sugestivos, pero muchos son solo sugestivos o débiles, por lo que se necesitan más estudios. El progreso en la comprensión científica y la evaluación de las aplicaciones clínicas requerirá hipótesis claras, estudios con la potencia estadística adecuada, y métodos e informes estandarizados.

Lawrie SM. Brain structure in schizophrenia: what do we know and what next? *Lancet Psychiatry*. 2025 Nov;12(11):852-862. doi: [10.1016/S2215-0366\(25\)00172-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00172-5). Epub 2025 Aug 18. PMID: 40840473.

Esquizofrenia, antipsicóticos y riesgo de cáncer de mama

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en mujeres. La literatura sugiere que las mujeres con esquizofrenia tienen menos probabilidades de someterse a pruebas de detección de cáncer de mama y que, entre las mujeres con esquizofrenia que desarrollan cáncer de mama, las tasas de mortalidad son más altas. **Chittaranjan Andrade** examina metaanálisis y estudios observacionales recientes sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres con esquizofrenia, especialmente en el contexto del tratamiento con antipsicóticos de primera y segunda generación (APG, ASG). También examina en detalle el estudio observacional más reciente para ayudar a los lectores a comprender mejor cómo evaluar críticamente este y, por extensión, otros estudios en este campo. Los estudios de campo sugieren que existe un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo, del riesgo de cáncer de mama en mujeres con esquizofrenia en comparación con mujeres sin trastornos psiquiátricos, así como con mujeres con otros trastornos psiquiátricos. Las mujeres que parecen tener mayor riesgo son aquellas en la perimenopausia y aquellas con varios años de exposición a APG o antipsicóticos que elevan la prolactina. Si bien la posibilidad de confusión residual en estudios observacionales impide atribuir una función causal a los antipsicóticos, dado que APG y APG que elevan la prolactina se asocian con otros efectos adversos, parece razonable, siempre que sea posible, preferir APG sobre APG, y antipsicóticos ahorradores de prolactina sobre antipsicóticos que elevan la prolactina. Las mujeres con esquizofrenia, y especialmente aquellas que usan antipsicóticos que elevan la prolactina durante períodos prolongados, deben ser monitorizadas para detectar el riesgo de cáncer de mama como parte especial del control de su salud general; y los factores de riesgo modificables para el cáncer de mama deben abordarse mediante intervenciones conductuales y farmacológicas adecuadas. Las mujeres con esquizofrenia constituyen una población vulnerable, y su salud médica no debe descuidarse, incluso cuando el cuidado de su salud mental absorbe atención y tiempo.

Andrade C. Schizophrenia, Antipsychotic Drugs, and Risk of Breast Cancer. *J Clin Psychiatry*. 2025 Jun 16;86(3):25f15960. doi: [10.4088/JCP.25f15960](https://doi.org/10.4088/JCP.25f15960). PMID: 40521916.

Inflamación en la esquizofrenia: El papel de los mecanismos oscilatorios alterados

La esquizofrenia es un trastorno crónico y debilitante con sintomatología diversa, que incluye cognición y conducta desorganizadas. A pesar del considerable esfuerzo investigador, la comprensión de la disfunción cerebral subyacente es limitada. Una proporción significativa de personas con esquizofrenia presenta altos niveles de inflamación, y la inflamación asociada a la activación del sistema inmunitario materno es un factor de riesgo para el trastorno. **Lucinda J Speers y David K Bilkey** describen el posible papel de la inflamación en el trastorno, con especial atención a cómo la liberación de citocinas podría afectar el desarrollo y la función de las interneuronas GABAérgicas. Una consecuencia de este cambio en el control inhibitorio es la interrupción de los procesos oscilatorios cerebrales. Estos cambios alteran la sincronía espacial y temporal de la actividad neuronal en el cerebro, lo que, al alterar las representaciones del tiempo y el espacio, puede ser la base de algunos de los síntomas de desorganización observados en el trastorno.

Speers LJ, Bilkey DK. Inflammation in Schizophrenia: The Role of Disordered Oscillatory Mechanisms. *Cells*. 2025 Apr 29;14(9):650. doi: [10.3390/cells14090650](https://doi.org/10.3390/cells14090650). PMID: 40358174; PMCID: PMC12071425.

ARN largos no codificantes en la esquizofrenia

Los ARN largos no codificantes (ARNlnc) se han convertido en reguladores cruciales de la patogénesis de la esquizofrenia, un trastorno neuropsiquiátrico complejo influenciado por factores genéticos y ambientales. Estas transcripciones modulan la expresión génica a través de diversos mecanismos, como la remodelación de la cromatina, la regulación transcripcional y las modificaciones postranscripcionales. Estudios recientes han demostrado alteraciones significativas en los perfiles de expresión de lncRNA tanto en sangre periférica como en tejido cerebral de pacientes con esquizofrenia, lo que destaca su potencial como biomarcadores y dianas terapéuticas. Los lncRNA desregulados, como Gomafu, DISC-2, BDNF-AS, MEG3 y TUG1, se han vinculado a procesos de neurodesarrollo, respuestas inflamatorias y vías clave de plasticidad sináptica implicadas en la esquizofrenia. Además, se ha demostrado que los tratamientos antipsicóticos influyen en la expresión de lncRNA, lo que se correlaciona con la mejoría de los síntomas. Las diferencias en la regulación de lncRNA según el sexo y la edad subrayan aún más su complejidad y relevancia para la fisiopatología de la esquizofrenia. **Seyyed Navid Mousavinejad y colegas** consolidan el conocimiento actual sobre el papel de los lncRNA en la esquizofrenia, enfatizando su potencial diagnóstico.

Mousavinejad SN, Hosseini SA, Mohammadpour M, Ferdosi F, Dadgostar E, Abdolghaderi S, Khatami SH. Long non-coding RNAs in schizophrenia. Clin Chim Acta. 2025 Jun 15;574:120340. doi: [10.1016/j.cca.2025.120340](https://doi.org/10.1016/j.cca.2025.120340). Epub 2025 Apr 29. PMID: 40311728.

Trastorno de Conducta Alimentaria

Perspectivas Médicas en 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 atracón y el trastorno por 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 su 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.

A nivel mundial, los trastornos alimentarios afectan entre el 2% y el 5% de las personas a lo largo de su vida y son más comunes en mujeres que en hombres. Además de los cambios de peso, los trastornos alimentarios pueden causar anomalías electrolíticas, bradicardia, alteraciones en las hormonas reproductivas y disminución de la densidad ósea, y se asocian con un mayor riesgo de depresión, ansiedad e intentos de suicidio. Los tratamientos de primera línea para los trastornos alimentarios incluyen apoyo nutricional, psicoterapia y farmacoterapia.

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

Farmacoterapia de los trastornos de la conducta alimentaria

La anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón son enfermedades mentales graves y suelen asociarse con comorbilidades mentales, como la depresión, la ansiedad y los trastornos obsesivo-compulsivos. La psicoterapia se considera el principal método de tratamiento; sin embargo, en la práctica clínica no es infrecuente el uso de psicofarmacoterapia.

El trabajo de **Tabea Bauman y Ulrich Voderholzer** considera las directrices internacionales y nacionales, así como las directrices actualizadas de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (WFSBP) para resumir la evidencia actual sobre la psicofarmacoterapia de los trastornos de la conducta alimentaria.

Anorexia nerviosa: la psicofarmacoterapia para la anorexia nerviosa debe favorecer especialmente el aumento de peso. Hasta la fecha, no existe evidencia de la eficacia de los antidepresivos para el aumento de peso en la anorexia nerviosa. En el caso de los antipsicóticos, como la olanzapina en particular, los estudios son heterogéneos, por lo que su uso fuera de indicación en la práctica clínica se limita exclusivamente a casos individuales. Bulimia nerviosa: la fluoxetina ha demostrado ser eficaz para reducir los atracones y las conductas compensatorias. La fluoxetina es también el único medicamento aprobado en Alemania para el tratamiento de un trastorno alimentario.

Trastorno alimentario por atracón: la lisdexanfetamina es, con diferencia, la que presenta mayor evidencia. Sin embargo, esta no está aprobada en Alemania para el tratamiento del trastorno alimentario por atracón.

En los últimos años, el número de ensayos controlados aleatorizados sobre psicofarmacoterapia para trastornos alimentarios ha aumentado considerablemente. En Alemania, la fluoxetina sigue siendo el único fármaco aprobado para el tratamiento de la bulimia nerviosa. Sin embargo, la psicofarmacoterapia para los trastornos alimentarios siempre debe integrarse en un plan de tratamiento con psicoterapia y gestión nutricional, así como con un seguimiento médico adecuado.

Bauman T, Voderholzer U. Pharmakotherapie der Essstörungen – ein Update [Pharmacotherapy of eating disorders-An update]. *Nervenarzt*. 2025 May;96(3):230-237. German. doi: [10.1007/s00115-025-01804-y](https://doi.org/10.1007/s00115-025-01804-y). Epub 2025 Feb 20. PMID: 39976724.

Trastornos de la alimentación, disbiosis de la microbiota intestinal y aberraciones epigenéticas

Los trastornos de la alimentación (TA) son una clase heterogénea de trastornos mentales en aumento que se caracterizan por alteraciones en la conducta alimentaria, la regulación del peso corporal y disfunciones psicológicas asociadas. Estos trastornos crean desequilibrios fisiológicos que alteran la diversidad y la composición de la microbiota intestinal. Si bien la evidencia sugiere que los TA pueden surgir de aberraciones epigenéticas, las alteraciones en las comunidades microbianas intestinales también pueden contribuir al desarrollo o la persistencia de los TA a través de mecanismos epigenéticos. Comprender la interacción entre las comunidades microbianas intestinales, los procesos epigenéticos y el riesgo de TCA ofrece oportunidades para diseñar intervenciones preventivas o terapéuticas mediante la modulación del microbioma intestinal. **Shabnam Nohesara y colegas** destacan cómo las terapias basadas en el microbioma y las intervenciones dietéticas específicas pueden contribuir a mejorar diversos subtipos de TCA mediante la modulación de las comunidades microbianas intestinales y la mitigación de las aberraciones epigenéticas. En primer lugar, revisan brevemente la literatura sobre los vínculos entre las aberraciones epigenéticas y la fisiopatología de los TCA. En segundo lugar, examinan el posible papel del microbioma intestinal en la patogénesis de los TCA a través de mecanismos epigenéticos. A continuación, exploran las asociaciones entre los TCA y otros trastornos psiquiátricos, y examinan el posible papel del microbioma en su patogénesis. Por último, presentan evidencia que respalda el potencial de las terapias basadas en el microbioma y las intervenciones dietéticas específicas para mejorar los TCA mediante modificaciones epigenéticas.

Nohesara S, Mostafavi Abdolmaleky H, Pettinato G, Pirani A, Thiagalingam S, Zhou JR. IUPHAR review: Eating disorders, gut microbiota dysbiosis and epigenetic aberrations. *Pharmacol Res*. 2025 Mar;213:107653. doi: [10.1016/j.phrs.2025.107653](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107653). Epub 2025 Feb 17. PMID: 39970995.

Trastornos de la conducta alimentaria, comorbilidades psiquiátricas y suicidio

La evidencia sugiere una fuerte asociación entre los trastornos de la conducta alimentaria y la tendencia suicida, incluyendo la ideación suicida y los intentos de suicidio. Sin embargo, aún no está claro si los trastornos de la conducta alimentaria aumentan de forma independiente el riesgo de suicidio.

De la Base de Datos de Investigación del Seguro Nacional de Salud de Taiwán, **Li-Chi Chen y colegas** recopilaron datos (2003-2017) de 18 284 pacientes con trastornos de la conducta alimentaria (grupo de casos). Entre estos pacientes, 2035 (11.13%) presentaban anorexia nerviosa, 10 658 (58.29%) bulimia nerviosa y 5591 (30.58%) otros trastornos de la conducta alimentaria. Estos pacientes fueron emparejados (1:4; por edad [año de nacimiento] y sexo) con 73 136 personas sin trastornos de la conducta alimentaria (grupo control). Para ambos grupos, se estimaron las tasas de suicidio durante el mismo período utilizando datos de la Base de Datos de Mortalidad por Todas las Causas.

Un modelo de regresión de Cox dependiente del tiempo, ajustado por características demográficas, comorbilidades psiquiátricas y puntuaciones del Índice de Comorbilidad de Charlson, indicó que el riesgo de suicidio fue mayor en el grupo de casos (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 2.51), especialmente entre los pacientes con bulimia nerviosa (HR: 2.59) u otros trastornos de la conducta alimentaria (HR: 2.31), que en el grupo control. Tras ajustar por comorbilidades psiquiátricas, la asociación entre la anorexia nerviosa y el suicidio dejó de ser significativa. Las comorbilidades psiquiátricas relacionadas con los trastornos de la conducta alimentaria, en particular el trastorno depresivo (HR: 15.89), aumentaron aún más el riesgo de suicidio en el grupo de casos.

Los trastornos de la conducta alimentaria, en particular la bulimia nerviosa y otros trastornos de la conducta alimentaria, constituyen factores de riesgo independientes de suicidio, independientemente de las comorbilidades psiquiátricas. Por lo tanto, los profesionales clínicos y de salud mental deben desarrollar estrategias de prevención del suicidio dirigidas a los trastornos de la conducta alimentaria.

Chen LC, Bai YM, Tsai SJ, Cheng CM, Chen MH. Eating disorders, psychiatric comorbidities, and suicide. *J Affect Disord.* 2025 Aug 1;382:290-295. doi: [10.1016/j.jad.2025.04.090](https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.04.090). Epub 2025 Apr 23. PMID: 40280427.

Trastorno de Adicción

Los psicodélicos producen sus efectos mediante la señalización Gi mediada por el receptor 5-HT2A

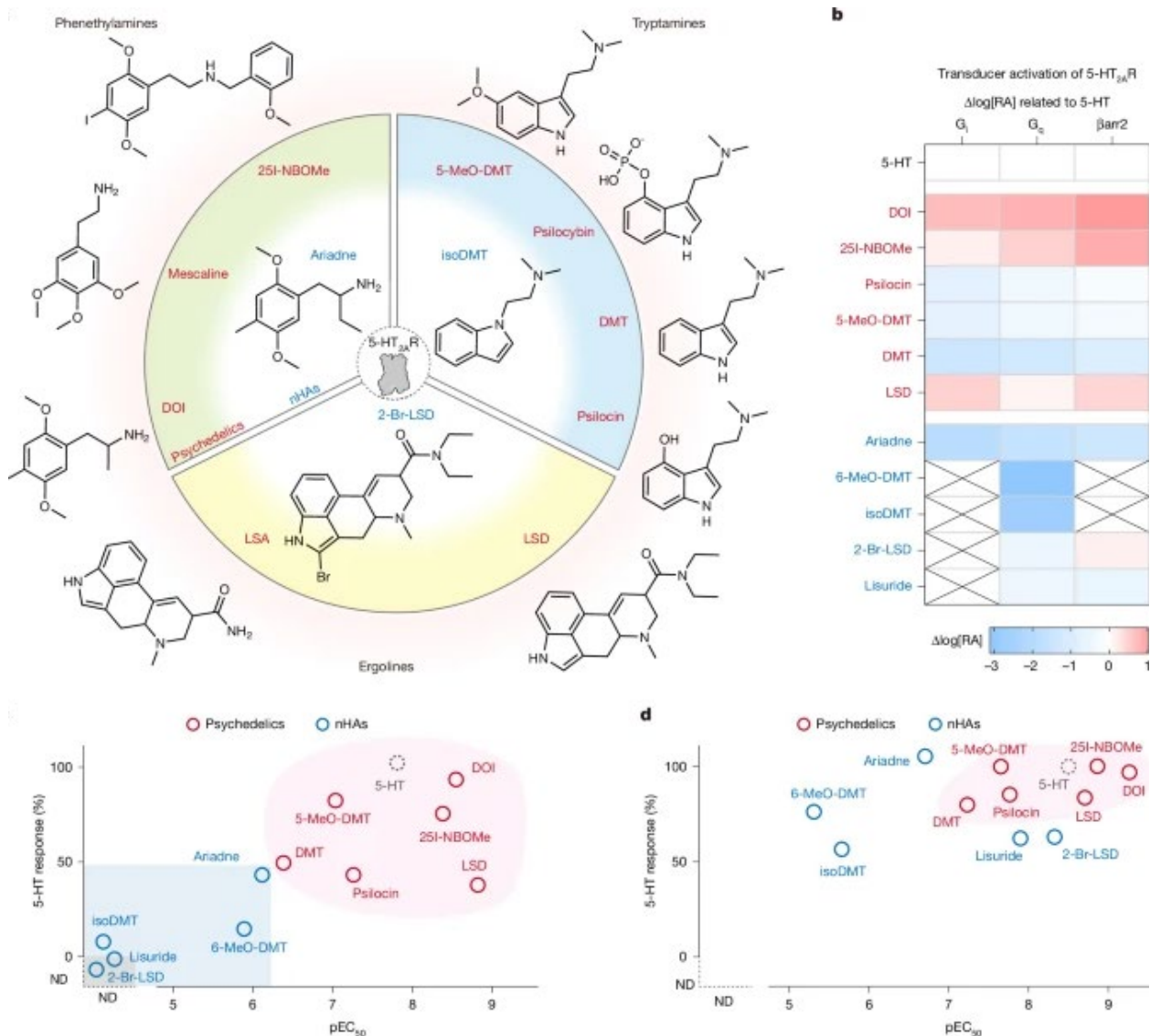
Los psicodélicos están experimentando un resurgimiento como posible terapia para los trastornos psiquiátricos, con más de 200 ensayos clínicos en estudio en varios países. Sin embargo, aún no se comprenden completamente los mecanismos precisos por los cuales estos fármacos producen beneficios ni los posibles riesgos clínicos. Se informó que el receptor de serotonina 2A (5-HT2AR) es un receptor acoplado a Gq y el principal objetivo interreceptivo de los psicodélicos. **Zheng Xu, Hongshuang Wang, Jingjing Yu, Yue Deng, Xiaowen Tian, Rongjun Ni, Fan Xia, Lingyi Yang, Chanjuan Xu, Liting Zhang, Renxuan Luo, Peipei Chen, Xiaoyu Zhang y colegas** compararon psicodélicos y sus análogos no alucinógenos (nHAs) utilizando enfoques *in vitro* e *in vivo*, encontrando que la señalización Gi no canónica mediada por 5-HT2AR es esencial para el efecto alucinógeno. Además, presentaron cinco estructuras de microscopía crioelectrónica de 5-HT2AR-Gi/Gq en complejo con psicodélicos o nHAs. El análisis estructural y la investigación farmacológica revelaron que un contacto especial entre nHAs con 5-HT2AR mediaba el sesgo de señalización. Con base en este conocimiento, identificaron un derivado de 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina, DOI-NBOMe, que exhibe una actividad potente y selectiva sesgada por Gq, y demuestra efectos terapéuticos prometedores en modelos de ratón sin efecto alucinógeno. Este hallazgo descubre los mecanismos funcionales subyacentes a la señalización Gi mediada por 5-HT2AR y proporciona información valiosa para diseñar drogas basadas en psicodélicos con un riesgo mínimo de efectos alucinógenos.

Los psicodélicos clásicos, incluidas las ergolinas (por ejemplo, la dietilamida del ácido lisérgico [LSD]), las triptaminas (por ejemplo, la psilocibina) y las fenetilaminas (por ejemplo, la 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina [DOI]), son sustancias que alteran el estado de ánimo, la percepción e inducen experiencias alucinatorias. La evidencia clínica emergente indica que el LSD, la dimetiltriptamina (DMT), la psilocibina y el DOI demuestran una eficacia terapéutica sustancial para el trastorno depresivo mayor, la depresión resistente al tratamiento y las afecciones relacionadas con la ansiedad, y se están realizando ensayos clínicos que investigan su potencial en estos trastornos (NCT04673383, NCT04620759, NCT04698603, NCT03866252 y NCT03153579). A pesar de la promesa terapéutica demostrada de los psicodélicos en el tratamiento de trastornos mentales, el mecanismo que sustenta sus efectos clínicos aún no se ha caracterizado adecuadamente. Las propiedades alucinógenas intrínsecas de los psicodélicos plantean problemas de seguridad, especialmente en pacientes con trastornos psicóticos preexistentes, lo que limita sus aplicaciones terapéuticas más amplias.

El 5-HT2AR, un receptor acoplado a proteína G prototípico, es conocido tradicionalmente por mediar la activación posterior de las señales de Gq y β -arrestina. Sin embargo, los mecanismos mediados por receptores que distinguen los beneficios terapéuticos de los psicodélicos de sus efectos alucinógenos siguen siendo objeto de investigación activa. Estudios previos indicaron que la hiperactivación de la señalización de Gq por encima de un umbral determinado provoca alucinaciones, aunque el reclutamiento sesgado de β -arrestina también se ha implicado en los efectos alucinógenos. Nuevas evidencias indican además que el 5-HT2AR es capaz de activar la señalización Gi, la cual se ha vinculado a respuestas conductuales relacionadas con la psicosis inducidas por psicodélicos. Sin embargo, la contribución funcional de la señalización Gi a las acciones psicodélicas mediadas por el 5-HT2AR sigue siendo poco conocida.

En este estudio, los autores caracterizaron sistemáticamente las cascadas de señalización posteriores desencadenadas por la activación del 5-HT2AR en respuesta a psicodélicos clásicos. Estos hallazgos demostraron patrones farmacológicos distintos entre los psicodélicos y sus nHA, lo que demuestra de forma concluyente un papel funcional de la señalización Gi en la acción de los psicodélicos. Para explicar los mecanismos moleculares de los psicodélicos, analizaron cinco estructuras mediante criomicroscopía electrónica (crio-EM), incluyendo los complejos 5-HT2AR-Gi unidos a DOI y psilocina, y los complejos 5-HT2AR-Gq unidos a DOI, Ariadne y DOI-NBOMe. Estos análisis estructurales revelaron que las conformaciones receptoras específicas del ligando determinan

de forma crucial la selectividad de la proteína G, lo que facilitó el diseño racional de un nuevo agonista selectivo para 5-HT_{2A}R y con sesgo G_q, DOI-NBOMe, que demostró una eficacia similar a la ansiolítica y antidepresiva en modelos preclínicos sin inducir efectos alucinógenos.



Xu, Z., Wang, H., Yu, J. et al. Psychedelics elicit their effects by 5-HT_{2A} receptor-mediated G_i signalling. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10061-7>

Posibles funciones de la microglía en la adicción a las drogas

La adolescencia es un período sensible para el desarrollo de los circuitos cerebrales relacionados con la adicción, y también es cuando las personas suelen comenzar a experimentar con drogas. Desafortunadamente, este consumo de sustancias puede causar impactos duraderos en el cerebro y podría aumentar la vulnerabilidad a las adicciones en etapas posteriores de la vida. La microglía son las células inmunitarias del cerebro, pero su papel en la configuración de la conectividad neuronal y la plasticidad sináptica, especialmente en períodos sensibles del desarrollo como la adolescencia, también puede contribuir a los fenómenos relacionados con la adicción. **Maricela X Martinez y Stephen V Mahler** analizan cómo las drogas de abuso afectan a la microglía y proponen que podrían desempeñar un papel poco comprendido, pero importante, en la vulnerabilidad y la progresión de la adicción.

La adolescencia es un período sensible para el cerebro en desarrollo, donde los rasgos conductuales y las experiencias relevantes pueden establecer tendencias para toda la vida. La experimentación con drogas también suele comenzar durante la adolescencia, y se han vinculado resultados negativos en la edad adulta con el consumo de drogas en la adolescencia en humanos. Estudios preclínicos también muestran que la exposición a drogas adictivas causa cambios persistentes en el cerebro y el comportamiento, incluyendo conductas relacionadas con la adicción.

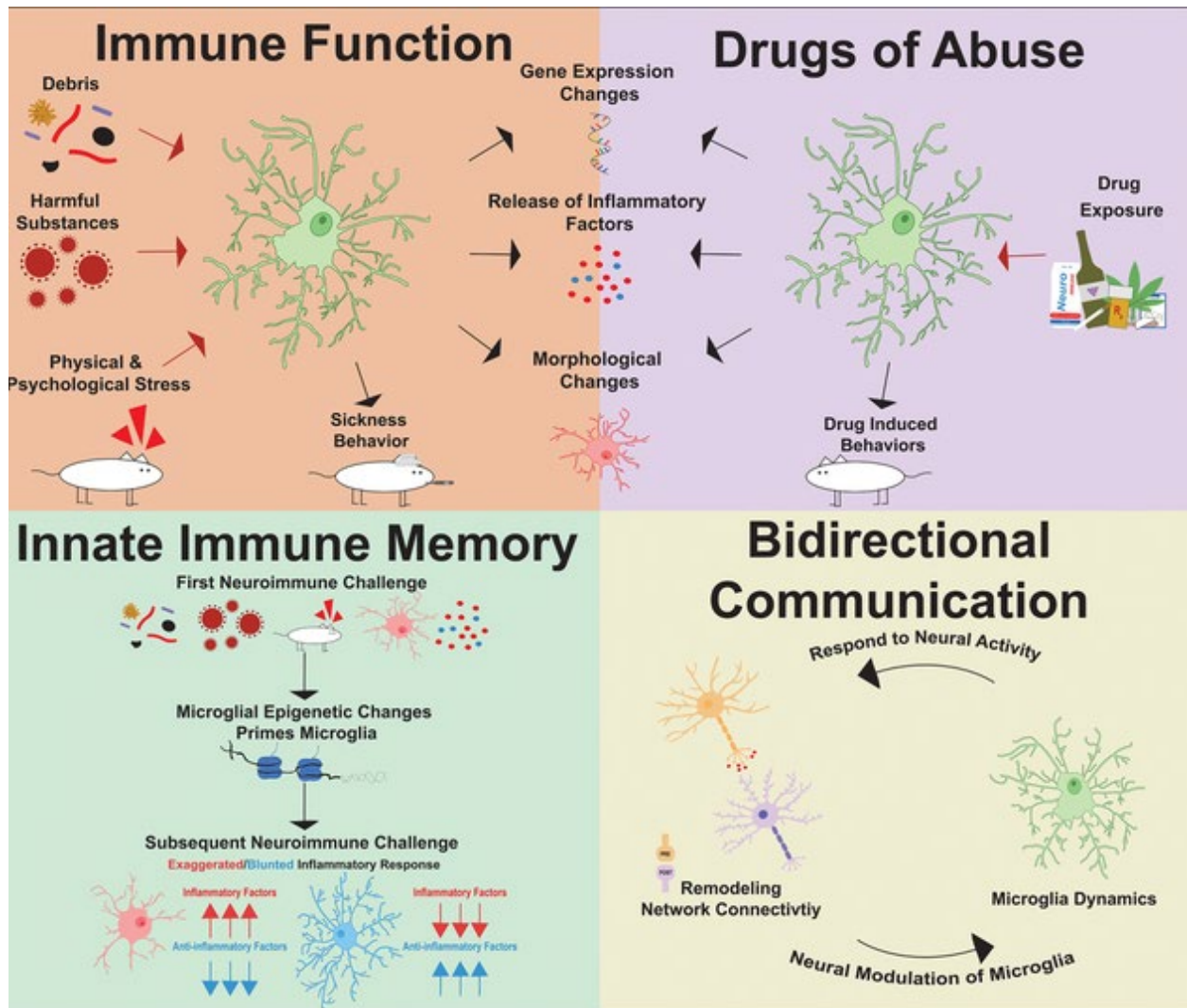
La microglía, los macrófagos residentes del sistema inmunitario cerebral, es conocida por su papel en la detección y el control de los desafíos al sistema nervioso central (SNC), como amenazas de agentes infecciosos, lesiones o daños. Sin embargo, la microglía también desempeña un papel fundamental en la configuración y el perfeccionamiento del desarrollo de los circuitos cerebrales, especialmente durante los períodos sensibles del desarrollo de estos circuitos, incluida la adolescencia. La microglía también puede retener recuerdos de experiencias previas con problemas, como las drogas, lo que puede influir en sus futuras respuestas a los mismos problemas o a problemas similares al volver a enfrentarse a ellos. Dado que la microglía se ve directamente influenciada por las drogas y contribuye a configurar los procesos dinámicos que ocurren durante los períodos sensibles del desarrollo, es posible que la microglía pueda influir en las alteraciones del neurodesarrollo causadas por el consumo de drogas en la adolescencia.

La adolescencia es un período dinámico en el desarrollo de los circuitos cerebrales frontales y en el desarrollo de rasgos y tendencias cognitivas, emocionales y motivacionales a lo largo de la vida. Durante la adolescencia, el cerebro experimenta una remodelación de los circuitos relevantes para estos procesos conductuales, lo que normalmente conduce a una personalidad y tendencias conductuales estables en la edad adulta. Por ejemplo, los sistemas de la corteza prefrontal (CPF) continúan madurando hasta la edad adulta temprana, por lo que durante la adolescencia, el control descendente sobre los sistemas motivacionales y emocionales ascendentes, que se desarrollan previamente, aún es relativamente débil. Esta maduración diferencial favorece el aprendizaje social, el desarrollo y la exploración, esenciales para fomentar la independencia y facilitar la transición a la edad adulta. Sin embargo, también deja a los adolescentes vulnerables a decisiones y acciones emocionales e impulsivas, incluyendo la experimentación con drogas adictivas, y desafortunadamente existe considerable evidencia correlacional de que quienes consumen drogas a temprana edad terminan con peores resultados en una serie de medidas, incluyendo una mayor propensión a problemas de drogas en la edad adulta. Es probable que los factores de riesgo subyacentes contribuyan tanto a los resultados en la edad adulta como al inicio temprano del consumo de drogas, pero también es plausible que las drogas alteren directamente los procesos de neurodesarrollo en la adolescencia y, por lo tanto, alteren permanentemente el cerebro adulto.

El cerebro adolescente experimenta diversos cambios en el desarrollo que pueden verse alterados por el abuso de drogas, especialmente en regiones cerebrales de maduración tardía como la corteza prefrontal (CPF). Estos incluyen aumentos en la mielinización, disminución en el número de sinapsis y cambios en los sistemas de señalización de neurotransmisores, incluyendo endocannabinoides y otros reguladores del equilibrio de excitación/inhibición (E/I) cortical de GABA y glutamato. Se cree que estos cambios dinámicos subyacen en las capacidades conductuales emergentes de los adolescentes, como el control cognitivo, la inhibición de respuestas y la cognición socioemocional.

Estudios preclínicos demuestran que diversas drogas de abuso pueden alterar los procesos de neurodesarrollo que ocurren en el cerebro adolescente, y que la exposición a drogas en la adolescencia puede provocar cambios duraderos en los fenotipos biológicos y conductuales. La dopamina, un neurotransmisor que está íntimamente vinculado al aprendizaje de recompensa y la motivación, es potenciada por casi todas las drogas adictivas y es un sistema que puede verse afectado por el consumo de drogas en la adolescencia. Los axones dopaminérgicos del área tegmental ventral (AVT) invaden el PFC durante la adolescencia en roedores, y dado que la actividad en estos circuitos en desarrollo probablemente esté relacionada con su conectividad madura, la activación excesiva inducida por drogas de la señalización de dopamina podría alterar la conectividad funcional de estos sistemas de dopamina con otros circuitos del PFC en desarrollo concurrente que involucran glutamato, GABA y otros. Existen numerosos mecanismos por los cuales las drogas de abuso pueden alterar persistentemente los circuitos cerebrales relacionados con la adicción que se desarrollan durante la adolescencia, y estos se han analizado en otros estudios.

La mayor parte de los estudios sobre los mecanismos por los cuales las drogas alteran el desarrollo de los circuitos neuronales en adolescentes se ha centrado, comprensiblemente, en la influencia de las drogas en la plasticidad de las neuronas. Sin embargo, las neuronas no son las únicas células cerebrales directamente afectadas por las drogas de abuso, ni las únicas células implicadas en la configuración adulta del cerebro adolescente.



Martinez MX, Mahler SV. Potential roles for microglia in drug addiction: Adolescent neurodevelopment and beyond. *J Neuroimmunol.* 2025 Jul 15;404:578600. doi: [10.1016/j.jneuroim.2025.578600](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2025.578600). Epub 2025 Mar 28. PMID: 40199197; PMCID: PMC12798745.

Agentes anticonsumo: Tirzepatida y semaglutida para el tratamiento de enfermedades y adicciones relacionadas con la obesidad, y para mejorar la esperanza de vida

La cultura estadounidense fomenta el consumo excesivo, impulsado por la disponibilidad generalizada y la publicidad generalizada de alimentos ultraprocesados y otras sustancias adictivas. Este exceso crónico ha contribuido al aumento de las tasas de obesidad, diabetes tipo 2 (DT2), abuso de sustancias, trastornos de salud mental y mortalidad prematura. Los agonistas del péptido similar a la glucosa-1 (ARGLP-1) afectan la vía de recompensa del cerebro que media la adicción a los alimentos y a diversas sustancias. La evolución de los datos sugiere que la tirzepatida y la semaglutida podrían ser los primeros agentes anticonsumo eficaces, con posibles aplicaciones para reducir los antojos, la obesidad, el consumo de alcohol, la adicción a la nicotina, el consumo de drogas

recreativas e incluso los hábitos de compra incontrolables. A diferencia de los fármacos anteriores para bajar de peso, la tirzepatida y la semaglutida son medicamentos eficaces, relativamente seguros y bien tolerados, que se asocian con una reducción del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal y hepática progresiva, apnea obstructiva del sueño, osteoartritis debilitante, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades neurodegenerativas y mortalidad prematura. Estudios observacionales muestran que los GLP-1RA se asocian con reducciones espontáneas e involuntarias del consumo de alcohol, nicotina y drogas recreativas. Dada la alta prevalencia de la obesidad y el abuso de sustancias en Estados Unidos, los fármacos GLP-1RA podrían ser especialmente útiles para abordar el consumo excesivo y la adicción, mejorando así la salud general y la esperanza de vida.

O'Keefe JH, Franco WG, O'Keefe EL. Anti-consumption agents: Tirzepatide and semaglutide for treating obesity-related diseases and addictions, and improving life expectancy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2025 Mar-Apr;89:102-112. doi: [10.1016/j.pcad.2024.12.010](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.12.010). Epub 2024 Dec 30. PMID: 39743126; PMCID: PMC12103286.

Agonistas del GLP-1: un cambio radical en el tratamiento del dolor y la adicción

El dolor crónico supone una carga sanitaria significativa, con tratamientos a menudo limitados por los efectos secundarios, la dependencia de opioides y las cirugías prevenibles. Nuevas evidencias sugieren que los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (ARGLP-1), desarrollados para la diabetes y la obesidad, podrían ofrecer una analgesia novedosa y tratar la búsqueda de drogas. **Sahil Bade y colegas** examinan el papel de los GLP-1RA en el manejo del dolor, centrándose en la inflamación, la repolarización de macrófagos, el estrés oxidativo y las vías dopaminérgicas en los trastornos por consumo de sustancias. Realizaron una búsqueda bibliográfica en PubMed y Embase (Ovid) desde enero de 2000 hasta febrero de 2025, identificando estudios sobre los GLP-1RA y el dolor en cefaleas, osteoartritis, neuropatía diabética y trastornos por consumo de sustancias. Los GLP-1RA ofrecen un cambio prometedor en el manejo del dolor, ya que podrían reducir la dependencia de opioides, prevenir intervenciones quirúrgicas y disminuir los costos de la atención médica. Si bien la evidencia preliminar sugiere efectos analgésicos y modificadores de la enfermedad más allá de la pérdida de peso, aún existen importantes lagunas de conocimiento. En la osteoartritis, parecen reducir la inflamación y la degradación del cartílago, pero se necesitan ensayos en pacientes no obesos ni con comorbilidades. En la neuropatía diabética, los GLP-1RA muestran potencial para la reparación nerviosa, pero se requiere aclarar la dosis óptima y la eficacia a largo plazo. Los datos preclínicos respaldan la señalización de los GLP-1RA en las migrañas, pero faltan estudios en humanos. Los ensayos en la adicción al alcohol son prometedores, aunque la evidencia para otras sustancias sigue sin ser concluyente. Se necesitan ensayos a mayor escala para confirmar estos hallazgos.

Bade S, Hurdle MFB, Bade S, Encalada S, Kanahan-Osman S, Gupta S. GLP-1 agonists: a game changer in pain treatment and addiction. *Pain Manag.* 2025 Oct;15(10):753-765. doi: [10.1080/17581869.2025.2536998](https://doi.org/10.1080/17581869.2025.2536998). Epub 2025 Jul 28. PMID: 40726115; PMCID: PMC12691565.

Análogos de GLP-1 en la neurobiología de la adicción: conocimientos traslacionales y perspectivas terapéuticas

Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón, desarrollados originalmente para el tratamiento de trastornos metabólicos, han surgido recientemente como candidatos prometedores para el tratamiento de los trastornos por uso de sustancias. **Juan David Márquez-Meneses y colegas** sintetizan la evidencia preclínica, clínica y traslacional sobre los efectos de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 en modelos de adicción que involucran alcohol, nicotina, psicoestimulantes y opioides. En estudios con animales, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 reducen consistentemente la ingesta de drogas, atenúan la liberación de dopamina en los circuitos de recompensa y disminuyen el comportamiento similar a la recaída. Estudios clínicos y observacionales brindan respaldo preliminar a estos hallazgos, particularmente entre individuos con obesidad comórbida o resistencia a la insulina. Sin embargo, persisten varias barreras

traslacionales, incluyendo la penetración limitada de la barrera hematoencefálica, diferencias entre especies en la farmacocinética y variabilidad en la respuesta al tratamiento debido a factores genéticos y metabólicos. Consideraciones éticas y heterogeneidad metodológica complican aún más la traslación clínica. Las direcciones futuras incluyen el desarrollo de análogos penetrantes del sistema nervioso central, enfoques de medicina personalizada que incorporan la farmacogenómica y ensayos rigurosamente diseñados en diversas poblaciones. Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón pueden ofrecer una nueva estrategia terapéutica que aborde las dimensiones metabólicas y neuropsiquiátricas de la adicción, lo que justifica una mayor investigación para definir su papel en el panorama cambiante del tratamiento de los trastornos por uso de sustancias.

Marquez-Meneses JD, Olaya-Bonilla SA, Barrera-Carreño S, Tibaduiza-Arévalo LC, Forero-Cárdenas S, Carrillo-Vaca L, Rojas-Rodríguez LC, Calderon-Ospina CA, Rodríguez-Quintana J. GLP-1 Analogues in the Neurobiology of Addiction: Translational Insights and Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2025 Jun 1;26(11):5338. doi: [10.3390/ijms26115338](https://doi.org/10.3390/ijms26115338). PMID: 40508146; PMCID: PMC12155186.

Guía clínica sobre la reducción gradual de la dosis de benzodiazepinas: Consideraciones cuando los riesgos superan los beneficios

La Sociedad Americana de Medicina de las Adicciones (ASAM) se ha asociado con otras nueve sociedades médicas y asociaciones profesionales que representan una amplia gama de entornos clínicos y poblaciones de pacientes para proporcionar orientación sobre estrategias basadas en la evidencia para la reducción gradual de la medicación con benzodiazepinas (BZD) en diversos entornos.

La guía se desarrolló siguiendo la metodología GRADE modificada y un proceso de consenso clínico. El proceso incluyó una revisión sistemática de la literatura, así como varias búsquedas complementarias específicas. La guía de práctica clínica se revisó con base en la revisión externa de las partes interesadas.

Las conclusiones clave incluyeron lo siguiente: los médicos deben realizar una evaluación continua de los riesgos y beneficios del uso y la reducción gradual de las BZD, deben utilizar estrategias de toma de decisiones compartidas en colaboración con los pacientes, no deben interrumpir las BZD de manera abrupta en pacientes que probablemente sean físicamente dependientes y corran riesgo de abstinencia, deben adaptar las estrategias de reducción gradual a cada paciente y ajustar la reducción en función de la respuesta del paciente, y deben ofrecer a los pacientes intervenciones psicosociales complementarias para apoyar una reducción gradual exitosa.

Brunner E, Chen CA, Klein T, Maust D, Mazer-Amirshahi M, Mecca M, Najera D, Ogbonna C, Rajneesh KF, Roll E, Sanders AE, Snodgrass B, VandenBerg A, Wright T, Boyle M, Devoto A, Framnes-DeBoer S, Kleykamp B, Norrington J, Lindsay D; Clinical Guideline Committee (CGC) Members; ASAM Staff and Contractors. Joint Clinical Practice Guideline on Benzodiazepine Tapering: Considerations When Risks Outweigh Benefits. *J Gen Intern Med.* 2025 Sep;40(12):2814-2859. doi: [10.1007/s11606-025-09499-2](https://doi.org/10.1007/s11606-025-09499-2). Epub 2025 Jun 17. PMID: 40526204; PMCID: PMC12463801.

Trastorno del Sueño

Las medusas duermen como los humanos, aunque no tienen cerebro

Ni las medusas ni las anémonas de mar tienen cerebro. Sin embargo, estos animales duermen de maneras sorprendentemente similares a los humanos, según un estudio publicado en *Nature Communications*. Los hallazgos refuerzan la teoría de que el sueño evolucionó, al menos en parte, para proteger el ADN de las células nerviosas individuales, lo que ayuda a reparar el daño que se acumula mientras los animales están despiertos.

“Las neuronas son muy valiosas”, afirma Lior Appelbaum, coautor del estudio y neurocientífico molecular de la Universidad Bar-Ilan en Ramat Gan, Israel. “No se dividen, por lo que es necesario mantenerlas intactas”.

Trabajos previos han demostrado que las medusas entran en un estado similar al sueño, pero este estudio es el primero en caracterizar el fenómeno en las anémonas de mar y el primero en describir en detalle los patrones de sueño de ambas criaturas. “Cada vez que alguien amplía la lista de especies que duermen, es un paso muy importante para el campo”, añade Chiara Cirelli, investigadora del sueño en la Universidad de Wisconsin-Madison.

Dormir es un estado de riesgo para los animales. Los deja vulnerables a depredadores y peligros ambientales, y les quita tiempo que, de otro modo, podrían dedicar a buscar alimento, aparearse o cuidar de sus crías. Los científicos coinciden ampliamente en que el sueño debe cumplir una función biológica fundamental, ya que la evolución lo ha preservado en todos los animales con sistemas nerviosos estudiados hasta la fecha.

La idea de que el sueño podría ser anterior a la evolución de un sistema nervioso centralizado cobró fuerza en 2017, cuando Ravi Nath, ahora neurocientífico postdoctoral en la Universidad de Stanford en California, y sus colegas demostraron el estado similar al sueño en medusas. “Existen pruebas sólidas de que el sueño surgió con las neuronas”, afirma. “Es probable que tenga una función central, pero cada especie también ha adaptado el sueño para satisfacer sus propias necesidades”.

El último estudio profundiza en esta idea al definir el sueño con mayor precisión e investigar su posible efecto a nivel celular en animales con neuronas, pero sin cerebro. Tanto en el laboratorio como en un hábitat natural en Cayo Largo, Florida, Appelbaum y sus colegas descubrieron que, al igual que los humanos, la medusa invertida (*Cassiopea andromeda*) duerme aproximadamente ocho horas al día. La mayor parte de ese sueño ocurre durante la noche. Sin embargo, la medusa también toma una breve siesta al mediodía. El equipo también estudió la anémona estrella (*Nematostella vectensis*) en el laboratorio, caracterizando su sueño por primera vez. Esta también dormía aproximadamente un tercio del día, aunque su descanso se concentraba alrededor del amanecer.

Se cree que las neuronas surgieron por primera vez hace cientos de millones de años en los metazoos basales, animales primitivos similares a las medusas y anémonas de mar modernas que poseen redes difusas de neuronas interconectadas, pero carecen de un “centro de mando” central. En experimentos con ambas especies, el equipo de Appelbaum observó sistemáticamente que el daño al ADN en las neuronas aumentaba durante la vigilia y disminuía durante el sueño. Y cuando el equipo indujo daño al ADN con radiación ultravioleta, los animales respondieron durmiendo más. Los investigadores concluyeron que, mientras los animales están despiertos, el daño al ADN supera la reparación, mientras que el sueño ofrece una ventana específica para el mantenimiento celular eficiente.

Cirelli afirma que el estudio es riguroso, pero señala una limitación: la falta de un grupo de control de animales que pudieran mantenerse despiertos tras la inducción del daño al ADN. Aunque su propia investigación demuestra que el sueño acelera la reparación del ADN, sugiere que una reparación similar podría ocurrir mientras los animales están despiertos, pero sin aprender activamente. Su trabajo también sugiere que existen otros importantes impulsores evolutivos del sueño, como la necesidad de reducir la intensidad de las conexiones neuronales que aumentan durante el día. Esto ahorra energía, restaura la capacidad de aprendizaje de los animales y ayuda a consolidar la memoria, afirma Cirelli.

Descifrar cómo y por qué evolucionó el sueño podría ayudar a esclarecer los vínculos entre la pérdida de sueño y las enfermedades neurodegenerativas, afirma Appelbaum, así como fenómenos como el sueño local, cuando pequeñas regiones del cerebro humano se desconectan brevemente durante la vigilia. “En los humanos, el sueño favorece el aprendizaje y la memoria”, añade, “pero también podría contribuir al mantenimiento de neuronas específicas”. Su equipo ahora planea explorar estas cuestiones en animales, como las esponjas, que carecen de sistema nervioso, y el pez cebra, cuyos cerebros comparten características clave con el nuestro.



Lynne Peebles. *Nature*, 649, 538-539 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00044-7>.

Aguillón, R. et al. *Nature Com.* 17, 3 (2026).

Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño

El síndrome de piernas inquietas (SPI) y los movimientos periódicos de las extremidades (MPE) se reconocen cada vez más como factores de riesgo de enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares, en particular el ictus. Por otro lado, el ictus puede precipitar o exacerbar los síntomas del SPI y los MPE. **Nahal Farhani, Yakdehikandage S. Costa, Marina Rozik, Karen Spruyt, Arthur S. Walters y Mark I. Boullos** exploran los mecanismos fisiopatológicos comunes que vinculan el SPI y los MPE con la patología cerebrovascular, destacando una relación bidireccional. Se analizan mecanismos como la desregulación de neurotransmisores, la disfunción autonómica, la inflamación, el estrés oxidativo, la hipoxia y factores genómicos y proteómicos. Además, resumen la evidencia emergente y proporcionamos nuevos conocimientos sobre la posible relevancia clínica del síndrome de piernas inquietas (SPI) en la evaluación y el manejo del riesgo cerebrovascular.

Puntos clave: (i) El síndrome de piernas inquietas (SPI) y los movimientos periódicos de las extremidades (MPE) se relacionan con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y enfermedad cardiovascular. El accidente cerebrovascular podría desencadenar o empeorar los síntomas de SPI y/o MPE, lo que sugiere una relación bidireccional. (ii) Los mecanismos fisiopatológicos compartidos entre el SPI, los MPE y el accidente cerebrovascular incluyen el desequilibrio de neurotransmisores, la disfunción autonómica, la inflamación, el estrés oxidativo, la

hipoxia y la superposición de vías proteómicas y genéticas. (iii) El SPI y los MPE se relacionan con aumentos nocturnos de la presión arterial y una mayor actividad simpática, lo que puede contribuir a la lesión vascular a largo plazo y a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. (iv) Un amplio estudio reveló que el SPI no tratado aumenta significativamente el riesgo de eventos vasculares, mientras que un tratamiento eficaz del SPI podría mitigar las complicaciones del accidente cerebrovascular y cardiovasculares.

Farhani, N., Costa, Y.S., Rozik, M. et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep — the relationship with stroke and other cerebrovascular disease. *Nat Rev Neurol* 22, 37–53 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01161-z>

Trastornos del sueño en la enfermedad renal crónica

Los trastornos del sueño tienen una alta prevalencia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), pero a menudo se diagnostican de forma insuficiente. Las alteraciones del sueño más comunes en personas con ERC incluyen insomnio, síndrome de apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas y trastorno del movimiento periódico de las extremidades. La presencia de trastornos del sueño en la ERC puede agravar aún más la alta morbilidad y mortalidad en una población de pacientes con tasas de mortalidad ya elevadas. La detección y el tratamiento de los trastornos del sueño en pacientes con ERC suelen ser difíciles debido a que los síntomas clásicos de los trastornos del sueño (dificultad de concentración, somnolencia diurna e insomnio) se superponen con la sintomatología de la ERC. El tratamiento de un síntoma puede tener un impacto negativo en otros; por lo tanto, el tratamiento de estos trastornos es complejo y puede requerir individualización y modificaciones según la respuesta al tratamiento y la aparición de efectos adversos. Sin embargo, el tratamiento de los trastornos del sueño puede tener beneficios clínicos significativos, lo que resulta en una mejor calidad de vida relacionada con la salud. **Anjana Gopal y colegas** presentan una visión general de los trastornos del sueño en pacientes con ERC, con énfasis en la fisiopatología, el diagnóstico y las estrategias de tratamiento relevantes.

Gopal A, Farragher J, Jassal SV, Mucsi I. Sleep Disorders in CKD: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2025 Jun;85(6):754-766. doi: [10.1053/j.ajkd.2024.12.010](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.12.010). Epub 2025 Feb 28. PMID: 40024468.

Trastornos del sueño en alergia e inmunopatías

Las consecuencias inmunológicas de los trastornos del sueño son evidentes en muchas enfermedades, incluyendo múltiples enfermedades y trastornos alérgicos que se atienden en la clínica de alergia e inmunología. La rinitis alérgica se asocia significativamente con trastornos del sueño, más comúnmente con la apnea obstructiva del sueño, que agrava el proceso alérgico mediante hipoxia intermitente crónica y aumento de la activación inflamatoria. Los pacientes con asma también suelen sufrir apnea obstructiva del sueño, y ambas afecciones empeoran la resistencia de las vías respiratorias nocturnas. La interrupción del sueño disminuye el umbral de reacción en pacientes con anafilaxia. Al considerar las enfermedades alérgicas e inmunológicas y los trastornos del sueño, es importante reconocer que los tratamientos para una afección pueden beneficiar a la otra, y estos pueden incluir el uso de glucocorticosteroides tópicos, la cirugía y la presión positiva continua en las vías respiratorias. Abordar ambos problemas (la enfermedad alérgica e inmunológica y el trastorno del sueño) puede ser crucial no solo para la salud física del paciente, sino también para su salud mental, en particular la ansiedad y la depresión. Reconocer y tratar los trastornos del sueño como parte del manejo de los síntomas de la enfermedad alérgica tiene el potencial de mejorar los resultados de las alergias, la salud mental y el bienestar general.

Conway AE, Verdi M, Anagnostou A, Bernstein J, Abrams EM, Madan J, Oppenheimer J, Lang DM, Hand M, Forester JP, Moynihan S, Kimchi N, Shaker MS. Sleep Disorders in the Allergy-Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025 Nov;13(11):2940-2950. doi: [10.1016/j.jaip.2025.07.052](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2025.07.052). Epub 2025 Aug 6. PMID: 40780379.

Obesidad y trastornos del sueño

La obesidad y los trastornos del sueño son afecciones muy prevalentes con profundas implicaciones para la salud pública. La evidencia emergente destaca una relación bidireccional entre estas dos afecciones, donde cada una se agrava mutuamente en una compleja interacción de mecanismos conductuales, fisiológicos y hormonales. La falta de sueño y la mala calidad del sueño contribuyen al desequilibrio energético mediante la desregulación de

las hormonas del apetito (p. ej., leptina y grelina), el aumento de la ingesta calórica y la reducción de la actividad física. Por el contrario, los trastornos del sueño como el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), el insomnio y el síndrome de piernas inquietas (SPI) son significativamente más comunes en personas con obesidad.

Michela Figorilli, Fernanda Velluzzi y Stefania Redolfi exploran los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a esta relación, incluyendo el papel de la inflamación, la disregulación autonómica y las vías neuroendocrinas. La falta de sueño exacerba los componentes del síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina y la dislipidemia, lo que perpetúa aún más el aumento de peso. De igual manera, los trastornos del sueño inducidos por la obesidad conducen a estados proinflamatorios, disfunción vascular e hiperactivación simpática, lo que agrava los riesgos cardiometabólicos. Se examinan afecciones específicas como la AOS y el síndrome de piernas inquietas (RLS) como modelos de esta interdependencia, destacando sus vías compartidas y sus implicaciones clínicas.

El vínculo bidireccional entre la obesidad y los trastornos del sueño subraya la importancia de integrar la evaluación y el manejo del sueño en las estrategias de tratamiento de la obesidad. Abordar esta relación podría mitigar la progresión de las comorbilidades cardiometabólicas y mejorar los resultados generales de salud. Además, la dinámica entrelazada entre la obesidad, los trastornos del sueño y la salud mental (mediada por vías inflamatorias, disregulación hormonal y factores neuroconductuales) resalta la necesidad crítica de enfoques de tratamiento integrados dirigidos a las dimensiones físicas, psicológicas y relacionadas con el sueño para mejorar la salud y la calidad de vida.

Figorilli M, Velluzzi F, Redolfi S. Obesity and sleep disorders: A bidirectional relationship. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2025 Jun;35(6):104014. doi: [10.1016/j.numecd.2025.104014](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2025.104014). Epub 2025 Mar 15. PMID: 40180826.

Trastornos del sueño y accidente cerebrovascular

Los trastornos del sueño y el accidente cerebrovascular están estrechamente vinculados a través de una relación compleja y bidireccional. Las alteraciones del sueño, como la apnea obstructiva del sueño (AOS), el insomnio y el síndrome de piernas inquietas (SPI), no solo aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular, sino que también surgen con frecuencia como consecuencia de eventos cerebrovasculares. La AOS, en particular, se asocia con un riesgo dos o tres veces mayor de accidente cerebrovascular, principalmente a través de mecanismos que incluyen hipoxia intermitente, inflamación sistémica, disfunción endotelial y disregulación autonómica. Por otro lado, el accidente cerebrovascular puede alterar la arquitectura del sueño y desencadenar o exacerbar trastornos del sueño, como insomnio, hipersomnia, alteraciones del ritmo circadiano y trastornos del sueño relacionados con la respiración. Estas alteraciones del sueño posteriores a un accidente cerebrovascular son comunes y afectan significativamente la rehabilitación, la recuperación cognitiva y la calidad de vida; sin embargo, siguen infradiagnosticadas e infratratadas. La identificación y el manejo tempranos de los trastornos del sueño en pacientes con accidente cerebrovascular son esenciales para optimizar la recuperación y reducir el riesgo de recurrencia. Las estrategias terapéuticas incluyen modificaciones del estilo de vida, tratamientos farmacológicos, dispositivos médicos como la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) y alternativas emergentes para personas intolerantes a la CPAP. A pesar de la creciente concienciación, persisten importantes lagunas de conocimiento, en particular en lo que respecta a los trastornos del sueño no relacionados con la AOS y su impacto en la evolución del accidente cerebrovascular. Se necesitan urgentemente mejores herramientas de diagnóstico, protocolos de cribado más amplios y una mayor integración de las evaluaciones del sueño en la atención del accidente cerebrovascular. **Jamir Pitton Rissardo y colegas** sintetizan la evidencia actual sobre la interacción entre el sueño y el ictus, destacando la importancia de los enfoques personalizados y multidisciplinarios para el diagnóstico y el tratamiento. El avance de la investigación en este campo es prometedor para reducir la carga global del ictus y mejorar los resultados a largo plazo mediante intervenciones específicas del sueño.

Rissardo JP, Khalil I, Taha M, Chen J, Sayad R, Fornari Caprara AL. Sleep Disorders and Stroke: Pathophysiological Links, Clinical Implications, and Management Strategies. *Med Sci (Basel).* 2025 Aug 5;13(3):113. doi: [10.3390/medsci13030113](https://doi.org/10.3390/medsci13030113). PMID: 40843734; PMCID: PMC12372127.

Trastornos del Neurodesarrollo

Variantes genéticas raras confieren un alto riesgo de TDAH e implican la biología neuronal

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo que se inicia en la infancia con un importante componente genético. Afecta a aproximadamente el 5% de los niños y al 2.5% de los adultos, y se asocia con varios desenlaces graves. Se han identificado variantes genéticas comunes asociadas con el trastorno, pero se desconoce en gran medida el papel de las variantes raras en el TDAH. Mediante el análisis de variantes codificantes raras en datos de secuenciación del exoma de 8895 personas con TDAH y 53780 individuos control, **Ditte Demontis, Jinjie Duan, Yu-Han H. Hsu, Greta Pintacuda, Jakob Grove, Trine Tollerup Nielsen, Janne Thirstrup, Makayla Martorana, Travis Botts, F. Kyle Satterstrom y colegas** identificaron tres genes (MAP1A, ANO8 y ANK2) implicados en el TDAH. Las redes de interacción proteína-proteína de estos tres genes se enriquecieron para genes de riesgo de variantes raras de otros trastornos del neurodesarrollo, y para genes involucrados en la organización del citoesqueleto, la función de la sinapsis y el procesamiento del ARN. Los principales genes de riesgo de variantes raras asociados mostraron una mayor expresión en las etapas de desarrollo cerebral pre y posnatal y en varios tipos de células neuronales, incluidas las neuronas GABAérgicas (productoras de ácido γ -aminobutírico) y dopaminérgicas. Las variantes deletéreas se asociaron con un menor nivel socioeconómico y niveles más bajos de educación en personas con TDAH, y una disminución de 2.25 puntos de coeficiente intelectual (CI) por variante deletérea rara en una muestra de adultos con TDAH (n = 962). Las personas con TDAH y discapacidad intelectual mostraron una mayor carga de variantes raras en general, mientras que otras comorbilidades psiquiátricas tuvieron una mayor carga solo para conjuntos de genes específicos asociados con esas comorbilidades. Esto sugiere que la comorbilidad psiquiátrica en el TDAH está impulsada principalmente por variantes raras en genes específicos, más que por una mayor carga general en genes restringidos.

Demontis, D., Duan, J., Hsu, YH.H. et al. Rare genetic variants confer a high risk of ADHD and implicate neuronal biology. *Nature* 649, 909–917 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09702-8>

Por qué los adolescentes con TDAH son tan vulnerables a los peligros de las redes sociales

Para muchos jóvenes con este trastorno, las interacciones en pantalla son especialmente difíciles de resistir y agravan los problemas de salud mental que enfrentan.

Para muchos padres, espiar a sus hijos adolescentes desde TikTok o Instagram es una batalla nocturna. Para quienes tienen hijos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), puede parecer una guerra interminable.

Los adolescentes con TDAH son particularmente propensos a pasar largas horas navegando compulsivamente, como resultado de las diferencias en la forma en que sus cerebros regulan la atención y la recompensa. También son desproporcionadamente propensos a usar las redes sociales de forma peligrosa (compartiendo información personal, participando en interacciones arriesgadas y permaneciendo en línea hasta altas horas de la noche), en detrimento de las tareas escolares, el sueño, las amistades y el bienestar general.

Está bien establecido que existe una fuerte relación entre el TDAH y el uso de las redes sociales. Lo que sigue siendo incierto es la dirección de la relación: ¿el tiempo prolongado frente a la pantalla empeora los síntomas del TDAH o las características del TDAH hacen que los adolescentes sean más propensos a patrones de tiempo poco saludables en línea?

La respuesta, según los médicos, es probablemente un poco de ambas, con un ciclo de retroalimentación impulsado por una combinación de vulnerabilidades neurobiológicas, conductas de búsqueda de recompensa y la

constante atracción de las plataformas digitales diseñadas para mantener a los usuarios enganchados. “Es muy complejo”, afirma Meredith Gansner, psiquiatra infantil del Centro Médico de la Universidad de Rochester en Nueva York. “Recomiendo a los padres de niños con TDAH que sean especialmente cuidadosos con el uso que sus hijos hacen de las redes sociales”.

Entonces, la pregunta es: ¿qué pueden hacer al respecto? Cortar el acceso a las redes sociales puede ser contraproducente, tensando los lazos familiares y haciendo que los adolescentes se sientan aislados de sus compañeros. Sin embargo, ignorar el problema corre el riesgo de profundizar los problemas que definen el TDAH: impulsividad, distracción y dificultades para mantener relaciones saludables fuera de línea.

Dado que los investigadores aún no pueden determinar con certeza si las redes sociales impulsan el TDAH o simplemente lo alimentan, ni qué circuitos cerebrales interactúan con la estimulación digital para moldear la mente en desarrollo, las familias se encuentran en una situación incierta sobre qué hacer a continuación.

Uno de los primeros estudios que vinculó el uso de las redes sociales con los síntomas posteriores del TDAH fue publicado en 2018 por Adam Leventhal, psicólogo clínico de la Facultad de Medicina Keck de la Universidad del Sur de California en Los Ángeles.

Trabajos previos habían vinculado los medios electrónicos más antiguos, como la televisión y los videojuegos, con un aumento moderado de los problemas de atención. Sin embargo, estos formatos eran más lentos y menos interactivos. Las plataformas más recientes de la era de los teléfonos inteligentes ofrecen contenido con un ritmo y una intensidad de estimulación que las generaciones anteriores de adolescentes nunca experimentaron. Y, como descubrieron Leventhal y sus colegas, el impacto es mucho más pronunciado.

Los investigadores realizaron un seguimiento de más de 2500 estudiantes de secundaria en el área de Los Ángeles, pidiéndoles que describieran regularmente la frecuencia con la que participaban en actividades de medios digitales y si experimentaban síntomas compatibles con el TDAH. Durante los dos años que duró el estudio, quienes navegaban frecuentemente en redes sociales, veían videos en streaming o interactuaban en línea de otras maneras tenían aproximadamente el doble de probabilidades de desarrollar síntomas de TDAH que sus compañeros que rara vez se conectaban.

Poco después se realizaron estudios confirmatorios más amplios y prolongados, incluyendo algunos diseñados para analizar estadísticamente los efectos de las diferentes plataformas de medios digitales. Por ejemplo, un estudio de cinco años con casi 4000 jóvenes canadienses reveló que el uso intensivo de las redes sociales aumentaba la impulsividad y otros síntomas relacionados con el TDAH más que la televisión y los videojuegos. El hábito también tendía a crecer como una bola de nieve: cuanto más tiempo pasaban los adolescentes en plataformas digitales, más crecían sus tendencias impulsivas, lo que agravaba los problemas de conducta.

Patricia Conrod, psicóloga clínica de la Universidad de Montreal (Canadá), quien dirigió el estudio, cree que los hallazgos reflejan deficiencias en la capacidad del cerebro para frenar los impulsos impulsivos. “Tenemos una especie de mecanismo neurocognitivo que explica esta relación a largo plazo”, afirma.

Las exploraciones cerebrales pueden proporcionar pistas sobre lo que podría estar sucediendo a nivel neuroanatómico. Un equipo dirigido por Samson Nivins, neurocientífico del Instituto Karolinska de Estocolmo, analizó datos de imágenes por resonancia magnética de más de 6400 niños inscritos en el Estudio del Cerebro y Desarrollo Cognitivo en Adolescentes, un estudio de cohorte masivo a largo plazo con adolescentes estadounidenses. Los investigadores descubrieron que, durante un período de cuatro años, el uso intensivo de las redes sociales se relacionó con cambios sutiles en el cerebelo, una región cerebral involucrada en la atención, el procesamiento de recompensas y el control motor. En comparación con sus compañeros, los niños que pasaron más tiempo en YouTube, WhatsApp y otras plataformas de redes sociales mostraron una ligera disminución en la trayectoria de crecimiento del cerebelo.

Otros análisis publicados el mes pasado por el equipo de Nivins, con datos del mismo estudio de cohorte longitudinal, mostraron que un mayor tiempo en las aplicaciones precedió y predijo el aumento de las dificultades de atención, un patrón que otros investigadores también han documentado. “Las redes sociales están aumentando los síntomas de inatención”, afirma Nivins. “No es al revés”.

Aun así, los investigadores enfatizan que el panorama dista mucho de ser completo. La mayor parte del trabajo existente, incluido el de Nivins, se ha basado en datos recopilados hace años, cuando TikTok aún estaba en sus inicios y antes de la última ola de plataformas basadas en algoritmos y contenido generado por IA. Dada la rapidez con la que evoluciona la tecnología, es una pregunta abierta si las aplicaciones actuales ejercen efectos aún más fuertes en los cerebros en desarrollo, o quizás efectos completamente diferentes, afirma Ashley Halkett, psicóloga social de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford en California.

Esta desconexión revela una de las principales dificultades para estudiar las consecuencias de las rápidas tendencias digitales en la salud mental y el desarrollo cerebral de los adolescentes. “Siempre vamos un paso por detrás”, afirma Lisa Thorell, neuropsicóloga de Karolinska.

Los responsables políticos ya no esperan a que la ciencia se ponga al día. Desde Europa y Australia hasta partes de Estados Unidos y otros lugares, los legisladores han comenzado a impulsar medidas para restringir el acceso de los adolescentes a las plataformas de redes sociales, citando la creciente evidencia de los daños que esto conlleva para su bienestar. Aunque no se centran explícitamente en el TDAH, estas medidas reflejan un consenso creciente de que los riesgos del acceso no regulado superan los beneficios para los menores.

Sin embargo, sigue siendo una incógnita si estas restricciones serán suficientes para los jóvenes con TDAH. Los profesionales sanitarios enfatizan que las vulnerabilidades de estos adolescentes (impulsividad, mayor sensibilidad a las recompensas y dificultades de autorregulación) podrían hacerlos especialmente incapaces de desenvolverse en entornos en línea, incluso con normas más estrictas.

A este desafío se suma la realidad cotidiana de los padres. Los niños con TDAH pueden ser particularmente difíciles de manejar, ya que son inquietos, se distraen fácilmente y se agravan con facilidad, por lo que devolver el teléfono o la tableta suele ser la opción más sencilla. Las pantallas también pueden ser niñeras fieles, manteniendo a los niños ocupados el tiempo suficiente para que los padres puedan atender las llamadas de trabajo, preparar la cena o simplemente tomar un respiro. Pero lo que genera paz a corto plazo puede generar problemas mayores con el tiempo, ya que las mismas plataformas que alivian la inquietud también refuerzan los patrones de uso compulsivo que los padres más quieren evitar. “Va a ser más fácil en tu vida diaria si usas mucho las pantallas”, dice Thorell. “Pero a la larga, creará más problemas”.

Esa tensión entre el alivio a corto plazo y el riesgo a largo plazo es algo que las familias que lidian con el TDAH encuentran a diario. En algunos casos, puede convertirse en un peligro para los adolescentes vulnerables.

Considere la experiencia de Shelley, una adolescente que vive en el oeste de Canadá, cuyo nombre se ha cambiado para proteger su privacidad. Al principio, las redes sociales le ofrecieron a Shelley una vía para la creatividad y una forma de conectar con otros aficionados a las máscaras therian, una subcultura dedicada a los juegos de rol con animales. Tenía 11 años entonces y le habían diagnosticado TDAH tres años antes. La cuenta de YouTube de su madre le sirvió como plataforma para compartir sus máscaras hechas a mano y los videos que grababa en el bosque. “Era algo creativo en mi mente”, dice la madre de Shelley. “Parecía muy inocente”.

Pero los comentarios publicados debajo de esos videos pronto la llevaron a chats privados en Discord, donde el ambiente era mucho más sombrío. Fue allí donde Shelley conoció a compañeros que hablaban abiertamente de autolesiones. También empezó a interactuar con un hombre mayor, y sus padres temían que estuviera manipulando a Shelley para tener encuentros en la vida real.

Este tipo de espiral en línea podría ocurrirle a cualquier preadolescente, pero en el caso de Shelley, su TDAH probablemente aumentó los riesgos, dice su madre. La impulsividad y la búsqueda incesante de estimulación que conlleva la condición hicieron que a Shelley le resultara más difícil desconectarse una vez atrapada, y más difícil reconocer cuándo las interacciones se habían vuelto peligrosas.

“El TDAH pone a los jóvenes en riesgo”, dice Conrod. “Son susceptibles a señales, desencadenantes y situaciones que los atraen a comportamientos basados en el refuerzo, y se requiere mucho control cognitivo para resistir algunos de estos vicios que existen en la sociedad”, una capacidad que a las personas con TDAH a menudo les cuesta desarrollar.

“Todas las redes sociales afectan realmente a ese pequeño cerebro con TDAH”, dice la madre de Shelley. Una vez que descubrió lo que estaba sucediendo, denunció el comportamiento a las autoridades y le cortó el acceso

a YouTube, Discord y plataformas similares.

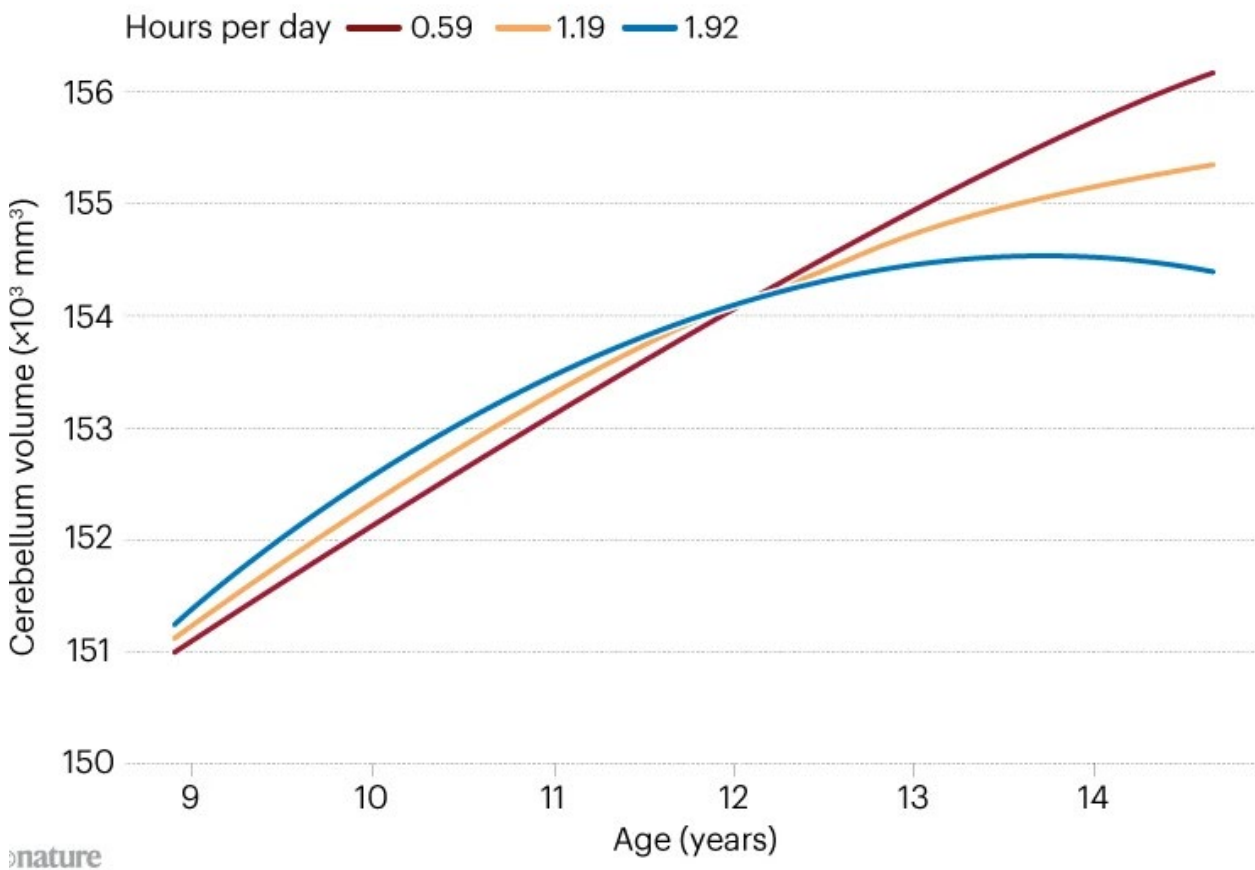
Ahora con 14 años, Shelley todavía se siente atraída por las comunidades en línea y usa regularmente su teléfono inteligente para enviar mensajes a sus amigos. Pero sus padres se esfuerzan por supervisar de cerca la vida digital de Shelley y orientarla hacia canales más seguros y constructivos para su creatividad. Han aprendido que simplemente quitarle el teléfono o el acceso a internet no es realista para alguien de su edad; la conexión social es demasiado importante en la vida adolescente. En cambio, se centran en ayudar a Shelley a tener patrones de uso más saludables, estableciendo límites de tiempo y contenido, a la vez que mantienen una comunicación abierta.

Este enfoque refleja un cambio más amplio en la forma de pensar sobre cómo abordar los riesgos de las redes sociales, especialmente en el contexto del TDAH. “La idea de decir ‘menos pantallas’ o ‘nada de pantallas’, si bien potencialmente beneficiosa, es una intervención difícil de implementar”, afirma Leventhal. “En cambio, centrarse en los patrones de uso de los medios digitales y el contenido que pueden ser más perjudiciales, e intervenir allí, es probablemente el futuro”.

Para los jóvenes con TDAH, que crecen en una época en la que las redes sociales saturan casi todos los aspectos de la vida, ese futuro es inminente.

THE TOLL OF THE ENDLESS SCROLL

The more time children spend on social media, the slower the growth of their brain's cerebellum — potentially resulting in an increase in ADHD symptoms.



Elie Dolgin. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00096-9>

Tratamientos para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

En la década de 1960, cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó por primera vez el Ritalin (metilfenidato) para el tratamiento de problemas de conducta, tanto padres como profesores quedaron impresionados por los notables e inmediatos efectos de los estimulantes en la capacidad de los niños para concentrarse. Niños que antes daban vueltas como un trompo, incapaces de concentrarse o de cambiar de una tarea a otra, de repente se tranquilizaban y continuaban con su trabajo.

“Para muchas personas, es como un milagro”, afirma Edmund Sonuga-Barke, psicólogo del desarrollo del *King's College* de Londres.

Hoy en día, los estimulantes siguen siendo la primera línea de tratamiento para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y se consideran uno de los medicamentos más eficaces en general. Tienen “el mayor efecto que tenemos en psiquiatría y uno de los más altos en medicina general”, afirma Samuele Cortese, psiquiatra infantil e investigador del TDAH en la Universidad de Southampton, Reino Unido. Sin embargo, la controversia ha rodeado a estos fármacos durante mucho tiempo, lo que ha impulsado el deseo de encontrar alternativas.

En la década de 1970, la preocupación por el abuso de estimulantes provocó una reacción negativa contra su prescripción a niños. El consenso médico es que los estimulantes orales supervisados son seguros, pero los efectos secundarios, como pérdida de apetito, problemas de sueño, cambios de humor y dolores de estómago, pueden ser problemáticos para algunas personas. Además, muchas personas con TDAH también presentan otros problemas, como ansiedad o antecedentes de adicción, que hacen que los estimulantes sean menos adecuados. Hasta un 30% de las personas con TDAH no tienen éxito o no los toleran.

También existen problemas sociales más amplios con los estimulantes, afirma Stephen Faraone, psiquiatra y neurocientífico de la Universidad Médica Upstate en Syracuse, Nueva York. El creciente número de diagnósticos de TDAH ha provocado escasez ocasional de estos fármacos, dejando a las personas sin los medicamentos a los que se han acostumbrado. Dado que los estimulantes son sustancias controladas, conllevan trámites burocráticos y visitas al médico engorrosas, lo que dificulta su acceso. Además, algunos medicamentos son consumidos sin receta médica, como los estudiantes que quieren trasnochar estudiando. “Existe un pequeño pero creciente problema de mal uso y desviación”, afirma Faraone.

Afortunadamente, existen algunas opciones no estimulantes para el TDAH, y los investigadores están intentando encontrar más, basándose en una mejor comprensión de la genética, la farmacología y la sintomatología de la enfermedad. Algunos fármacos, desde medicamentos para la presión arterial hasta antidepresivos, han sido readaptados y otros actúan sobre diferentes dianas, incluyendo los neurotransmisores producidos por los microbios intestinales. Otras investigaciones se centran en reeducar el cerebro con TDAH mediante terapia de conversación, videojuegos, neurofeedback o estimulación cerebral.

Dados los problemas sociales, y dado que algunas personas responden igual o mejor a medicamentos no estimulantes, podría ser el momento de reconsiderar las recomendaciones generales sobre la prescripción, afirma Faraone. “Todas las directrices actuales indican que se debe comenzar con un medicamento estimulante. Quizás deberíamos reconsiderarlo”.

La FDA ha aprobado más de dos docenas de formulaciones de estimulantes para el TDAH en Estados Unidos. Los dos principales ingredientes activos son el metilfenidato (presente en el Ritalin) y las anfetaminas (presentes en el Adderall). Estos fármacos, junto con otros estimulantes similares, suelen aumentar la cantidad de dopamina y noradrenalina en el cerebro, neurotransmisores que afectan el estado de ánimo, aumentan el estado de alerta y la concentración. Los estimulantes suelen empezar a actuar de inmediato y no tienen efectos residuales si se dejan de tomar, lo que facilita probar varios fármacos o dosis, o abordar diferentes necesidades en distintos días.

Estos fármacos mejoran los tres síntomas diagnósticos del TDAH: falta de atención, hiperactividad e impulsividad. Además, existe evidencia de que los estimulantes también tienen otros beneficios. Una revisión encontró mejoras en indicadores de calidad de vida, desde la evitación de riesgos hasta el rendimiento escolar, la autoestima y las relaciones personales. También se ha demostrado que reducen la conducta delictiva, los accidentes físicos, los accidentes de tráfico y los suicidios.

Sin embargo, la durabilidad de estos beneficios es objeto de debate. Existe evidencia, por ejemplo, de que los efectos de los estimulantes desaparecen después de algunos años. Aún no se ha determinado si los medicamentos para el TDAH mejoran el aprendizaje a largo plazo o el éxito académico; de hecho, algunos investigadores han concluido que no lo hacen. Un estudio destacado descubrió, por ejemplo, que, aunque algunos fármacos aumentan el tiempo dedicado al trabajo, no aumentan la calidad de este. En cambio, los fármacos dan a las personas la impresión de que rinden mejor en las tareas sin mejorar realmente su rendimiento.

Para quienes los estimulantes no funcionan o no son recomendables, existen alternativas. El primer medicamento no estimulante para el TDAH, la atomoxetina, fue aprobado por la FDA en 2002. Se trata de un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (IRN), un tipo de fármaco comúnmente utilizado como antidepresivo. Estos, al igual que los estimulantes, aumentan eficazmente la cantidad de noradrenalina en el cerebro.

La principal ventaja de los IRN es que carecen de propiedades adictivas y, por lo tanto, no son sustancias controladas. Además, cuando empiezan a hacer efecto tras unas semanas de uso, su efecto dura más que el de los estimulantes de acción y desaparición rápidas. Un segundo IRN, llamado viloxazina, fue aprobado para el TDAH en 2021. Aunque son una adición importante a la lista de medicamentos para el TDAH, los IRN no siempre son ideales. Un efecto secundario puede ser un aumento de los pensamientos suicidas. Y aunque funcionan de forma similar a los estimulantes, no son tan eficaces para la mayoría de las personas.

Junto con los inhibidores de la recaptación de serotonina (NRI), el segundo tipo principal de fármacos no estimulantes aprobados para el TDAH son los agonistas $\alpha 2A$: fármacos para la presión arterial que se han reutilizado para el TDAH. Estos incluyen la guanfacina (Intuniv) y la clonidina (Kapvay), aprobados por la FDA para el TDAH en 2009 y 2010.

Los efectos beneficiosos de los agonistas $\alpha 2A$ en la función cerebral superior fueron observados por primera vez por Amy Arnsten, neurocientífica de la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut, en estudios con monos ancianos en la década de 1980; específicamente, una mona rhesus hembra llamada Chat, de unos 30 años y con deterioro cognitivo. “No podía recordar dónde estaba escondida su golosina favorita durante más de dos segundos sin distraerse”, recuerda Arnsten. Arnsten estaba probando diferentes fármacos a ciegas, “y he aquí que ese día, esta mona estaba increíblemente concentrada. Lo hacía casi a la perfección. Y yo pensaba: ¿Qué es esto?”. Resultó que el elixir mágico era la guanfacina. “Desde entonces, la hemos buscado”, afirma Arnsten.

Arnsten y sus colegas demostraron que los agonistas $\alpha 2A$ actúan sobre la corteza prefrontal, la parte del cerebro justo detrás de la frente, asociada con el pensamiento de alto nivel y la memoria de trabajo. Descubrieron que el estrés puede iniciar una avalancha de señalización de potasio que, en esencia, desconecta la corteza prefrontal, desviando los procesos de toma de decisiones a partes más rápidas y primitivas del cerebro. Esto puede “salvarte la vida si te cortan el paso en la carretera, pero puede ser muy perjudicial al hablar en público o si intentas resolver el cambio climático”, afirma Arnsten. Los agonistas $\alpha 2A$ obstruyen los canales de potasio y mantienen conectada la corteza prefrontal, lo que ofrece numerosos beneficios para diversas afecciones mentales, incluido el TDAH.

En los niños, ni los inhibidores de la recaptación de serotonina (NRI) ni los agonistas $\alpha 2A$ son, en promedio, tan eficaces como los estimulantes contra los síntomas principales del TDAH. Pero Arnsten argumenta que los agonistas son útiles en otras formas que las pruebas de TDAH no siempre detectan. Las escalas de valoración de la medicación para el TDAH miden la reducción de la atención causada por los estimulantes, afirma. “Esto es útil para resolver problemas de matemáticas con un pensamiento muy lineal, pero no es útil cuando se intenta ser creativo”. Lo que realmente se busca, dice, no es reducir la atención, sino guiarla reflexivamente.

Como ocurre con todos los fármacos, los agonistas $\alpha 2A$ no funcionan en todos los casos. “Para algunos niños y adultos, es como magia”, afirma Arnsten. “Han corregido lo que falta biológicamente. Para otros, no ayuda, o son muy sensibles a la sedación o a la hipertensión”. Dado que estos agonistas funcionan de forma diferente a los estimulantes, algunos médicos recetan ambos. “Los efectos secundarios se contrarrestan, y los efectos beneficiosos pueden sumarse”, concluye Arnsten.

Dado que los fármacos que inhiben la recaptación de dopamina o noradrenalina son eficaces para el TDAH, algunos investigadores están explorando si los compuestos que inhiben la recaptación de otros neurotransmisores podrían ser aún más eficaces. Consideremos, por ejemplo, la viloxazina. Este fármaco ya está bien establecido como inhibidor de la recaptación de noradrenalina. Estudios más recientes muestran que también modula los niveles de serotonina, un neurotransmisor similar a la dopamina, ya que ambos afectan el estado de ánimo, el apetito y el sueño.

El solriamfetol, que actualmente se utiliza para prevenir la somnolencia excesiva en personas con narcolepsia o apnea del sueño, es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina, y la centanafadina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina. Ambos han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos de fase III. También se han investigado los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), comúnmente utilizados como antidepresivos. Sin embargo, ninguno de ellos ha sido aprobado aún para el TDAH y ninguno ha demostrado la misma eficacia notable de los estimulantes que ya están disponibles.

Los investigadores también están trabajando en una larga lista de otros objetivos, como el ácido γ -aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso, que actúa para calmar el cerebro; el glutamato, un neurotransmisor excitatorio crucial para el aprendizaje y precursor del GABA; las orexinas, neuropéptidos que regulan la vigilia; y los receptores de nicotina, que pueden tener efectos secundarios sobre la dopamina. También se están investigando otras clases de fármacos, como los compuestos cannabinoides que alivian la ansiedad o la inquietud; y los antagonistas de la hormona liberadora de cortisol, que pueden suprimir una respuesta específica al estrés. Los investigadores también buscan determinar la eficacia de algunas terapias alternativas populares, como los extractos de azafrán.

Algunas de estas ideas podrían ser prometedoras, pero es poco probable que sean revolucionarias, afirma Cortese, quien ha revisado los fármacos para el TDAH en desarrollo. “Es difícil superar a los estimulantes”, afirma. “Hasta ahora, todos los que encontramos tienen una magnitud del efecto menor y una tolerabilidad comparable”. Aun así, añade, la creciente diversidad de opciones para tratar el TDAH es positiva, incluyendo nuevas formulaciones de fármacos existentes que podrían tener una mayor duración o actuar con mayor rapidez cuando sea necesario.

Padres y pacientes suelen preguntar sobre intervenciones no médicas para el TDAH, afirma Katya Rubia, neurocientífica cognitiva del *King's College* de Londres. Estas podrían incluir ejercicio o cambios en la dieta, así como terapia de conversación o técnicas neuronales.

El neurofeedback y la neuroestimulación tienen como objetivo ejercitar y desarrollar partes del cerebro que suelen estar subdesarrolladas en las personas con TDAH. En promedio, afirma Rubia, las personas con TDAH tienen entre un 2% y un 3% menos de materia gris, junto con estructuras más pequeñas en áreas clave del lóbulo frontal. El neurofeedback toma lecturas de electroencefalograma (EEG) o imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf) del cerebro y luego ofrece al usuario una representación visual de lo que está sucediendo para ayudarle a aprender a aumentar la activación en áreas cerebrales específicas. La neuroestimulación envía señales eléctricas o magnéticas suaves al cuero cabelludo a través de parches o diademas para aumentar la actividad cerebral. Ambas ideas son muy acertadas y han atraído la atención de investigadores y empresas.

Sin embargo, los resultados de los estudios sobre ambas técnicas han sido desiguales y, a menudo, decepcionantes. Estudios de alta calidad y a largo plazo sobre neurofeedback, en particular, muestran que, si bien las personas pueden aprender a modificar su actividad cerebral, esto no se traduce en beneficios clínicos. La neuroestimulación podría ser más prometedora que el neurofeedback, aunque los estudios hasta el momento son pequeños, afirma Rubia, lo que dificulta su evaluación. “Creo que es demasiado reciente para afirmar si funciona o no”, añade.

El propio trabajo de Rubia sobre una forma de estimulación neuronal llamada estimulación transcraneal de corriente continua (ETCD) ha demostrado ser prometedor. Ella y sus colegas realizaron pruebas en adultos utilizando la ECD durante 30 minutos al día durante 4 semanas (uno de los estudios más largos sobre ECD) y descubrieron un gran efecto positivo para el TDAH, mayor que el de los medicamentos estimulantes. Pero estos resultados necesitan ser replicados y estudiados más a fondo, afirma.

Las empresas están explorando diversas técnicas y dispositivos de neuroestimulación para tratar afecciones que van desde el TDAH hasta la depresión. Solo uno, el sistema de estimulación externa del nervio trigémino (eTNS) Monarch, ha sido aprobado por la FDA. Un estudio de 2019 sobre este dispositivo demostró que tenía un efecto similar al de los fármacos no estimulantes. Sin embargo, Rubia afirma que su propio estudio ciego y controlado con placebo sobre la TNS no muestra mejoras para el TDAH.

El otro dispositivo aprobado por la FDA para el TDAH es EndeavorRx, un videojuego sencillo sin retroalimentación neuronal, que recibió luz verde en 2020. El juego pide a los usuarios que se concentren en un monstruo de un color mientras ignoran otro, lo que ayuda al usuario a desarrollar las habilidades de atención focalizada y cambio de tareas. Una revisión independiente de evaluaciones realizadas por padres y profesores concluyó que EndeavorRx sí produce mejoras en las medidas de inatención, aunque no en la misma medida que las producidas

por la medicación. En general, afirma Cortese, el entrenamiento cognitivo parece mejorar la memoria de trabajo, pero no los problemas de comportamiento del TDAH.

La mayoría de los médicos e investigadores desearían un mundo en el que se comprendiera mejor la química cerebral y la genética de cada individuo, y en el que el objetivo final de cualquier tratamiento, ya sea farmacológico o no, fuera más claro. “Nuestro sueño sería: veo al paciente, le hago una tomografía, le hago una prueba genética”, dice Cortese. “Dadas sus características, esta es la medicación, el tratamiento para usted. Estamos muy, muy lejos de eso”.

Investigadores, médicos y personas con TDAH coinciden en la conveniencia de contar con diversas opciones para tratar el TDAH, entendiendo que la mejor combinación podría ser diferente para cada individuo. Aún queda mucho por hacer. “Cuanto más reflexionemos sobre la causa del TDAH, más podremos descubrir qué está mal y más podremos hacer para tratarlo”, afirma Arnsten.



Nicola Jones. *Nature*. 2026. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00095-w>.

Mohammadi, M. R. & Akhondzadeh, S. *Expert Rev. Neurother.* 7, 195–201 (2007).

Coghill, D. R., Banaschewski, T., Soutullo, C., Cottingham, M. G. & Zuddas, A. *Eur. Child Adolesc. Pérez, T. V., Øvergaard, K. R., Frigessi, A. & Biele, G. Int. J. Epidemiol.* 54, dyaf010 (2025).

Pelham, W. E. III et al. *J. Consult. Clin. Psychol.* 90, 367–380 (2022).

Bowman, E., Coghill, D., Murawski, C. & Bossaerts, P. *Sci. Adv.* 9, eadd4165 (2023).

Arnsten, A. F. T. *Neurobiol. Learn. Mem.* 176, 107327 (2020).

Yu, C., Garcia-Olivares, J., Candler, S., Schwabe, S. & Maletic, V. *J. Exp. Pharmacol.* 12, 285–300 (2020).

Ferranti, A. S., Luessen, D. J. & Niswender, C. M. *Neuropharmacology* 249, 109897 (2024).

Nageye, F. & Cortese, S. *Expert Rev. Neurother.* 19, 707–717 (2019).

Veronesi, G. F. et al. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 163, 105774 (2024).

Faraone, S. V. et al. *Nature Rev. Dis. Primers* 10, 11 (2024).

Leffa, D. T. et al. *JAMA Psychiatry* 79, 847–856 (2022).

McGough, J. J. et al. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 58, 403–411 (2019).

Conti, A. A. et al. Preprint at Research Square <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-6882697/v1> (2025).

Oh, S., Choi, J., Han, D. H. & Kim, E. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 33, 481–493 (2024).

Epilepsia

El cerebelo en la epilepsia

El cerebelo, una estructura subcortical, se ha vinculado tradicionalmente con la integración y coordinación sensoriomotora, aunque su papel en la cognición y la conducta afectiva, así como en la epilepsia, es cada vez más reconocido. La disfunción cerebelosa en pacientes con epilepsia puede ser consecuencia de trastornos genéticos, medicamentos anticonvulsivos, convulsiones y traumatismos relacionados con convulsiones. El deterioro de la función cerebelosa, independientemente de su causa, puede causar ataxia (desequilibrio, alteración de la coordinación, marcha inestable), temblor, nistagmo inducido por la mirada, alteración del seguimiento lento de la mirada y de la precisión de las sacadas, así como déficits del habla (arrastrada, barrido o staccato).

Christopher Elder y colegas exploran cómo la disfunción cerebelosa puede contribuir a la epilepsia, revisando datos sobre trastornos genéticos, infecciosos y neuroinflamatorios. La evidencia de disfunción cerebelosa en la epilepsia proviene de estudios en animales, así como de neuropatología humana y resonancia magnética estructural (RM), RM funcional y de tensor de difusión, tomografía computarizada por emisión de positrones y de fotón único, y estudios de electroencefalografía con electrodos de profundidad. Las lesiones cerebelosas pueden causar epilepsia con poca frecuencia, con convulsiones motoras focales, autonómicas y tónico-clónicas focales a bilaterales. La epilepsia resistente a los anticonvulsivos suele presentarse en la infancia o antes del año de edad con convulsiones hemifaciales clónicas o tónicas ipsilaterales a la masa cerebelosa. Las lesiones suelen ser tumores asimétricos benignos o de bajo grado en el suelo del cuarto ventrículo, que afectan a los pedúnculos cerebelosos y se extienden al hemisferio cerebeloso. La estimulación eléctrica del cerebelo ha arrojado resultados contradictorios sobre su eficacia, aunque cuestiones metodológicas dificultan la interpretación. Las comorbilidades relacionadas con la epilepsia, como los trastornos cognitivos y afectivos, las caídas y la muerte súbita inesperada en la epilepsia, también pueden verse afectadas por la disfunción cerebelosa. Analizan cómo la disfunción cerebelosa puede desencadenar convulsiones y cómo las epilepsias genéticas, las convulsiones y las terapias anticonvulsivas pueden desencadenarlas, y cómo nuestra comprensión de las comorbilidades relacionadas con la epilepsia a través de la neurociencia básica, modelos animales y estudios con pacientes puede mejorar nuestra comprensión y los resultados en los pacientes.

Elder C, Kerestes R, Opal P, Marchese M, Devinsky O. The cerebellum in epilepsy. *Epilepsia*. 2025 Jun;66(6):1773-1792. doi: 10.1111/epi.18316. Epub 2025 Mar 13. PMID: 40079849; PMCID: PMC12169398.

Genómica de la epilepsia farmacorresistente

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes y afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo. Un tercio de las personas con epilepsia no responden a los medicamentos anticonvulsivos disponibles actualmente, lo que constituye uno de los problemas más importantes en la epilepsia. Se sabe poco sobre la patología molecular de la farmacorresistencia en la epilepsia; en particular, se desconocen en gran medida los posibles factores genéticos subyacentes.

Costin Leu y colegas realizamos un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) en dos cohortes de epilepsia de ascendencia europea, comparando individuos farmacorresistentes (N = 4208) con aquellos farmacosensibles (N = 2618), seguido de metanálisis entre los estudios. A continuación, realizaron subanálisis divididos en dos amplios subtipos: epilepsia focal adquirida o no adquirida y epilepsia genética generalizada.

El metanálisis GWAS de epilepsia farmacorresistente *versus* farmacosensible no mostró *locus* significativos al combinar todos los tipos de epilepsia. Los subanálisis en individuos con epilepsia focal (EF) identificaron un *locus* significativo en el cromosoma 1q42.11-q42.12 (SNP principal: rs35915186, $P = 1.51 \times 10^{-1}$, OR[C] = 0.74). Este *locus* no se asoció con ningún subtipo de epilepsia en el último GWAS de epilepsia (p más baja sin corregir = 0.009 para la EF frente a los controles sanos), y la farmacorresistencia en la EF no se correlacionó genéticamente con la susceptibilidad a la propia EF. Se identificaron siete SNP significativos a nivel genómico dentro de este *locus*, que abarcan los genes CNIH4, WDR26 y CNIH3, que protegen contra la EF farmacorresistente. Estudios adicionales de asociación a nivel del transcriptoma (TWAS) implican niveles de expresión significativamente más altos de CNIH3 y WDR26 en la EF farmacorresistente que en la EF farmacosensible. CNIH3 está implicado en el ensamblaje y la función del receptor AMPA, mientras que la haploinsuficiencia de WDR26 se relaciona con la

discapacidad intelectual y las convulsiones. Estos hallazgos sugieren que CNIH3 y WDR26 podrían desempeñar un papel en la mediación de la respuesta farmacológica en la epilepsia focal.

Se identificó una contribución de la variación genética común a la epilepsia focal farmacorresistente. Estos hallazgos brindan información sobre los posibles mecanismos que subyacen a la variabilidad de la respuesta a los fármacos en la epilepsia, ofreciendo posibles dianas para enfoques terapéuticos personalizados.

Este trabajo se enmarca en el Séptimo Programa Marco de la Unión Europea (FP7/2007-2013), en virtud del acuerdo de subvención n.º 279062 (EpiPGX), y el programa de los Centros para la Genómica de Enfermedades Comunes (CCDG), financiado por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI) y el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI).

Leu C, Avbersek A, Stevelink R, Custodio HM, Chen S, Speed D, Bennett CA, Jonsson L, Unnsteinsdóttir U, Jorgensen AL, Cavalleri GL, Delanty N, Craig JJ, Depondt C, Johnson MR, Koeleman BPC, Hassanin E, Omidvar ME, Krause R, Lerche H, Marson AG, O'Brien TJ, Sander JW, Sills GJ, Striano P, Zara F, Stefansson H, Stefansson K, May P, Neale BM, Lal D, Berkovic SF; Epi25 Collaborative; EpiPGX Consortium; Sisodiya SM. Genome-wide association meta-analyses of drug-resistant epilepsy. *EBioMedicine*. 2025 May;115:105675. doi: [10.1016/j.ebiom.2025.105675](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105675). Epub 2025 Apr 15. PMID: 40240269; PMCID: PMC12143209.

El fenotipo epilepsia-autismo asociado a las encefalopatías del desarrollo y epilépticas

La epilepsia y el autismo suelen coexistir en las encefalopatías genéticas del desarrollo y epilépticas (EED), pero sus procesos neurobiológicos subyacentes siguen siendo poco conocidos, lo que complica su tratamiento. Los avances en genética molecular y la comprensión de la patogénesis del neurodesarrollo del fenotipo epilepsia-autismo pueden conducir a tratamientos basados en mecanismos para niños con DEEs y autismo. Varios genes, incluyendo los recientemente reportados PPFIA3, MYCBP2, DHX9, TMEM63B y RELN, están vinculados a diversos trastornos del neurodesarrollo y epilépticos, discapacidades intelectuales y características autistas. Estos hallazgos subrayan la heterogeneidad clínica de los DEEs genéticos y sugieren diversos mecanismos neurobiológicos influenciados por factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Los mecanismos que vinculan la epilepsia y el autismo incluyen la desregulación de la señalización acidérgica γ -aminobutírica (GABAérgica), la plasticidad sináptica, la conectividad funcional alterada y las respuestas neuroinflamatorias. Las anomalías del sistema GABA, críticas para la neurotransmisión inhibitoria, contribuyen a ambas afecciones. La desregulación de la vía de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR) y la neuroinflamación también son fundamentales, afectando la generación de convulsiones, la farmacorresistencia y las comorbilidades neuropsiquiátricas. La función y la conectividad sinápticas anormales subrayan aún más el fenotipo epilepsia-autismo. Están surgiendo nuevas opciones de tratamiento dirigidas a mecanismos específicos vinculados a este fenotipo. Las variantes genéticas en genes del canal de potasio, como KCNQ2 y KCNT1, son causas frecuentes de ED de inicio temprano. Se han explorado tratamientos personalizados, como retigabina y quinidina, con respuestas heterogéneas. Se están realizando esfuerzos para desarrollar activadores de KCNQ y bloqueadores de KCNT1 más eficaces. Las variantes genéticas de SCN1A, particularmente en el síndrome de Dravet, muestran potencial para el tratamiento de los síntomas autistas con clonazepam, fenfluramina y cannabidiol en dosis bajas, aunque los ensayos en humanos aún no han replicado de forma consistente los resultados en modelos animales. La intervención temprana antes de los 3 años, especialmente en los ED relacionados con SCN1A y el complejo de esclerosis tuberosa, es crucial. Además, la intervención en la vía mTOR muestra resultados prometedores para el control de las convulsiones y el manejo de las comorbilidades asociadas a la epilepsia. Comprender el fenotipo distintivo del trastorno del espectro autista en los ED e implementar intervenciones conductuales tempranas es esencial para mejorar los resultados. A pesar de los avances genéticos, persisten desafíos significativos en el diagnóstico y el tratamiento de los fenotipos de epilepsia y autismo asociados a los ED. Los ensayos clínicos futuros deberían adoptar enfoques de salud de precisión para mejorar los resultados del neurodesarrollo.

Specchio N, Di Micco V, Aronica E, Auvin S, Balestrini S, Brunklaus A, Gardella E, Scheper M, Taglialatela M, Trivisano M, Curatolo P. The epilepsy-autism phenotype associated with developmental and epileptic encephalopathies: New mechanism-based therapeutic options. *Epilepsia*. 2025 Apr;66(4):970-987. doi: [10.1111/epi.18209](https://doi.org/10.1111/epi.18209). Epub 2025 Feb 22. PMID: 39985505.

Trastornos Cerebrovasculares

Recuperación mediada por células madre en el ictus

El ictus sigue siendo una de las principales causas de discapacidad debido a la pérdida neuronal irreversible que provoca y a la limitada capacidad regenerativa del SNC. Si bien las terapias de reperfusión, como la trombólisis y la trombectomía mecánica, pueden restaurar el flujo sanguíneo después del ictus, sus estrictos criterios de elegibilidad dejan a muchos pacientes sin opciones de tratamiento. La respuesta inmunitaria, que implica interacciones complejas entre las células inmunitarias residentes en el cerebro y las periféricas, desempeña un papel fundamental en la recuperación del ictus. Las terapias basadas en células madre, en particular las que involucran células madre neurales y células madre mesenquimales, podrían reestructurar el microambiente inflamatorio tras un ictus, mitigando las lesiones secundarias y promoviendo la reparación tisular. Sin embargo, los mecanismos precisos que impulsan sus efectos aún no se comprenden completamente, lo que dificulta su aplicación clínica. **Nadia McMillan, Alexandra McMillan, Pien Kiliaan, Taha Yahya, Roshni Thakkar, Howard Weiner, Stelios Smirnakis, Dileep Yavagal y Saef Izzy** destacan la interacción bidireccional entre las células madre y las células inmunitarias (incluidas la microglía, los linfocitos T y las células inmunitarias periféricas) y analizan cómo estas interacciones influyen en la neuroinflamación, la plasticidad neuronal y la remodelación de circuitos en la recuperación del ictus. Los autores examinan los determinantes clave de la eficacia de la terapia con células madre, haciendo hincapié en el papel de las interacciones entre células madre e inmunitarias, y analizan estrategias específicas para mejorar la modulación inmunitaria y la neuroprotección.

McMillan, N., McMillan, A., Kiliaan, P. et al. Stem cell-mediated recovery in stroke: partnering with the immune system. *Nat. Rev. Neurosci.* 27, 23–43 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41583-025-00985-4>

Anticoagulación tras un ictus isquémico y fibrilación auricular

El momento óptimo de la anticoagulación oral para la prevención de la recurrencia temprana del ictus isquémico en personas con ictus isquémico agudo y fibrilación auricular sigue siendo incierto. **Hakim-Moulay Dehbi y colegas** estimaron los efectos del inicio temprano (≤ 4 días) frente a un inicio tardío (≥ 5 días) de un anticoagulante oral directo (ACOD) tras el inicio del ictus isquémico.

Para esta revisión sistemática y metanálisis, se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas PubMed, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y Embase para encontrar ensayos controlados aleatorizados publicados desde su inicio hasta el 16 de marzo de 2025. Se incluyeron ensayos clínicos si estaban prerregistrados, eran aleatorizados, investigaban resultados clínicos e incluían participantes con ictus isquémico agudo y fibrilación auricular asignados a un inicio temprano o tardío (≤ 4 días frente a ≥ 5 días) de un ACOD en dosis aprobadas. El resultado primario fue una combinación de ictus isquémico recurrente, hemorragia intracerebral sintomática o ictus no clasificado en los 30 días posteriores a la aleatorización. Los resultados secundarios incluyeron componentes de la combinación primaria en los 30 y 90 días siguientes. Se realizó un metanálisis de datos individuales de pacientes en una sola etapa mediante un modelo lineal generalizado de efectos mixtos, considerando las diferencias entre ensayos, para generar los efectos del tratamiento, que se presentan como odds ratios (OR) e IC del 95%. Este estudio está registrado en PROSPERO con el número CRD42024522634.

Identificaron cuatro ensayos elegibles: TIMING (NCT02961348), ELAN (NCT03148457), OPTIMAS (NCT03759938) y START (NCT03021928). Tras excluir a los participantes que optaron por no compartir datos o que no fueron asignados aleatoriamente al inicio de DOAC en los 4 días siguientes o en el día 5 o posterior, incluimos a 5441 participantes (media de edad 77.7 años [DE 10.0], 2472 [45.4%] mujeres, mediana de la Escala Nacional de Ictus 5 de los Institutos Nacionales de Salud [RIC 3-10]) en el metanálisis de datos de pacientes individuales. Obtuvieron datos del resultado primario para 5429 participantes. El resultado primario se observó en 57 (2.1%)

de los 2683 participantes que iniciaron DOAC de forma temprana frente a 83 (3.0%) de los 2746 participantes que lo hicieron más tarde (OR 0.70; IC del 95%: 0.50-0.98; $p=0.039$). El inicio temprano de ACOD redujo el riesgo de ictus isquémico recurrente (45 [1.7%] de 2683 frente a 70 [2.6%] de 2746; OR: 0.66; 0.45-0.96; $p=0.029$). No se observó un aumento de la hemorragia intracerebral sintomática con el inicio temprano de ACOD (10 [0.4%] de 2683 frente a 10 [0.4%] de 2746; OR: 1.02; 0.43-2.46; $p=0.96$).

En personas con ictus isquémico agudo y fibrilación auricular, el inicio temprano de ACOD (en los 4 días siguientes) redujo el riesgo de la variable combinada de ictus isquémico recurrente, hemorragia intracerebral sintomática o ictus no clasificado en los 30 días siguientes. Estos hallazgos respaldan el inicio temprano de ACOD en la práctica clínica.

La fibrilación auricular causa alrededor del 20-30% de los ictus isquémicos, que generalmente son más incapacitantes que los ictus asociados a otras causas. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) son altamente efectivos en la prevención secundaria a largo plazo tras un ictus isquémico asociado a fibrilación auricular y se asocian con aproximadamente la mitad del riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con los antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, el momento óptimo para iniciar la anticoagulación tras un ictus isquémico agudo en la fibrilación auricular es un dilema clínico persistente, ya que los ensayos pivotaes de ACOD excluyeron a los participantes con ictus isquémico agudo reciente (es decir, en un plazo de 7 a 30 días). Si bien el uso precoz de ACOD podría reducir el riesgo de recurrencia precoz de ictus isquémico debido a una embolia cardíaca, su uso precoz debe sopesarse frente a la preocupación por la transformación hemorrágica del infarto agudo, que, de ser grave, podría empeorar los resultados clínicos. Un metanálisis reciente de datos agregados que incluye estudios observacionales y aleatorizados sugirió que el tratamiento temprano con DOAC podría ser seguro, pero estos datos están limitados por posibles sesgos y factores de confusión.

Hakim-Moulay Dehbi et al. Collaboration on the optimal timing of anticoagulation after ischaemic stroke and atrial fibrillation: a systematic review and prospective individual participant data meta-analysis of randomised controlled trials (CATALYST). *Lancet*, Volume 406, Issue 10498, p43-51, July 05, 2025O.

Ictus criptogénico

El término ictus criptogénico se refiere a los ictus isquémicos que, tras una evaluación exhaustiva, no cumplen los criterios de ninguno de los cuatro subtipos principales designados: estenosis debida a aterosclerosis de arterias grandes o medianas, cardiopatía que podría provocar embolia, presunta enfermedad intracraneal de arterias pequeñas (ictus lacunar) y otras afecciones específicas menos frecuentes. El término ictus embólico de origen indeterminado (ESUS) se introdujo para refinar esta clasificación, especificando la evaluación diagnóstica necesaria y las condiciones de exclusión. En pacientes con ictus criptogénico/ESUS, la aterosclerosis no estenótica y sus factores de riesgo asociados son frecuentes. Ensayos controlados aleatorizados no han demostrado ningún beneficio de los anticoagulantes orales sobre la aspirina en la prevención del ictus recurrente en estos pacientes. Los pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico/ESUS deben recibir tratamiento con aspirina y un control agresivo de los factores de riesgo de aterosclerosis.

Powers WJ. Cryptogenic stroke: definitions and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2025 Dec 5;2025(1):15-21. doi: 10.1182/hematology.2025000682. PMID: 41347980.

Directrices de la Organización Europea de Ictus (ESO) y de la Asociación Europea de Sociedades de Neurocirugía (EANS) sobre el ictus debido a hemorragia intracerebral espontánea

La hemorragia intracerebral (HIC) espontánea (no traumática) afecta a aproximadamente 3,4 millones de personas en todo el mundo cada año, causando aproximadamente 2,8 millones de muertes. Numerosos ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales de alta calidad han contribuido a la base de evidencia para el manejo de las personas con HIC desde la publicación de las últimas directrices de la Organización Europea de Ictus (ESO) para el manejo de la HIC espontánea en 2014. Por ello, **Thorsten Steiner y colegas** actualizaron las

directrices de la ESO. Esta actualización de las directrices se basó en los procedimientos operativos estándar para directrices de la Organización Europea de Ictus (ESO) y el marco de Clasificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación (GRADE), en colaboración con la Asociación Europea de Sociedades de Neurocirugía (EANS). Identificaron 37 preguntas de Población, Intervención, Comparador, Resultado (PICO) y priorizaron los resultados clínicos. Realizaron búsquedas sistemáticas de literatura, adaptadas a cada PICO, buscando ensayos controlados aleatorios (ECA) - o estudios observacionales cuando los ECA no fueron apropiados o no estaban disponibles - que investigaran intervenciones para mejorar los resultados clínicos. Un grupo de coautores asignados a cada PICO examinó títulos, resúmenes y textos completos y extrajo datos de los estudios incluidos. Un metodólogo realizó metanálisis a nivel de estudio y creó tablas de resúmenes de hallazgos. El mismo grupo de coautores calificó la calidad de la evidencia y redactó recomendaciones que fueron revisadas, revisadas y aprobadas por todo el grupo. Cuando no hubo evidencia suficiente para hacer una recomendación, cada grupo de coautores redactó una declaración de consenso de expertos, que fue revisada, revisada y votada por todo el grupo. La búsqueda sistemática de literatura reveló 115 647 artículos. Incluyeron 208 estudios. Encontraron evidencia sólida para el tratamiento de personas con HIC en unidades de ictus organizadas y la prevención secundaria del ictus con reducción de la presión arterial. Encontraron evidencia débil para las puntuaciones para predecir las causas macrovasculares subyacentes a la HIC; reducción aguda de la presión arterial; cirugía abierta mediante craneotomía para la HIC supratentorial; cirugía mínimamente invasiva para la HIC supratentorial; cirugía descompresiva para la HIC supratentorial profunda; evacuación de HIC cerebelosa > 15 mL; drenaje ventricular externo con trombólisis intraventricular para la extensión intraventricular; evacuación quirúrgica mínimamente invasiva de sangre intraventricular; compresión neumática intermitente para prevenir la trombosis venosa profunda proximal; terapia antiplaquetaria para una indicación autorizada para la prevención secundaria; y aplicación de un paquete de cuidados. Encontraron evidencia sólida contra el uso de fármacos antiinflamatorios fuera de los ensayos clínicos. Encontraron evidencia débil contra el uso rutinario de rFVIIa, transfusiones de plaquetas para HIC asociada a antiplaquetarios, políticas generales que limitan el tratamiento dentro de las 24 h del inicio de la HIC, control de la temperatura y la glucosa como medidas únicas (fuera de los paquetes de atención), medicamentos anticonvulsivos profilácticos y uso profiláctico de medidas para bajar la temperatura, antieméticos procinéticos y/o antibióticos. Nueva evidencia sobre el manejo de la HIC ha surgido desde 2014, lo que permite que esta actualización de la guía de la ESO proporcione nuevas recomendaciones y declaraciones de consenso. Si bien hicieron recomendaciones sólidas a favor y en contra de algunas intervenciones, solo pudieron hacer recomendaciones débiles a favor y en contra de muchas otras, o producir declaraciones de consenso donde la evidencia fue insuficiente para guiar las decisiones clínicas. Si bien se ha avanzado, muchas intervenciones aún requieren evidencia definitiva y de alta calidad, lo que respalda la necesidad de integrar ensayos clínicos en la práctica clínica habitual para la HIC.

Steiner T, Purucker JC, Aguiar de Sousa D, Apostolaki-Hansson T, Beck J, Christensen H, Cordonnier C, Downer MB, Eilertsen H, Gartly R, Gerner ST, Ho L, Holt Jahr S, Klijn CJ, Martinez-Majander N, Orav K, Petersson J, Raabe A, Sandset EC, Schreuder FH, Seiffge D, Al-Shahi Salman R. European Stroke Organisation (ESO) and European Association of Neurosurgical Societies (EANS) guideline on stroke due to spontaneous intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2025 Dec;10(4):1007-1086. doi: [10.1177/23969873251340815](https://doi.org/10.1177/23969873251340815). Epub 2025 May 22. PMID: 40401775; PMCID: PMC12098356.

Ictus e infarto de miocardio con anticonceptivos hormonales contemporáneos

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.

Estudio de cohorte prospectivo, en la práctica clínica, a nivel nacional. Entorno: Dinamarca, mediante el uso de registros nacionales. Participantes: Todas las 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.

Principales medidas de resultado: Primer diagnóstico de ictus isquémico o infarto de miocardio al alta. 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%: 18-19) para quienes no usaron anticonceptivos orales combinados, de 39 (IC del 95%: 36-42) para quienes usaron anticonceptivos orales combinados, de 33 (IC del 95%: 25-44) para quienes usaron anticonceptivos orales solo de progestina y de 23 (IC del 95%: 17-29) para quienes usaron dispositivos intrauterinos. La tasa estandarizada de infarto de miocardio por 100 000 personas-año fue de 8 (IC del 95%: 8-9) para quienes no usaron anticonceptivos orales combinados, de 18 (IC del 95%: 16-20) para quienes usaron anticonceptivos orales combinados, de 13 (IC del 95%: 8-19) para quienes usaron anticonceptivos orales solo de progestina y de 11 (IC del 95%: 7-16). 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 accidente cerebrovascular isquémico y 1.5 (1.1 a 2.1) para 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 tasas 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), parche (3.4 [1.3 a 9.1] y ningún infarto de miocardio) e 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).

Conclusiones: 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](https://doi.org/10.1136/bmj-2024-082801). PMID: 39938934; PMCID: PMC11816856.

Accidente cerebrovascular agudo en niños con trombocitopenia inmunitaria

La trombocitopenia inmunitaria (PTI) y la púrpura trombocitopénica trombótica inmunomediada (PTTI) se asocian con alteraciones hemostáticas. Sin embargo, los datos sobre el accidente cerebrovascular, incluyendo la hemorragia intracraneal (HIC) y el accidente cerebrovascular isquémico agudo (ACVA), en la PTI y la PTTi pediátricas son limitados. **Andrew Ly y colegas** investigaron la prevalencia de HIC y ACV en pacientes pediátricos con PTI y PTTi. Secundariamente, realizaron análisis de metarregresión para investigar los factores de riesgo de HIC y ACV. Se realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed, Embase, Cochrane, *Web of Science* y Scopus de estudios sobre ACV (HIC y ACV) en pacientes pediátricos con PTI y PTTi. Veintidós estudios, con 17 182 pacientes (mediana de edad = 6.0 años, 38.1% mujeres), cumplieron los criterios de inclusión; todos informaron sobre HIC en la PTI. La prevalencia ponderada de HIC en la PTI fue del 1.0% [intervalo de confianza (IC) del 95% = 0.4%-1.9%]. La prevalencia fue mayor en pacientes >10 años (1.8%, IC del 95%, 0.0%-7.3%) en comparación con aquellos ≤ 10 años (0.9%, IC del 95%, 0.4%-1.5%) ($p = 0.03$). La media de tiempo desde el diagnóstico de PTI hasta la HIC fue de 4 meses (rango intercuartil, 0.25-12.5 meses), con una tasa de letalidad del 20.5%. En una metarregresión con solo sexo masculino y edad como covariables, la edad se asoció con un mayor riesgo de HIC (*odds ratio* = 1.75, IC del 95% = 1.20-2.55). Ningún estudio informó la prevalencia de ACV asociado a PTI o ACV asociado a PTTi en pacientes pediátricos.

Ly A, Ahmad SA, Liu O, Feng SN, Kalra A, Dev A, Spann M, Chaturvedi S, Hong S, Cho SM. Acute stroke in children with immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2025 May;206(5):1450-1457. doi: [10.1111/bjh.20105](https://doi.org/10.1111/bjh.20105). Epub 2025 Apr 23. PMID: 40269507.

Predicción de ictus en pacientes con endocarditis infecciosa

Las complicaciones neurológicas en pacientes con endocarditis infecciosa (EI), como el ictus isquémico y hemorrágico, están bien descritas. Sin embargo, predecir qué pacientes tienen mayor probabilidad de sufrir un ictus sigue siendo incierto.

Ammar Jumah y colegas realizaron una revisión sistemática y un metanálisis para identificar los factores asociados con el riesgo de ictus en pacientes hospitalizados con EI.

Se realizó una búsqueda sistemática en Ovid, MEDLINE, EMBASE y *Web of Science* hasta el 27 de junio de 2024. Se incluyeron artículos que evaluaban el riesgo de ictus isquémico agudo (ICA) o hemorragia intracraneal (HIC) en pacientes con EI. El metanálisis de odds ratios solo fue factible para algunos factores predictivos debido a la heterogeneidad de los estudios. Se utilizó la herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo en Estudios No Aleatorizados de Exposición para la evaluación del riesgo de sesgo.

De los 3538 estudios identificados, se incluyeron 35: 9 prospectivos y 26 de cohorte retrospectiva. La infección por *Staphylococcus aureus* (*odds ratio* [OR] 3.05; IC del 95%, 1.96-4.73; $I^2 = 77.2\%$; 9 estudios) y el incremento de 1 mm en el tamaño de la vegetación (OR 1.26; IC del 95%, 1.02-1.55; $I^2 = 90.1\%$; 3 estudios) se asociaron con un mayor riesgo de ACV, tras ajustar por otras covariables. Las señales de alta intensidad en el Doppler transcraneal y comorbilidades como hipertensión, fibrilación auricular e hiperlipidemia también se asociaron con un mayor riesgo de ACV. El riesgo de HIC aumentó con la trombocitopenia, los aneurismas micóticos, la HIC o el ACV previos y las microhemorragias cerebrales.

Este estudio ha identificado factores asociados con un mayor riesgo de ACV en la EI y puede ayudar a los médicos a predecir el riesgo. Si bien los hallazgos ecocardiográficos y de neuroimágenes pueden ser particularmente informativos, las comorbilidades subyacentes y diversos valores de laboratorio también pueden contribuir a predecir accidentes cerebrovasculares asociados a EI.

Jumah A, Mohamedelkhair A, Elfaham A, Batista S, Ma T, Ngo SL, Mashina M, Mohn DJ, Vismara T, Reardon T, Chughtai F, Sanchez GJ, Vilardo M, Camerotte R, Ramadan AR. Predicting stroke in patients with infective endocarditis: A systematic review and meta-analysis of risk factors. *Int J Stroke*. 2025 Jul;20(6):646-659. doi: [10.1177/17474930251322679](https://doi.org/10.1177/17474930251322679). Epub 2025 Feb 27. PMID: 39924686.

Cefalea/Migraña

Migraña y accidente cerebrovascular

La migraña es una afección neurológica crónica con una conexión bien documentada, aunque no del todo comprendida, con el accidente cerebrovascular, especialmente en pacientes que experimentan migraña con aura (MA). Si bien la migraña rara vez puede estar directamente relacionada con el accidente cerebrovascular, en forma de infarto migrañoso, actúa como un factor de riesgo independiente, sobre todo cuando se combina con otros factores como el tabaquismo o la hipertensión. **Michał Borończyk y colegas** revisaron exhaustivamente la literatura existente sobre la relación entre la migraña y el ictus.

Varios procesos clave son comunes tanto al ictus como a la migraña. Estos incluyen la depresión cortical propagada, particularmente en la MA, la disfunción endotelial, que activa respuestas inflamatorias locales, y la vasculopatía, que a menudo se manifiesta como hiperintensidades de la sustancia blanca en las neuroimágenes. Además, los microARN también desempeñan un papel importante en la patogénesis tanto de la migraña como del ictus al actuar sobre genes como CALCA, que regula el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, un factor involucrado en la fisiopatología de ambas afecciones. También existen varios vínculos genéticos entre la migraña y el ictus, incluyendo tanto enfermedades monogénicas como *locus* de riesgo comunes. Asimismo, diversas afecciones se relacionan tanto con la migraña como con el ictus, como el foramen oval permeable (FOP), la fibrilación auricular, la disección de la arteria carótida, la disfunción plaquetaria, la dislipidemia, la obesidad, la hiperhomocisteinemia y los niveles elevados de estrógenos, como los que se observan en los anticonceptivos hormonales combinados. Cabe destacar que el FOP se encuentra con frecuencia en pacientes que han sufrido un ictus criptogénico, así como en aquellos con AM. Si bien los microémbolos asociados al FOP pueden provocar eventos isquémicos y crisis de migraña, la eficacia del cierre del FOP para aliviar los síntomas de la migraña ha arrojado resultados variables. La migraña se relaciona con peores resultados tras un ictus isquémico, incluyendo mayores volúmenes sistólicos y peores resultados funcionales, mientras que la conexión entre las migrañas y el ictus hemorrágico es menos conocida. Además, la migraña puede actuar como un imitador del ictus (afección que presenta síntomas similares a los del ictus isquémico) o como un camaleón del ictus (ictus no reconocido que se diagnostica erróneamente como migraña), lo que conduce a importantes errores de diagnóstico y tratamiento.

La interacción entre la migraña y el ictus es compleja e implica una fisiopatología compartida y factores de riesgo superpuestos. Si bien la migraña puede ser tanto causa como factor de riesgo de ictus, los mecanismos precisos siguen sin estar claros, lo que justifica una mayor investigación para aclarar su conexión y mejorar el manejo clínico.

Borończyk M, Zduńska A, Węgrzynek-Gallina J, Grodzka O, Lasek-Bal A, Domitrz I. Migraine and stroke: correlation, coexistence, dependence - a modern perspective. *J Headache Pain*. 2025 Feb 20;26(1):39. doi: [10.1186/s10194-025-01973-w](https://doi.org/10.1186/s10194-025-01973-w). PMID: [39979846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39979846/); PMCID: [PMC11844069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC11844069/).

Migraña en mujeres

El objetivo del trabajo de **M Ghadiri-Sani** fue proporcionar información actualizada sobre la evolución clínica y el manejo de la migraña en mujeres.

La migraña es de dos a tres veces más frecuente en mujeres que reportan ataques más prolongados y graves con mayor discapacidad, mayor riesgo de recurrencia y un período de recuperación más prolongado. En consecuencia, las mujeres utilizan más medicamentos agudos y preventivos, presentan más comorbilidades y son más propensas a desarrollar una enfermedad crónica. La experiencia y la evidencia práctica sugieren que la onabotulinumtoxina A y los tratamientos con anticuerpos de nueva generación contra el ligando del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y su receptor son altamente efectivos en el manejo de la migraña en mujeres. Se debe tener en cuenta el embarazo, la lactancia y los ciclos menstruales al tratar a mujeres con migraña. El topiramato y el valproato de sodio deben evitarse en mujeres en edad fértil (WCBA). Se pueden considerar opciones hormonales para las migrañas menstruales o menopáusicas. Los AINEs y las prostaglandinas, como el ácido mefenámico,

se pueden usar al inicio de la migraña menstrual. La venlafaxina puede ser eficaz en la migraña menopáusica, a la vez que trata los síntomas vasomotores. La migraña suele mejorar durante el embarazo; sin embargo, si es necesario, se deben considerar opciones no farmacológicas. El manejo eficaz de la migraña en mujeres en edad productiva y reproductiva puede reducir la carga socioeconómica de esta enfermedad debilitante.

Ghadiri-Sani M. Migraine in women: a review. *Curr Opin Neurol*. 2025 Jun 1;38(3):271-276. doi: [10.1097/WCO.0000000000001372](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001372). Epub 2025 Apr 23. PMID: 40265504.

Migraña y CADASIL

Las cefaleas y los síntomas neurológicos transitorios que se asemejan a las manifestaciones clínicas de la migraña, especialmente la migraña con aura, son comunes en pacientes con arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) o variantes genéticas NOTCH3 que alteran la cisteína. Sin embargo, según la Clasificación Internacional de Trastornos de Cefalea, Tercera Edición (ICHD-3), estos pacientes deberían diagnosticarse como cefalea atribuida a arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) en lugar de migraña con o sin aura. Aunque los síntomas neurológicos focales transitorios suelen clasificarse como aura migrañosa, estos síntomas suelen ser atípicos y complejos, y no se ajustan fácilmente a los criterios de migraña con aura. Además, la asociación entre migraña y CADASIL no pudo respaldarse con estudios genéticos poblacionales, y las variantes genéticas de NOTCH3 que alteran la cisteína no son más comunes en pacientes con migraña con o sin aura en comparación con controles sin migraña. Asimismo, la fisiopatología subyacente puede ser diferente entre la migraña y CADASIL. Si bien la mayor susceptibilidad a la depresión cortical propagada (CSD) en ratones portadores de una variante patógena humana de Notch3 suele considerarse una prueba que apoya la asociación, la CSD podría observarse en afecciones distintas a la migraña, como la isquemia cerebral. Aún no se ha determinado el papel del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), una de las moléculas más importantes en la fisiopatología de la migraña, en pacientes con CADASIL con manifestaciones similares a la migraña. En resumen, persiste la incertidumbre sobre si las manifestaciones de cefalea y migraña con aura en CADASIL corresponden a la migraña común, con o sin aura, observada en la práctica clínica habitual. Por lo tanto, aún nos faltan varios pasos para llegar a una conclusión definitiva sobre la asociación entre CADASIL y la migraña.

Wang YF. Is migraine a common manifestation of CADASIL-Cons. *J Headache Pain*. 2025 Apr 1;26(1):65. doi: [10.1186/s10194-025-01981-w](https://doi.org/10.1186/s10194-025-01981-w). PMID: 40170160; PMCID: PMC11963438.

Profilaxis de la cefalea migrañosa

En Estados Unidos, la prevalencia de migrañas es del 11% al 14%; la prevalencia de migraña crónica es del 1%. Los objetivos de la profilaxis de la migraña incluyen la reducción de la intensidad y la frecuencia de la cefalea, una mejor respuesta al tratamiento agudo, menos días de discapacidad, una mejor calidad de vida y la autonomía de los pacientes, brindándoles una sensación de control sobre su enfermedad. Las indicaciones para considerar la terapia preventiva incluyen cefaleas frecuentes, fracaso o contraindicación de los tratamientos agudos, uso excesivo de estos y la preferencia del paciente. Los medicamentos de primera línea incluyen propranolol, metoprolol, topiramato, divalproex, valproato y antagonistas del receptor peptídico relacionado con el gen de la calcitonina. Sin embargo, el uso de antagonistas del receptor peptídico relacionado con el gen de la calcitonina está limitado por el costo y la cobertura del seguro médico. La amitriptilina y la venlafaxina se consideran medicamentos de segunda línea debido a un mayor número de eventos adversos y menos evidencia que los respalde, respectivamente. La inyección de onabotulinumtoxinA (Botox) está aprobada para la profilaxis de la migraña crónica. Es tan efectiva como otros medicamentos, se tolera bien y tiene tasas de interrupción más bajas que otros fármacos. Los desencadenantes comunes de la migraña incluyen alcohol, ansiedad, deshidratación, exceso de cafeína, fatiga visual, hambre, falta de sueño y estrés. Los médicos deben recomendar la identificación y el manejo de los desencadenantes de la migraña. La terapia cognitivo-conductual, la acupuntura, los estimuladores neuronales y el ejercicio están respaldados por diferentes niveles de evidencia y se pueden usar individualmente o en combinación con la farmacoterapia. Los agentes alternativos, como la matricaria, el magnesio y la melatonina, han demostrado efectividad y generalmente se toleran bien.

Moreland P, Gaffney B, Lanham JS. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2025 May;111(5):443-450. PMID: 40378325.



eurospes
health

Cáncer

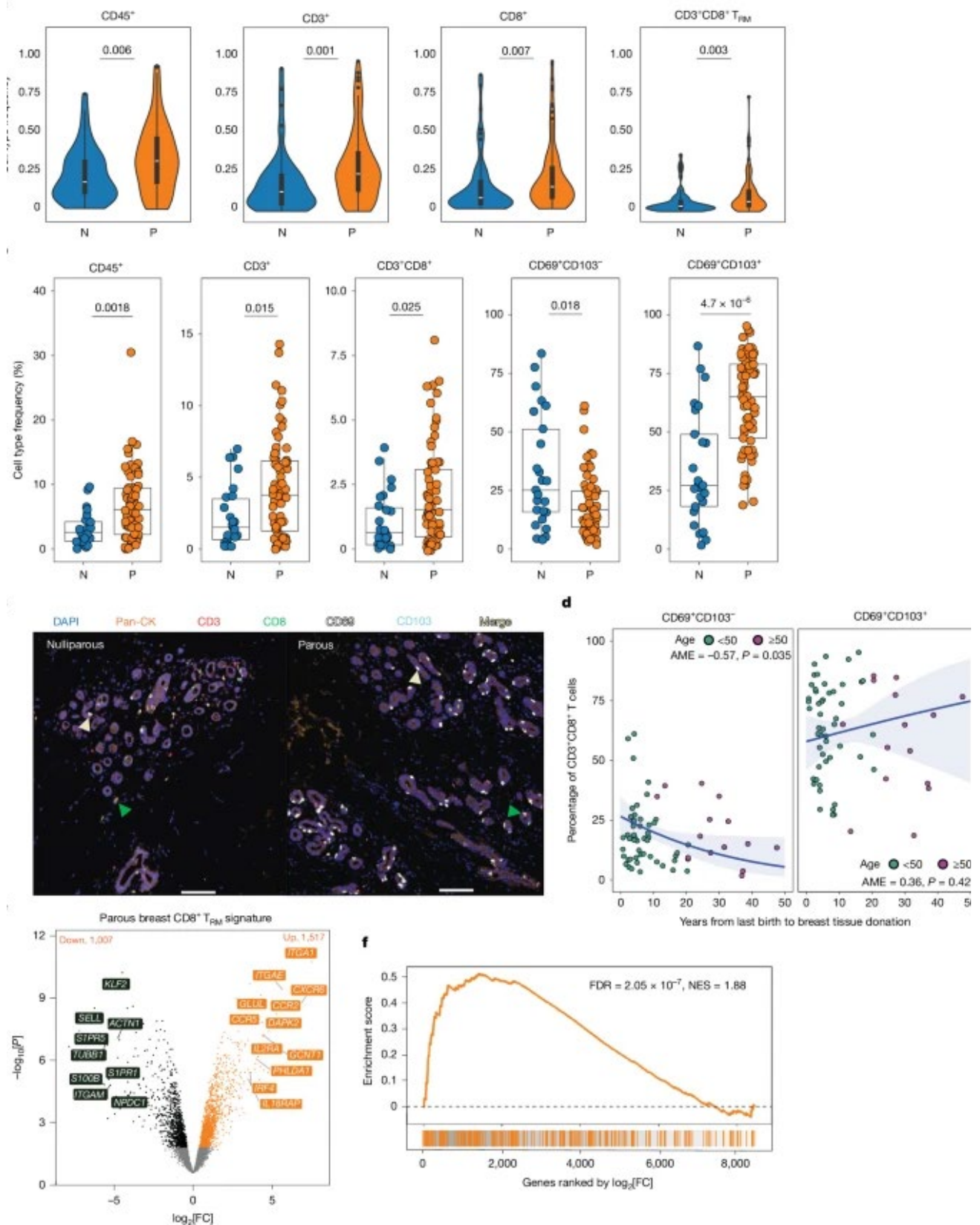
El ayuno potencia la eficacia del tratamiento del cáncer de mama mediante la activación de glucocorticoides

La mayoría de los cánceres de mama se deben a la activación del receptor de estrógeno α (ER α), y la terapia endocrina representa el tratamiento principal para estas pacientes. Sin embargo, la resistencia es común y los tumores a menudo progresan después de años de supresión endocrina. El ayuno periódico mejora la eficacia de la terapia endocrina estándar y retrasa la resistencia farmacológica adquirida, aunque los mecanismos subyacentes siguen sin estar claros. **Nuno Padrão, Tesa M. Severson, Sebastian Gregoricchio, Ana Guijarro, Catrin Lutz, Daniel Taranto, Stefan Hutten, Francesca Ligorio, Angelica Persia, Merel Roest, Joyce Sanders y colegas** demostraron que el ayuno induce una reprogramación epigenética extensa en xenoinjertos de cáncer de mama ER α -positivos cuando se combina con terapia endocrina, con activación a gran escala de la señalización del receptor de glucocorticoides (GR) y del receptor de progesterona y reducción concomitante en la actividad de los miembros de la familia de la proteína activadora-1 (AP-1). Los programas genéticos impulsados por GR se activan selectivamente en modelos *in vivo* de cáncer de mama ER α -positivo durante el ayuno, y la inactivación de GR obstaculiza los efectos antitumorales del ayuno combinado con tamoxifeno. La administración exógena de ligandos de GR recapitula la acción antiestrógena potenciada por el ayuno, promoviendo así la regresión tumoral. Los pacientes sometidos a una dieta que imita el ayuno cíclico mostraron un aumento en las concentraciones sanguíneas de progesterona y cortisol. Además, los tumores recolectados tras la dieta que simula el ayuno mostraron una correlación inversa entre la activación de GR y los marcadores de proliferación, lo que confirma clínicamente nuestras observaciones en modelos animales. Estos resultados indican que la activación de GR desempeña un papel fundamental en la capacidad del ayuno para potenciar la actividad de la terapia endocrina en el cáncer de mama y sugieren que la administración de corticosteroides debería evaluarse como adyuvante de la terapia endocrina en este contexto.

Padrão, N., Severson, T.M., Gregoricchio, S. et al. Fasting boosts breast cancer therapy efficacy via glucocorticoid activation. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09869-0>

La paridad y la lactancia materna inducen protección contra el cáncer de mama mediada por células T

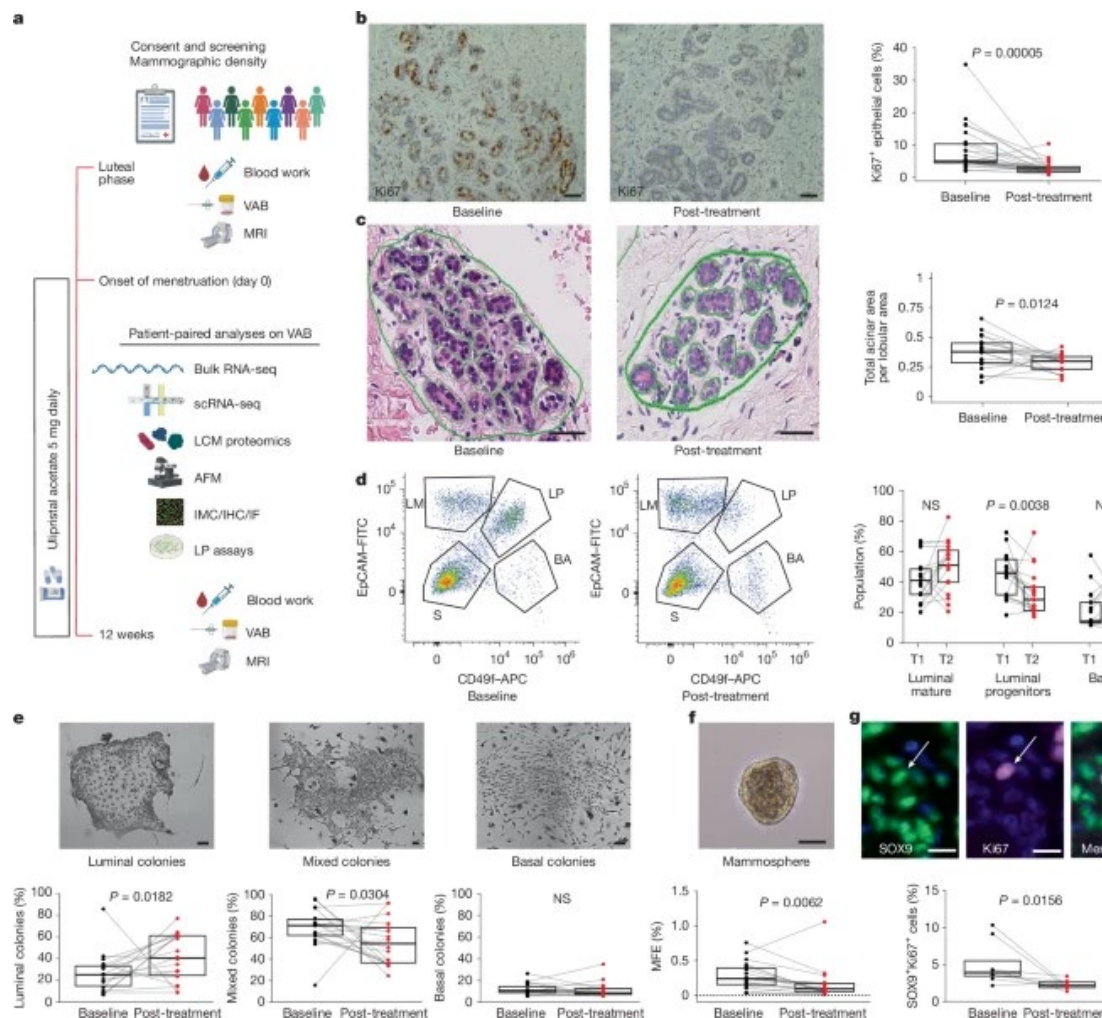
La paridad y la lactancia materna reducen el riesgo de cáncer de mama, en particular el cáncer de mama triple negativo (TNBC), pero los mecanismos inmunológicos subyacentes a esta protección siguen sin estar claros. **Balaji Virassamy, Franco Caramia, Peter Savas, Michael A. Harris, Jia-Wern Pan, Jianan Wang, Emmaline Brown, Megan M. R. O'Malley, Courtney T. van Geelen, Michael Hun y colegas** mostraron que la paridad se asocia con un mayor número de células T CD8+, incluyendo células con un fenotipo similar al de memoria residente en el tejido dentro del tejido mamario humano normal. En modelos murinos, el embarazo seguido de la lactancia y la involución impulsó la acumulación de células T CD8+ en la glándula mamaria, coincidiendo con una reducción del crecimiento tumoral y una mayor infiltración de células inmunitarias intratumorales, efectos que fueron anulados por el agotamiento de las células T CD8+. Es importante destacar que este control tumoral dependiente de las células T CD8+ se observó solo después de un ciclo completo de lactancia e involución. En consonancia con esto, los cánceres de mama triple negativos primarios de mujeres que han tenido hijos mostraron una mayor infiltración de células T y mejores resultados clínicos. En conjunto, estos hallazgos, que abarcan modelos preclínicos y más de 1000 muestras de pacientes, brindan información sobre cómo la historia reproductiva configura la inmunidad mamaria, posicionando a las células T CD8+ como mediadores clave de la protección asociada a la paridad e informando estrategias tanto para la prevención como para el tratamiento del cáncer de mama.



Virassamy, B., Caramia, F., Savas, P. et al. Parity and lactation induce T-cell-mediated breast cancer protection. *Nature* 649, 449–459 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09713-5>

Terapia antiprogéstágena e indicadores de riesgo de cáncer de mama

El cáncer de mama es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en mujeres en todo el mundo. En el estudio de Prevención de Cáncer de Mama-Anti-Progestina 1 (BC-APPS1; NCT02408770), **Bruno M. Simões, Robert Pedley, Curtis W. McCloskey, Matthew Roberts, Austin D. Reed, Alecia-Jane Twigger, Pirashaanth Tharmapalan, Amanda Caruso, Sara Cabral y colegas** evaluaron si el antagonismo del receptor de progesterona con acetato de ulipristal durante 12 semanas reduce los marcadores sustitutos del riesgo de cáncer de mama en 24 mujeres premenopáusicas. Utilizaron OMIC multicapa y enfoques de células vivas como lecturas para características moleculares junto con imágenes clínicas y correlaciones de micromecánica tisular. El acetato de ulipristal redujo la proliferación epitelial (Ki67) y la proporción, proliferación y capacidad de formación de colonias de células progenitoras luminales, la célula putativa de origen de los cánceres de mama agresivos. Las exploraciones de resonancia magnética mostraron una reducción en el volumen fibroglandular con el tratamiento, mientras que la secuenciación de ARN de una sola célula, la proteómica, la histología y la microscopía de fuerza atómica identificaron la remodelación de la matriz extracelular con una organización reducida del colágeno y la rigidez tisular. El colágeno VI fue la proteína con mayor regulación negativa tras el tratamiento con acetato de ulipristal, y se descubrió una asociación espacial imprevista entre el colágeno VI y la localización de las células progenitoras luminales con SOX9^{high}, lo que establece un vínculo entre la organización del colágeno y la actividad progenitora luminal. El cultivo de células epiteliales mamarias humanas primarias en un entorno rígido aumentó la actividad progenitora luminal, que fue antagonizada por la terapia antiprogéstina, lo que refuerza este vínculo mecanístico. Este estudio ofrece un modelo para ensayos terapéuticos de prevención del cáncer en fase temprana con información biológica y demuestra el potencial de los antagonistas del receptor de progesterona para la prevención del cáncer de mama premenopáusico mediante la remodelación estromal y la supresión de las células progenitoras luminales.



Simões, B.M., Pedley, R., McCloskey, C.W. et al. Anti-progestin therapy targets hallmarks of breast cancer risk. *Nature* 648, 736–745 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09684-7>

Inmunoterapia neoadyuvante en cáncer de colon

El bloqueo de los puntos de control inmunológico ha provocado cambios de paradigma en el tratamiento de diversos tipos de tumores, pero se ha observado una eficacia limitada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con capacidad de reparación de desajustes (pMMR)5. **Pedro B. Tan, Yara L. Verschoor, José G. van den Berg, Sara Balduzzi, Niels F. M. Kok, Marieke E. Ijsselsteijn, Kat Moore, Adham Jurdi, Antony Tin, Paulien Kaptein, Monique E. van Leerdam y colegas** mostraron los resultados clínicos y un análisis exhaustivo de pacientes con cáncer de colon pMMR en estadio temprano del estudio NICHE de fase II (ClinicalTrials.gov: NCT03026140). Un total de 31 pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante con nivolumab más ipilimumab seguido de cirugía. La tasa de respuesta fue del 26% e incluyó a seis pacientes con una respuesta patológica importante (10% o menos de tumor viable residual). Un paciente con una respuesta clínica completa en curso no se sometió a cirugía. El ADN tumoral circulante fue positivo en 26 de 31 pacientes al inicio del estudio, y se observó aclaramiento en 5 de 6 pacientes que respondieron antes de la cirugía, mientras que 19 de 20 pacientes que no respondieron mantuvieron el ADN tumoral circulante positivo. Se observaron respuestas a pesar de una baja carga mutacional tumoral en todos los tumores, mientras que las puntuaciones de inestabilidad genómica cromosómica fueron significativamente más altas en los pacientes que respondieron que en los que no respondieron. Además, los tumores que respondieron presentaron una expresión basal significativamente mayor de firmas de proliferación y TCF1, y la citometría de masas por imagen reveló un mayor porcentaje de cáncer Ki-67+ y de linfocitos T CD8+ Ki-67+ en los pacientes que respondieron que en los que no respondieron. Estos resultados proporcionan un análisis exhaustivo de la respuesta al bloqueo neoadyuvante de puntos de control inmunitario en cánceres de colon pMMR en estadio temprano e identifican posibles biomarcadores para la selección de pacientes.

Tan, P.B., Verschoor, Y.L., van den Berg, J.G. et al. Neoadjuvant immunotherapy in mismatch-repair-proficient colon cancers. *Nature* 648, 726–735 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09679-4>

El cáncer podría evadir las defensas inmunitarias robando mitocondrias

El robo de los orgánulos productores de energía de las células inmunitarias parece ayudar a los tumores a infiltrarse en los ganglios linfáticos.

Las células cancerosas utilizan mitocondrias robadas a las células inmunitarias para propagarse y eludir la detección, según un estudio publicado esta semana en *Cell Metabolism*.

Los científicos han tenido dificultades para explicar por completo cómo algunas células tumorales pueden propagarse y sobrevivir en los ganglios linfáticos, que están repletos de células capaces de destruirlas.

Derick Okwan-Duodu, inmunólogo y patólogo clínico de la Universidad de Stanford en California, buscó respuestas en el campo emergente de la transferencia mitocondrial, en el que las diminutas fábricas de energía celular, conocidas como mitocondrias, se mueven de una célula a otra.

Okwan-Duodu y sus colegas descubrieron que las células cancerosas implantadas en ratones adquirían mitocondrias de diversas células inmunitarias. Lo hacían a la misma velocidad, independientemente de si se implantaban en el ganglio linfático o en la piel.

Este robo mitocondrial pareció tener al menos dos efectos beneficiosos para las células cancerosas. No solo debilitó las células inmunitarias de las que se robaron estos poderosos orgánulos, sino que también desencadenó una vía molecular beneficiosa en las células cancerosas que los obtuvieron.

Las células cancerosas que ocuparon las mitocondrias comenzaron a expresar genes vinculados a la vía del interferón tipo I, una cascada de señalización inmunitaria que podría ayudar a las células a evadir el sistema inmunitario y favorecer la invasión de los ganglios linfáticos. Okwan-Duodu y sus colegas descubrieron que silenciar los genes asociados con esta vía redujo la capacidad de las células cancerosas para migrar a los ganglios linfáticos en ratones.

Los hallazgos representan “un mecanismo completamente nuevo mediante el cual la transferencia mitocondrial favorece la progresión del cáncer”, afirma Cynthia Reinhart-King, bioingeniera de la Universidad Rice en Houston, Texas.

Los beneficios para las células cancerosas se mantuvieron incluso cuando los investigadores destruyeron la capacidad de las mitocondrias robadas para producir ATP, la molécula transportadora de energía, lo que demuestra que la producción de energía de los orgánulos no es crucial para estos efectos, afirma Okwan-Duodu.

Minna Roh-Johnson, bioquímica de la Universidad de Utah en Salt Lake City, señala que esto es interesante porque muchos estudios previos sobre la transferencia mitocondrial han asumido que la única función de los orgánulos robados es suministrar energía a las células cancerosas. Su grupo informó en 2023 que las mitocondrias transferidas se vuelven metabólicamente disfuncionales, pero aun así promueven el crecimiento de células tumorales.

El estudio no es el primer ejemplo de un cáncer que se propaga a un tejido específico tras robar mitocondrias de las células residentes, afirma Okwan-Duodu: un estudio publicado el año pasado demostró que las mitocondrias en las neuronas facilitan la propagación del cáncer al cerebro.

La metástasis en los ganglios linfáticos empeora considerablemente el pronóstico del paciente, añade Okwan-Duodu, por lo que es importante comprender cómo se propaga el cáncer en esa zona. Es posible que las células inmunitarias puedan manipularse para que puedan eludir la evasión facilitada por las mitocondrias, añade Reinhart-King. Varios laboratorios están trabajando en este tipo de “inmunoingeniería”, añade. “Este artículo refuerza considerablemente esta idea”.

Okwan-Duodu y sus colegas trabajan ahora para comprender qué distingue a las mitocondrias en los diferentes tipos de células y para rastrear la función de los orgánulos una vez dentro de una célula cancerosa. Es posible que las mitocondrias específicas que recibe un cáncer determinen dónde puede sobrevivir y prosperar, afirma Okwan-Duodu. “Es especulativo, pero es tentador hacerlo”.



Laura Dattaro. *Nature* 649, 1090 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00123-9>

Terasaki, A. et al. *Cell Metab.* <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.12.014> (2026).

Análisis del genoma completo de 1364 cánceres de mama

El cáncer de mama sigue siendo un importante problema de salud mundial. Para caracterizar exhaustivamente su panorama genómico y la importancia clínica de las características genómicas, **Ryul Kim, Jonghan Yu, Joonoh Lim, Brian Baek-Lok Oh, Seok Jin Nam, Seok Won Kim, Jeong Eon Lee, Byung Joo Chae, Ji-Yeon Kim, Ga Eun Park, Bong Joo Kang y colegas** analizaron secuencias genómicas completas de 1364 cánceres de mama clínicamente anotados, con datos del transcriptoma disponibles para la mayoría de los casos. Este estudio amplía el repertorio de alteraciones oncogénicas e identifica nuevos genes impulsores, fusiones génicas recurrentes, variantes estructurales y alteraciones en el número de copias. Los análisis temporales de las alteraciones en el número de copias sugieren que la inestabilidad genómica surge décadas antes del diagnóstico del tumor y ofrecen información sobre el inicio temprano de la tumorigénesis. Las características genómicas basadas en patrones, como las firmas mutacionales, la deficiencia de recombinación homóloga, la carga mutacional tumoral y las puntuaciones de heterogeneidad tumoral, se asociaron con los resultados clínicos, lo que destaca su posible utilidad como biomarcadores predictivos para la evaluación clínica de tratamientos como los inhibidores de CDK4/6 y HER2, así como la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante. Estos hallazgos resaltan el poder de la secuenciación del genoma completo anotada clínicamente a gran escala para mejorar la comprensión de cómo las alteraciones genómicas dan forma a los resultados de los pacientes.

Kim, R., Yu, J., Lim, J. et al. Whole-genome landscapes of 1,364 breast cancers. *Nature* 649, 1282–1291 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09812-3>

Vacunación intratumoral mediante presentación de antígenos acoplada a degradación de puntos de control

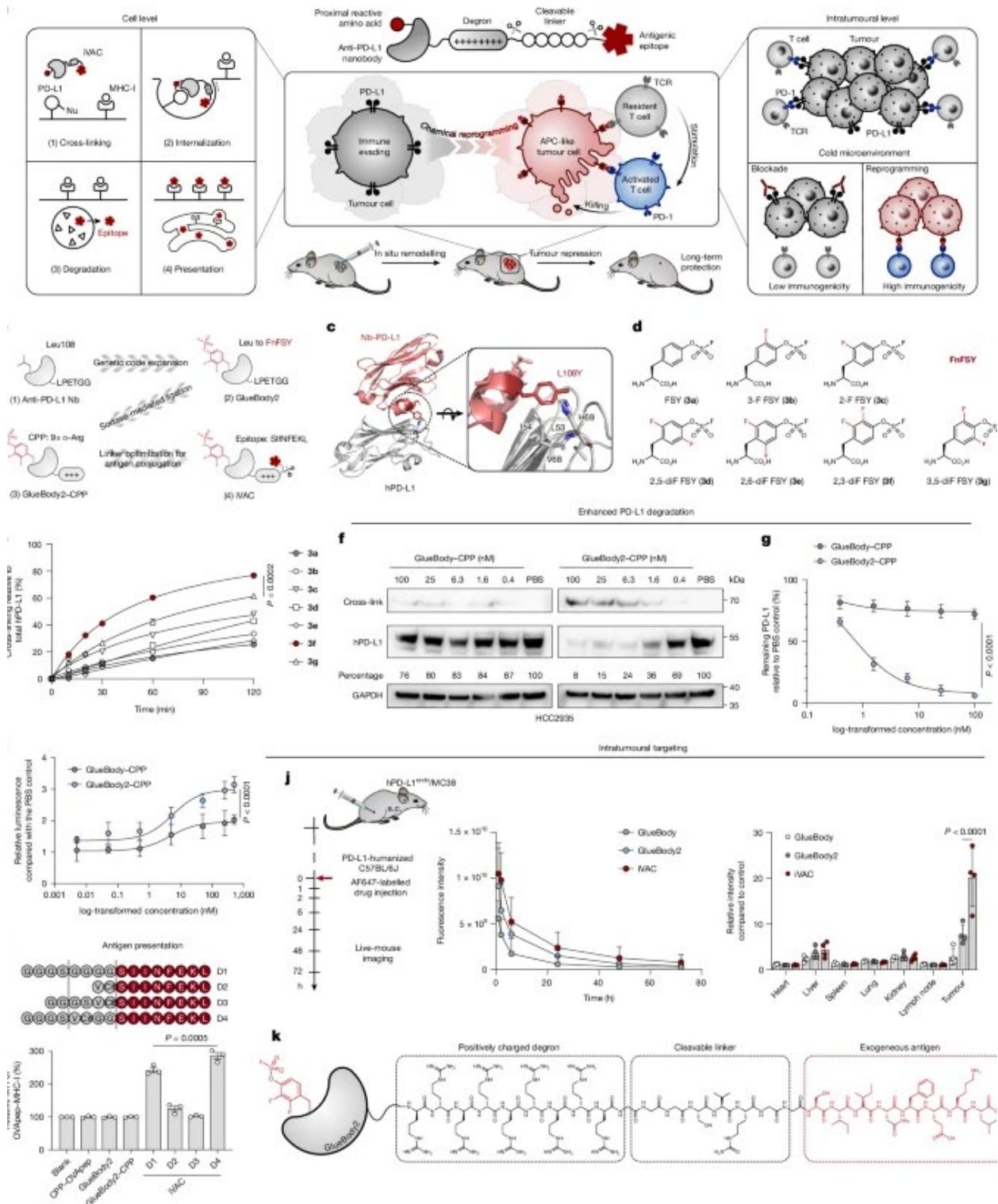
La disminución de la presentación cruzada por parte de las células presentadoras de antígenos induce la escasez de linfocitos T reactivos a tumores en el lecho tumoral, lo que hace que el rejuvenecimiento in situ de los linfocitos T mediante la reprogramación de la inmunogenicidad sea altamente deseable, pero a la vez desafiante. **Yu Han, Yicong Ma, Miao Pei, Shenyi Yin, Jiahao Wang, Liyu Guo, Yike Fang, Weiming Guo y colegas** desarrollaron una quimera de vacunación intratumoral (iVAC) para reprogramar las células tumorales a un estado presentador de antígenos (células tumorales similares a las APC) con inmunidad antitumoral restaurada. Las quimeras iVAC consisten en un degradador PD-L1 diseñado covalentemente y conjugado con antígenos inmunogénicos, lo que podría aliviar la inhibición del punto de control inmunitario a la vez que refuerza la presentación cruzada de antígenos exógenos. Funcionalmente, el procesamiento y la presentación de antígenos inducidos por iVAC provocaron una potente destrucción tumoral mediante la reactivación de células T CD8⁺ residentes específicas del antígeno, que simultáneamente remodelaron el microambiente tumoral para promover una inmunidad tumoral duradera y específica. Extendiendo esta estrategia, utilizaron iVAC con un antígeno derivado del citomegalovirus (CMV) para activar células T específicas del CMV contra el cáncer de mama *in vitro*, en un modelo murino humanizado, así como en un modelo tumoral derivado de un paciente. Este estudio establece las bases para la reprogramación química de células cancerosas dentro de lechos tumorales para dotarlas de funciones similares a las de las APC, proporcionando una vía para estimular la inmunidad antitumoral.

Los tumores utilizan diversos mecanismos para reducir la inmunogenicidad y evadir la vigilancia inmunitaria, incluyendo la sobreexpresión de proteínas inhibitoras de puntos de control, la edición de neoantígenos y alteraciones en la presentación antigénica. Restablecer la inmunidad antitumoral depende fundamentalmente de complementar y activar los linfocitos T tumor-reativos mediante la mejora de la presentación antigénica tumoral. La terapia de bloqueo de puntos de control inmunitario ha transformado el tratamiento del cáncer; sin embargo, las tasas de respuesta siguen siendo limitadas debido a la deficiencia o disfunción de los linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos del tumor. Si bien la transferencia adoptiva de linfocitos T y las vacunas contra el cáncer se han diseñado para aumentar la presencia de CTL y reforzar las respuestas antitumorales, los CTL

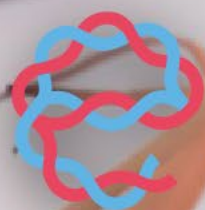
inducidos por la vacuna a menudo sucumben a condiciones inmunosupresoras dentro del microambiente tumoral (EMT), lo que requiere su combinación con otras terapias. Una estrategia de vacunación integrada para reponer y reactivar los linfocitos T intratumorales, tanto en la fase de generación como en la fase efectora, sigue siendo muy deseable, pero desafiante.

Evidencias recientes indican que el lecho tumoral puede actuar como un sitio para la preparación y activación de células T, iniciando el ciclo cáncer-inmunidad, como lo destaca el papel esencial de las estructuras linfoides terciarias en el apoyo a la inmunidad antitumoral. Durante la activación de células T específicas de antígeno, las CPA unen los antígenos tumorales con los receptores de células T (TCR) en los CTL. En el desarrollo de vacunas, estas CPA, principalmente células dendríticas (CD), están dirigidas a entregar y presentar antígenos exógenos en los ganglios linfáticos y tumores. Sin embargo, los tumores contienen abundantes células cancerosas pero pocas CPA funcionales, particularmente CD. Además, la mayoría de las células T residentes en tumores son espectadores, reconociendo antígenos no tumorales (como epítomos virales) en lugar de antígenos específicos de tumores. La reprogramación de células tumorales en CPA (células tumorales similares a CPA) capaces de presentar antígenos tumorales de forma cruzada podría facilitar la activación y expansión directa de linfocitos T dentro del lecho tumoral. Las células tumorales similares a CPA eficaces necesitarían (1) internalizar antígenos exógenos; (2) procesarlos y presentarlos; y (3) activar linfocitos T específicos de antígenos. Estrategias emergentes han explorado la conversión de células tumorales en CPA mediante la expresión forzada de factores de transcripción específicos para impulsar la reprogramación. Sin embargo, estos métodos genéticos pueden ser ineficientes, heterogéneos y plantear problemas de seguridad, como la activación de oncogenes y la inestabilidad genómica, lo que resalta la necesidad de un enfoque directo y controlable mediante moléculas pequeñas o anticuerpos exógenos.

Inspirados por la reprogramación celular, los autores plantearon la hipótesis de que la combinación de la maquinaria intracelular de degradación de proteínas con el procesamiento y la presentación de antígenos exógenos podría dotar a las células tumorales de funciones similares a las de las CPA, que podrían servir como dianas de vacunación para el suplemento intratumoral de linfocitos T. Para implementar esta estrategia, establecieron un enfoque de reprogramación de inmunogenicidad con un iVAC para reforzar la presentación de antígenos en células tumorales. Esto aprovecharía la degradación de las proteínas de punto de control inmunitario para aliviar simultáneamente la inmunosupresión y potenciar la antigenicidad tumoral con un TME remodelado, lo que culminaría en la activación de células T específicas del tumor y una eficacia terapéutica duradera. El iVAC utiliza un nanocuerpo de ingeniería covalente (GlueBody) para mejorar la adhesión a la diana, promoviendo la rápida degradación de PD-L1 a la vez que libera péptidos antigénicos exógenos para la presentación cruzada por células tumorales. Este enfoque de degradación acoplada a presentación convierte eficazmente las células cancerosas a un estado similar al de las células APC, reactivando y expandiendo las células T específicas de antígenos no tumorales para eliminar las células cancerosas. En modelos murinos, iVAC potenció la respuesta inmunitaria contra el antígeno exógeno liberado (como el péptido de ovoalbúmina SIINFEKL) y generó respuestas duraderas de células T específicas del tumor. El iVAC, que porta el antígeno CMV humano, fue capaz de aprovechar las células T endógenas específicas para inhibir la progresión del cáncer de mama triple negativo, tanto *in vitro* como *in vivo*. Finalmente, evaluaron con más detalle las elevadas respuestas antitumorales de los iVAC en modelos tumorales derivados de pacientes. Los hallazgos destacan la reprogramación química de células tumorales similares a APC como una base prometedora para la terapia de vacunación intratumoral mediante la degradación dirigida de proteínas, lo que impulsa el potencial de la inmunoterapia contra el cáncer.



Han, Y., Ma, Y., Pei, M. et al. Intratumoural vaccination via checkpoint degradation-coupled antigen presentation. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09903-1>



eurospes
health

Enfermedades Cardiovasculares

Relación entre la gripe y las enfermedades cardiovasculares

Cuando la mayoría de la gente piensa en la gripe, imagina unos días de fiebre, dolores corporales y reposo en cama. La gripe suele considerarse una amenaza para las personas mayores, los niños o aquellos con sistemas inmunitarios debilitados. El resto de nosotros tenemos la tranquilidad de que nos recuperaremos rápidamente. Al fin y al cabo, “es solo una gripe”.

La gripe estacional no figura entre las diez principales causas de muerte en Estados Unidos. Durante la temporada de gripe 2023-24, se estima que hubo 28 000 muertes relacionadas con la gripe. ¿Por qué, entonces, invertir tiempo y recursos en combatir un virus estacional cuando las enfermedades crónicas, en particular las enfermedades cardiovasculares, que se cobraron más de 919 000 vidas en Estados Unidos en 2023, son mucho más mortales?

La razón es que esta aparente gran diferencia en el impacto es engañosa: las enfermedades infecciosas y crónicas están profundamente interconectadas. Y la incapacidad colectiva de la comunidad sanitaria para comprender esta relación tiene graves implicaciones para los pacientes, sus familias y los sistemas de salud que los atienden.

La evidencia es contundente. Un estudio de 2018 reveló que el riesgo de sufrir un infarto se multiplica por seis en la semana posterior a una infección de gripe confirmada. Otro estudio, con más de 80 000 adultos hospitalizados por gripe, reveló que casi uno de cada ocho experimentó un evento cardiovascular agudo.

La conexión entre la gripe y diversas enfermedades cardiovasculares no es sorprendente. Los científicos saben desde hace tiempo que el virus afecta más allá del tracto respiratorio. Desencadena una potente respuesta inflamatoria, que sobrecarga el sistema inmunitario. Esta respuesta puede activar las plaquetas, aumentando el riesgo de formación de coágulos sanguíneos. La fiebre eleva la frecuencia cardíaca y la demanda de energía, y la deshidratación añade más tensión. El resultado es una crisis fisiológica que puede llevar a las personas vulnerables, especialmente a aquellas con enfermedades cardiovasculares subyacentes, a una crisis.

Muchos otros profesionales sanitarios atienden a personas que han sufrido infartos durante la temporada de gripe. Sin embargo, rara vez nos preguntamos qué causó el infarto durante este episodio agudo y, a menos que las personas presenten signos evidentes de infección, no solemos realizar pruebas de influenza. De igual manera, cuando un adulto mayor llega al hospital con insuficiencia cardíaca o fallece repentinamente en casa, pocos profesionales sanitarios se detienen a considerar si una enfermedad viral reciente podría haber contribuido al evento.

Cuando se ha reflexionado al respecto, los hallazgos han sido alarmantes. Un estudio de 2023 estimó que, a nivel mundial, casi el 4% de las muertes por infarto en adultos mayores de 50 años pueden atribuirse a la influenza. Esto significa que las estrategias para prevenir las infecciones por gripe, incluyendo la vacunación, las prácticas de higiene y la comunicación eficaz con el público, podrían evitar alrededor de 300 000 muertes a nivel mundial.

Esta constatación requiere un cambio fundamental en la forma en que abordamos la influenza: no como una molestia anual, sino como una verdadera prioridad de salud pública.

Los mensajes de salud pública deben evolucionar. Los médicos deben destacar explícitamente las consecuencias cardiovasculares de la gripe, especialmente durante el invierno, cuando tanto las infecciones gripales como los infartos aumentan. Para las personas con cardiopatías, la vacuna antigripal debe presentarse no solo como una protección contra una enfermedad respiratoria, sino como una intervención cardiovascular comprobada para reducir los infartos y los accidentes cerebrovasculares.

De hecho, ahora disponemos de pruebas claras de que la vacunación antigripal reduce significativamente el riesgo de infarto y accidente cerebrovascular, así como la muerte por enfermedad cardiovascular, especialmente en personas de alto riesgo. Un estudio con unos 9000 adultos reveló que quienes recibieron la vacuna antigripal tenían un 34% menos de probabilidades de sufrir eventos cardiovasculares graves durante el año siguiente que quienes no la recibieron. En el caso de las personas con problemas cardíacos recientes, los beneficios fueron aún más pronunciados, con un 45% menos de riesgo de sufrir un evento grave.

Una correcta presentación de la vacuna antigripal como una herramienta para prevenir infartos y accidentes cerebrovasculares debería contribuir a aumentar las tasas de vacunación, que persisten bajas en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud tiene como objetivo una cobertura de vacunación del 75% para los adultos mayores y las personas con enfermedades crónicas. Sin embargo, en 2023, solo 13 de los 194 estados miembros alcanzaron este objetivo. Al explicar el papel de la gripe en las enfermedades cardiovasculares, los profesionales sanitarios pueden ayudar a las personas a comprender los beneficios de la vacunación.

Esto es especialmente urgente dadas las formas en que el actual secretario de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Robert F. Kennedy Jr., ha erosionado la confianza pública en las vacunas en general, incluida la vacuna contra la gripe. Ha afirmado falsamente que no hay “ninguna evidencia” de que la vacuna contra la gripe prevenga hospitalizaciones o muertes, y ha despedido a especialistas de un comité asesor de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU.

Conociendo la situación actual, los profesionales sanitarios deberían dejar claro que, para las personas con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, la vacuna contra la gripe no es solo una ventaja, sino una necesidad clínica.

En última instancia, se trata de cómo los profesionales sanitarios consideran las prioridades de salud pública. Con demasiada frecuencia, tratamos las enfermedades crónicas e infecciosas como ámbitos separados, pero el papel de la gripe en la precipitación de eventos cardiovasculares demuestra que están profundamente entrelazadas. Para abordar tanto las enfermedades crónicas como las infecciosas, debemos rechazar la falsa idea, articulada por los funcionarios estadounidenses, de que una debe priorizarse sobre la otra.

Ashish Jha. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-03598-0>

El daño causado por un infarto proviene de señales cerebrales

El cerebro y el nervio vago desempeñan un papel clave en la exacerbación del daño tisular tras un infarto, pero existen maneras de bloquearlo.

Se ha propuesto replantear el papel del cerebro en los infartos, descubriendo que la comunicación cruzada entre el corazón, el cerebro y el sistema inmunitario daña el corazón tras un infarto de miocardio en ratones. Los resultados, publicados en *Cell* el 27 de enero, sugieren que estos eventos no son solo enfermedades del sistema cardiovascular.

En el estudio, los científicos identificaron un circuito cerebro-inmunitario que exagera la patología cardiovascular durante un infarto. Identificaron neuronas en el nervio vago que transmiten señales entre el corazón y el cerebro, lo que a su vez activa respuestas inmunitarias e inflamatorias que causan daño cardíaco generalizado. El bloqueo de esta vía mejoró los resultados tras un infarto en ratones, un hallazgo que podría allanar el camino para el desarrollo de nuevas terapias.

“El corazón no existe de forma aislada. El sistema nervioso se comunica con el corazón, el sistema inmunitario se comunica con el corazón”, afirma Vineet Augustine, coautor del estudio y neurocientífico de la Universidad de California en San Diego. El trabajo supone “un paso adelante en la integración de todos estos sistemas, y este enfoque también puede aplicarse a otras enfermedades”, añade.

“Sabemos desde hace décadas que el cerebro y el sistema nervioso son componentes cruciales para la patogénesis, el manejo y la atención del infarto”, afirma Cameron McAlpine, investigador médico especializado en la función inmunitaria en los sistemas cardiovascular y nervioso de la Escuela de Medicina Icahn del Monte Sinaí de Nueva York. “Parece que este eje desempeña un papel crucial”.

Los infartos ocurren cuando se bloquea el flujo sanguíneo al músculo cardíaco. Dañan los músculos del corazón y desencadenan cambios celulares y moleculares en sus tejidos. “El infarto es exactamente como un terremoto: tiene un epicentro, que es un punto focal, y luego se propaga”, explica Augustine. “Esto ocurre cuando una gran parte del tejido muere”.

Investigaciones anteriores han demostrado que el nervio vago, una vía clave que conecta el cerebro con muchos otros órganos, envía señales al cerebro después de un infarto. “Todas las funciones normales del corazón están controladas por el sistema nervioso”, afirma Kalyanam Shivkumar, cardiólogo de la Universidad de California en Los Ángeles.

Los infartos también activan el sistema nervioso simpático (la respuesta de “lucha o huida” del cuerpo), explica. El aumento de la respuesta simpática causa inflamación en los tejidos cardíacos y deteriora la función cardíaca, lo que puede provocar insuficiencia cardíaca.

“La causa principal del problema son las señales que van del corazón al cerebro”, afirma Shivkumar. Sin embargo, no se conocían con claridad las células clave ni las vías moleculares que subyacen a estos procesos. Para investigar esto, Augustine y sus colegas indujeron experimentalmente ataques cardíacos en ratones mediante el bloqueo permanente de una arteria cardíaca. Primero, se propusieron rastrear cómo cambian las conexiones nerviosas entre el corazón y el nervio vago después de un ataque cardíaco. Descubrieron que un grupo de neuronas sensoriales del nervio vago, que detectan estímulos dañinos, desarrollaba nuevas proyecciones alrededor de la parte lesionada del corazón. El bloqueo de estas neuronas redujo el daño y la inflamación en los tejidos cardíacos y estabilizó su frecuencia y ritmo. “Esas neuronas se comunican directamente con la zona del corazón donde se encuentra la lesión”, afirma Augustine. Al silenciarlas, “se puede evitar rápidamente su expansión. De esta manera, la lesión se reduce muchísimo”.

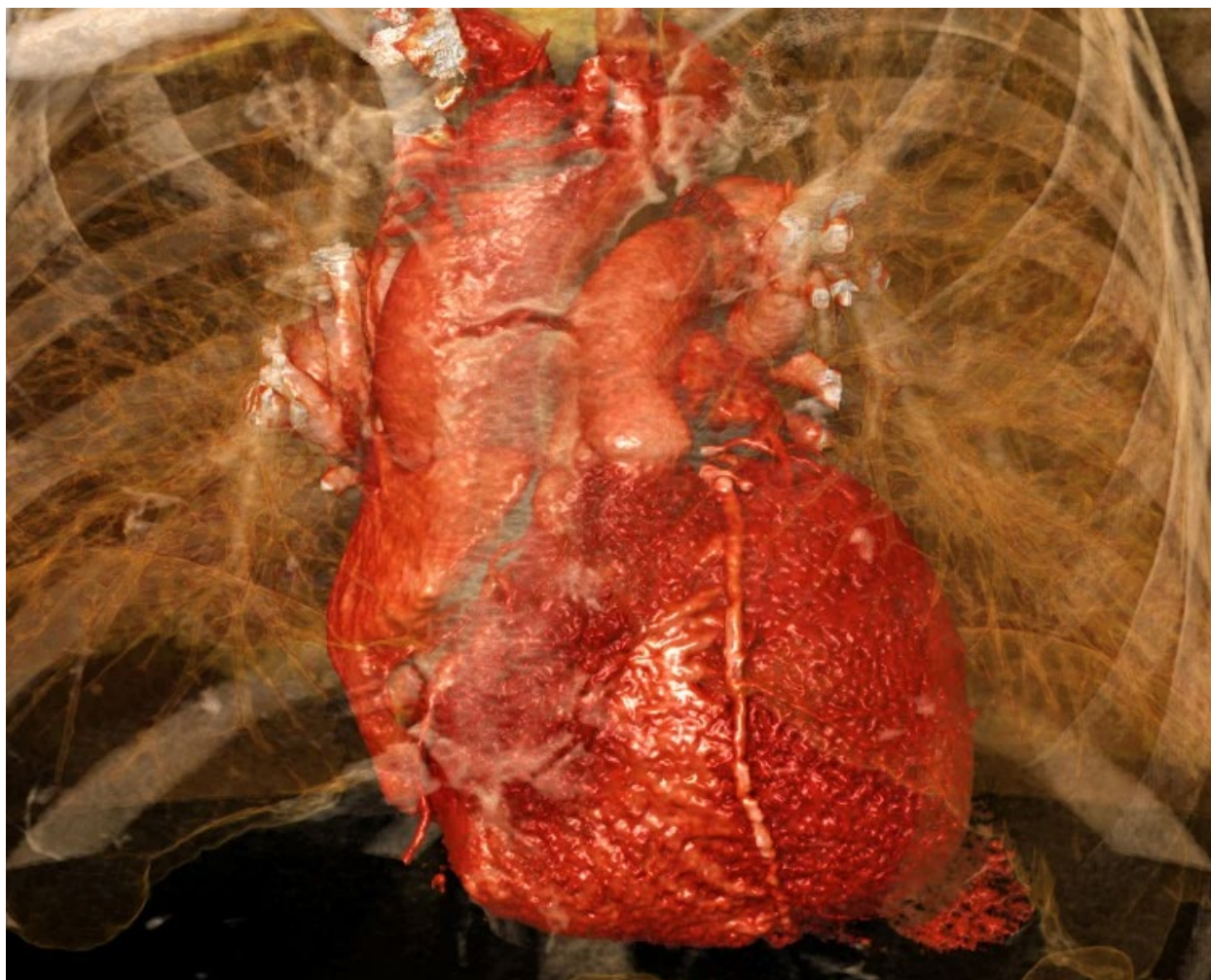
A continuación, los investigadores mapearon cómo las señales del grupo de neuronas sensoriales vagales viajan al cerebro y regresan al corazón. Identificaron una zona del cerebro en el hipotálamo, conocida como núcleo paraventricular (NPV), que se activa después de un ataque cardíaco. El NPV regula los nervios simpáticos que inervan los órganos del cuerpo y activan la respuesta de lucha o huida.

Augustine y sus colegas estudiaron un subconjunto de nervios simpáticos que conectan con el corazón. Descubrieron que, tras un infarto, estos nervios aumentaban sus proyecciones al corazón y transportaban mayores niveles de moléculas liberadas por las células inmunitarias, incluyendo proteínas inflamatorias.

El bloqueo del NPV o de una de estas proteínas inflamatorias, expresadas por el haz de nervios simpáticos que conecta con el corazón, produjo resultados similares a los del bloqueo de las neuronas sensoriales y condujo a una recuperación cardíaca más rápida.

Los hallazgos son prometedores para las terapias cardiovasculares emergentes, afirma McAlpine, pero se necesitarán estudios de seguimiento para ampliar y verificar estos hallazgos mecanísticos, así como para identificar otras regiones cerebrales que podrían estar implicadas y comprender su función.

La investigación sobre las conexiones cerebro-cuerpo está alcanzando un nuevo capítulo, afirma Shivkumar. El trabajo actual sienta las bases para la próxima serie de estudios, añade.



Miryam Naddaf. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00261-0>.

Yadav, S. et al. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.058> (2026).

Los receptores vagales del volumen sanguíneo compensan la hemorragia y los cambios posturales

Los nervios craneales inervan densamente el corazón y la vasculatura, y las neuronas sensoriales informan sobre la presión arterial, los gases respiratorios y el daño tisular. El papel de los barorreceptores arteriales en la fisiología sistémica es bien conocido, pero las funciones de los mecanorreceptores cardíacos vagales han sido más difíciles de analizar, en parte debido a la estructura de circuito cerrado del sistema cardiovascular. **Zhikai Liu, Shan Lu, Isabela A. Haskell, Michael S. Schappe, Maša Josipović y colegas** usaron herramientas genéticas en ratones para identificar un pequeño grupo de neuronas que son extremadamente sensibles al volumen sanguíneo circulante e inician un reflejo que compensa la disminución del llenado del corazón en una postura erguida y la hemorragia. Las neuronas vagales PIEZO2 forman terminaciones características en el corazón, reducen la presión arterial en respuesta a la estimulación optogenética y muestran respuestas dependientes del volumen sanguíneo con cada latido cardíaco que están sincronizadas con la sístole auricular y ventricular. La inactivación de Piezo2 y/o la ablación de las neuronas PIEZO2 en los ganglios vagales elimina esta actividad nerviosa acoplada al latido cardíaco, causa hipotensión ortostática y compromete la estabilidad cardiovascular durante la pérdida de sangre inducida por trauma. En conjunto, estos hallazgos demuestran que los mecanorreceptores vagales monitorean el ciclo cardíaco e inician un reflejo dependiente del volumen sanguíneo que defiende la constancia de la circulación.

Liu, Z., Lu, S., Haskell, I.A. et al. Vagal blood volume receptors compensate for haemorrhage and posture change. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10010-4>



euroespes
health

Enfermedades Metabólicas

Mazdutida versus dulaglutida en adultos chinos con diabetes tipo 2

Mazdutida es un agonista dual del receptor de glucagón y del péptido similar al glucagón-1, de administración semanal, desarrollado para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DT2). **Lixin Guo, Bo Zhang, Xia Xue, Xin Zhang, Hanqing Cai, Hongwei Jiang, Lili Zhang, Ping Jin y colegas** estudiaron la eficacia y la seguridad de mazdutida frente a dulaglutida en participantes con DT2 que recibían antidiabéticos orales de base. En este estudio aleatorizado de fase 3, 731 participantes con DT2 fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir mazdutida 4 mg, mazdutida 6 mg o dulaglutida 1.5 mg durante 28 semanas. Ambas dosis de mazdutida demostraron no inferioridad y superioridad frente a dulaglutida 1.5 mg en el cambio medio de la HbA1c desde el inicio hasta la semana 28, con una diferencia media de mínimos cuadrados (MC) del -0.24% ($p = 0.0032$) para mazdutida 4 mg y del -0.30% ($p = 0.0003$) para mazdutida 6 mg frente a dulaglutida 1.5 mg. Se lograron reducciones de peso significativamente mayores con mazdutida frente a dulaglutida, con una diferencia media de mínimos cuadrados (MC) del -3.78% para mazdutida 4 mg y del -5.76% para mazdutida 6 mg frente a dulaglutida (ambos $p < 0.0001$). Además, un número significativamente mayor de participantes con mazdutida alcanzaron el criterio de valoración compuesto de HbA1c $< 7.0\%$ con una reducción de peso $\geq 5\%$ en comparación con dulaglutida 1.5 mg en la semana 28 (ambos $p < 0.0001$). Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento fueron diarrea, náuseas y vómitos. Estos hallazgos mostraron que el tratamiento de 28 semanas con mazdutida (4 mg y 6 mg) proporcionó reducciones superiores de la HbA1c y el peso corporal en comparación con dulaglutida 1.5 mg en participantes chinos con diabetes tipo 2. En general, la mazdutida fue segura, con una mayor incidencia de eventos adversos gastrointestinales que la dulaglutida.

Guo, L., Zhang, B., Xue, X. et al. Mazdutide versus dulaglutide in Chinese adults with type 2 diabetes. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10031-z>

Diabetes mellitus y enfermedad vascular asociada

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico que se caracteriza por niveles elevados de azúcar en sangre (hiperglucemia) y desregulación de la insulina. Esta enfermedad se asocia con morbilidad y mortalidad, incluyendo importantes complicaciones vasculares potenciales. Los niveles elevados de hiperglucemia no solo provocan niveles elevados de especies reactivas de oxígeno, sino también de productos finales de glicación avanzada, que son perjudiciales para el endotelio vascular y reducen compuestos protectores como el óxido nítrico y la prostaciclina. Este daño contribuye al desarrollo de complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares. **Kazi Islam y colegas** exploraron los mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones vasculares diabéticas y evalúan las estrategias actuales de manejo, incluyendo modificaciones del estilo de vida, tratamientos farmacológicos y terapias emergentes. Subrayan la importancia del progreso continuo en el manejo de la diabetes y la educación del paciente para lograr resultados óptimos en la salud del paciente y una mejor calidad de vida para las personas con diabetes mellitus.

Islam K, Islam R, Nguyen I, Malik H, Pirzadah H, Shrestha B, Lentz IB, Shekoohi S, Kaye AD. Diabetes Mellitus and Associated Vascular Disease: Pathogenesis, Complications, and Evolving Treatments. *Adv Ther.* 2025 Jun;42(6):2659-2678. doi: [10.1007/s12325-025-03185-9](https://doi.org/10.1007/s12325-025-03185-9). Epub 2025 Apr 19. PMID: 40252164; PMCID: PMC12085338.

Complicaciones de la Diabetes

Las complicaciones diabéticas representan un desafío clínico formidable, caracterizado por disfunción multiorgánica inducida por hiperglucemia y redes de señalización intercelular desreguladas. Los avances en multiómica espacial y técnicas transcriptómicas unicelulares, junto con el conocimiento de la señalización aberrante a través de mioquinas, citoquinas, hormonas, la microbiota intestinal y exosomas, han revelado la heterogeneidad molecular y la dinámica de la comunicación interorgánica subyacente a la diabetes. Los programas digitales de prevención de la diabetes han demostrado su eficacia en poblaciones de alto riesgo mediante el uso de herramientas remotas para apoyar cambios en el estilo de vida, reducir la hemoglobina A1c y retrasar la aparición de

diabetes tipo 2. El panorama terapéutico para las complicaciones diabéticas se ha redefinido gracias a agentes con beneficios cardiorrenales comprobados, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides no esteroideos, con terapias combinadas que ofrecen posibles efectos aditivos o sinérgicos. Sin embargo, su aplicación óptima requiere una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo en diversas poblaciones de pacientes. Las nuevas estrategias terapéuticas que incluyen células madre mesenquimales y sus exosomas derivados, la modulación de la microbiota intestinal, compuestos bioactivos de la medicina tradicional china y sistemas de gestión de enfermedades asistidos por IA ofrecen enfoques prometedores para corregir disfunciones moleculares. **Lijun Zhao y colegas** resumen los avances recientes en los mecanismos, la prevención y el tratamiento de las complicaciones diabéticas, junto con un análisis crítico de los obstáculos actuales en las aplicaciones translacionales. Los desafíos restantes incluyen el establecimiento de terapias regenerativas seguras a largo plazo y la integración eficaz de la IA en los flujos de trabajo clínicos. Si bien la IA es prometedora, problemas como la limitada diversidad de datos y la baja interpretabilidad de los modelos dificultan su generalización y la confianza clínica. Abordar estos desafíos será esencial para la transición hacia un modelo de atención proactivo, personalizado y centrado en el paciente.

Zhao L, Yuan J, Yang Q, Ma J, Yang F, Zou Y, Liu K, Liu F. Diabetes and its complications: molecular mechanisms, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2026 Jan 19;11(1):22. doi: [10.1038/s41392-025-02401-w](https://doi.org/10.1038/s41392-025-02401-w). PMID: 41549124; PMCID: PMC12812840.

Fragmentos de ARNt en la diabetes mellitus

Jiqing Zhang, Mu Liu y Zhongjun Li resumen el progreso de la investigación sobre los ARN pequeños derivados de ARNt (ARNts) en la diabetes mellitus y sus complicaciones. Los ARNts, clasificados en ARN inducidos por estrés derivados de ARNt (ARNti) y fragmentos derivados de ARNt (RFt), participan en la expresión génica, la traducción de proteínas, la apoptosis y la comunicación intercelular. Como clase de ARN reguladores no codificantes, los ARNts desempeñan un papel importante en la diabetes mellitus. Específicamente, tRF-1:31-Glu-CTC-1-M2 muestra valor diagnóstico temprano en diabetes mellitus gestacional (DMG), mientras que 5'ValCAC combinado con miR-23b-3p distingue la diabetes hereditaria materna de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (AUC = 1.00). Los tsRNA demuestran expresión específica en complicaciones diabéticas: tRF-3001a y tRF-30 están elevados en muestras vítreas de retinopatía diabética (RD) y tRF-Gly-CCC-039 exacerba la progresión de la úlcera del pie diabético (UPD). Además, fragmentos específicos como 5'tiRNA-His-GTG y tiRNA-Val están implicados en la disfunción neurovascular durante la progresión de la RD. Estos hallazgos presentan nuevos conocimientos sobre el diagnóstico preciso y el manejo terapéutico de la diabetes mellitus y las complicaciones diabéticas, subrayando el considerable potencial traslacional de los tsRNA en aplicaciones clínicas.

Zhang J, Liu M, Li Z. tRNA Fragments in Diabetes Mellitus. *Clin Chim Acta*. 2025 Aug 15;576:120405. doi: [10.1016/j.cca.2025.120405](https://doi.org/10.1016/j.cca.2025.120405). Epub 2025 May 29. PMID: 40449709.



euroespes
health

Enfermedades Infecciosas

El enigma de las infecciones

Millones de personas en todo el mundo son portadoras de mutaciones genéticas que debilitan su sistema inmunitario.

Michael Levin acababa de empezar a trabajar como médico pediátrico especializado en enfermedades infecciosas en Londres cuando recibió una llamada urgente de un hospital de Malta. Era principios de la década de 1980, y un niño pequeño había sido ingresado con síntomas de una infección grave que se estaba propagando por su cuerpo, dañando múltiples órganos y tejidos. Pero sus médicos no encontraron rastros del patógeno.

El niño fue trasladado en avión al hospital de Levin para realizarle más pruebas. Para sorpresa de Levin y sus colegas, la causante era una bacteria común: *Mycobacterium fortuitum*, que vive en el agua y la tierra, y suele ser inofensiva. “Todos estamos expuestos a ellas, pero casi nadie enferma”, afirma Levin, quien ahora trabaja en el *Imperial College* de Londres. A pesar del tratamiento intensivo, el niño finalmente falleció.

Este caso ilustra una pregunta que ha preocupado a los médicos durante décadas: ¿por qué algunas personas enferman gravemente por infecciones que no afectan a otras? ¿Qué características tiene el sistema inmunitario de algunas personas que las hace susceptibles? ¿Y cómo podrían estas variaciones afectar la forma en que los médicos intentan prevenir o tratar las enfermedades?

Resultó que el niño de Malta tenía un hermano y un primo que también habían enfermado gravemente con infecciones por micobacterias. Tras años de búsqueda, Levin y sus colegas finalmente identificaron la causa de la enfermedad en estos niños: una mutación genética que afectaba al receptor del interferón- γ , una molécula inmunitaria con múltiples funciones, entre ellas la regulación de la inflamación. Poco después, un grupo en Francia descubrió que mutaciones similares eran responsables de casos raros de enfermedad grave causados por otra especie de micobacteria; en esta ocasión, una forma debilitada utilizada como vacuna contra la tuberculosis.

Desde entonces, los investigadores han acumulado una amplia biblioteca de mutaciones en cientos de genes que subyacen a los “errores innatos de la inmunidad” (IEI) y que hacen que millones de personas en todo el mundo sean susceptibles a una amplia gama de enfermedades infecciosas y dolencias inmunológicas que muchas personas simplemente ignoran.

Puede parecer obvio que las diferencias en el sistema inmunitario de cada persona pueden afectar su capacidad para combatir los patógenos. Sin embargo, descubrir las causas específicas de esta variación ha permitido a los investigadores encontrar maneras de tratar, e incluso prevenir, infecciones graves que antes parecían casos aleatorios de mala suerte, afirma Isabelle Meyts, oncóloga e inmunóloga que estudia los IEI en la Universidad KU Leuven (Bélgica).

Los descubrimientos ya han comenzado a cambiar la práctica clínica, permitiendo, por ejemplo, a los médicos realizar pruebas genéticas para detectar mutaciones relevantes o complementar factores inmunitarios faltantes. Y los científicos continúan descifrando las múltiples maneras en que los factores genéticos contribuyen a las enfermedades infecciosas, especialmente en casos potencialmente mortales. “Cada vez nos damos más cuenta de que probablemente existen factores hereditarios que predicen quién sufrirá reacciones graves”, afirma Michael Abers, médico-científico que estudia enfermedades infecciosas en Montefiore Einstein, Nueva York.

La teoría microbiana de la enfermedad, popularizada por Louis Pasteur en el siglo XIX, fue revolucionaria. La comprensión de que los microorganismos, invisibles a simple vista, podían enfermar a las personas impulsó medidas de salud pública como una mejor higiene, vacunas y medicamentos antimicrobianos, que mejoraron drásticamente los resultados de las personas con enfermedades infecciosas.

Pero incluso con estas herramientas, todavía hay personas —en particular niños y ancianos— que enferman y mueren por infecciones que suelen ser prevenibles o tratables, lo que sugiere que existen limitaciones para centrarse principalmente en los patógenos en la lucha contra las enfermedades infecciosas.

En la década de 1950, algunos científicos ya llamaban la atención sobre la importancia del huésped, especialmente en los casos en que microbios habitualmente inofensivos causaban enfermedades. Desde entonces, los investigadores han descubierto que uno de los determinantes más importantes de la susceptibilidad a la infección podrían ser los genes de una persona.

Entre las demostraciones más famosas de mutaciones genéticas que influyen en el desarrollo de infecciones se encuentra la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), una enfermedad hereditaria que deja a las personas sin un sistema inmunitario funcional y que está vinculada a mutaciones en más de una docena de genes. Si no se trata, suele provocar la muerte antes de los dos años.

Afortunadamente, la IDCG es poco frecuente: se estima que se presenta en 1 de cada 50 000 nacimientos. Sin embargo, las mutaciones hereditarias que pueden causar problemas en el sistema inmunitario son mucho más comunes. En las últimas décadas, los investigadores han descubierto errores innatos de la inmunidad vinculados a más de 500 genes. Además de la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas, estas mutaciones están implicadas en otras anomalías del sistema inmunitario, como las enfermedades autoinmunes y las alergias.

Algunas mutaciones debilitan el sistema inmunitario y disminuyen su capacidad para combatir infecciones. Sin embargo, otras pueden provocar una hiperreactividad de las personas a las infecciones, lo que puede provocar reacciones inmunitarias descontroladas que pueden resultar mortales.

Aunque algunas infecciones pueden causar una vulnerabilidad generalizada a los patógenos, la mayoría expone a las personas a microbios específicos, como las micobacterias, el virus de la influenza aviar, el virus del herpes simple y la bacteria *Neisseria meningitidis*.

“Cada infección tiene mecanismos diferentes”, afirma Steven Holland, médico-científico especializado en enfermedades infecciosas de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) en Bethesda, Maryland. “Y, como era de esperar, existen diferentes genes que se relacionan con diferentes infecciones”. Las mutaciones conocidas hasta ahora tienden a causar enfermedades graves, aunque algunas se han relacionado con infecciones recurrentes más leves.

Además, existen genes que pueden potenciar la capacidad de una persona para defenderse de los patógenos. Por ejemplo, una mutación en el gen que codifica CCR5, un receptor en la superficie de los glóbulos blancos, aumenta la resistencia al VIH4 (aunque aumenta el riesgo de infección grave por el virus del Nilo Occidental). Y las mutaciones en el gen que codifica FUT2, una proteína ubicada en la mucosa intestinal, ayudan a las personas a defenderse del norovirus, una infección gastrointestinal altamente contagiosa.

En 2020, durante el auge de la pandemia de COVID-19, era evidente que algunas personas infectadas enfermaban gravemente, mientras que otras apenas sufrían un resfriado. Un gran consorcio de científicos, liderado por el pediatra e inmunólogo Jean-Laurent Casanova, de la Universidad Rockefeller de Nueva York, descubrió que alrededor del 10% de las personas con COVID-19 grave albergaban autoanticuerpos, proteínas malignas que atacan al propio organismo. Estos autoanticuerpos atacaban a las moléculas de señalización que ayudan a movilizar la respuesta inmunitaria, debilitando las defensas inmunitarias.

Casanova y sus colegas han encontrado desde entonces los mismos autoanticuerpos en un subgrupo de personas que desarrollan una enfermedad grave por influenza estacional, virus del Nilo Occidental y muchas otras enfermedades, así como en quienes experimentan reacciones adversas poco frecuentes a vacunas vivas, como la vacuna contra la fiebre amarilla.

Se desconoce con exactitud por qué y cómo se desarrollan los autoanticuerpos. Algunos científicos, incluido Casanova, sospechan que podrían ser el resultado de mutaciones heredadas o adquiridas. Él y otros han identificado algunas mutaciones que pueden dar lugar a estos autoanticuerpos, como deficiencias en varios genes relacionados con el interferón. Queda por ver si estas mutaciones pueden explicar la mayoría de los casos graves de estas enfermedades.

Los investigadores aún están descifrando las complejas formas en que la genética contribuye al desenlace de la infección. Tener una mutación no siempre hace a alguien vulnerable: las inmunodeficiencias incompletas (IEI) pueden comportarse de forma impredecible. Muchas personas son portadoras de mutaciones relacionadas con la inmunodeficiencia sin experimentar nunca sus efectos, un fenómeno conocido como «penetración incompleta». Y aunque la mayoría de las IEI con efectos graves se manifiestan en la infancia, algunas pueden permanecer latentes durante décadas. En un trabajo inédito, Meyts y su equipo identificaron a una persona con una mutación relacionada con una enfermedad inflamatoria, pero cuyos síntomas aparecieron solo después de una infección por SARS-CoV-2.

Los científicos siguen trabajando para identificar los factores que influyen en la gravedad de las IEI. En un estudio de 2025, Dusan Bogunovic, inmunólogo pediátrico de la Universidad de Columbia en la ciudad de Nueva York, y sus colegas descubrieron que, en aproximadamente el 4% de las IEI, la variante causante de la enfermedad puede expresarse de forma diferente en distintas células. El equipo también encontró evidencia de que este proceso podría estar regulado por mecanismos epigenéticos, que se ven influenciados por factores ambientales, lo que sugiere que no solo las mismas IEI podrían manifestarse de forma diferente en distintas personas, sino que los efectos de estas mutaciones podrían cambiar a lo largo de la vida. El equipo de Bogunovic está actualmente investigando los factores, como la inflamación o ciertas infecciones, que podrían controlar esta expresión variable de alelos.

La biblioteca de mutaciones genéticas que afectan a la inmunidad ya se está utilizando. Es cada vez más común que los médicos soliciten una prueba genética cuando alguien ingresa con una infección grave, especialmente en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. “Hay tantos genes, y la secuenciación genética se ha vuelto mucho más accesible y económica, que prácticamente se ha convertido en una prueba de primera línea cuando un paciente acude al médico”, afirma Jennifer Puck, inmunóloga pediátrica de la Universidad de California en San Francisco. “Es algo que no se debe pasar por alto”.

Una prueba genética puede proporcionar a los médicos información crucial sobre cómo tratar la enfermedad. Si, por ejemplo, una persona es portadora de una mutación que la hace deficiente en una molécula inmunitaria específica, dicha molécula puede suplementarse. Las personas con una respuesta inmunitaria hiperactiva, como aquellas con autoanticuerpos, pueden tratarse con antiinflamatorios. Y las personas con ciertas inmunodeficiencias pueden recibir un trasplante de médula ósea para reemplazar las células inmunitarias defectuosas. Para la prevención a largo plazo de enfermedades graves, intervenciones como la terapia génica también están en auge.

Idealmente, los médicos deberían actuar antes de que una infección comience a descontrolarse. En la última década, el cribado neonatal para detectar mutaciones genéticas se ha vuelto mucho más accesible, e incluye ahora genes vinculados a inmunodeficiencias congénitas. En el caso de la IDCG, por ejemplo, el cribado neonatal ha permitido a los médicos ofrecer un tratamiento temprano, lo que ha mejorado significativamente los resultados.

Sin embargo, a la hora de ampliar las mutaciones incluidas en el cribado genético, hay algunas cuestiones importantes que considerar. En muchos casos, la presencia de una IEI no implica inmediatamente que una persona vaya a tener una inmunodeficiencia, e incluso cuando la tiene, muchas IEI no pueden corregirse actualmente. “Existen muchos problemas éticos y toda la dinámica emocional que conlleva el cribado neonatal”, afirma Puck. “Si se encuentra una variante genética y no se sabe si causará una enfermedad o no, ¿qué hacen las familias con esta información y cómo afecta esto su relación con su nuevo bebé?”.

Puck forma parte de un grupo de trabajo que trabaja para identificar qué mutaciones incluir en el proyecto BEACONS, un ensayo a gran escala de cribado genómico neonatal en Estados Unidos. “Realmente queremos centrarnos en los genes donde, si hay una mutación, se pueda actuar durante el primer año de vida”, afirma Puck.

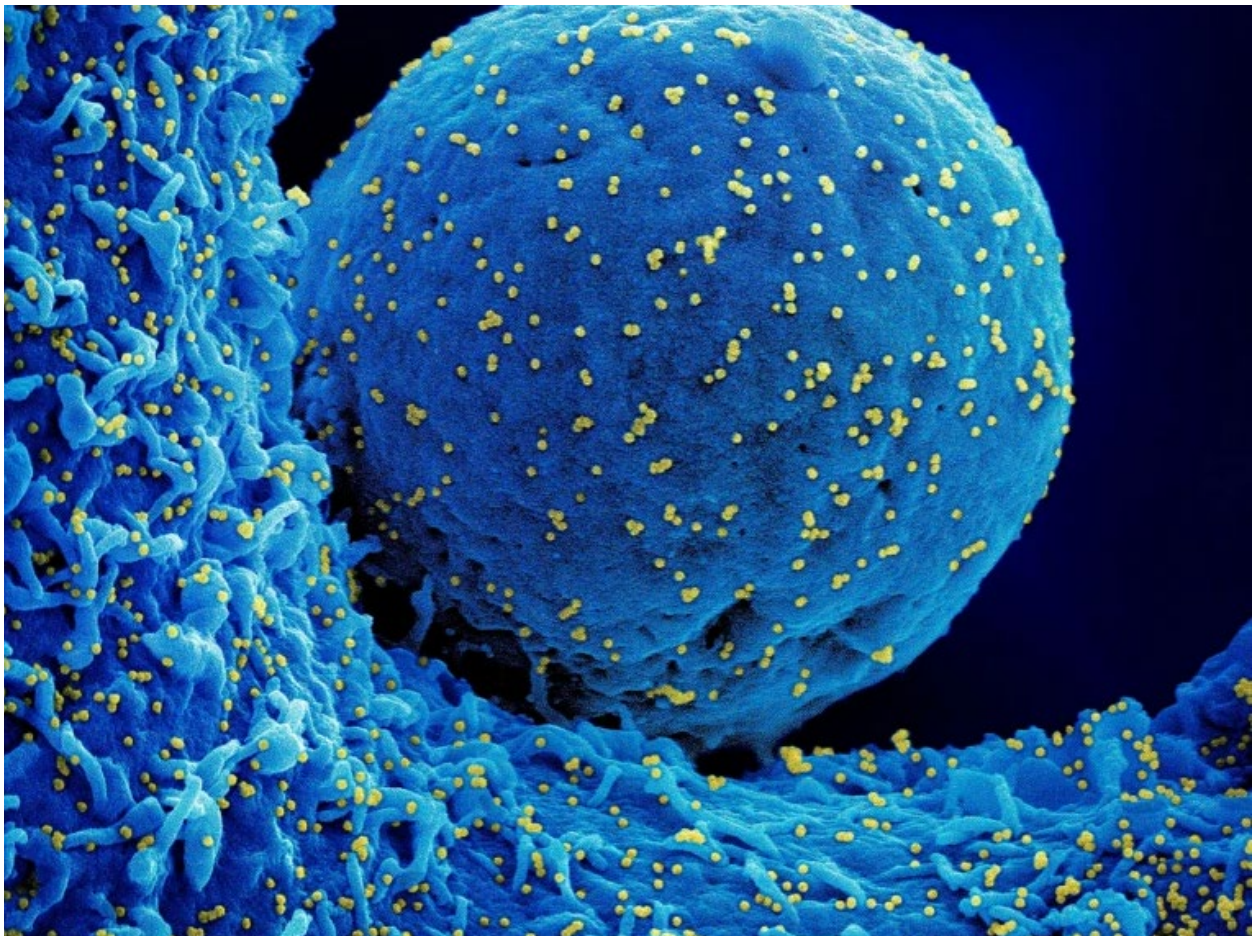
¿Hasta dónde nos llevará el estudio de las bases genéticas para determinar quiénes corren mayor riesgo de contraer enfermedades infecciosas? Algunos especialistas, como Casanova y Meyts, sostienen que la mayoría de los casos de infecciones graves son resultado de deficiencias, a menudo de origen genético, que afectan al sistema inmunitario y que están presentes al nacer o se adquieren en las células a lo largo de la vida. De hecho, Casanova ha propuesto la “teoría del huésped completo”: argumenta que los microbios son simplemente

un desencadenante ambiental de una inmunodeficiencia subyacente, de forma similar a cómo un cacahuete puede provocar una alergia al cacahuete. En las personas que mueren por infección, argumenta, las raíces de la enfermedad existían en el cuerpo mucho antes de que se encontrara el patógeno.

Sin embargo, otros señalan que la genética aún explica solo una minoría de los casos y que otros factores, como el historial médico de la persona, el entorno y las características del microbio infectante, también son importantes. “No cabe duda de que la genética desempeña un papel fundamental en el desenlace de las infecciones, pero no es el único”, afirma Holland. Los patógenos también adaptan sus genomas para infectar mejor a sus huéspedes. “Lo que hace que las enfermedades infecciosas sean tan interesantes es que existen al menos dos genomas que evolucionan en paralelo”, añade.

Algunos investigadores, como Philipp Henneke, inmunólogo pediátrico de la Universidad de Friburgo (Alemania), creen que estudiar el desarrollo inmunitario temprano ayudará a revelar qué hace que algunas personas sean susceptibles a las enfermedades infecciosas más adelante. Henneke participa en el proyecto PILOT (Desarrollo Perinatal de la Topología de Células Inmunitarias) en Alemania, cuyo objetivo es rastrear el desarrollo del sistema inmunitario infantil durante el embarazo, el parto y las primeras semanas de vida. El esfuerzo incluye más de una docena de proyectos de investigación destinados a desentrañar las contribuciones de diversos factores, desde los ritmos circadianos hasta las infecciones en las primeras etapas de la vida. El objetivo final es predecir, mediante la genética y otros factores, cómo responderá cada persona a una infección; por el momento, esto es inalcanzable.

“Si se analiza la genética, se podría asignar cierto riesgo, pero en definitiva, no tenemos certeza. Tenemos probabilidades”, afirma Arturo Casadevall, microbiólogo e inmunólogo de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Maryland. “Como médico especialista en enfermedades infecciosas, he visto a un joven de 18 años en plena salud llegar y morir de gripe. ¿Qué era diferente en esa persona? No lo sabemos”.



Diana Kwon. *Nature* 649, 546-548 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00082-1>

Pecado antigénico original: cómo las primeras infecciones de gripe de una persona determinan la inmunidad de por vida

Cada verano, Aubree Gordon, epidemióloga de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, pasa aproximadamente un mes en Managua, Nicaragua, en pleno apogeo de la temporada de lluvias. Pero Gordon está interesada en una temporada diferente. “Junio o julio pueden ser la época de mayor incidencia de influenza en Nicaragua”, afirma Gordon.

Desde 2011, ella y sus colegas del Instituto de Ciencias Sostenibles en Managua, con sede en Oakland, California, han estado monitorizando las infecciones de gripe, las vacunas y las respuestas inmunitarias en cientos de niños inscritos en el estudio de cohorte de influenza pediátrica nicaragüense. El trabajo forma parte del estudio más amplio “Diseción de la Vacunación e Infección por la Gripe para la Inmunidad Infantil” (DIVINCI), que realiza un seguimiento de unos 3000 niños en Estados Unidos, Nicaragua y Nueva Zelanda, la mayoría desde su nacimiento. Mediante el estudio de anticuerpos, células inmunitarias y genomas virales, los investigadores esperan comprender una característica misteriosa de la respuesta inmunitaria humana al virus de la gripe, que evoluciona rápidamente.

La gripe altera con frecuencia las proteínas de su superficie, de modo que a lo largo de la vida, una persona se expone a muchas variedades ligeramente diferentes del virus. Sin embargo, el sistema inmunitario generalmente se aferra a lo que funcionaba antes. “Nuestras primeras exposiciones a los virus de la gripe en la infancia generan respuestas de anticuerpos que perduran toda la vida”, afirma Scott Hensley, microbiólogo de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia.

Este fenómeno se conoce como pecado antigénico original (OAS); antigénico deriva de antígeno, que se refiere a cualquier parte del virus a la que se une un anticuerpo. El término OAS proviene de investigadores que, en la década de 1950, reconocieron que la mayoría de los anticuerpos antigripales circulantes en la sangre de las personas coincidían con las cepas de influenza más prevalentes durante la infancia.

La aparición de las influencias porcina y aviar ha permitido observar el OAS en acción, gracias a que proporciona protección a personas que habían sido afectadas por variedades de gripe similares décadas antes. Sin embargo, es difícil predecir cuándo este sesgo hacia los anticuerpos “retro” favorecerá o dificultará la respuesta inmunitaria a las cepas actuales y a las vacunas actualizadas. Algunas evidencias sugieren que la tendencia del organismo a potenciar las respuestas inmunitarias antiguas para combatir la infección podría limitar su capacidad para detectar partes del virus de la gripe que han cambiado recientemente.

Actualmente, los investigadores intentan definir la base biológica del OAS y diseñar vacunas que puedan aprovecharlo, o anularlo, para generar inmunidad contra una mayor variedad de cepas de gripe. Estudios longitudinales como DIVINCI están a punto de proporcionar los datos necesarios para que esto sea posible. “El reto de la vacunología reside en comprender cómo optimizar la memoria disponible”, afirma Sarah Cobey, viróloga evolutiva de la Universidad de Chicago, Illinois. Sin embargo, los cambios en las políticas de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE. UU. bajo la administración del presidente Donald Trump han generado incertidumbre sobre la financiación futura de estos estudios.

El beneficio del OAS quedó claramente demostrado en un estudio de 2016 al que a menudo se atribuye el reavivado del interés generalizado en el fenómeno. En dicho estudio, los investigadores utilizaron modelos estadísticos para correlacionar el año de nacimiento de las personas con el subtipo de gripe al que tenían más probabilidades de haber estado expuestas por primera vez.

El tipo más común de influenza, la influenza A, se presenta en varios subtipos que reciben su nombre de sus proteínas de superficie: hemaglutinina y neuraminidasa. Estas proteínas H y N se presentan en diferentes variedades, y los subtipos de influenza reciben su nombre de la combinación de proteínas presentes. Los subtipos predominantes en los últimos 100 años, por ejemplo, son H1N1, H2N2 y H3N2. Los subtipos que infectan a las personas se dividen en dos grandes grupos según la hemaglutinina presente: los virus del grupo 1 tienen H1, H2 o H5, y los virus del grupo 2 tienen H3 o H7.

Dado que la mayoría de las personas están expuestas a la gripe a los tres años, Hensley afirma que «el año de

nacimiento es un buen indicador de cómo fueron nuestros primeros encuentros con la gripe». Por ejemplo, las personas nacidas entre 1918 y 1957 tienen más probabilidades de haber tenido H1N1 (la causa de la pandemia de gripe de 1918) en la infancia. Los investigadores del estudio de 2016 combinaron estos datos de probabilidad con datos de vigilancia de la gripe sobre dos subtipos de gripe aviar que surgieron en las décadas de 1990 y 2000: H5N1 y H7N9. Descubrieron que las personas que probablemente se infectaron con un virus del grupo 1 en la primera infancia presentaban la mayor protección contra el virus del grupo 1 H5N1 posteriormente en la vida. Asimismo, quienes tuvieron su primera exposición a la gripe a través de un virus del grupo 2 estaban mejor protegidos contra el virus del grupo 2 H7N9. Los investigadores denominaron a este efecto protector impronta inmunitaria. Aunque a menudo se usa indistintamente con OAS, la impronta inmunitaria describe el efecto de la exposición temprana a la gripe en todo el sistema inmunitario, en lugar de solo en los niveles de anticuerpos.

Desde entonces, varios estudios han descrito el papel de los anticuerpos en la protección que otorga la impronta. Los anticuerpos que circulan en la sangre pueden ayudar a impedir que el virus de la gripe se adhiera a las células y las infecte. En un estudio publicado este año, Cobey, Hensley y sus colegas descubrieron que las personas nacidas antes de 1968 —y, por lo tanto, probablemente con impronta viral del grupo 1— presentaban los niveles más altos de anticuerpos capaces de unirse, bloquear o neutralizar una cepa de H5N1.

Los investigadores también examinaron muestras de sangre obtenidas durante ensayos clínicos de una vacuna contra el H5N1. En adultos mayores, los niveles de un anticuerpo neutralizante del H5 ya eran elevados, y la vacuna solo proporcionó un ligero refuerzo. En cambio, en niños, la vacuna incrementó significativamente los niveles de anticuerpos desde un punto de partida bajo. El resultado sugiere que, en caso de una pandemia de H5N1, las autoridades sanitarias deberían priorizar la vacunación de los niños sobre la de los adultos mayores, afirma Hensley.

Los estudios de impronta viral se han centrado generalmente en la respuesta de anticuerpos a la hemaglutinina de la influenza A. Sin embargo, Hensley, Cobey y sus colegas han descrito una respuesta de anticuerpos con impronta viral contra la neuraminidasa, otra proteína de superficie de la influenza A. Mientras tanto, un equipo dirigido por el inmunólogo Marios Koutsakos en la Universidad de Melbourne, Australia, ha demostrado evidencia de que la impronta afecta los niveles de anticuerpos circulantes dirigidos contra una forma menos común de influenza: el tipo B.

Los anticuerpos circulantes son solo una línea de defensa contra la gripe. Las células inmunitarias, llamadas linfocitos B y T, también recuerdan infecciones pasadas y actúan rápidamente para proteger al cuerpo de patógenos conocidos. La OAS y la impronta son importantes durante esta etapa de reactivación.

En 1956, el equipo de investigación que describió originalmente la OAS informó que, tras la vacunación con una variedad de cepas de influenza A, las personas recibían un refuerzo de anticuerpos que se adherían a la cepa con la que se habían encontrado en la infancia. Las personas seguían produciendo anticuerpos específicos contra la cepa de la vacuna, pero generalmente en cantidades menores que los anticuerpos específicos contra la gripe infantil.

Los inmunólogos ahora saben que este efecto es el resultado de una combinación de memoria inmunitaria normal y un virus que muta rápidamente. Los linfocitos B de memoria recuerdan las características tridimensionales de las proteínas de la influenza, llamadas epítomos. “Esa es probablemente la base inmunológica de lo que hoy se denomina impronta inmunitaria”, afirma Hensley.

Pero el cambiante panorama de epítomos de la gripe dificulta este proceso. Las células B de memoria podrían producir anticuerpos con tanta eficiencia que otras células B recién expuestas pierden la oportunidad de interactuar con epítomos nuevos o alterados y formar recuerdos. Esto podría ser un problema para las vacunas anuales contra la gripe, cuyo objetivo es fomentar la inmunidad a los nuevos epítomos que surgen como resultado de la evolución viral.

Los investigadores desconocen hasta qué punto se desarrolla esta competencia entre las células B ingenuas y las de memoria cuando las personas se infectan o vacunan. Sin embargo, los estudios en animales están aportando información.

En 2023, el inmunólogo Gabriel Victora, de la Universidad Rockefeller de Nueva York, y su equipo demostraron que las células B de memoria tienen mayor probabilidad de predominar en una respuesta inmunitaria cuando un animal se expone a dos cepas idénticas o muy similares consecutivas. En ratones infectados inicialmente con una cepa de gripe llamada PR8 y meses después inyectados con una hemaglutinina PR8, el 90% de los anticuerpos

producidos en respuesta a la vacuna provinieron de células B de memoria. “Casi todo está dominado por las células de memoria antiguas”, afirma Victora.

Sin embargo, cuando los investigadores inyectaron a ratones previamente infectados una hemaglutinina con una identidad de solo el 90% con la PR8, la proporción de anticuerpos de células B de memoria y células B vírgenes se redujo a aproximadamente el 50:50. El equipo de Victora repitió el experimento con varias proteínas de hemaglutinina más, menos similares a la cepa infectante inicial, y descubrió que, a medida que disminuía la similitud, aumentaba la proporción de anticuerpos de células B vírgenes.

El estudio de Victora sugiere que cuando las células B de memoria reaccionan a una proteína de la gripe muy conocida, menos células B vírgenes pueden responder a esa proteína. “Uno de los grandes debates es si esto es un problema o no”, afirma Victora.

Los epítomos a los que se unen los anticuerpos impresos parecen ser un factor. “Si esa respuesta de anticuerpos se dirige a algo conservado y neutralizante, entonces quizás se trate de una forma proyectiva de impronta”, afirma Koutsakos. Pero si las células B de memoria y sus anticuerpos se dirigen a partes del virus que no son importantes para la infección, la impronta podría dejar a la persona menos protegida.

En 2020, los grupos de Hensley y Cobey informaron que la impronta con una cepa H3N2 que circuló en las décadas de 1960 y 1970 podría haber dejado a los adultos de mediana edad más susceptibles a una cepa H3N2 que surgió en 2014. El estudio descubrió que personas de todas las edades portaban anticuerpos capaces de unirse al nuevo H3N2, pero que los producidos por adultos de mediana edad generalmente no lograban neutralizar el virus en experimentos de laboratorio.

Incluso cuando no previenen la infección, los anticuerpos pueden ayudar a combatirla. Las células B de memoria reactivadas, que inicialmente producen anticuerpos con baja capacidad de unión, pueden mejorar con cada exposición a la gripe, adquiriendo mutaciones y sometándose a un proceso de selección que da como resultado anticuerpos altamente específicos y de fuerte unión, afirma Hensley.

Sin embargo, un arsenal de células B de memoria demasiado centrado en una pequeña característica de una proteína viral puede convertirse en un problema, especialmente si dicha característica muta repentinamente. Esto parece haber ocurrido en la temporada de gripe 2013-2014, cuando el H1N1 dominó. “Esa temporada, se observó un cambio hacia infecciones más frecuentes y tempranas en adultos de mediana edad”, afirma Cobey. Algunas personas nacidas en las décadas de 1960 y 1970, que presentaban una respuesta inmunitaria improntada contra una zona específica del H1N1, fueron más susceptibles a la infección por una nueva cepa de H1N1 que había adquirido una mutación en esa región. Existe evidencia de que la misma cohorte de nacimiento en Estados Unidos y Canadá experimentó una disminución en la eficacia de la vacuna durante la temporada de gripe 2015-2016, posiblemente porque su impronta inmunitaria dificultó la generación de inmunidad a la cepa vacunal de ese año.

Estudios longitudinales como DIVINCI podrían arrojar luz sobre cómo la impronta inmunitaria afecta a la eficacia de la vacuna antigripal y cómo las vacunas anuales configuran la inmunidad contra la gripe. El objetivo es “describir cómo se forman estas respuestas inmunitarias y, posteriormente, cuál es su potencial en casos de infección o vacunación posteriores”, afirma Paul Thomas, inmunólogo del Centro Oncológico Fred Hutchinson en Seattle, Washington, y uno de los investigadores principales del estudio.

Sin embargo, los investigadores del estudio DIVINCI no están seguros de cuánto tiempo más podrán recopilar estos datos. En mayo, los NIH anunciaron que ya no otorgarían subvenciones para proyectos que incluyan subcontratos extranjeros, y la sede de DIVINCI en Nueva Zelanda perdió su financiación de los NIH. El Instituto Neozelandés de Salud Pública y Ciencias Forenses financiará la sede hasta la primavera de 2026.

Thomas y Gordon han estado buscando maneras de cubrir las carencias de financiación para poder realizar un seguimiento continuo de los niños con antecedentes de influenza tan bien documentados; solo después de que los niños se infecten o se vacunen en la edad adulta, los investigadores podrán determinar con precisión el impacto de la impronta temprana.

Los niños de la primera cohorte de nacimiento en Nicaragua ya cumplen 14 años, y Gordon dice que espera seguirlos durante cinco años más. “Se vislumbra una meta importante”, afirma. Pero la incertidumbre sobre si podrán alcanzarla ha sido “desalentadora, como mínimo”.

Dos de los centros de estudio DIVINCI incluyen grupos de niños cuyo primer contacto con la gripe en el mundo real se produjo mucho más tarde de lo habitual, debido a los confinamientos que comenzaron en 2020 como

consecuencia de la pandemia de COVID-19. “Tenemos niños cuyas primeras cinco exposiciones parecen ser por vacunación, y otros niños cuyas primeras cinco exposiciones parecen ser por infección”, afirma Thomas.

Las vacunas actuales contra la gripe contienen las cepas H1N1 y H3N2 de la gripe A, así como un linaje de la gripe B. Gordon afirma que los datos de DIVINCI deberían ayudar a aclarar si la vacunación antes de la infección permite que el sistema inmunitario de los niños imprima todas las cepas de la vacuna o si interfiere con la impronta.

Responder a estas preguntas será crucial para los investigadores que esperan aprovechar la OAS y vacunar a las personas de forma temprana. “Si podemos desarrollar vacunas multivalentes que contengan muchos antígenos de la gripe diferentes, podemos reemplazar el pecado antigénico original con la bendición de la inmunidad inducida”, afirma Hensley.

Hensley y sus colegas han diseñado una vacuna de ARN mensajero que induce inmunidad en ratones y hurones a las 18 hemagglutininas conocidas de la gripe A y a las dos hemagglutininas de la gripe B, y protege a los animales de las infecciones por H1N1. Hensley está planeando un ensayo de seguridad de fase I, que probará una versión de la vacuna que expresa solo cinco hemagglutininas en adultos.

Mientras tanto, el inmunólogo Tony Moody y su equipo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte, están probando la vacuna de 20 hemagglutininas en primates no humanos. Un trabajo inédito sugiere que la inyección puede producir altos niveles de diversos anticuerpos en animales que ya han sido marcados por infecciones de gripe previas. “Todas las respuestas a todo simplemente estallaron”, afirma Moody. Hensley afirma que las vacunas de ARNm podrían superar la OAS porque generan respuestas inmunitarias más prolongadas que otras vacunas, exponiendo a las células B vírgenes a los antígenos virales durante tanto tiempo que producirán anticuerpos independientemente de la actividad de las células B de memoria. “Veremos si esto también se aplica a los humanos”, afirma.

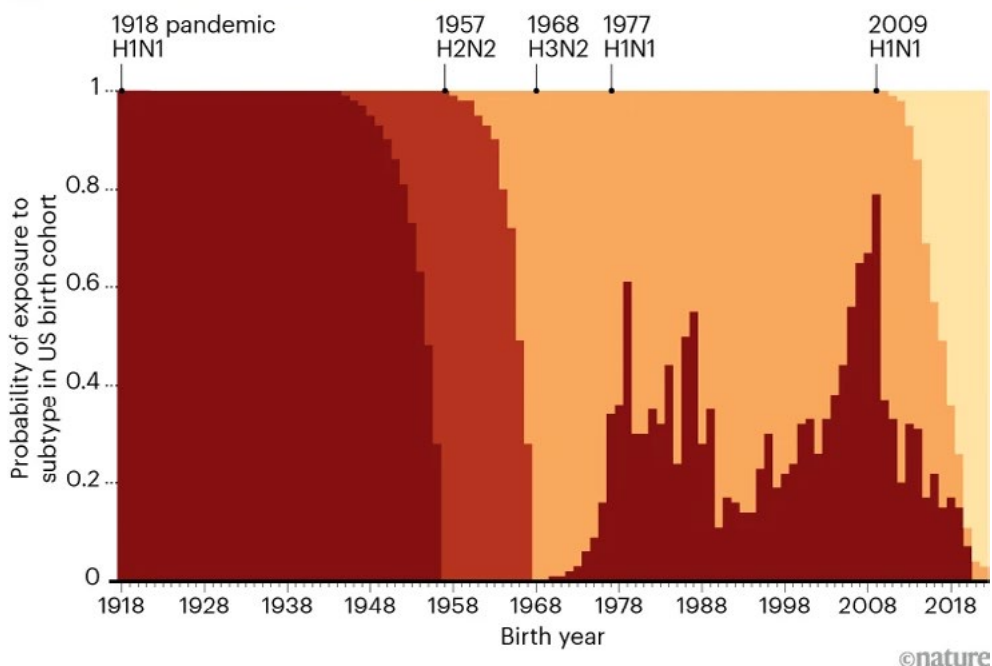
El equipo de Moody continúa estudiando qué sucede cuando la primera exposición de un animal a la gripe se produce en forma de las 20 hemagglutininas y si se pierde algo al promover una respuesta de anticuerpos tan amplia. “¿Es mejor tener una impronta inicial amplia o una impronta inicial fuerte?”, pregunta. “En realidad, lo que queremos saber es cuáles son las reglas de la memoria. Porque esas son las reglas con las que nos regimos”.

CHILDHOOD MEMORIES

A person's immune-system defence against influenza is linked to birth year and, in particular, to the subtype of the virus responsible for the most recent flu pandemic.

Influenza subtype

■ H1N1 ■ H2N2 ■ H3N2 ■ Naive (not yet experienced flu infection)



La secuenciación a escala poblacional resuelve los determinantes del ADN persistente del virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un herpesvirus endémico implicado en la autoinmunidad, el cáncer y los trastornos neurológicos. Aunque la infección primaria suele ser subclínica, la infección persistente por VEB puede provocar disregulación inmunitaria y complicaciones a largo plazo. A pesar de la ubicuidad de la infección, los determinantes de la persistencia del VEB después de la exposición primaria siguen siendo poco comprendidos, aunque la variación genética humana contribuye parcialmente a este espectro fenotípico. **Sherry S. Nyeo, Erin M. Cumming, Oliver S. Burren, Meghana S. Pagadala, Jacob C. Gutierrez, Thahmina A. Ali, Laura C. Kida, Yifan Chen, Hoyin Chu, Fengyuan Hu, Xueqing Zou y colegas** demostraron que los datos existentes de secuenciación del genoma completo (WGS) de poblaciones humanas se pueden utilizar para cuantificar el ADN persistente del VEB. Utilizando WGS y datos de registros de salud del Biobanco del Reino Unido (n = 490 560) y *All of Us* (n = 245 394), descubrieron asociaciones reproducibles entre las cuantificaciones del ADN del VEB derivado de la sangre y las enfermedades respiratorias, autoinmunes, neurológicas y cardiovasculares. Evaluaron los determinantes genéticos del ADN persistente del VEB mediante estudios de asociación del genoma, revelando un enriquecimiento de la heredabilidad en regiones reguladoras asociadas al sistema inmunitario y variantes que alteran las proteínas en 148 genes. Los análisis a nivel de célula única y de vía de estos *loci* implican el procesamiento variable de antígenos como un determinante principal de la persistencia del ADN del VEB. Además, se enriquecieron programas genéticos relevantes en linfocitos B y células presentadoras de antígenos, lo que concuerda con su papel en el reservorio y la depuración viral. La genotipificación del antígeno leucocitario humano y las afinidades de presentación de epítomos virales predichas implican que la variación del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II es un modulador clave de la persistencia del VEB. En conjunto, estos análisis demuestran cómo el reanálisis de datos de secuenciación del genoma completo (WGS) a escala poblacional humana puede dilucidar la arquitectura genética de la persistencia del ADN viral, un marco generalizable al viroma humano más amplio.

Nyeo, S.S., Cumming, E.M., Burren, O.S. et al. Population-scale sequencing resolves determinants of persistent EBV DNA. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10020-2>

¿Qué sucede si se vacunan menos niños?

Mientras Robert F. Kennedy Jr. recorta drásticamente la lista de vacunas infantiles en EE. UU., Japón se apresura a recuperar el terreno perdido tras décadas de reveses.

Cuando las autoridades estadounidenses anunciaron a principios de este mes que reducirían la lista de vacunas infantiles recomendadas en el país, médicos y científicos se preguntaron qué esperar. ¿Cuánto aumentarían las tasas de enfermedades infecciosas? ¿Quiénes se verían más afectados?

A medio mundo de distancia, especialistas en Japón afirman tener una experiencia adquirida con mucho esfuerzo. Observaron el aumento repentino de las muertes por gripe y neumonía después de que el gobierno japonés dejara de instar a los padres a vacunar a sus hijos contra la gripe. Fueron testigos de brotes de rubéola impulsados por cambios en las directrices de vacunación que dejaron vulnerable a un segmento de la población. Y presenciaron un alarmismo mediático infundado que disuadió a la población de vacunarse contra el virus del papiloma humano (VPH), responsable de casi todos los casos de cáncer de cuello uterino.

Desde esa perspectiva, la decisión de EE. UU. de retirar las vacunas es desconcertante, según declararon varios investigadores a *Nature*. “Fue impactante”, afirma Akihiko Saitoh, pediatra de la Facultad de Posgrado de Ciencias Médicas y Dentales de la Universidad de Niigata, Japón. “Estados Unidos había liderado las políticas de inmunización a nivel mundial. Ahora, la situación es completamente diferente”.

El nuevo calendario de vacunación infantil de Estados Unidos, anunciado el 5 de enero, ya no recomienda que

todos los niños reciban las vacunas contra el rotavirus, la COVID-19, la gripe, la enfermedad meningocócica, la hepatitis A y la hepatitis B. Esto no significa que las vacunas estén fuera de su alcance: varias siguen recomendándose para ciertos grupos de alto riesgo, y todas las vacunas seguirán estando cubiertas por los programas federales de seguro médico. Los padres aún pueden tomar sus propias decisiones sobre si sus hijos reciben las vacunas, al menos por ahora.

Aun así, el cambio abrupto en las directrices y el discurso del gobierno estadounidense podría afectar las tasas de vacunación al aumentar la reticencia a vacunarse, que ya estaba aumentando en algunas zonas del país. Y la falta de respaldo gubernamental para las vacunas podría generar un riesgo legal para los médicos que las administran, lo que en última instancia disuadiría a los pediatras de ofrecer o fomentar la inmunización.

“Existe incertidumbre sobre lo que podría suceder”, afirma Lauren Meyers, epidemióloga computacional de la Universidad de Texas en Austin, “tanto en términos de cómo afectará al comportamiento de las personas como de sus impactos en la salud pública y la atención médica”.

Sin embargo, algunos investigadores en Japón afirman que se pueden extraer algunas lecciones importantes de la problemática historia de su país con las vacunas. Si bien Japón es un país rico con un sistema de salud sólido, ha experimentado varios casos en los que la reticencia a vacunarse y la reducción de las recomendaciones gubernamentales provocaron una disminución en las inmunizaciones. En algunos casos, esto fue seguido por una lucha por recuperar las vacunas no administradas cuando se restablecieron las recomendaciones.

De los cambios en EE. UU., la eliminación de la recomendación de que todos los niños reciban la vacuna contra la gripe es particularmente sorprendente a la luz de la experiencia de Japón, afirma Hiroshi Nishiura, epidemiólogo de enfermedades infecciosas de la Universidad de Kioto. Durante décadas, la vacunación contra la gripe fue obligatoria para los escolares japoneses. Sin embargo, para la década de 1990, la reticencia a vacunarse aumentó y existían dudas públicas sobre la eficacia de la vacuna contra la gripe en niños. Esto, sumado a las demandas contra el gobierno, llevó a las autoridades a suspender su política de vacunación contra la gripe en 1994. Las tasas de vacunación se desplomaron, afirma Nishiura. “La transmisión de la gripe se extendió entre los escolares”.

Las muertes por gripe y neumonía, a menudo causada por la gripe, aumentaron, especialmente entre las personas mayores. “Lo que me resulta muy impactante es que Estados Unidos esté siguiendo ese camino”, afirma Nishiura.

El daño causado por la eliminación de las recomendaciones de vacunación en Estados Unidos podría persistir durante mucho tiempo, incluso si se restablecen las directrices. Cuando se implementó por primera vez la vacunación contra la rubéola, también llamada sarampión alemán, en Japón, se recomendaba solo para niñas. El objetivo era prevenir el síndrome de rubéola congénita, que puede causar discapacidades intelectuales y defectos cardíacos en los niños nacidos de madres infectadas.

Finalmente, el país amplió la vacunación para incluir a todos los niños, pero algunos hombres adultos nunca fueron vacunados. Esta brecha sirvió de catalizador para desencadenar una epidemia de rubéola en Japón en 2012, y para cuando la epidemia terminó en 2014, había producido más de 17 000 infecciones y 45 casos de síndrome de rubéola congénita. Otra epidemia azotó el país en 2018.

El gobierno japonés lanzó una campaña de vacunación de refuerzo en 2019 para cubrir la carencia. Sin embargo, la participación fue menor de lo esperado, afirma Masaki Machida, epidemiólogo de la Universidad Médica de Tokio.

Estos programas son un desafío, afirma Saitoh. En Japón, los adultos jóvenes rara vez acuden al médico y, por lo tanto, podrían desconocer la necesidad de vacunarse. Además, la población puede mostrarse reticente a vacunarse si el gobierno ha emitido mensajes contradictorios.

Japón también se está poniendo al día con las vacunas contra el VPH. En 2013, la amplia cobertura mediática sobre efectos secundarios perjudiciales provocó una reacción negativa del público que culminó con la eliminación por parte del gobierno de la recomendación de la vacuna contra el VPH para mujeres jóvenes.

Aunque no se encontró ninguna relación entre la vacuna y los efectos secundarios notificados, el gobierno no restableció dicha recomendación durante casi una década. Las infecciones por VPH en mujeres jóvenes

umentaron durante ese periodo. El gobierno restableció las recomendaciones de la vacuna contra el VPH y lanzó una campaña de vacunación en 2022. Sin embargo, en 2024, solo alrededor del 40% de las personas elegibles recibió su primera dosis.

Ahora, después de que Japón lleva años intentando lograr una política de vacunación similar a la de Estados Unidos, algunos investigadores japoneses desean poder proteger a su país de la influencia del deterioro de las directrices estadounidenses. “En los debates internos en Japón, observamos movimientos que citan los cambios en la política estadounidense”, afirma Machida. Este “efecto de contagio”, sugiere, seguramente se sentirá también en otros países.

Heidi Ledford. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00146-2>

Cómo mejorar la vacunación

Aunque algunas personas dudaron inicialmente en vacunarse contra la COVID-19 durante la pandemia, muchas finalmente recibieron al menos una dosis, según un estudio de más de un millón de personas en el Reino Unido.

Los investigadores utilizaron datos del estudio REACT, que rastreó la prevalencia del SARS-CoV-2 en Inglaterra y recopiló datos sobre demografía, salud y comportamiento durante los dos primeros años de la pandemia. Los autores vincularon la información con la vacunación posterior utilizando los registros del Servicio Nacional de Salud (NHS) de los participantes. Analizaron los registros de 1.1 millones de personas muestreadas entre enero de 2021, cuando se añadieron a la encuesta preguntas sobre el estado de vacunación y las actitudes hacia la vacunación, y marzo de 2022.

Durante el estudio, casi 38 000 personas reportaron algún tipo de reticencia a vacunarse, una tasa del 3.3%. Las tasas de reticencia alcanzaron un máximo del 8% a principios de 2021 y un mínimo del 1.1% a principios de 2022, antes de repuntar al 2.2%. Sin embargo, el 65% de quienes inicialmente dudaron se vacunaron posteriormente.

Marc Chadeau-Hyam, epidemiólogo computacional del *Imperial College* de Londres, quien dirigió el estudio, publicado en *The Lancet*, afirma que las razones de la reticencia podrían agruparse en ocho grandes grupos, que incluyen preocupaciones sobre la eficacia y los efectos secundarios de la vacuna, dificultades para viajar a los centros de vacunación, falta de confianza en los fabricantes de vacunas y preocupaciones de salud personal.

“Lo que hemos identificado aquí podría ayudar a mejorar la adherencia a la vacunación más rápidamente si nos dirigimos a las personas adecuadas”, afirma.

Las razones más comunes de la reticencia a las vacunas se relacionaban con la eficacia de la vacuna y las preocupaciones de salud, y las personas que manifestaron estas preocupaciones fueron las más propensas a vacunarse. Sin embargo, “algunas de las razones más persistentes, como las relacionadas con la falta de confianza en la medicina, son más difíciles de superar”, afirma Chadeau-Hyam.

El estudio reveló que la reticencia —y la persistente negativa a vacunarse— era más común en personas que vivían en zonas económicamente desfavorecidas, en personas desempleadas y con un bajo nivel educativo. Las mujeres también eran más propensas a mostrar reticencia que los hombres, pero menos propensas a permanecer sin vacunar tras expresar su reticencia, quizás porque algunas de sus razones, como estar embarazada o en período de lactancia, eran limitadas en el tiempo.

Chadeau-Hyam espera que los resultados contribuyan a la distribución de futuras vacunas, centrando los esfuerzos en las personas cuya reticencia se debe a preocupaciones concretas que pueden disiparse con la información adecuada.

Sin embargo, Noni MacDonald, especialista en enfermedades infecciosas pediátricas de la Universidad de Dalhousie en Halifax, Canadá, duda que los resultados de este estudio sean de gran utilidad fuera del contexto de una pandemia. “Es un estudio excelentemente realizado con un conjunto de datos increíble, pero también se

trata de un contexto muy específico que no es tan relevante ahora”, afirma.

Las tasas de reticencia medidas en el estudio fueron notablemente bajas en comparación con las tendencias actuales, por ejemplo. “Si tuviéramos algo cercano al 3.3% ahora, sería fantástico”, afirma MacDonald.

La baja tasa probablemente se debió, en parte, al miedo al virus y a las presiones sociales, afirma, pero también a los sesgos en la población del estudio, una limitación que Chadeau-Hyam reconoce. Las personas firmemente antivacunas probablemente tenían menos probabilidades de inscribirse en REACT, y quienes tenían dudas también tenían menos probabilidades de autorizar el enlace a sus historiales del NHS.

Según datos más recientes sobre la reticencia a las vacunas, más allá de las vacunas contra la COVID-19, MacDonald afirma que la desinformación y la información errónea —alguna de las cuales ha sido difundida por el secretario de salud de EE. UU., Robert F. Kennedy Jr.— han aumentado drásticamente y están teniendo un impacto significativo, reduciendo las tasas de vacunación para enfermedades como la gripe y el sarampión. Estas vacunas llevan más tiempo en el mercado, por lo que la falta de información sobre los efectos secundarios y la eficacia es un factor de reticencia menos importante que en el caso de una nueva vacuna.

Sin embargo, Chadeau-Hyam cree que el estudio será útil para las agencias de salud pública, especialmente en el ámbito de las nuevas vacunas. “Nuestro estudio se relacionó con la COVID-19, pero puede aplicarse en otros ámbitos”, afirma. “Siempre que se dispusiera de información sólida, interpretable y reproducible para el público, esto contribuyó a la adherencia. La información transparente y reproducible es un factor clave en la aceptación de las nuevas vacunas”.

Brian Owens. *Nature* 649, 805-806 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00092-z>

Whitaker, M. et al. *Lancet* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01912-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01912-9) (2026).

¿Por qué la gripe es tan grave este año?

Un aumento drástico de casos de gripe se relaciona en parte con una variante que no ha sido dominante en los últimos años, lo que ha provocado una disminución de la inmunidad natural.

Como pueden atestiguar millones de personas postradas en cama, la gripe está aumentando en todo el mundo. El virus ha provocado una ola de enfermedades y hospitalizaciones en países como el Reino Unido, Italia y Estados Unidos, donde “de repente, todo el mundo está viendo no solo casos, sino un alto número de casos”, afirma Andrew Pekosz, virólogo de la Escuela de Salud Pública Bloomberg de Johns Hopkins en Baltimore, Maryland. En muchos países, la temporada de gripe comenzó antes y se aceleró más rápido de lo habitual.

Entonces, ¿por qué esta temporada de gripe es tan grave? Los científicos sospechan que la situación se debe, en parte, a una nueva cepa del virus de la gripe que ha alcanzado la supremacía. La variante presenta un alto número de mutaciones clave, lo que significa que es mucho menos similar a la cepa utilizada en la vacuna antigripal que los virus de temporadas anteriores. Esto podría facilitar que el virus ignore el sistema inmunitario y las vacunas. Además, la cepa dominante pertenece a un subtipo viral que ha estado circulando durante décadas, pero que no fue dominante en las últimas temporadas de gripe, lo que significa que muchas personas tienen una inmunidad relativamente débil contra ella.

Aun así, existe evidencia que sugiere que las vacunas antigripales actualmente disponibles ofrecen protección contra enfermedades graves.

En Estados Unidos, es demasiado pronto en la temporada de gripe para “decir exactamente cómo se comparará esta con otras de las últimas décadas”, afirma Jesse Bloom, virólogo del Centro Oncológico Fred Hutchinson en Seattle, Washington. Pero “esta es una temporada de gripe peor que la media, eso es seguro”.

La temporada de gripe 2025-26 comenzó un mes antes de lo previsto en el Reino Unido, gran parte de Europa y Japón, donde se declaró una epidemia de gripe debido al número inesperadamente alto de infecciones. En

Australia, la temporada de gripe se prolongó al menos un mes más de lo habitual. En Canadá, “todas las provincias y territorios experimentaron un aumento masivo en el número de casos, todos al mismo tiempo”, afirma Eleni Galanis, directora general de la Agencia de Salud Pública de Canadá en Ottawa. “Y eso, por supuesto, ejerce una gran presión sobre el sistema de salud”.

El virus causante de muchos de los casos de este año es un ejemplo del subtipo H3N2, que evoluciona más rápido que otras cepas. Una variante del virus H3N2, llamada subclado K, se volvió dominante a nivel mundial en septiembre y ahora representa alrededor del 80% de las infecciones de gripe en todo el mundo. “Todo puede atribuirse a esta variante del clado K”, afirma Pekosz.

Los modelos sugieren que el subclado K surgió ya en febrero del año pasado. No se secuenció hasta junio, meses después de que la Organización Mundial de la Salud seleccionara las cepas de gripe que se utilizarían como base de las vacunas para la actual temporada de gripe en el hemisferio norte. (Los científicos ajustan la composición de la vacuna cada año para tener en cuenta los continuos cambios genéticos del virus).

Debido a este momento, “existe una discrepancia entre la cepa de la vacuna y esta cepa circulante”, afirma Scott Hensley, virólogo de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia.

Aun así, en una prepublicación publicada el 6 de enero, Hensley y sus colegas descubrieron que, en algunas personas, la vacuna genera suficientes anticuerpos contra el subclado K para proteger contra la enfermedad grave, añade Hensley.

En comparación con la cepa H3N2 utilizada en la vacuna antigripal predominante, el subclade K presenta 11 mutaciones en una proteína llamada hemaglutinina, que forma espigas en la superficie de las partículas de la gripe. Estas espigas ayudan al virus a adherirse y fusionarse con las células huésped.

Desde 2007, las cepas circulantes de H3N2 generalmente han desarrollado de una a tres diferencias adicionales en aminoácidos con respecto a la cepa de la vacuna antigripal cada seis meses, según un análisis inédito de John Huddleston, virólogo computacional del Centro Oncológico Fred Hutchinson. La tasa de mutación del virus en tan poco tiempo es clave, afirma: “Es increíblemente alta”.

Tras la infección o la vacunación contra el virus, el sistema inmunitario produce anticuerpos dirigidos contra la hemaglutinina. Pero incluso una sola mutación en la proteína puede impedir que los anticuerpos del huésped se adhieran a las espigas virales, afirma Hensley. Esto impide que los anticuerpos destruyan las partículas virales.

Los científicos aún no saben qué mutaciones impulsaron el aumento del virus, dice Sarah Cobey, microbióloga evolutiva de la Universidad de Chicago en Illinois.

Los virólogos coinciden en que un factor que ha contribuido al aumento del H3N2 en los últimos seis meses es la circulación relativamente baja de los virus H3 en temporadas de gripe anteriores. En la temporada 2024-25, el H3 causó aproximadamente la mitad de los casos de gripe en EE. UU. y alrededor del 40% de los casos en Europa. Como resultado, la inmunidad de la población contra los virus H3 era relativamente baja al comienzo de esta temporada de gripe.

Dado que los niveles globales de vacunación contra la gripe son bajos, «las infecciones probablemente desempeñan un papel más importante en mantener los niveles de inmunidad más altos que la vacunación», afirma Ian Barr, subdirector del Centro Colaborador de la OMS para la Referencia y la Investigación sobre la Gripe en Melbourne, Australia. Era poco probable que el H3 se mantuviera a la sombra durante mucho tiempo, afirma Barr. «Era inevitable que volviera tarde o temprano», añade. «Eso es lo que está sucediendo este año».

Edward Chen. *Nature* 649, 806-807 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00061-6>

Kirsebom, F. C. M. et al. *Euro Surveill.* 30, 2500854 (2025).

Dapat, C. et al. *Euro Surveill.* 30, 2500894 (2025).

Bedford, T. et al. *eLife* 3, e01914 (2014).

Liu, J. et al. Preimpresión en medRxiv <https://doi.org/10.64898/2026.01.05.26343449> (2026).

Koel, B. F. et al. *Science* 342, 976-979 (2013).

Las interacciones huésped-patógeno moldean la evolución humana y las pandemias futuras

Como agentes causantes de enfermedades infecciosas, los patógenos han representado una gran amenaza para la salud y la supervivencia humanas a lo largo de nuestra historia. En consecuencia, las infecciones por patógenos han moldeado la evolución humana, una noción que existe al menos desde finales de la década de 1940, cuando Haldane sugirió que la prevalencia de ciertos trastornos sanguíneos hereditarios está relacionada con la selección ejercida por la malaria. Probar estas hipótesis fue una de las muchas aplicaciones de la revolución genómica que proporcionó genomas de diversas especies e individuos humanos, lo que de hecho ayudó a identificar diversas tendencias evolutivas en genes relacionados con la defensa inmunitaria y la infección por patógenos. Sin embargo, no quedó claro de inmediato cómo los cambios evolutivos en nuestro genoma, impulsados por la selección pasada, afectan mecánicamente nuestra capacidad para resistir a los patógenos actuales.

Los autores de un estudio secuenciaron ortólogos de TRIM5 en el clado de primates, a los que aplicaron varios modelos evolutivos basados en codones para inferir las presiones selectivas que han actuado sobre este gen. Curiosamente, este análisis halló evidencia contundente de selección positiva en casi una quinta parte de los codones de TRIM5, lo que indica que las numerosas sustituciones de aminoácidos resultantes entre primates podrían conferir una ventaja selectiva. Tras este resultado, los autores buscaron evaluar funcionalmente cómo estas diferencias en los ortólogos de TRIM5 influyen en la replicación del VIH-1. Para ello, sobreexpresaron (en una línea celular felina permisiva a la replicación del VIH-1) variantes de TRIM5, incluyendo los ortólogos humanos y de macaco, así como quimeras donde muchos de los sitios seleccionados positivamente estaban intercambiados. Estos experimentos demostraron que la sobreexpresión del ortólogo de macaco disminuyó sustancialmente la replicación del VIH-1 (en comparación con la ausencia de sobreexpresión de TRIM5), mientras que la sobreexpresión del ortólogo humano también causó una disminución, pero en menor medida. Es importante destacar que la sobreexpresión de las quimeras mostró que la región intercambiada (con muchos de los sitios seleccionados positivamente) es en gran medida responsable de la diferencia entre el TRIM5 humano y el macaco en la reducción de la replicación del VIH-1.

Hagai, T. Host–pathogen interactions shape human evolution and future pandemics. *Nat Rev Genet* 27, 115 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41576-025-00902-6>

Diversidad de subtipos del VIH-1 en la patogénesis del neuro-SIDA

A pesar de los avances en el tratamiento del VIH-1, la mitad de las personas con VIH-1 experimentan trastornos neurocognitivos asociados al VIH (THA). La mayor parte de nuestro conocimiento sobre la neuropatogenia del THA proviene de estudios en personas con el subtipo B del VIH-1, responsable de una pequeña proporción de las infecciones mundiales por VIH-1. Por el contrario, el subtipo C del VIH-1, que predomina en el África subsahariana, afecta a muchas más personas, pero sigue estando poco caracterizado, lo que limita nuestro conocimiento sobre el THA a nivel mundial.

Williams, M.E., Thela, L., Wood, C. et al. HIV-1 subtype diversity in the pathogenesis of neuroHIV. *Nat. Rev. Neurosci.* 27, 81–82 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41583-025-01015-z>

Aztreonam-Avibactam para infecciones bacterianas graves causadas por microorganismos aerobios gramnegativos

Aztreonam-avibactam (Emblaveo™), una combinación de dosis fija del agente antibacteriano monobactámico aztreonam y el inhibidor de β -lactamasa de amplio espectro avibactam, se ha desarrollado como tratamiento, administrado por vía intravenosa, para infecciones bacterianas graves causadas por microorganismos aerobios gramnegativos. En la UE, aztreonam-avibactam está indicado en adultos para el tratamiento de la infección intraabdominal complicada (IIAc), Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV); e infección urinaria complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis; así como para el tratamiento de otras infecciones causadas por microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes adultos con opciones de tratamiento limitadas. Además de los datos existentes sobre aztreonam y avibactam individualmente, la aprobación de aztreonam-avibactam se basó en un programa de desarrollo clínico que incluyó modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos y análisis de probabilidad de consecución de objetivos, junto con la evaluación de la combinación en diversos ensayos clínicos. Con base en todos los datos disponibles, aztreonam-avibactam constituye una valiosa incorporación a las opciones de tratamiento para adultos con infecciones bacterianas graves causadas por microorganismos aerobios gramnegativos. Además, dado que los datos *in vitro* muestran que la combinación de fármacos conserva una potente actividad contra *Enterobacterales* y *Stenotrophomonas maltophilia* productoras de metalo- β -lactamasa (MBL), y teniendo en cuenta las limitadas opciones de tratamiento efectivo disponibles para las infecciones causadas por dichas bacterias, es probable que aztreonam-avibactam sea particularmente útil en regiones con una alta prevalencia de MBL.

Matt Shirley. Aztreonam-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Bacterial Infections Caused by Aerobic Gram-Negative Organisms. Drugs | Issue 1/2026.

La 4'-fluorouridina oral rescata a primates no humanos de la fiebre de Lassa avanzada

No existen tratamientos aprobados para la fiebre de Lassa, que se estima que causa entre 100 000 y 300 000 infecciones y 5000 muertes al año en África Occidental. Recientemente, se demostró que la 4'-fluorouridina (también conocida como EIDD-2749), un análogo de ribonucleósido disponible por vía oral, protegió a los cobayas de la exposición letal con la cepa prototipo Josiah del linaje IV del virus de Lassa cuando el tratamiento se retrasó más allá de la aparición de los signos clínicos de la enfermedad. **Robert W. Cross, Jacquelyn Turcinovic, Abhishek N. Prasad, Viktoriya Borisevich, Krystle N. Agans, Daniel J. Deer, Rachel O'Toole, Natalie S. Dobias, Courtney Woolsey, Karla A. Fenton y Thomas W. Geisbert** evaluaron la eficacia terapéutica de la 4'-fluorouridina en un modelo de mono verde africano de fiebre de Lassa utilizando la cepa Togo del linaje VII contemporánea y aparentemente más patógena del virus de Lassa. El tratamiento diario con 4'-fluorouridina, que comenzó 6 días después de la infección por el virus de Lassa, cuando los monos estaban virémicos y clínicamente enfermos, resultó en una eliminación rápida y completa del virus infeccioso en 4 de 5 monos, y todos los monos tratados sobrevivieron hasta el punto final predeterminado del estudio. La transcriptómica dirigida mostró que las respuestas celulares y el control de la citoquinemia contribuyeron al desarrollo de la inmunidad. Estos hallazgos respaldan el desarrollo futuro de la 4'-fluorouridina tanto como profilaxis posterior a la exposición para controlar brotes como agente terapéutico para tratar a pacientes sintomáticos.

El virus de Lassa (LASV), agente causal de la fiebre de Lassa, es un mammarenavirus del Viejo Mundo de la familia Arenaviridae que puede causar fiebre hemorrágica mortal. El LASV es endémico en África Occidental y causa miles de muertes cada año. La importación periódica del LASV a zonas no endémicas, más recientemente al Reino Unido y Estados Unidos, subraya su potencial de propagación global. Un estudio que utilizó modelos de nicho ecológico sugirió que el LASV podría propagarse más ampliamente debido al crecimiento demográfico y los cambios en el uso del suelo, y que hasta 600 millones de personas podrían estar en riesgo de infección por LASV para 2050. El LASV está incluido en la lista de patógenos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud de 2018, así como en la lista de enfermedades prioritarias de la Coalición para las Innovaciones en la Preparación ante Epidemias (<https://cepi.net/priority-pathogens>).

Actualmente no existen vacunas ni agentes terapéuticos autorizados para combatir la fiebre de Lassa. El tratamiento de la fiebre de Lassa es principalmente de soporte e incluye la administración de líquidos y electrolitos intravenosos para mantener la hidratación, oxigenoterapia, diálisis y transfusiones de sangre en casos de sangrado excesivo o incontrolable. La ribavirina se ha utilizado fuera de indicación durante casi 40 años para tratar la fiebre de Lassa; sin embargo, su eficacia es cuestionada y está contraindicada durante el embarazo debido a su conocida teratogenicidad. Se han logrado avances sustanciales en el desarrollo de contramedidas médicas eficaces en modelos animales preclínicos de fiebre de Lassa en humanos. Estas incluyen varias vacunas preventivas de inyección única que pueden proteger completamente a los primates no humanos (NHP) contra la exposición letal al LASV. Cabe destacar que una de estas vacunas candidatas, basada en el virus recombinante de la estomatitis vesicular y con una alta eficacia protectora en NHP, se convirtió en la primera vacuna contra la fiebre de Lassa en entrar en ensayos de fase 2 el año pasado. En cuanto a los tratamientos y terapias postexposición en modelos animales preclínicos de fiebre de Lassa, el fármaco antiviral de amplio espectro favipiravir ha mostrado resultados prometedores y ha protegido completamente a los NHP contra la fiebre de Lassa letal cuando el tratamiento intravenoso se inició en las primeras etapas de la enfermedad, comenzando el cuarto día después de la exposición al LASV. En Nigeria, entre 2021 y 2022, se realizó un ensayo clínico abierto, aleatorizado y controlado de fase 2 con favipiravir en 40 pacientes con fiebre de Lassa, pero no se han publicado los resultados. Los tratamientos más prometedores hasta la fecha en modelos preclínicos de NHP son los anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra el complejo de glucoproteína de superficie (GPC) del LASV. Un cóctel conocido como Arevirumab-3 confiere una protección sustancial contra la enfermedad letal en NHP cuando se administra incluso ocho días después de la exposición al LASV, cuando los monos se encuentran en una etapa avanzada de la enfermedad. Si bien estos resultados con terapias basadas en anticuerpos monoclonales humanos son alentadores, al igual que con la ribavirina y el favipiravir, estos anticuerpos deben administrarse por vía intravenosa, lo que presenta desafíos logísticos y costos adicionales, especialmente en zonas desfavorecidas donde el LASV es endémico. Existe una clara necesidad de antivirales orales contra la fiebre de Lassa. Recientemente, demostramos que el antiviral oral de amplio espectro obeldesivir puede brindar una protección sustancial cuando se administra a NHP tras una exposición letal a los filovirus del Ébola, Sudán o Marburgo; sin embargo, no hay evidencia de que el obeldesivir tenga una actividad potente contra el LASV.

En cuanto a los antivirales orales contra el LASV, un estudio reciente demostró que la 4'-fluorouridina (4'-FIU, también conocida como EIDD-2749), un análogo de ribonucleósido actualmente en desarrollo preclínico, puede proteger a los cobayas contra arenavirus, incluido el LASV, cuando se administra en etapas tardías de la enfermedad. Presenta una actividad de amplio espectro contra varias familias de virus ARN de cadena negativa y positiva. Además de ser activo contra arenavirus3, el 4'-FIU puede inhibir la replicación del virus respiratorio sincitial y otros paramixovirus, el SARS-CoV-233 y los virus de la influenza A. El fármaco inhibe la función de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y provoca el bloqueo retardado de las polimerasas del virus respiratorio sincitial y del SARS-CoV-233, y la incorporación de 4'-FIU-trifosfato desencadenó la terminación inmediata de la cadena del complejo RdRp del virus de la influenza A.

Aunque los resultados que muestran que 4'-FIU puede proteger a los cobayas contra la exposición letal a LASV son alentadores, los cobayas no exhiben características de la fiebre de Lassa humana con tanta precisión como los modelos NHP de referencia. Además, la adaptación en serie de LASV y/o cobayas endogámicas a menudo son necesarias para lograr la letalidad y, lo que es importante, los modelos de cobayas están disponibles solo para un pequeño número de cepas de LASV, que no representan una amplia gama de aislados de LASV genéticamente diversos, incluidas las variantes del linaje VII aparentemente más patógenas, como la cepa Togo. *In vitro*, se demostró que 4'-FIU tiene actividad antiviral contra varias cepas de LASV genéticamente distintas y, en particular, la actividad más baja fue contra la cepa Togo. Anteriormente los autores desarrollaron un modelo de mono cynomolgus de LASV Togo y demostramos que Arevirumab-3 fue menos eficaz en este modelo que contra otras cepas de LASV. Dada la escasez mundial de macacos cinomolgus causada por la pandemia de COVID-19, recientemente desarrollaron un modelo de mono verde africano (*Chlorocebus aethiops*) para la fiebre de Lassa, utilizando una cepa contemporánea de linaje II de Nigeria que refleja la enfermedad humana igual o mejor que el modelo de macaco cinomolgo.

Primero, desarrollaron un modelo de mono verde africano (AGM) con letalidad uniforme para una cepa de linaje VII de LASV de Togo. Posteriormente, utilizaron este modelo para determinar si la 4'-FIU podría brindar protección al administrarse desde una etapa avanzada de la fiebre de Lassa, para simular un escenario real en el que pacientes víremicos y sintomáticos acuden a la clínica en una etapa avanzada de la enfermedad.

Cross, R.W., Turcinovic, J., Prasad, A.N. et al. Oral 4'-fluorouridine rescues nonhuman primates from advanced Lassa fever. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09906-y>

Los mosquitos con capacidad genética suprimen la malaria transmitida por pacientes en Tanzania

La tecnología de impulso genético presenta un enfoque transformador para combatir la malaria mediante la introducción de modificaciones genéticas en poblaciones de mosquitos silvestres para reducir su capacidad vectorial. Si bien se han desarrollado modificaciones eficaces, estos esfuerzos se han limitado a laboratorios del hemisferio norte. Previamente, se demostró que la modificación de *Anopheles gambiae* para expresar dos péptidos antimicrobianos exógenos inhibe el desarrollo esporogónico de *Plasmodium falciparum* cultivado en laboratorio. Los modelos predicen contribuciones sustanciales a la eliminación de la malaria en África al integrarse con impulso genético. Sin embargo, se desconocía la eficacia de esta modificación contra aislados de parásitos genéticamente diversos que circulan naturalmente. Para abordar esta deficiencia crítica, **Tibebu Habtewold, Dickson Wilson Lwetoijera, Astrid Hoermann, Rajabu Mashauri, Fatuma Matwewe, Rehema Mwanga, Prisca Kweyamba, Gilbert Maganga, Beatrice Philip Magani y colegas** adaptaron la tecnología al contexto africano mediante el establecimiento de infraestructura y capacidad de investigación en Tanzania, lo que permitió la ingeniería de *A. gambiae* local bajo contención. A partir de ahí generaron una cepa transgénica dotada de capacidades de impulso genético no autónomo que inhibe considerablemente los aislados genéticamente diversos de *P. falciparum* obtenidos de niños infectados naturalmente. Estas modificaciones genéticas fueron heredadas eficientemente por la progenie al complementarse con la endonucleasa Cas9 proporcionada por otra cepa diseñada localmente. Este trabajo acerca la tecnología de impulso genético un paso más hacia su aplicación, brindando una herramienta potente y adaptada a cada nivel para la erradicación de la malaria mediante la difusión dirigida de rasgos genéticos beneficiosos en poblaciones de mosquitos salvajes.

Habtewold, T., Lwetoijera, D.W., Hoermann, A. et al. Gene-drive-capable mosquitoes suppress patient-derived malaria in Tanzania. *Nature* 649, 442–448 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09685-6>



euroespes
health

Genómica

Mapeo del panorama genético en 14 trastornos psiquiátricos

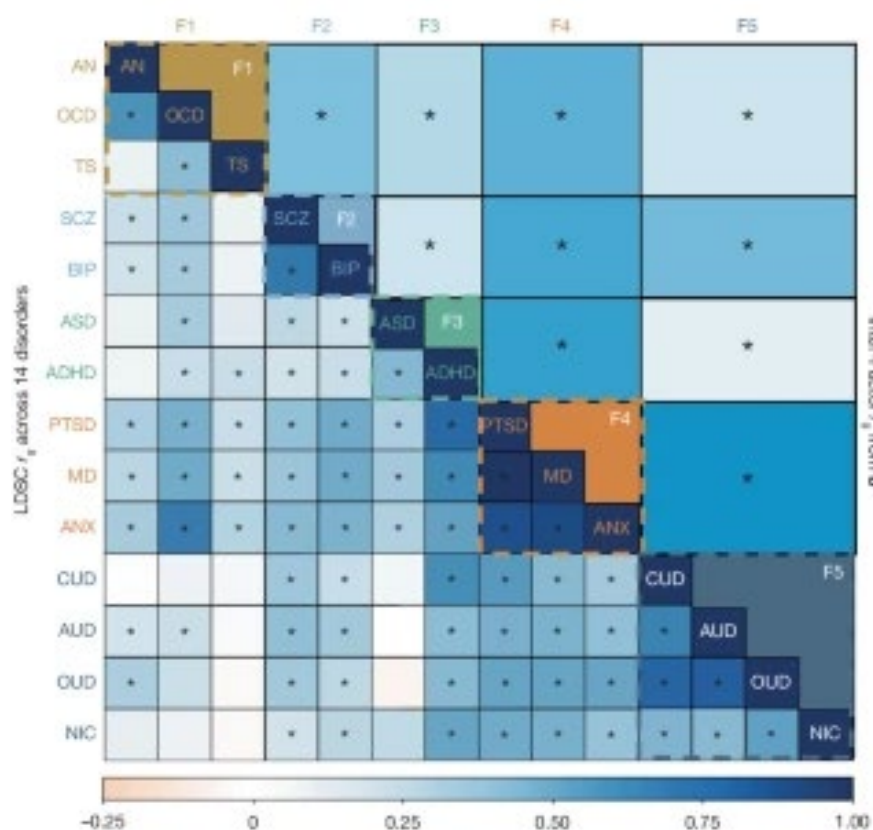
Los trastornos psiquiátricos presentan altos niveles de comorbilidad y solapamiento genético, lo que desafía los límites diagnósticos actuales. Para los trastornos en los cuales la separación diagnóstica ha sido más debatida, como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, los métodos genómicos han revelado que la mayoría de la señal genética es compartida. Si bien se han identificado más de cien *loci* pleiotrópicos mediante análisis recientes de trastornos cruzados, el alcance completo de las influencias genéticas compartidas y específicas del trastorno sigue estando mal definido. **Andrew D. Grotzinger, Josefin Werme, Wouter J. Peyrot, Oleksandr Frei, Christiaan de Leeuw, Lucy K. Bicks, Qiuyu Guo, Michael P. Margolis y colegas** abordaron esta brecha triangulando a través de un conjunto de análisis genómicos estadísticos y funcionales de vanguardia aplicados a 14 trastornos psiquiátricos de inicio en la infancia y la edad adulta (1 056 201 casos). Utilizando datos de asociación genética de variantes comunes, identificaron y caracterizaron cinco factores genómicos subyacentes que explicaron la mayoría de la varianza genética de los trastornos individuales (alrededor del 66% en promedio) y se asociaron con 238 *loci* pleiotrópicos. Los dos factores definidos por (1) Esquizofrenia y trastornos bipolares (factor SB); y (2) la depresión mayor, el TEPT y la ansiedad (factor internalizante) mostraron altos niveles de superposición poligénica y correlación genética local, así como muy pocos *locus* específicos del trastorno. La señal genética compartida por los 14 trastornos se enriqueció para procesos biológicos amplios (por ejemplo, la regulación transcripcional), mientras que se compartieron vías más específicas a nivel de los factores individuales. La señal genética compartida por el factor SB se enriqueció sustancialmente en genes expresados en neuronas excitatorias, mientras que el factor internalizante se asoció con la biología de los oligodendrocitos. Estas observaciones podrían fundamentar una nosología psiquiátrica con mayor validez neurobiológica e implicar dianas para el desarrollo terapéutico diseñado para tratar presentaciones comórbidas frecuentes.

La mitad de la población cumplirá los criterios para al menos un trastorno psiquiátrico a lo largo de su vida, y muchos cumplen los criterios para múltiples trastornos. Los altos niveles de comorbilidad psiquiátrica dificultan la diferenciación entre los trastornos psiquiátricos. Estos desafíos se acentúan porque los trastornos psiquiátricos se definen por signos y síntomas, ya que la fisiopatología subyacente sigue siendo en gran medida incierta. Los rápidos avances en la genómica psiquiátrica han identificado cientos de *loci* asociados (variantes genéticas), muchos de los cuales presentan asociaciones pleiotrópicas (compartidas) entre trastornos, y han revelado altas correlaciones en la predisposición genética entre ellos.

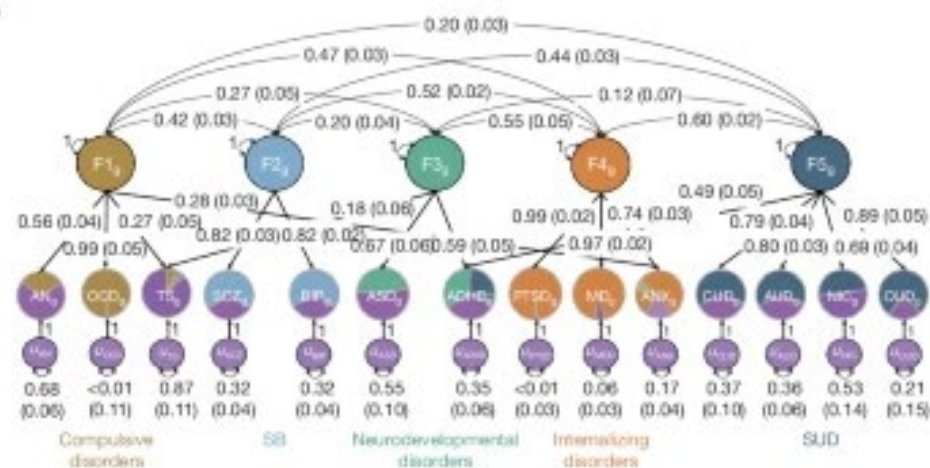
El presente análisis representa el tercer estudio importante del grupo de trabajo sobre Trastornos Cruzados del Consorcio de Genómica Psiquiátrica (CDG3). En él, examinan las influencias compartidas y únicas de las variantes genéticas comunes en 14 trastornos psiquiátricos. Mediante la triangulación de múltiples enfoques analíticos complementarios, diseccionan la arquitectura genética de los trastornos a nivel de todo el genoma, regional, funcional e individual. Los resultados tienen implicaciones para el perfeccionamiento de la nosología clínica y la reorientación y el desarrollo de nuevos tratamientos.

Los trastornos psiquiátricos se incluyeron si estaban descritos en un manual de diagnóstico psiquiátrico y la potencia estadística era suficiente para interpretar las correlaciones genéticas. Esto refleja una importante actualización en relación con los análisis previos de CDG1 y CDG2 (aumento promedio de casos de alrededor del 165% por encima de CDG2), con nuevos estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) para los ocho trastornos de CDG2: trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), anorexia nerviosa (AN), trastorno del espectro autista (TEA), trastorno bipolar (BIP), depresión mayor (DM), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), esquizofrenia (SCZ) y síndrome de Tourette (ST). Se añadieron seis trastornos adicionales: trastorno por consumo de alcohol (TCA), trastornos de ansiedad (ANX), trastorno por estrés postraumático (TEPT), dependencia a la nicotina evaluada mediante la prueba de Fagerström para la dependencia a la nicotina (NIC), trastorno por consumo de opioides (OUD) y trastorno por consumo de cannabis (CUD).

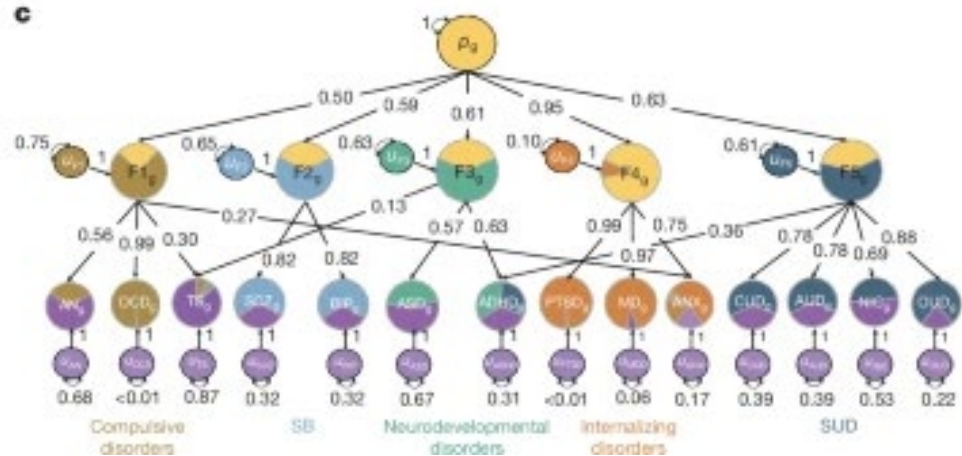
a

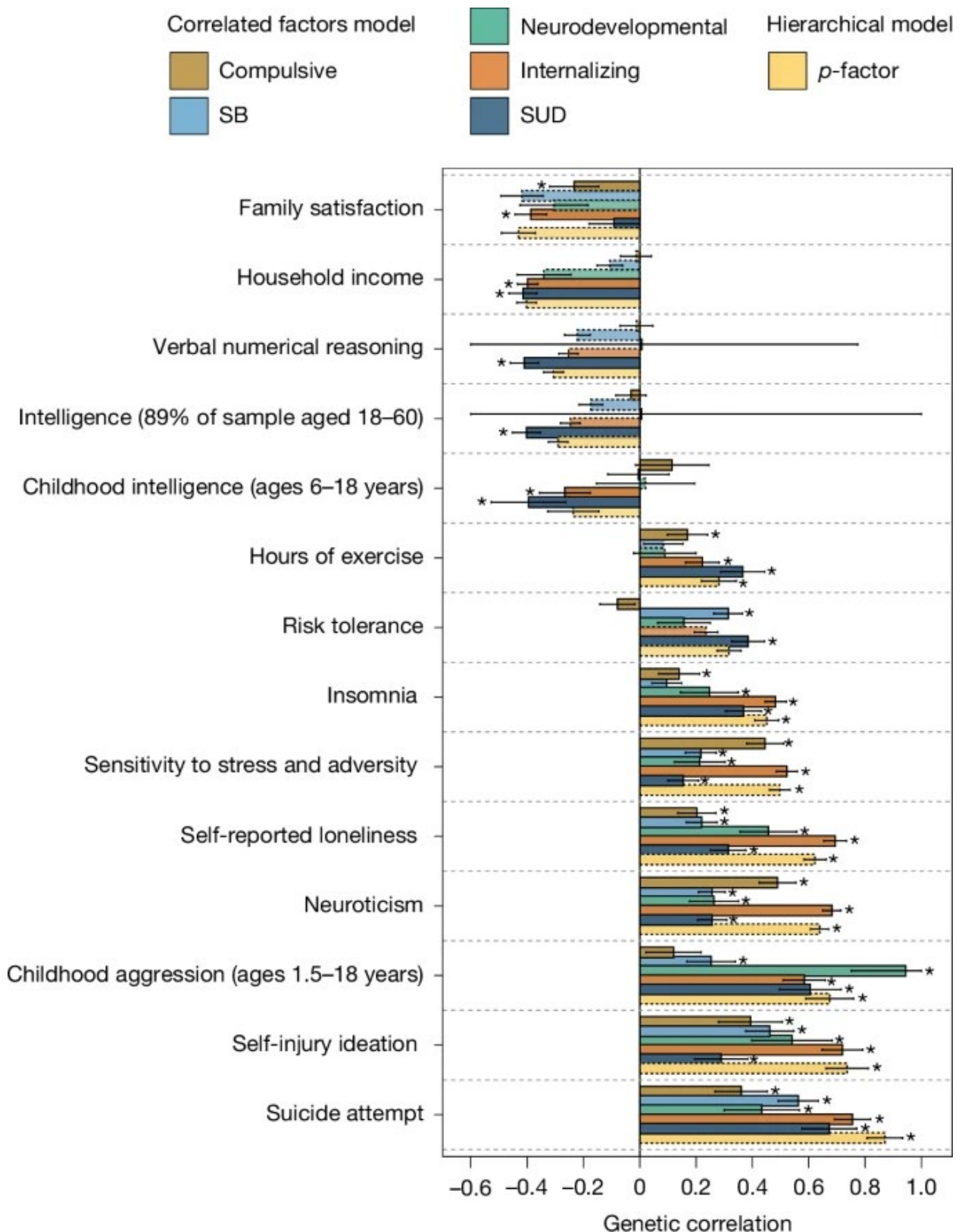


b



c





Grotzinger, A.D., Werme, J., Peyrot, W.J. et al. Mapping the genetic landscape across 14 psychiatric disorders. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09820-3>

Mutaciones en la ferredoxina mitocondrial FDX2 suprimen la deficiencia de frataxina

La frataxina es un componente clave de una antigua maquinaria biosintética mitocondrial de grupos hierro-azufre, que actúa como activador alostérico de la cisteína desulfurasa NFS1. La pérdida de los niveles de frataxina subyace a la ataxia de Friedreich, la ataxia hereditaria más común. Las células de levadura, *Caenorhabditis elegans* y humanas pueden tolerar la pérdida de frataxina cuando se cultivan en tensiones bajas de oxígeno “permisivas”. **Joshua D. Meisel, Pallavi R. Joshi, Amy N. Spelbring, Hong Wang, Sandra M. Wellner, Presli P. Wiesenthal, Maria Miranda, Jason G. McCoy, David P. Barondeau, Gary Ruvkun y Vamsi K. Mootha** realizaron un cribado genético directo imparcial a escala genómica en *C. elegans*, aprovechando tensiones de oxígeno permisivas y no permisivas para descubrir mutaciones supresoras que evitan la necesidad de frataxina. Todas las mutaciones actúan de forma dominante y se encuentran en los genes de la ferredoxina FDX2/fox-2 o de la cisteína desulfurasa NFS1/nfs-1, lo que resulta en sustituciones de aminoácidos en la interfaz de unión FDX2-NFS1. Los análisis genéticos y bioquímicos muestran que las mutaciones supresoras aumentan los niveles de clústeres de hierro-azufre en ausencia de frataxina. También demostraron que un exceso de FDX2 inhibe la actividad de NFS1 estimulada por la frataxina *in vitro* y bloquea la síntesis de clústeres de hierro-azufre en cultivos de células de mamíferos. Estos hallazgos concuerdan con la evidencia estructural y bioquímica de que la frataxina y el FDX2 compiten por la ocupación del mismo sitio en NFS1. Demostraron que la reducción de los niveles de FDX2 de tipo silvestre mediante la pérdida de una copia del gen puede mejorar el crecimiento de la frataxina mutante en *C. elegans* o el fenotipo de ataxia de un modelo murino de ataxia de Friedreich en condiciones de normoxia. Estos estudios genéticos y bioquímicos indican que restaurar el equilibrio estequiométrico de la frataxina y el FDX2 mediante la inhibición parcial del gen FDX2 podría ser una terapia potencial para la ataxia de Friedreich.

Meisel, J.D., Joshi, P.R., Spelbring, A.N. et al. Mutations in mitochondrial ferredoxin FDX2 suppress frataxin deficiency. *Nature* 649, 713–720 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09821-2>

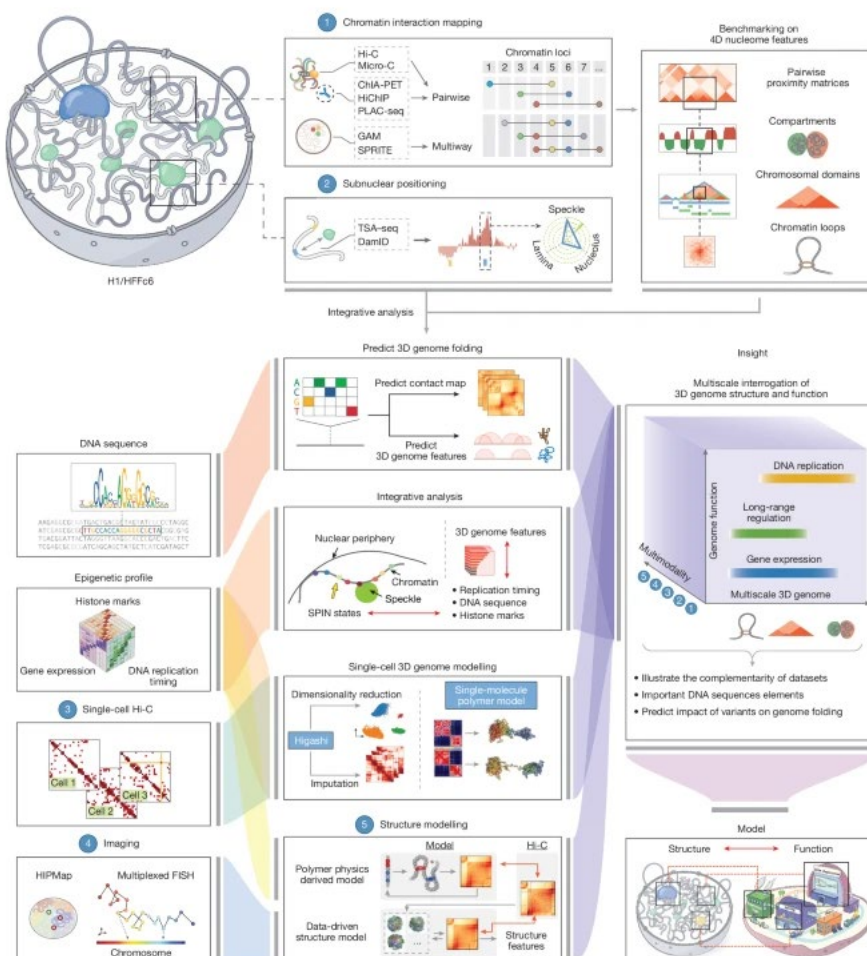
Regulación cruzada de la síntesis de grupos [2Fe–2S] por ferredoxina-2 y frataxina

Los grupos hierro-azufre (Fe–S) son metalocofactores esenciales que desempeñan numerosas funciones biológicas. Su síntesis está estrechamente regulada y los defectos en este proceso provocan enfermedades graves, como la ataxia de Friedreich, causada por la expresión defectuosa de frataxina (FXN). Sin embargo, los mecanismos subyacentes que regulan este proceso siguen siendo inciertos. **Kristian Want, Hubert Gorny, Ema Turki, Magali Noiray, Beata Monfort, Rémi Mor-Gautier, Thibault Tubiana, Estelle Jullian, Véronique Monnier y Benoît D’Auréaux** demostraron que el ensamblaje eficiente de los clústeres Fe–S requiere un equilibrio preciso en la proporción de FXN y ferredoxina-2 (FDX2). Los clústeres Fe–S se ensamblan en la proteína de andamiaje ISCU2; el azufre se proporciona como persulfuro por NFS1, y el persulfuro se escinde en sulfuro por FDX2. FXN estimula todo el proceso al acelerar la transferencia de persulfuro a ISCU2. Utilizando un sistema humano reconstituido *in vitro*, demostraron que cualquier desviación de una cantidad casi igual de FXN y FDX2 regula negativamente la síntesis de clústeres Fe–S. La investigación de la estructura y función revela que esto se debe a la competencia entre FXN y FDX2 y sus afinidades similares por el mismo sitio de unión en el complejo NFS1–ISCU2, con niveles más altos de FXN que deterioran la actividad de la persulfuro reductasa de FDX2 y niveles más altos de FDX2 que ralentizan la transferencia acelerada de persulfuro a ISCU2 por FXN. También encontraron que FDX2 obstaculiza directamente la generación y transferencia de persulfuro a ISCU2 al interactuar con el bucle móvil transportador de persulfuro de NFS1. Además, demostraron que la supresión de la expresión de FDX2 aumenta la esperanza de vida de la mosca en un modelo de *Drosophila* de ataxia de Friedreich. En conjunto, este trabajo destaca una regulación directa de la biosíntesis del grupo Fe–S a través de la unión antagónica de FXN y FDX2, y sugiere que la disminución de FDX2 en el contexto de la deficiencia de FXN en la ataxia de Friedreich podría constituir un nuevo eje terapéutico.

Want, K., Gorny, H., Turki, E. et al. Cross-regulation of [2Fe–2S] cluster synthesis by ferredoxin-2 and frataxin. *Nature* 649, 721–728 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09822-1>

Una visión integrada de la estructura y función del nucleoma 4D humano

La organización tridimensional dinámica (3D) del genoma humano (el nucleoma 4D) está vinculada al genoma. **Job Dekker, Betul Akgol Oksuz, Yang Zhang, Ye Wang, Miriam K. Minsk, Shuzhen Kuang, Liyan Yang, Johan H. Gibcus, Nils Krietenstein, Oliver J. Rando, Jie Xu y colegas** describen los esfuerzos del Proyecto Nucleoma 4D para mapear y analizar el nucleoma 4D en células madre embrionarias humanas H1 y fibroblastos inmortalizados (HFFc6) ampliamente utilizados. Produjeron e integraron diversos conjuntos de datos genómicos del nucleoma 4D, cada uno aportando observaciones únicas. Esto permitió compilar extensos catálogos de más de 140 000 interacciones de bucle por tipo celular, generar clasificaciones y anotaciones detalladas de los tipos de dominios cromosómicos y sus posiciones subnucleares, y obtener modelos tridimensionales unicelulares del entorno nuclear de todos los genes, incluyendo sus interacciones de largo alcance con elementos distales. Mediante una evaluación comparativa exhaustiva, describen las fortalezas únicas de diferentes ensayos genómicos para estudiar el nucleoma 4D, proporcionando directrices para futuros estudios. Los modelos tridimensionales de la variación poblacional e individual de célula a célula en la estructura del genoma mostraron conexiones entre el plegamiento cromosómico, la organización nuclear, la formación de bucles en la cromatina, la transcripción génica y la replicación del ADN. Finalmente, demostraron el uso de métodos computacionales para predecir el plegamiento del genoma a partir de la secuencia de ADN, lo que facilitará el descubrimiento de los posibles efectos de las variantes genéticas, incluidas las variantes asociadas con enfermedades, en la estructura y función del genoma.



Dekker, J., Oksuz, B.A., Zhang, Y. et al. An integrated view of the structure and function of the human 4D nucleome. *Nature* 649, 759–776 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09890-3>

Un enorme atlas celular chino revela una sorprendente variación inmunitaria entre personas

Un gigantesco atlas funcional de células inmunitarias en una cohorte china revela diferencias cruciales con respecto a los conjuntos de datos europeos y japoneses.

Un atlas celular que caracteriza las funciones de las células inmunitarias en más de 400 individuos chinos ha revelado diferencias clave en la biología de personas de diferentes poblaciones.

El estudio, publicado en *Science*, compila un atlas «multiómico» de células inmunitarias en la sangre. Reúne datos sobre genes, proteínas, ARN y el epigenoma para estudiar el funcionamiento de este grupo celular. Denominado Atlas Multiómico Inmunitario Chino (CIMA), el atlas encuentra una variación importante en las funciones de las células inmunitarias en comparación con las registradas en conjuntos de datos similares de cohortes europeas y japonesas.

“Al proporcionar un conjunto de datos que complementa otras cohortes asiáticas, como el proyecto japonés ImmuNexUT, hemos creado un recurso que permite el descubrimiento de mecanismos biológicos y asociaciones genéticas que probablemente se pasarían por alto en estudios centrados en Europa”, escriben los autores en una declaración conjunta a *Nature*.

Los investigadores han creado atlas multiómicos para varios tipos de células, utilizándolos para abordar cuestiones específicas relacionadas con el cerebro, la enfermedad de Alzheimer y el sistema inmunitario. Sin embargo, estos atlas a menudo se basan principalmente en datos de personas de origen europeo. Esto significa que los medicamentos diseñados a partir de las características celulares de estos atlas podrían no ser eficaces en personas con otras ascendencias.

Para abordar esta brecha, **Jianhua Yin**, del Centro Colaborativo para la Medicina del Futuro de la Universidad Médica de Shanxi y el BGI en Taiyuan, China, **y sus colegas** analizaron más de diez millones de células inmunitarias en muestras de sangre de 428 adultos chinos sanos a niveles multiómicos.

El atlas proporciona indicadores biomoleculares para cada individuo, incluyendo perfiles de metabolitos, marcadores bioquímicos sanguíneos, datos de accesibilidad de la cromatina y diferencias en la expresión génica entre poblaciones celulares.

Los investigadores compararon su conjunto de datos con los resultados del proyecto OneK1K, que analizó a personas con ascendencia del norte de Europa, y del proyecto japonés ImmuNexUT. Descubrieron que las vías inmunitarias centrales y los tipos de células son los mismos en las diferentes poblaciones.

Sin embargo, existían diferencias en la regulación genética y en los estados de las células inmunitarias entre los atlas. Al buscar variaciones cerca de genes específicos que influyen en la actividad de un gen, por ejemplo, los investigadores descubrieron que más del 93% de estos objetivos en los datos de CIMA se solapaban con los de la cohorte japonesa, pero solo alrededor del 44% se solapaban con los del grupo europeo.

Un ejemplo de divergencia es la variante genética rs11886530, común en las poblaciones de Asia Oriental, pero poco común en las europeas. En los datos de CIMA, se descubrió que este alelo regula los genes del reloj circadiano NPAS2 y NR1D1 en células inmunitarias llamadas linfocitos T. Según los autores, este mecanismo nunca antes se había observado en células inmunitarias.

“Creo que el atlas es un recurso de gran importancia clínica”, afirma Kay Chung, inmunóloga de la Facultad de Medicina de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill. “Podría ser útil para la medicina personalizada y también para evaluar las interacciones farmacológicas que podrían ser específicas de una población determinada”.

Las personas estudiadas por los autores tenían entre 20 y 77 años, 189 hombres y 239 mujeres, por lo que hubo suficientes participantes para identificar variaciones en el comportamiento de las células inmunitarias relacionadas con la edad y el sexo.

Los investigadores descubrieron que una mayor edad se asociaba con un mayor número de glóbulos blancos que impulsan la inflamación y con una expresión génica alterada en las células dendríticas, que actúan como mensajeras en el sistema inmunitario.

Los datos de los participantes masculinos mostraron niveles elevados de ciertos metabolitos en comparación con las mujeres. Uno de estos compuestos es el ácido 2,3-difosfoglicérico, que ayuda a los glóbulos rojos a liberar oxígeno cerca de los tejidos que lo necesitan (al unirse a la hemoglobina desoxigenada). Los hombres también presentaron una mayor proporción de linfocitos T CD8+ o citotóxicos, que combaten las infecciones.

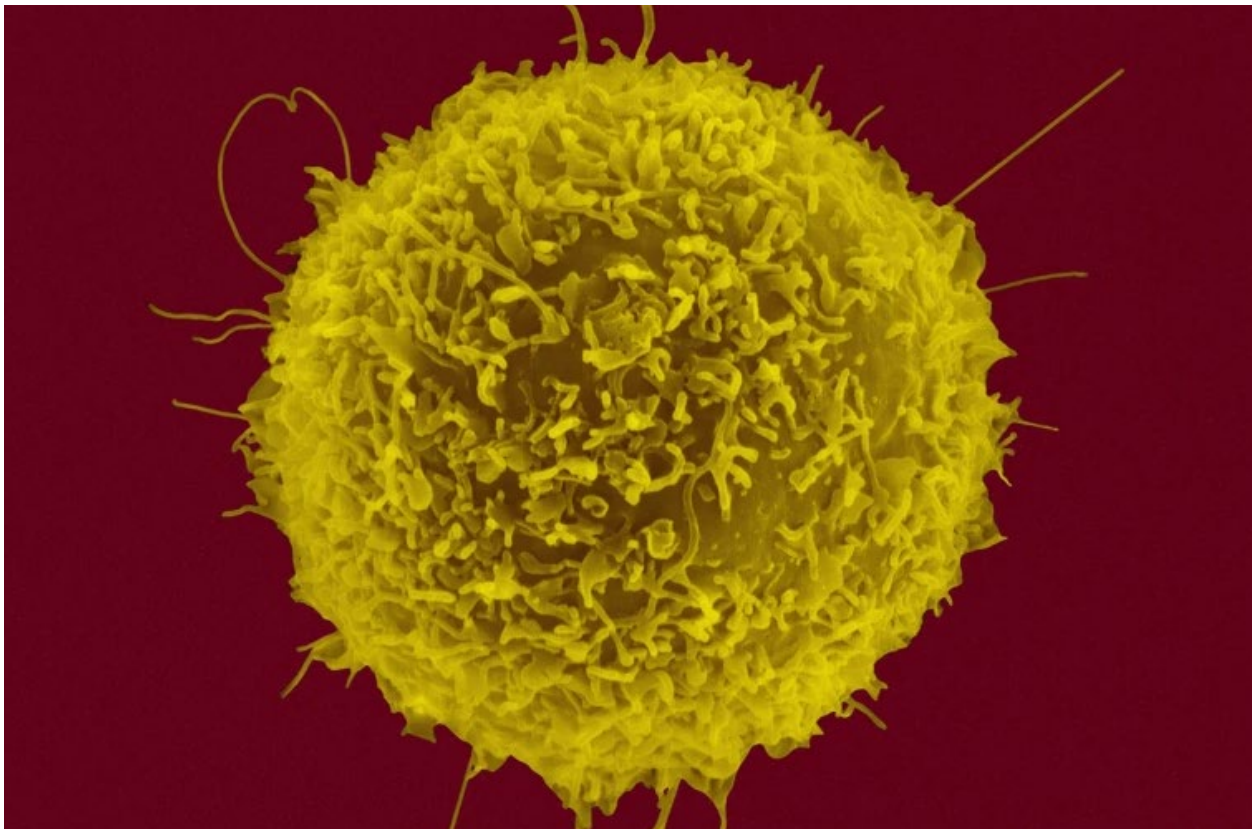
Las diferencias ayudan a revelar por qué las mujeres suelen tener respuestas inmunitarias más fuertes que los hombres y pueden reconstruir la población de linfocitos T de su cuerpo más rápidamente después de la inmunosupresión, afirma Frank Staal, biólogo de células madre de la Facultad de Medicina de la Universidad de Leiden (Países Bajos).

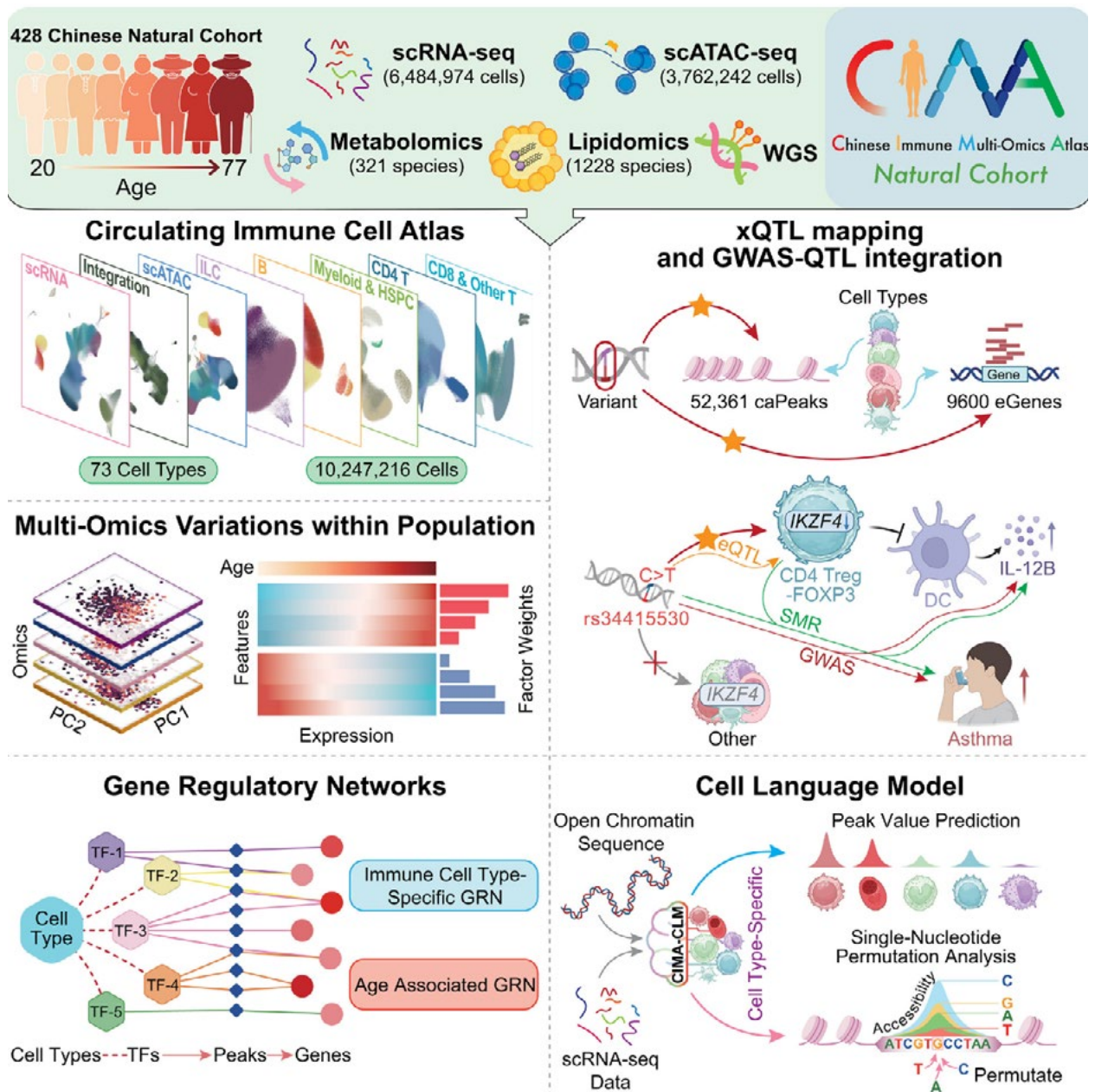
Los linfocitos T citotóxicos son linfocitos T de memoria que recuerdan infecciones previas, no células vírgenes listas para desarrollarse según sea necesario, añade. “Esto sugiere que los hombres [podrían] tener un repertorio inmunitario ligeramente menor y, por lo tanto, una mayor cantidad de células maduras y menos células vírgenes”.

En general, los datos de CIMA demuestran que ampliar los estudios genómicos para incluir poblaciones diversas puede revelar nuevos conocimientos biológicos, afirman los investigadores, lo que acerca el campo a una comprensión verdaderamente representativa de la inmunología humana.

“La construcción de atlas completos para todos los grupos ancestrales es la base fundamental para una era más equitativa y precisa en la salud global”, afirman.

Chung espera que el artículo inspire el desarrollo de atlas multiómicos de otras poblaciones, incluyendo aquellas con ascendencia latina o negra.





Chris Simms. *Nature* 649, 537-538 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00007-y>
 Yin, J. et al. *Science* 391, eadt31 (2026).

El cribado genético a nivel nacional demuestra su eficacia para detectar el riesgo de enfermedades de forma temprana

Un estudio realizado en Australia respalda el cribado genético en adultos jóvenes antes de que aparezcan los síntomas, pero es necesario examinar su generalización y la relación coste-beneficio en otros entornos.

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte en los países de altos ingresos. A menudo, los síntomas de estas afecciones solo se manifiestan en edades avanzadas o avanzadas, cuando han progresado a formas avanzadas y potencialmente irreversibles. El cribado genético para el cáncer de mama y de ovario hereditario, el cáncer colorrectal y la hipercolesterolemia familiar (colesterol alto), según lo recomendado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU., puede identificar

a las personas con mayor riesgo de padecer estas afecciones mucho antes de que se desarrollen. Esto permite mejorar el cribado o el tratamiento para prevenir sus consecuencias, a menudo devastadoras. Sin embargo, el cribado genético a gran escala y a nivel poblacional sigue siendo un objetivo inalcanzable, y pocos estudios han evaluado su viabilidad e impacto fuera de determinados sistemas de salud privados. En un artículo publicado en *Nature Health*, **Lacaze et al.** evaluaron la aceptación y el rendimiento (el número de personas en riesgo identificadas) del cribado genético entre aproximadamente 30 000 adultos de entre 18 y 40 años en un piloto prospectivo a nivel nacional en Australia.

Este esfuerzo complementa estudios previos de cribado genético poblacional gracias a sus amplios esfuerzos para garantizar la inclusión proporcional de los principales grupos demográficos en Australia y su énfasis en la colaboración con consumidores, médicos y expertos en salud pública para optimizar el acceso y la aceptación. De un grupo de 30 017 adultos, se invitó a 18 573 al cribado, de los cuales 10 784 entregaron muestras, lo que representa una tasa de participación del 58%. Los objetivos de diversidad geográfica, lingüística y demográfica se cumplieron en gran medida y reflejaron la gran diversidad de la población australiana.

Los autores analizaron variantes genéticas que se sabe que causan enfermedades («patógenas») o que se espera que causen enfermedades («probablemente patógenas»). Se logró contactar con éxito a los 202 participantes portadores de variantes patógenas o probablemente patógenas, un logro impresionante. De estos, 189 cumplieron los criterios de derivación a servicios clínicos, y todos, excepto 4, aceptaron la derivación. De los 185 restantes, todos, excepto 20, asistieron a citas clínicas dentro de la red del estudio, lo que representa un porcentaje de derivaciones dentro del estudio del 87%. Cabe destacar que 8 de estos 20 asistieron a citas fuera del estudio o tenían citas pendientes al momento de redactarse el artículo, por lo que el porcentaje de derivaciones podría alcanzar el 94%. Cabe destacar que, de los participantes que asistieron a citas dentro del estudio, el 74.5% no habría cumplido los criterios de elegibilidad para las pruebas genéticas financiadas por el gobierno australiano.

Estos hallazgos son importantes porque resaltan la alta proporción de personas en riesgo que no se incluyen en las directrices actuales de cribado. En Australia, estas directrices incluyen recibir un diagnóstico personal o tener antecedentes familiares sólidos de la enfermedad. El objetivo de prevenir la enfermedad mediante el cribado genético se ve obstaculizado por la espera hasta obtener un diagnóstico personal, y los antecedentes familiares a menudo son incompletos o no se evalúan en absoluto en entornos clínicos.

La detección temprana podría mejorar las bajas tasas de supervivencia del cáncer de páncreas.

Estos resultados también demuestran que existe una alta tasa de aceptación de derivaciones entre quienes proporcionan muestras y reciben resultados que indican que son portadores de variantes patógenas o probablemente patógenas. Sin embargo, aún no se ha demostrado la generalización de estos hallazgos fuera del sistema de salud y el entorno cultural australianos. El informe también proporciona una descripción clara del flujo de trabajo clínico para un programa de este tipo, que podría ser útil como hoja de ruta para proyectos relacionados. Los esfuerzos para incluir a una amplia gama de personas tuvieron un éxito notable, aunque aún no se han reportado las tasas de inscripción y devolución de muestras entre subgrupos específicos.

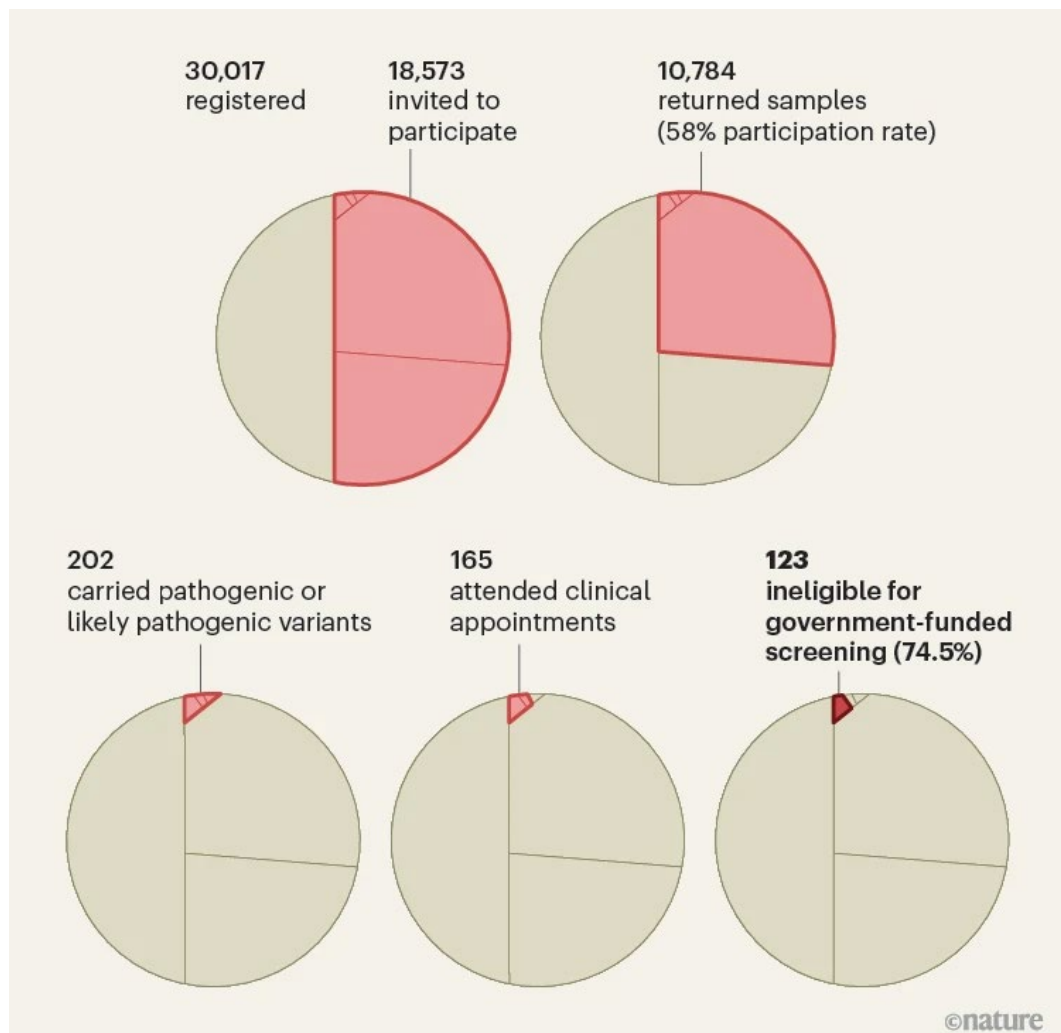
Sin embargo, se aplican varias salvedades. La tasa de participación del 58% es un recordatorio esclarecedor de la dificultad de lograr un cribado universal. Esta tasa seguramente sería mayor si el cribado fuera promovido o impuesto por autoridades de confianza que brindan atención clínica, en lugar de como parte de un programa de investigación. Las comparaciones con otras iniciativas de cribado recomendadas clínicamente en Australia (como las proporcionadas por el gobierno australiano) podrían brindar información sobre la posible aceptación de dichas medidas en un entorno clínico no investigativo. De igual manera, sería interesante examinar en este contexto cultural y de atención médica la aceptación y el rendimiento de las iniciativas para realizar pruebas a familiares de primer grado de los participantes en el cribado, que han sido notablemente bajas en estudios previos de cribado en cascada a pesar de que esta práctica suele ser recomendada en las guías.

El estudio de Lacaze y sus colegas implicó el cribado en un rango de edad relativamente estrecho y un conjunto limitado de genes de alto riesgo. Si bien se ha demostrado que la rentabilidad del cribado es mayor en los participantes más jóvenes, su valor no debe subestimarse por completo en los adultos mayores, quienes suelen

ser más receptivos a las intervenciones sanitarias. De igual manera, una red más amplia de genes y variantes de riesgo, además de los genes de alto riesgo y las variantes claramente patógenas examinadas en este trabajo, identificaría a más personas con mayor riesgo.

Sin embargo, esto también incrementaría el coste y la carga para el sistema sanitario, y potencialmente identificaría a muchas personas que nunca manifestarían la enfermedad o que sucumbirían primero a otras afecciones. La posibilidad de un aumento de la ansiedad y los costes para estas personas sería una consideración importante, pero debe sopesarse frente a la posibilidad de identificar casos asintomáticos tempranos en edades más avanzadas. La detección temprana de enfermedades crónicas mediante un mayor cribado en edades más avanzadas sigue teniendo más probabilidades de conducir a intervenciones más eficaces y mejores resultados que intentar controlar la enfermedad en fase avanzada.

Se pueden diseñar investigaciones adicionales para refinar los subgrupos poblacionales apropiados y las listas óptimas de genes y variantes (que podrían ser específicas de cada población y sistema de salud) para mejorar el rendimiento y reducir la carga del cribado genético poblacional. Mientras tanto, Lacaze et al. han realizado una contribución considerable al demostrar enfoques eficaces para lograr una alta aceptación pública del cribado genético y su seguimiento en un sistema nacional de salud. Estos hallazgos probablemente serán más relevantes para otros sistemas nacionales de salud, pero deberían examinarse en diferentes entornos para comprender las lecciones que pueden aportar a la mejora de la eficacia del cribado genético poblacional.



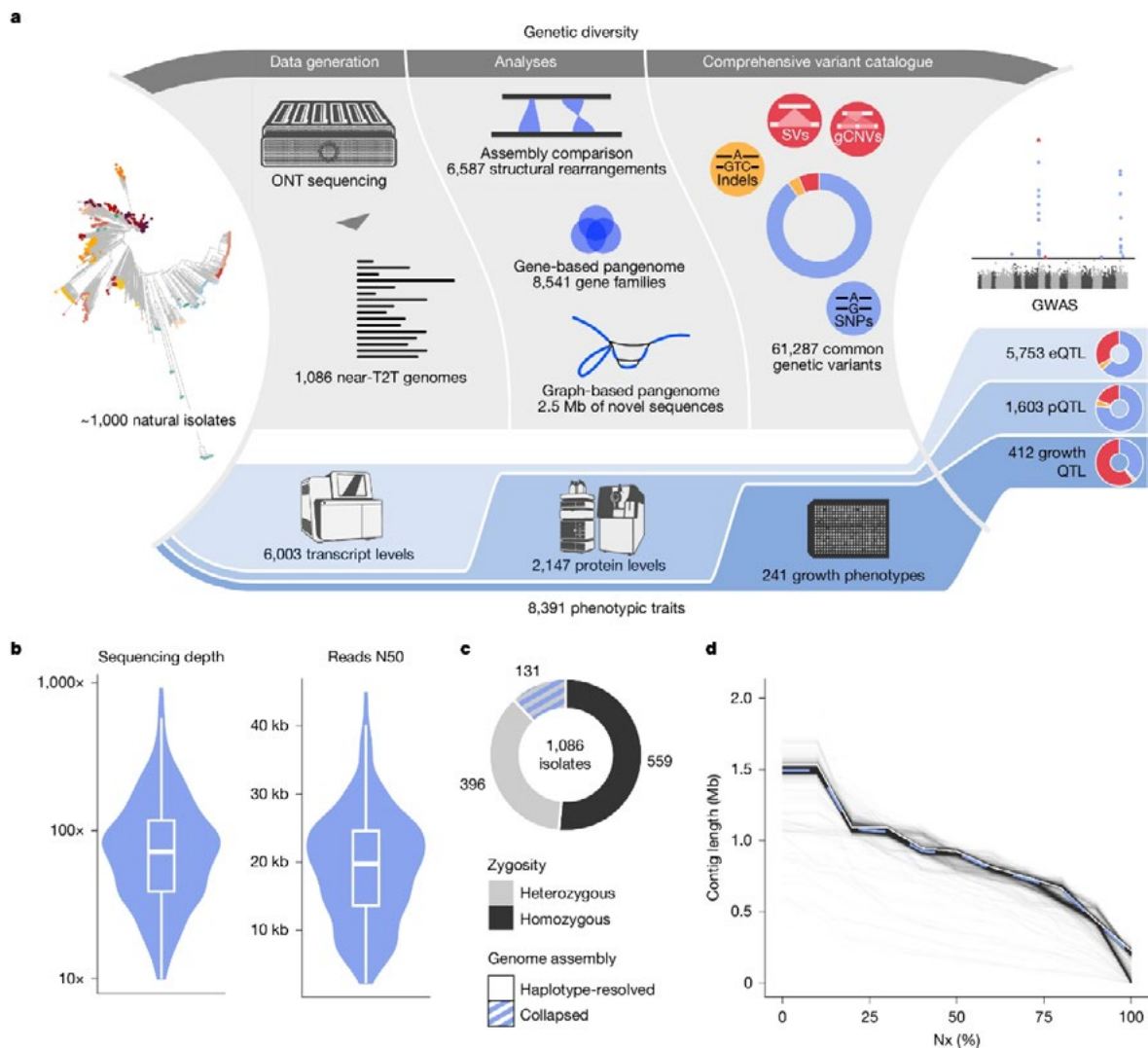
Teri A. Manolio. *Nature* 649, 830–831 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00035-8>.

Murray, M. F., Evans, J. P. & Khoury, M. J. *JAMA* 323, 307–308 (2020).

Lacaze, P. et al. *Nature Health* <https://doi.org/10.1038/s44360-025-00020-x> (2026).

Genotipo-fenotipo con 1086 genomas de levadura

Descifrar la base genética de la notable diversidad fenotípica observada en poblaciones naturales sigue siendo un desafío central en biología. A pesar de los importantes avances, ninguna especie ha sido caracterizada aún con un atlas verdaderamente exhaustivo de variación genética. **Victor Loegler, Pia Thiele, Elie Teyssonnière, Andreas Tsouris, Gauthier Brach, Corinne Cruaud, Emilie Payen, Stefan Engelen, Maitreya J. Dunham, Jing Hou, Anne Friedrich y Joseph Schacherer** presentaron un extenso recurso genómico y fenotípico para la levadura *Saccharomyces cerevisiae* basado en ensamblajes casi telómero a telómero de 1086 aislados naturales. Aprovechando estos ensamblajes de alta contigüidad, generaron un atlas de variantes estructurales de toda la especie altamente completo, un pangenoma basado en genes y un pangenoma de grafos. Al incorporar el espectro completo de variación genética capturado en todas las especies, realizaron estudios de asociación de todo el genoma en 8391 rasgos moleculares y orgánicos. La inclusión de variantes estructurales y pequeñas mutaciones de inserción-delección mejoró las estimaciones de heredabilidad en un promedio del 14.3% en comparación con los análisis basados solo en polimorfismos de un solo nucleótido. Las variantes estructurales se asociaron con mayor frecuencia a rasgos y mostraron mayor pleiotropía que otros tipos de variantes. Cabe destacar que la arquitectura genética de los rasgos moleculares y orgánicos difirió notablemente. En conjunto, este trabajo proporciona un conjunto de datos único que ilustra cómo las diversas formas de variación genética configuran la diversidad fenotípica y sienta las bases para estudios integrativos a escala genómica en otros sistemas eucariotas.

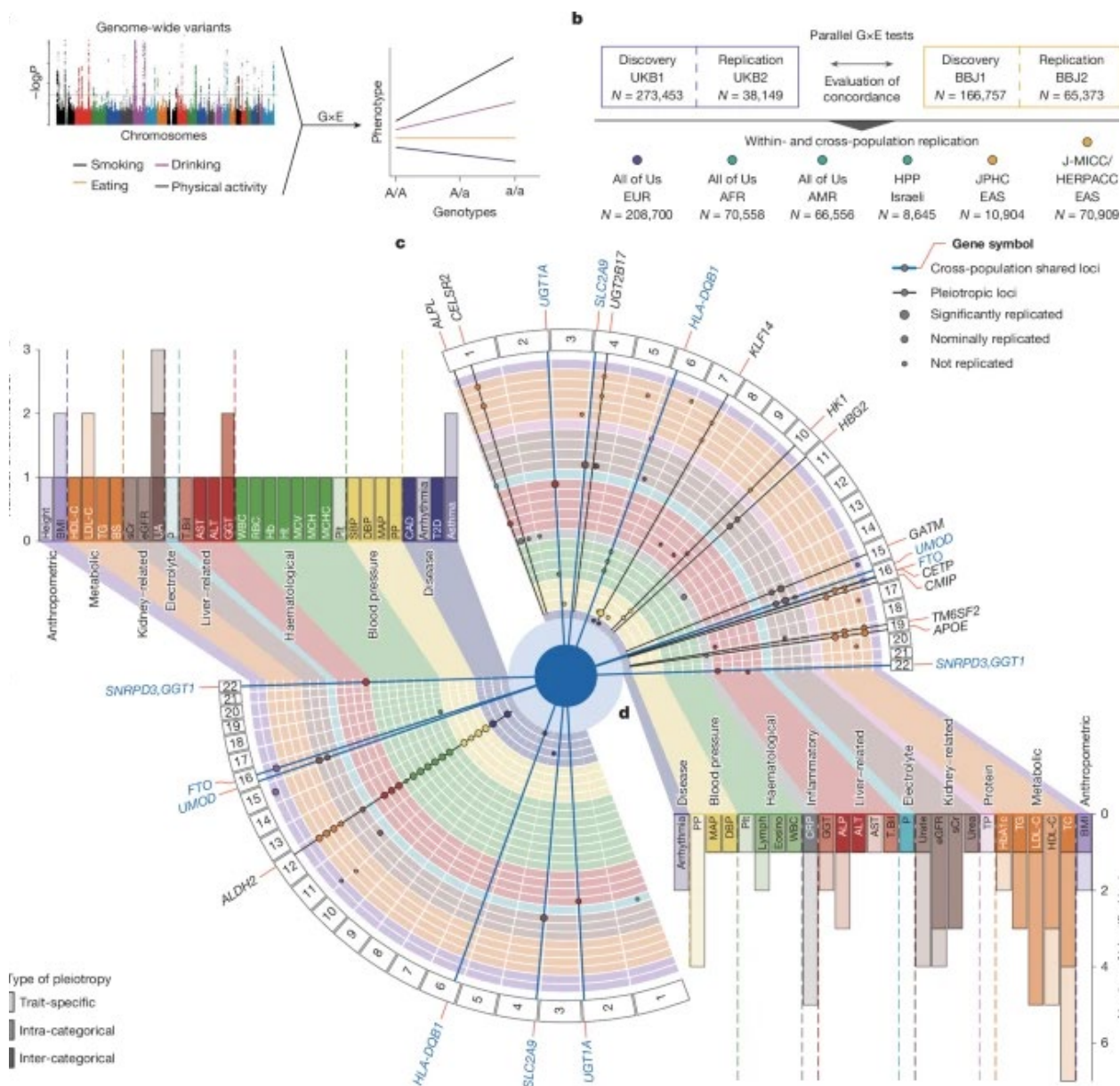


Loegler, V., Thiele, P., Teyssonnière, E. et al. From genotype to phenotype with 1,086 near telomere-to-telomere yeast genomes. *Nature* 648, 649–658 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09637-0>

Interacciones entre genes y medio ambiente

Diferencias ambientales en los tamaños de los efectos genéticos pueden revelar la codificación genética de la plasticidad fenotípica. **Shinichi Namba, Kyuto Sonehara, Yuriko N. Koyanagi, Takezo Kikuchi, Takafumi Ojima, Ryuya Edahiro, Go Sato, Taiki Yamaji, Yoshihiko Tomofuji, Hiroyuki Ueda, Kenichi Yamamoto y colegas** proporcionaron un atlas interpoblacional de interacciones gen-ambiente que comprende 440 210 individuos de poblaciones europeas y japonesas, con replicación en 539 794 individuos de diversas poblaciones. Al descomponer las contribuciones de la edad, el sexo y los estilos de vida, delinearon la etiología de estas interacciones gen-ambiente, incluyendo una causalidad inversa a partir de un cambio en la dieta relacionado con la enfermedad. Los análisis de todo el genoma revelaron la falta de heredabilidad y las relaciones rasgo-rasgo conectadas por los efectos sinérgicos del genoma y los entornos, lo que afectó sistemáticamente la precisión de la predicción poligénica y la portabilidad interpoblacional. La proyección unicelular reveló cambios en las vías y los tipos celulares responsables de la regulación genética con el envejecimiento. Los análisis gen-ambiente a nivel ómico identificaron múltiples efectos genéticos discordantes según el sexo en el metabolismo lipídico, lo que informa sobre los fracasos de los ensayos clínicos para el desarrollo de fármacos con respaldo genético. Este estudio integral de genes y ambiente decodifica la dinámica de las asociaciones genéticas y ofrece conocimientos sobre la biología de rasgos complejos, la medicina personalizada y el desarrollo de fármacos.

Ha habido un gran éxito en la genética humana, en particular los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), en revelar la fisiopatología de las enfermedades y la biología compleja de los rasgos. El mapeo de la asociación genética en capas multiómicas ha cubierto la proteómica, la metabolómica y la secuenciación de ARN de una sola célula (scRNA-seq), proporcionando conocimientos granulares sobre los *loci* genéticos asociados a los rasgos. Sin embargo, dichos esfuerzos se centran en los efectos genéticos fijos (más precisamente, los efectos marginales), simplificando excesivamente la complejidad intrínseca de la biología de los rasgos. Esencialmente, los fenotipos humanos muestran cambios drásticos en respuesta a exposiciones ambientales multifactoriales, incluyendo el sexo, la senescencia y el estilo de vida. La heterogeneidad interindividual en las respuestas a los entornos ha sido moldeada por la adaptación genética y afecta los riesgos actuales de enfermedad y la eficacia de los fármacos. Genéticamente, esta plasticidad fenotípica se manifiesta como cambios en la magnitud de los efectos genéticos en función de los factores ambientales (o, equivalentemente, cambios en los efectos ambientales en función de los genotipos), concretamente, las interacciones gen-ambiente (G×E). Las interacciones G×E captan los cambios dinámicos en los efectos genéticos, revelando la regulación genética de la plasticidad fenotípica. En algunos rasgos, los estudios de interacción G×E han comenzado a explicar la variación fenotípica no captada por los efectos marginales (es decir, la falta de heredabilidad) y las disparidades en la predicción del riesgo poligénico. Por lo tanto, la identificación de las interacciones G×E puede contribuir a mitigar las disparidades en salud e implementar la medicina personalizada con precisión.



Namba, S., Sonehara, K., Koyanagi, Y.N. et al. A cross-population compendium of gene-environment interactions. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10054-6>

Mecanismos independientes de inflamación y sesgo mieloide en el síndrome VEXAS

Recientemente se identificaron mutaciones somáticas en la enzima activadora de la ubiquitina E1 (UBA1) en las células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) como la causa del síndrome autoinflamatorio de inicio en la edad adulta VEXAS (vacuolas, enzima E1, ligada al cromosoma X, autoinflamatoria). somático). Las mutaciones de UBA1 en VEXAS conducen a la expansión clonal dentro de los compartimentos HSPC y mieloide, pero no linfóide. A pesar de su gravedad y prevalencia, los mecanismos por los cuales las mutaciones de UBA1 causan autoinflamación multiorgánica y enfermedad hematológica no están claros. **Varun K. Narendra, Tandrila Das, Linsey J. Wierciszewski, Rebecca J. Londoner, Joshua K. Morrison, Pia Martindale, Tessa Devine, Kevin Chen y colegas** usaron enfoques de edición genética somática para modelar las mutaciones de UBA1 asociadas a VEXAS en macrófagos primarios y HSPC. Los macrófagos de ratón mutantes en *Uba1* expuestos a estímulos inflamatorios experimentaron muerte celular apoptótica y necroptótica aberrante mediada por caspasa-8 (CASP8) y RIPK3-MLKL, respectivamente. En consecuencia, en ratones desafiados con TNF o LPS, el inhibidor

de UBA1 TAK-243 exacerbó la inflamación de una manera dependiente de RIPK3–CASP8. Por el contrario, la mutación de Uba1 en HSPC indujo una respuesta de proteína desplegada y sesgo mieloide independientemente de RIPK3–CASP8. Desde el punto de vista mecanístico, la muerte celular aberrante de macrófagos con la mutación Uba1 coincidió con un defecto cinético en la poliubiquitinación (es decir, lineal) de los complejos de señalización inflamatoria de Lys63/Met1. En conjunto, estos resultados vinculan la patogénesis de VEXAS con la patogénesis de síndromes autoinflamatorios monogénicos menos frecuentes, resaltan defectos específicos asociados a la ubiquitina derivados de una mutación apical en la cascada de ubiquitinación y respaldan la focalización terapéutica del eje de muerte celular inflamatoria en VEXAS.

Narendra, V.K., Das, T., Wierciszewski, L.J. et al. Independent mechanisms of inflammation and myeloid bias in VEXAS syndrome. *Nature* 649, 1273–1281 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09815-0>

Pistas genómicas sobre el origen de las células eucariotas

Las células se pueden dividir en dos tipos: eucariotas y procariotas. Las células eucariotas son una maravilla compleja. Con características como núcleos rodeados de membrana, una estructura interna rígida llamada citoesqueleto y orgánulos que convierten energía llamados mitocondrias, las células eucariotas son mucho más complejas que las células procariotas (las de bacterias y microorganismos llamados arqueas), y sus genomas también son más grandes y ricos en genes. Aunque se han encontrado algunos aspectos de la complejidad eucariota en ciertas arqueas, la brecha entre eucariotas y procariotas sigue siendo amplia, y la precisión de cuándo y cómo surgió la célula eucariota a partir de formas celulares más simples es controvertida. En un artículo publicado en *Nature*, **Kay et al. y Tobiasson et al.** abordan cuestiones fundamentales sobre el origen de las células eucariotas.

Los autores examinaron la contribución de las arqueas a las células eucariotas e infirieron cuándo evolucionó la mayor complejidad eucariota en relación con la adquisición de las mitocondrias. Los resultados señalan a las arqueas de Asgard como un linaje clave para comprender el surgimiento de la vida eucariota.

En el campo de la evolución eucariota temprana, existen casi tantas hipótesis como datos. Gracias a la secuenciación del ADN y a la genómica comparativa, los investigadores saben que las mitocondrias evolucionaron a partir de bacterias llamadas alfa-proteobacterias tras ser absorbidas por las células mediante un proceso denominado endosimbiosis. El huésped del progenitor mitocondrial probablemente perteneció a las arqueas de Asgard, descubiertas en fuentes hidrotermales de aguas profundas. No está claro hasta qué punto participaron otras células procariotas, ni tampoco los factores ambientales y bioquímicos que determinaron el origen de los eucariotas.

Una cuestión por resolver es la naturaleza de la célula huésped cuando el ancestro alfa-proteobacteriano de las mitocondrias fue engullido por primera vez. ¿Era una célula procariota, una célula eucariota sin mitocondrias o algo intermedio? ¿Y pueden los datos genómicos ayudar a determinar si las mitocondrias surgieron en etapas tempranas o tardías de la evolución eucariota?

Kay y sus colegas demuestran que la respuesta a esta segunda pregunta es sí. Su ambicioso objetivo era establecer una cronología para el ensamblaje de la célula eucariota. Para ello, los autores se centraron en un sello distintivo de los genomas nucleares: la presencia de genes duplicados. Muchos de estos duplicados surgieron en un ancestro común compartido por todos los eucariotas vivos, y hoy en día estas copias genéticas producen proteínas que sustentan gran parte de la complejidad eucariota. Kay et al. utilizaron técnicas de vanguardia para construir un árbol evolutivo calibrado con fósiles de 62 proteínas de organismos que representan la amplitud conocida de la vida eucariota y procariota. Este árbol resuelto en el tiempo sirvió como referencia para determinar cuándo ocurrieron las duplicaciones de dos tipos de familias génicas eucariotas. Los autores examinaron 40 familias derivadas de bacterias (posiblemente derivadas del ancestro bacteriano de la mitocondria) y 95 familias de ascendencia arqueal y vinculadas al huésped eucariota (86 de estas familias muestran conexiones específicas con las arqueas de Asgard). Las edades de estas clases de familias génicas resultaron ser notablemente diferentes.

En el caso de las arqueas hospedadoras, se infirió que las familias génicas eucariotas que codifican las proteínas actina y tubulina que forman el citoesqueleto comenzaron a duplicarse hace unos 2800 millones de años. La célula protoeucariota probablemente producía filamentos de actina y microtúbulos a partir de duplicados fun-

cionalmente distintos unos cientos de millones de años después. La mayoría de las familias génicas asociadas con el sistema de membrana interna (endomembrana) de la célula eucariota, incluidas las que dan lugar a las proteínas SNARE, Rab y COP, que desempeñan funciones en el transporte de vesículas, se diversificaron entre 2800 y 2300 millones de años atrás. Las familias génicas que codifican proteínas implicadas en la ingestión y digestión de materia extraña en el sistema endolisosomal surgieron más recientemente (hace entre 2700 y 1800 millones de años).

Muchas proteínas nucleares en células eucariotas no tienen contrapartes procariotas evidentes, pero Kay et al. descubrieron que los genes que codifican proteínas involucradas en un tipo de procesamiento del ARN llamado empalme de intrones, un rasgo distintivo de los eucariotas, parecen haberse duplicado y divergido entre 2900 y 1900 millones de años atrás (las arqueas tienen copias únicas de estos genes).

De las 40 familias de genes eucariotas de ascendencia bacteriana analizadas, 19 no son de origen alfa-proteobacteriano evidente. Independientemente de su historia precisa, la edad de duplicación de estas 40 familias se sitúa entre 2000 y 2400 millones de años atrás, una edad más reciente que la de las de origen arqueológico. Estas familias incluyen aquellas con funciones asociadas a la mitocondria en los organismos actuales, incluyendo ciertas proteínas de importación mitocondrial, así como proteínas que actúan fuera de la mitocondria, como las enzimas reparadoras del ADN. Los autores informan que el 85% de las duplicaciones de familias génicas de arqueas analizadas son anteriores al origen endosimbiótico de las mitocondrias. Kay et al. proponen que gran parte de la complejidad celular eucariota surgió entre 3000 y 2250 millones de años atrás en un entorno con poco o ningún oxígeno. Las mitocondrias evolucionaron posteriormente, poco después del Gran Evento de Oxidación, que tuvo lugar entre 2400 y 2200 millones de años atrás y cambió la biosfera de nuestro planeta.

El descubrimiento de las arqueas de Asgard a mediados de la década de 2010 transformó el estudio de la evolución eucariota, pero no estuvo exento de controversia. La evidencia de las arqueas de Asgard inicialmente provino únicamente de la secuenciación de ADN tomado directamente de muestras ambientales. Las implicaciones evolutivas de sus proteínas similares a las eucariotas se vieron obstaculizadas por la preocupación sobre cuánto se puede discernir de la biología celular únicamente a partir de datos genómicos. Esto cambió con la caracterización de *Candidatus Prometheoarchaeum syntrophicum* y *Candidatus Lokiarchaeum ossiferum*, dos arqueas Asgard que pueden cultivarse (con una lentitud descomunal) en el laboratorio en asociación con otros procariotas. Se descubrió que estos organismos presentan características similares a las de los eucariotas, como apéndices celulares ramificados y un citoesqueleto basado en actina (en el caso de *Ca. L. ossiferum*, utilizando un gen codificador de actina de una sola copia).

A medida que la diversidad conocida de arqueas Asgard ha seguido creciendo, las ideas sobre el sublinaje específico de Asgard con el que los eucariotas probablemente estén más estrechamente relacionados han cambiado. Actualmente, un vínculo con una clase de arqueas llamada *Heimdallarchaeia* parece el más probable. La abundancia de genes de ascendencia de arqueas Asgard en el genoma nuclear eucariota y la diversidad de sus funciones también han sido objeto de debate. Para abordar esta incertidumbre, Tobiasson y sus colegas se propusieron cuantificar las contribuciones relativas de las arqueas y las bacterias de Asgard a la biología molecular y celular eucariota.

Tobiasson et al. realizaron un riguroso análisis estadístico evolutivo de varias etapas de proteínas procariotas y eucariotas, lo que condujo a la identificación de los denominados grupos ortólogos eucariotas-procariotas (EPOC): conjuntos únicos de proteínas eucariotas y sus homólogos procariotas más cercanos. El conjunto completo de EPOC contenía alrededor de 11 millones de secuencias procariotas y 2 millones de eucariotas. Una característica destacada del flujo de trabajo bioinformático de los autores es el uso de un método que implica los denominados árboles de restricción, que sirvió de base para determinar los linajes procariotas que, estadísticamente hablando, eran los grupos hermanos más probables de las proteínas eucariotas en cada EPOC.

De los 4290 EPOC para los que se pudieron inferir funciones biológicas, la mayoría conectaba a los eucariotas con las arqueas de Asgard. Las funciones de estos EPOC de tipo Asgard abarcan una amplia gama de procesos eucariotas, incluyendo la replicación del ADN, el procesamiento del ARN, la transcripción y la síntesis de proteínas, así como la dinámica de endomembranas y el transporte (tráfico) de proteínas. Estos hallazgos amplían la comprensión de estudios previos.

En consonancia con investigaciones previas, también se detectaron EPOC de ascendencia bacteriana, en particular, y como era de esperar, EPOC eucariotas-alfaproteobacterianos con funciones bioquímicas asociadas con la mitocon-

dria y el metabolismo del carbono. Sin embargo, en resumen, Tobiasson y sus colegas proponen un origen Asgard para la mayoría de los genes rastreados hasta el último ancestro común eucariota, y una asociación importante con genes de origen Asgard para la mayoría de los sistemas funcionales y vías metabólicas en células eucariotas.

Comprender el surgimiento de los eucariotas a partir de los procariotas es uno de los problemas más complejos de la biología. Inferir y cronometrar eventos evolutivos antiguos a partir de secuencias genómicas y datos fósiles está plagado de incertidumbre, y aunque su alcance es impresionante, las conclusiones de Kay et al. y Tobiasson et al. deben ser verificadas. Mientras se debaten los elementos técnicos de estos dos estudios, los científicos no deberían sorprenderse si surgen nuevas ramas de la vida arqueal; tal es el ritmo y la potencia de la exploración genómica en diversos entornos. Afortunadamente, no falta creatividad y pasión entre los investigadores dedicados al estudio de la evolución eucariota. Cada hipótesis sugerida y comprobada es un triunfo para el campo. Lenta pero seguramente, la relación entre procariotas y eucariotas se está volviendo más clara.

John M. Archibald. *Nature* 650, 42–44 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-04094-1>.

Spang, A. et al. *Nature* 521, 173–179 (2015).

Zaremba-Niedzwiedzka, K. et al. *Nature* 541, 353–358 (2017).

Vosseberg, J. et al. *Nature* 633, 295–305 (2024).

Richards, T. A. et al. *PLoS Biol.* 22, e3002917 (2024).

Kay, C. J. et al. *Nature* 650, 129–140 (2025).

Tobiasson, V., Luo, J., Wolf, Y. I. & Koonin, E. V. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09960-6> (2026).

Donoghue, P. C. J. et al. *Curr. Biol.* 33, R919–R929 (2023).

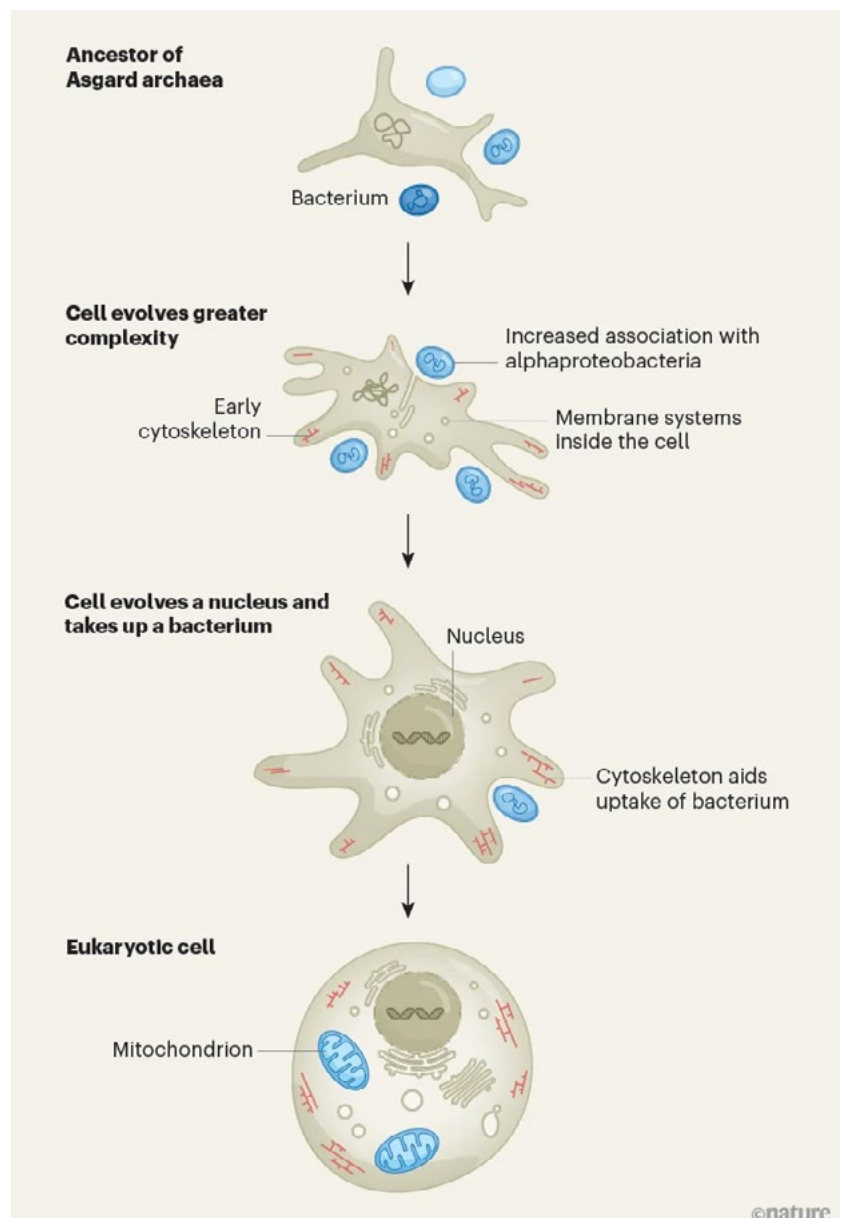
Poulton, S. W. et al. *Nature* 592, 232–236 (2021).

Imachi, H. et al. *Nature* 577, 519–525 (2020).

Rodrigues-Oliveira, T. et al. *Nature* 613, 332–339 (2023).

Eme, L. et al. *Nature* 618, 992–999 (2023).

Santana-Molina, C., Williams, T. A., Snel, B. & Spang, A. *Nature Ecol. Evol.* 9, 613–627 (2025).



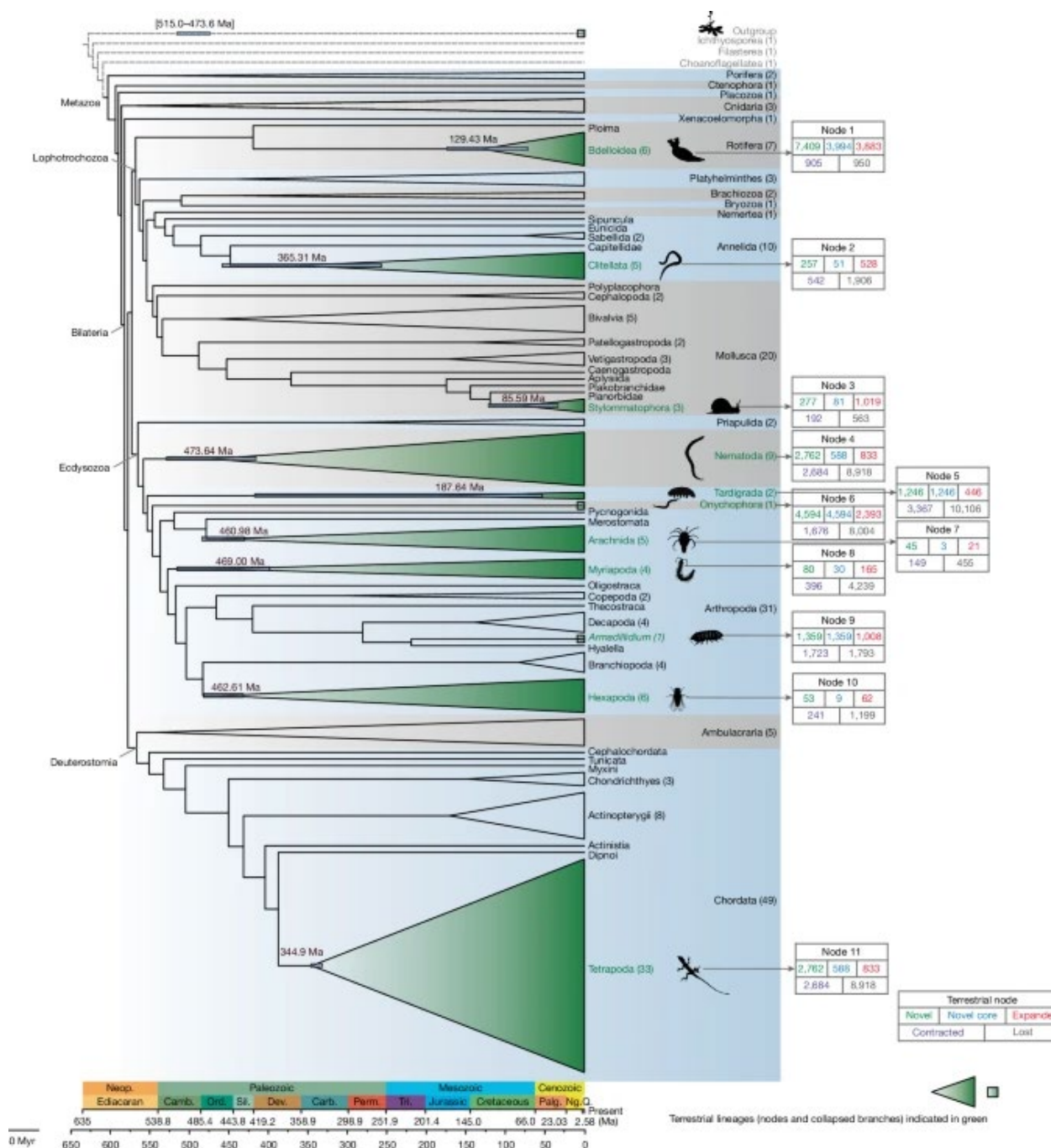
Enriquecimiento de la representación del genoma africano a través del proyecto AGenDA

Las poblaciones africanas siguen estando subrepresentadas en los estudios de investigación y las bases de datos genómicas globales. Como cuna ancestral de los humanos anatómicamente modernos, África ocupa un lugar destacado en cuanto a diversidad genética humana, con una profunda y compleja evolución a lo largo de cientos de miles de años de migración humana, mestizaje y exposición al cambio climático y a agentes infecciosos. Sin embargo, nuestra visión actual de la diversidad genómica en África es escasa y no refleja adecuadamente la rica variación existente entre sus más de 2000 grupos etnolingüísticos. Para mejorar la representación, el proyecto de Evaluación de la Diversidad Genética en África (AGenDA), bajo el paraguas del consorcio de Herencia Humana y Salud en África (H3Africa), identificó grupos subrepresentados en nueve países africanos para la secuenciación del genoma humano completo, con el fin de enriquecer los conjuntos de datos globales. **M. Ramsay, H. Etheredge, F. Tluway, M. E. D'Amato, Z. Chikwambi, Y. Hamdi, I. Alhudiri, Y. Fakim, K. M. Ahmad, N. Belguith, D. Bentley, M. Boujemaa, N. Calumbwana, M. Chaouch y colegas** comparten procesos, incluyendo la participación comunitaria, la obtención de aprobaciones éticas, la gestión del cumplimiento legal y el desarrollo de un marco de gobernanza común. AGenDA es un testimonio de la determinación de la comunidad científica para emprender investigaciones en entornos desafiantes. Está liderado desde África por investigadores africanos que son los que toman las decisiones en los procesos de intercambio de datos. AGenDA es un paso hacia una mayor representación africana en los conjuntos de datos genómicos globales para impulsar la investigación genómica y hacer posible la medicina de precisión para África y el mundo.

Ramsay, M., Etheredge, H., Tluway, F. et al. Enriching African genome representation through the AGenDA project. *Nature* 649, 565–573 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09935-7>

La evolución convergente del genoma moldeó el surgimiento de los animales terrestres

Los desafíos asociados con la transición de la vida del agua a la tierra son profundos, pero se han enfrentado a muchos linajes animales distintos. Estos constituyen una serie de experimentos evolutivos independientes a partir de los cuales podemos descifrar el papel de la contingencia frente a la convergencia en la adaptación de los genomas animales. **Jialin Wei, Davide Pisani, Philip C. J. Donoghue, Marta Álvarez-Presas y Jordi Paps** compararon 154 genomas de 21 filos animales y sus grupos externos para reconstruir el contenido codificante de proteínas de los genomas ancestrales vinculados a 11 eventos de terrestreización animal y para generar una escala temporal de terrestreización. Descubrieron patrones distintivos de ganancia y pérdida genética subyacentes a cada transición a la tierra, pero funciones biológicas similares emergieron recurrentemente, lo que apunta a adaptaciones específicas como clave para la vida en la tierra. Demostraron que las especies semiterrestres desarrollaron patrones funcionales convergentes, en contraste con los linajes completamente terrestres que siguieron diferentes caminos hacia la tierra. Esta cronología respalda tres ventanas temporales de colonización terrestre por animales durante los últimos 487 millones de años, cada una asociada a contextos ecológicos específicos. Si bien cada linaje exhibe adaptaciones distintivas, existe evidencia sólida de evolución genómica convergente en todo el reino animal, lo que sugiere que, en gran medida, la adaptación a la vida en la tierra es predecible y vincula los genes con los ecosistemas.



Wei, J., Pisani, D., Donoghue, P.C.J. et al. Convergent genome evolution shaped the emergence of terrestrial animals. *Nature* 649, 638–646 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09722-4>

Ocho milenios de continuidad de un linaje desconocido en la Argentina

El centro del Cono Sur de América del Sur fue una de las últimas regiones del mundo en ser habitada por personas, y sigue estando subrepresentada en los estudios de ADN antiguo. **Javier Maravall-López, Josefina M. B. Motti, Nicolás Pastor, María Pía Tavella, Mariana Fabra, Pilar Babot, Mariano Bonomo, Silvia E. Cornero, Guillermo N. Lamenza, Diego Catriel Leon y colegas** presentan datos de todo el genoma de 238 individuos antiguos que abarcan diez milenios. El más antiguo, de la región pampeana y que data de 10 000 años antes del presente (pb), tenía una afinidad genética distintiva con los individuos del Cono Sur del Holoceno Medio, lo que demuestra que la diferenciación de los Andes centrales y el centro este de Brasil había comenzado en este momento. Los

individuos que datan de 4600-150 pb descienden principalmente de un linaje profundo previamente no muestreado, del cual el representante más antiguo es un individuo que data de alrededor de 8500 pb. Este linaje de Argentina central coexistió con otros dos linajes durante el Holoceno Medio y, dentro de Argentina central, esta ascendencia persistió durante miles de años con poca evidencia de migración interregional. La ascendencia de la Argentina central estuvo involucrada en tres flujos genéticos distintos: se integró en la Pampa hace 3300 pb y aparentemente se convirtió en el componente principal allí después de 800 pb, con ascendencia de los Andes centrales en el noroeste argentino, y con ascendencia de los bosques tropicales y subtropicales en el Gran Chaco. En el noroeste argentino, hubo un aumento en la tasa de uniones entre parientes cercanos en 1000 pb, similar al patrón en los Andes centrales. En la región del río Paraná, un individuo de 400 pb con una asociación arqueológica guaraní se agrupa con grupos brasileños, lo que concuerda con la presencia guaraní en esa época.

Maravall-López, J., Motti, J.M.B., Pastor, N. et al. Eight millennia of continuity of a previously unknown lineage in Argentina. *Nature* 649, 647–656 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09731-3>

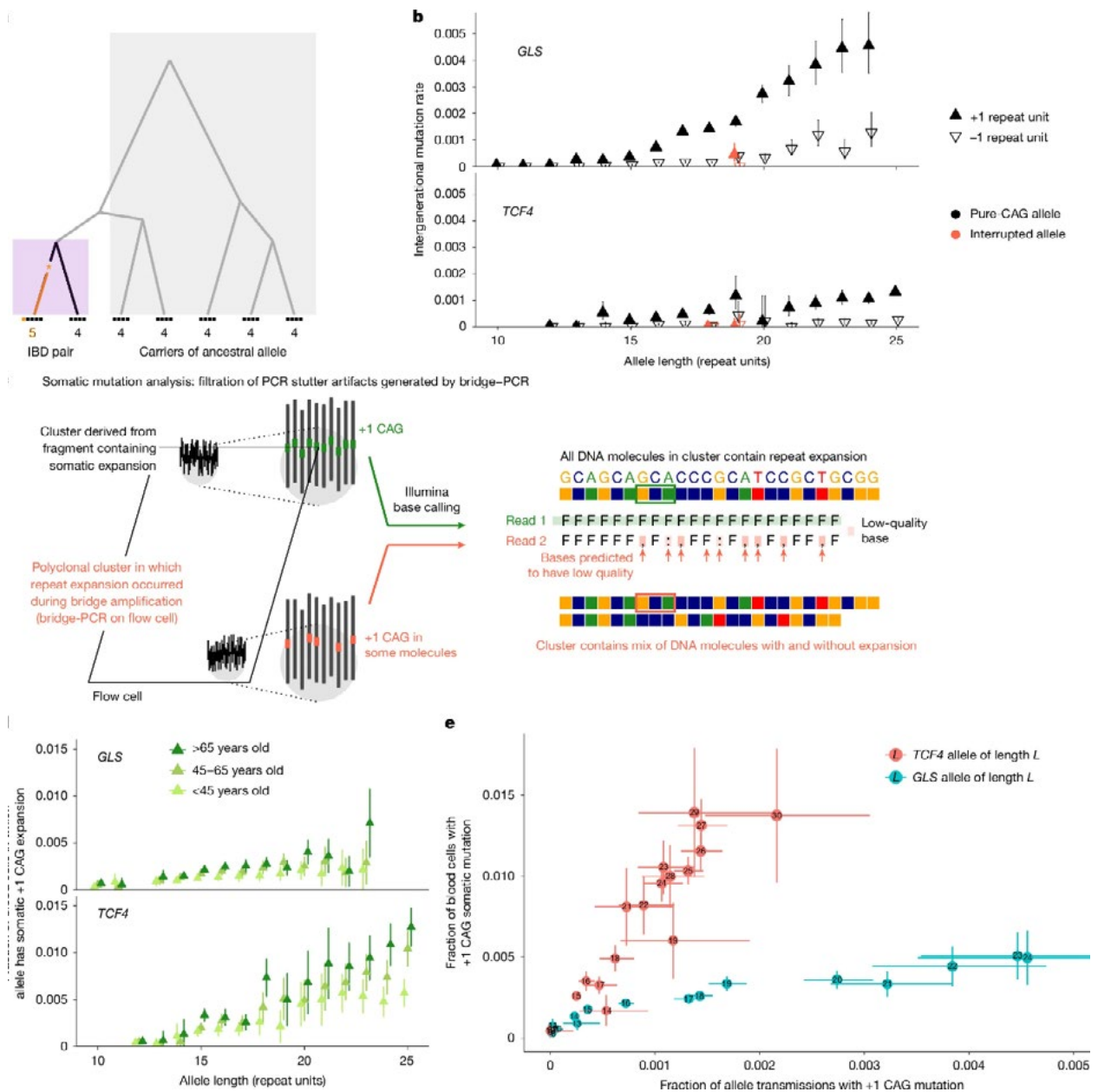
Expansiones de ADN repetido en tándem

Las expansiones y contracciones de las repeticiones de ADN en tándem generan variación genética en poblaciones y tejidos humanos. Algunas repeticiones expandidas causan trastornos hereditarios y otras también son somáticamente inestables. **Margaux L. A. Hujoel, Robert E. Handsaker, David Tang, Nolan Kamitaki, Ronen E. Mukamel, Simone Rubinacci, Pier Francesco Palamara, Steven A. McCarroll y Po-Ru Loh** analizaron datos de secuenciación de ADN de más de 900 000 participantes del Biobanco del Reino Unido y del Programa de Investigación *All of Us* utilizando enfoques computacionales para reconocer, medir y aprender de la inestabilidad de las repeticiones de ADN. Las repeticiones en diferentes *loci* exhibieron propensiones específicas de tejido ampliamente variables a mutar en la línea germinal y la sangre. Los alelos comunes de repeticiones en TCF4 y ADGRE2 exhibieron altas tasas de mosaicismo de longitud en la sangre, lo que demuestra que la mayoría de los genomas humanos contienen elementos repetidos que se expanden con la edad. Los análisis de asociación de todo el genoma del grado de expansión somática de alelos de repetición inestables identificaron 29 *loci* en los que las variantes heredadas aumentaron la expansión de una o más repeticiones de ADN en sangre. Estos modificadores genéticos exhibieron fuertes efectos colectivos en la inestabilidad de la repetición: en una repetición, las tasas de expansión somática variaron cuatro veces entre los individuos con el 5% más alto y el más bajo de las puntuaciones poligénicas. Los alelos modificadores en varios genes de reparación del ADN exhibieron efectos opuestos en la inestabilidad sanguínea de la repetición TCF4 en comparación con otras repeticiones de ADN. Las repeticiones expandidas en la región 5' no traducida del gen de la glutaminasa (GLS) se asocian con enfermedad renal crónica en estadio 5 y enfermedades hepáticas. Estos resultados apuntan a una dinámica compleja de las repeticiones de ADN en poblaciones humanas y a lo largo de la vida.

Las repeticiones cortas en tándem (STR) de 1–6 pb de ADN son elementos genómicos mutables con diversas influencias en los fenotipos celulares y de los organismos. Los polimorfismos comunes de STR, que se han caracterizado en poblaciones humanas mediante secuenciación de lectura corta y lectura larga, influyen en la expresión génica y en rasgos complejos. Las expansiones raras de STR causan más de 60 trastornos genéticos. La diversidad alélica que subyace a estos efectos se genera por mutaciones frecuentes: alrededor de un millón de STR polimórficos en el genoma humano generan entre 50 y 60 mutaciones *de novo* de longitud de repetición por descendencia. Las tasas de mutación en la línea germinal de STR específicos varían ampliamente y se ven influenciadas por la secuencia del motivo de repetición, las interrupciones de repeticiones puras y el número de unidades repetidas, así como por la variación genética en los genes de reparación del ADN.

Los STR también son propensos a la mutación somática, y la expansión somática a lo largo de la vida en al menos un *locus* STR puede provocar enfermedades. Recientemente, los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han proporcionado información sobre los mecanismos moleculares subyacentes a la inestabilidad de las repeticiones somáticas al encontrar modificadores genéticos comunes en el momento o la progresión de la enfermedad de Huntington (EH), causada por alelos heredados en los que una repetición de CAG en el gen HTT tiene una longitud superior a 35 CAG. Estos modificadores genéticos se encontraron en muchos genes de reparación del ADN que afectan la estabilidad de las repeticiones de ADN. Posteriormente, se descubrió que la neurodegeneración en la EH se debía a la expansión somática de esta repetición por encima de un umbral

elevado de aproximadamente 150 repeticiones de CAG. Los estudios de modificadores genéticos, realizados hasta la fecha en hasta 16 640 personas con EH, han proporcionado pistas tempranas sobre algunas posibles dianas terapéuticas para ralentizar o detener la expansión somática de las repeticiones de ADN; sin embargo, el número de estas posibles dianas es, hasta la fecha, modesto. La secuenciación del genoma completo (WGS) de cohortes de biobancos ofrece oportunidades para estudiar la inestabilidad de las repeticiones en muestras mucho más grandes de lo que era posible anteriormente. En este estudio, analizaron la inestabilidad de las repeticiones en 356 131 *loci* de repeticiones polimórficas utilizando datos de WGS de lectura corta del ADN derivado de la sangre de 490.416 participantes del Biobanco del Reino Unido (UKB) y 414 830 participantes de *All of Us* (AoU). Para ello, desarrollaron diversas técnicas computacionales, superando los desafíos en la estimación de la longitud y la inestabilidad de las repeticiones de ADN a partir de un gran número de lecturas cortas de WGS. Estos métodos permitieron caracterizar las tasas de expansión y contracción específicas de cada alelo de repeticiones comunes, identificar influencias genéticas en la expansión de repeticiones somáticas e identificar asociaciones de repeticiones expandidas con enfermedades.



Hujoel, M.L.A., Handsaker, R.E., Tang, D. et al. Insights into DNA repeat expansions among 900,000 biobank participants. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09886-z>



euroespes
health

Terapia génica

DTX401: primera terapia génica con AAV para tratar la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo Ia

Ultragenyx Pharmaceutical Inc. anunció la finalización de su solicitud de autorización de comercialización (BLA) continua ante la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para DTX401 (pariglasgene breccaparovect). De aprobarse, el tratamiento basado en AAV se convertiría en la primera terapia en abordar la causa genética subyacente de (GSDIa), un trastorno metabólico potencialmente mortal.

La GSDIa está causada por mutaciones en el gen G6PC, lo que provoca una deficiencia de la enzima G6Pasa. Esta enzima es esencial para que el hígado libere glucosa al torrente sanguíneo. Sin ella, los pacientes sufren hipoglucemia grave y potencialmente mortal, y deben seguir un régimen riguroso de ingesta continua de almidón de maíz para mantener los niveles de azúcar en sangre.

DTX401 utiliza un vector viral AAV8 para administrar una copia funcional del gen G6PC directamente a las células hepáticas. A diferencia del tratamiento tradicional, esta terapia génica con AAV está diseñada para: (i) Restaurar la actividad enzimática: Permitir que las células hepáticas produzcan G6Pasa activa. (ii) Regulación hormonal: Permitir que el hígado responda de forma natural a las señales de insulina y cortisol. (iii) Reducir la acumulación de glucógeno: Disminuir los niveles de glucógeno hepático, un biomarcador clave de la enfermedad.

La solicitud de la BLA está respaldada por un programa clínico integral que incluyó a 52 pacientes con un seguimiento de hasta seis años. Los datos del estudio de fase 3 GlucoGene destacaron varios beneficios transformadores: (i) Reducción de almidón de maíz: Disminución significativa de la cantidad y frecuencia de las necesidades diarias de almidón de maíz. (ii) Estabilidad de la glucosa mejorada: Mayor tolerancia al ayuno y mantenimiento de la euglucemia (niveles normales de azúcar en sangre). (iii) Calidad de vida: Mejoras significativas reportadas por los pacientes en la escala de Impresión Global de Cambio (PGIC).

La FDA ha otorgado previamente a DTX401 varias designaciones de alta prioridad, incluyendo la designación de Vía Rápida, RMAT y la de Medicamento Huérfano. Con la presentación del módulo final de Química, Fabricación y Controles (CMC), la FDA revisará el paquete para determinar si la terapia cumple con los criterios para su aprobación comercial.

“La finalización de nuestra solicitud de BLA es un paso significativo hacia el desarrollo de la primera terapia que ataca directamente la causa subyacente de la GSDIa”, declaró el Dr. Eric Crombez, director médico de Ultragenyx. “Esperamos brindar esta terapia que podría cambiar la vida de las aproximadamente 6000 personas que viven con esta afección”.

Fuente: <https://ir.ultragenyx.com/news-releases/news-release-details/ultragenyx-completes-rolling-submission-biologics-license>

La FDA autoriza la terapia CAR-T alogénica MT027 para ensayos clínicos de fase II en glioblastoma

T-MAXIMUM Pharmaceutical anunció que la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) ha autorizado la solicitud de nuevo fármaco en investigación (IND) para MT027, una terapia CAR-T alogénica patentada dirigida a B7-H3. Esta autorización permite a la compañía iniciar un ensayo clínico de fase II para pacientes con glioblastoma recurrente (GBMr), un hito crucial en el esfuerzo por tratar tumores sólidos agresivos con terapias celulares listas para usar.

MT027 se distingue de los tratamientos CAR-T tradicionales al utilizar una plataforma de edición genética completamente no viral. Mientras que muchos competidores de la industria dependen de vectores lentivirales o retrovirales para la administración de genes, el enfoque no viral de T-MAXIMUM mejora la seguridad del producto, optimiza la precisión de fabricación y aumenta la controlabilidad. Esta ingeniería de vanguardia es esencial para abordar el glioblastoma, a menudo llamado el “Everest” de la oncología debido a la barrera hematoencefálica y a un microambiente altamente inmunosupresor.

Como terapia alogénica, MT027 se obtiene de donantes sanos en lugar de los propios pacientes. Esto permite: (i) Fabricación a gran escala: Los productos pueden producirse en masa y criopreservarse. (ii) Tratamiento rápido: Elimina las largas semanas de espera asociadas con la producción de CAR-T autólogas (derivadas del paciente). (iii) Persistencia y seguridad: La plataforma patentada de T-MAXIMUM supera la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y el rechazo inmunitario, garantizando que las células CAR-T permanezcan activas en el cuerpo del paciente para combatir el tumor.

El glioblastoma sigue siendo uno de los cánceres del sistema nervioso central más letales, con una tasa de supervivencia media de tan solo 14 a 16 meses. En los casos recurrentes, la supervivencia suele reducirse a menos de nueve meses. Al actuar sobre B7-H3, una proteína altamente expresada en tumores sólidos, MT027 busca ofrecer una nueva y potente opción donde el tratamiento estándar ha fracasado históricamente.

“La autorización de la FDA representa un avance significativo para todo el campo de la terapia celular, ya que nos adentramos en el ‘territorio inexplorado’ del tratamiento de tumores sólidos”, afirmó el Dr. Xiaoyun Shang, fundador y director ejecutivo de T-MAXIMUM Pharmaceutical. “Seguimos comprometidos con el uso del poder de la ciencia para ganar más tiempo para los pacientes”.

T-MAXIMUM aprovecha simultáneamente su tecnología alogénica para desarrollar programas adicionales para metástasis cerebrales y otras indicaciones de tumores sólidos, ampliando así su cartera de productos clínicos.

Fuente: <https://www.prnewswire.com/news-releases/t-maximum-pharmaceuticals-allogeneic-car-t-therapy-mt027-receives-fda-ind-clearance-to-proceed-to-phase-ii-clinical-trial-for-recurrent-glioblastoma-302647537.html>

Terapia génica para la distrofia muscular de Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es un trastorno neuromuscular ligado al cromosoma X causado por variantes de la DMD que conduce a una degeneración muscular progresiva. Los avances recientes en terapia génica han abierto nuevas vías terapéuticas, en particular mediante el uso de la administración de microdistrofina mediada por el virus adenoasociado (VAA). El delandistrógeno moxeparvovec, la primera terapia génica aprobada por la FDA para la DMD, ha demostrado expresión transgénica y posible mejora funcional en ensayos clínicos de fase inicial, aunque su eficacia, durabilidad y seguridad a largo plazo aún no están confirmadas. Las toxicidades inmunomediadas, como la miositis, la miocarditis y la lesión hepática, presentan importantes desafíos clínicos, lo que exige una cuidadosa selección de pacientes, inmunoprofilaxis y seguimiento postratamiento. Además de la terapia de reemplazo con microdistrofina, se están explorando nuevos enfoques de terapia génica, como la sobreexpresión de distrofina endógena, la omisión de exón y estrategias complementarias de potenciación muscular. Los estudios futuros se centran en superar las limitaciones del tamaño del vector mediante el uso de sistemas de AAV duales o triples o plataformas no virales, la mejora del tropismo muscular mediante ingeniería de cápside y promotor, y la ampliación de la elegibilidad mediante protocolos de desensibilización. **Yuko Shimizu-Motohashi** ofrece una visión general integrada del progreso actual, los desafíos y las perspectivas futuras de la terapia génica para la DMD, con el objetivo de respaldar su implementación clínica segura y eficaz.

Shimizu-Motohashi Y. Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2025 Oct;47(5):104424. doi: 10.1016/j.braindev.2025.104424. Epub 2025 Aug 22. PMID: 40848523.

Terapia génica para la enfermedad de Parkinson

La terapia génica se ha mostrado prometedora desde hace tiempo como método para la alteración dirigida de la función neuronal en la enfermedad de Parkinson. Diferentes enfoques de terapia génica buscan corregir circuitos disfuncionales o han intentado proteger neuronas vulnerables para ralentizar la progresión de la enfermedad. En ensayos clínicos se han utilizado vectores virales para administrar genes directamente en regiones cerebrales mediante inyección estereotáxica o de forma global mediante infusión en el LCR de la cisterna magna. La administración bilateral de GAD en el núcleo subtalámico ha producido algunas mejoras clínicas, al igual que la administración en el putamen de genes que codifican enzimas implicadas en la síntesis de dopamina. La terapia génica con factores de crecimiento ha sido objeto de varios estudios, con evidencia neuropatológica

y de imagen de la expresión génica y posible neuroprotección. Un ensayo clínico en curso de terapia génica para corregir la GBA mutada en pacientes con enfermedad de Parkinson y mutaciones de GBA es el primero en utilizar la terapia génica para intentar corregir una causa genética de la enfermedad de Parkinson en seres humanos. Los avances técnicos en la administración de vectores, como las nuevas cápsides y la disrupción de la barrera hematoencefálica mediante ultrasonidos focalizados, contribuirán al avance de la terapia génica en la enfermedad de Parkinson.

Winston G, Kharas N, Svenningsson P, Jha A, Kaplitt MG. Gene therapy for Parkinson's disease: trials and technical advances. *Lancet Neurol.* 2025 Jun;24(6):548-556. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00125-5. PMID: 40409318.

Terapia génica para la anemia de células falciformes y la talasemia

La talasemia y la anemia de células falciformes se encuentran entre las enfermedades hereditarias monogénicas más frecuentes. El acceso a transfusiones, terapias de quelación del hierro y fármacos como la hidroxiurea han mejorado la esperanza y la calidad de vida. Sin embargo, estas enfermedades aún causan una discapacidad significativa. Lamentablemente, la primera terapia curativa disponible, el trasplante de médula ósea, no es viable para todos los pacientes. Durante la última década, numerosos estudios se han centrado en la búsqueda de nuevas terapias curativas, y muchos ensayos clínicos han evaluado diferentes enfoques de terapia génica.

Las dianas terapéuticas se centran en la adición de copias funcionales del gen que codifica la β -globina en células CD34+ defectuosas, principalmente mediante vectores lentivirales dirigidos a las células madre hematopoyéticas (CMH). Más recientemente, el enfoque se ha centrado en la inducción de la producción de hemoglobina fetal a niveles terapéuticos o la reparación del defecto molecular subyacente, mediante nuevas técnicas de edición génica que incluyen CRISPR-Cas9, nucleasas de proteínas efectoras similares a la activación de la transcripción, nucleasas de dedo de zinc y edición de bases. Los estudios preclínicos y clínicos se centran ahora en optimizar la aplicación y administración de la terapia génica para reducir o eliminar el tratamiento mieloablativo y sus posibles efectos adversos.

Natalia Scaramellini y colegas exploraron el potencial de inducir la producción de hemoglobina fetal a niveles terapéuticos o de reparar el defecto molecular subyacente que causa genéticamente la enfermedad. Revisaron estudios recientes de edición génica que están abriendo una nueva era en el tratamiento curativo de las hemoglobinopatías.

Scaramellini N, Panzieri DL, Cappellini MD. Gene therapy for sickle cell disease and thalassemia. *Curr Opin Hematol.* 2025 May 1;32(3):120-129. doi: 10.1097/MOH.0000000000000867. Epub 2025 Feb 27. PMID: 40013946.

La desregulación del eje Serpinb6a-Gch1 contribuye a la sordera *DFNB91*, que es tratable con terapias génicas

La sordera hereditaria representa el 60% de las pérdidas auditivas congénitas, y se han identificado más de 300 genes responsables de la sordera. SERPINB6, un gen asociado con la sordera recesiva, también llamado DFNB91, está vinculado a la pérdida auditiva progresiva no sindrómica, según estudios realizados en humanos y en ratones con deficiencia en Serpinb6a, su ortólogo murino. Sin embargo, se desconoce el mecanismo y la terapia biológica para la sordera inducida por la mutación SERPINB6. **Cheng Cheng y colegas** demostraron que Gch1 se sobreexpresa de forma aberrante en las células ciliadas con deficiencia de Serpinb6a. La sobreexpresión de Gch1 en la cóclea de ratones silvestres mediante el virus adenoasociado (AAV) provocó pérdida auditiva y muerte de células ciliadas, mientras que la sobreexpresión de Gch1 mediante su inhibidor DAHP puede proteger eficazmente las células ciliadas y la función auditiva en ratones con deficiencia en Serpinb6a. La desregulación del eje Serpinb6a/Gch1 resultó en una expresión elevada de BH4 y posteriormente de iNOS, lo que condujo a un aumento en la producción de ROS y, finalmente, causó daño a las células ciliadas. Estos hallazgos revelaron que la sobreexpresión de Gch1 es el mecanismo subyacente a la sordera inducida por la mutación de Serpinb6a. Es crucial que la administración de Serpinb6a exógena mediante AAV, impulsada por el promotor Myo15, pueda

restaurar eficazmente la función auditiva y la supervivencia de las células ciliadas en ratones deficientes en *Serpina6a*. Estos hallazgos sugieren que la terapia génica basada en AAV ofrece un tratamiento potencial para ratones deficientes en *Serpina6a*, lo que podría constituir una estrategia prometedora para el tratamiento clínico de pacientes con DFNB91.

Cheng Cheng et al. Dysregulation of *Serpina6a*-*Gch1* axis contributes to DFNB91 deafness that is amendable to gene therapies. *Mol Ther.*, January 28, 2026.

Terapia para la deficiencia de AADC mediante la administración multisitio guiada por RM de AAV2-hAADC a las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas en el tronco encefálico

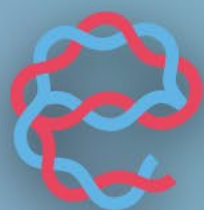
La deficiencia de L-aminoácidos aromáticos descarboxilasa (AADC) es un trastorno neurometabólico poco común y a menudo devastador, caracterizado por una síntesis deficiente de dopamina, serotonina y noradrenalina. Los niños afectados presentan graves retrasos en el desarrollo, disfunción motora, inestabilidad autonómica y síntomas conductuales, y los tratamientos actuales siguen siendo, en gran medida, de apoyo. Los ensayos actuales de terapia génica para la deficiencia de AADC han demostrado la seguridad y la tolerabilidad de la infusión bilateral de AAV2-hAADC en el putamen o el mesencéfalo. Estos enfoques han restaurado la síntesis de dopamina en los ganglios basales y el sistema límbico. Sin embargo, no han afectado los niveles de serotonina, probablemente debido a la falta de transducción de neuronas serotoninérgicas por la cobertura inadecuada de los núcleos relevantes del tronco encefálico. Restaurar la señalización serotoninérgica puede ser crucial para mejorar los resultados cognitivos y conductuales, que aún no se abordan por completo con las terapias actuales centradas en la dopamina. Para abordar esta limitación, **Lluís Samaranch y colegas** evaluaron la seguridad de una estrategia de administración multidiana, guiada por resonancia magnética (RM), potenciada por convección en primates no humanos, administrando AAV2-AADC en núcleos serotoninérgicos y noradrenérgicos, además de las dianas dopaminérgicas actuales. Este enfoque más amplio tiene como objetivo mejorar la modulación de la serotonina y restablecer el equilibrio neuromodulador, con posibles beneficios para la función cognitiva y conductual en niños con deficiencia de AADC sometidos a terapia génica.

Lluís Samaranch et al. Advancing AADC deficiency therapy through MR-guided multisite delivery of AAV2-hAADC to dopaminergic and serotonergic pathways in the brainstem. *ScienceDirect Volume 34, Issue 1, 12 March 2026, 201670*.

Terapia génica para errores innatos de la inmunidad

El trasplante de células madre hematopoyéticas ha sido el único tratamiento curativo para los errores innatos de la inmunidad (IEI) y se recomienda para las afecciones de IEI más graves, como la inmunodeficiencia combinada grave. Sin embargo, los resultados adversos, principalmente debidos a diferencias de histocompatibilidad entre el donante y el paciente, siguen siendo motivo de preocupación. Los avances en los mecanismos genéticos y moleculares, incluyendo nuevas tecnologías para insertar secuencias de ADN en los genomas celulares, han permitido el desarrollo de estrategias para tratar enfermedades genéticas mediante la corrección de defectos genéticos en las células de los pacientes. Esta tecnología se denomina terapia génica. Los enfoques de terapia génica que se están desarrollando para los IEI se basan en la inserción génica, utilizando un vector retroviral, o en la edición génica, utilizando una combinación de una nucleasa y una plantilla de ADN. Tras la inesperada aparición de oncogénesis asociada con los diseños iniciales de vectores retrovirales, avances significativos han dado lugar a ensayos clínicos exitosos de terapia génica para tres formas de inmunodeficiencia combinada grave, que demostraron la seguridad y eficacia de este enfoque. Se encuentran en curso estudios preclínicos y clínicos activos para diversas IIE, como la enfermedad granulomatosa crónica, la deficiencia de adhesión leucocitaria, la neutropenia congénita grave, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y las formas familiares de linfocitosis hemofagocítica.

Wijeyesinghe S, Chinen J. Gene therapy for inborn errors of immunity: Current clinical progress. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025 Jun;134(6):630-638. doi: 10.1016/j.anaai.2025.02.026. Epub 2025 Mar 8. PMID: 40058525.



euroespes
health



Farmacogenómica

Oportunidades y desafíos de la farmacogenómica poblacional

Las respuestas farmacológicas pueden variar significativamente entre pacientes de diferentes orígenes etno-geográficos. Esta variabilidad puede atribuirse, al menos en parte, a patrones genéticos específicos de cada población en genes implicados en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos, así como en genes asociados con la toxicidad inducida por fármacos. Por lo tanto, la identificación de dicha variabilidad etnogeográfica es crucial para la optimización de tratamientos farmacológicos precisos y específicos para cada población. **Yitian Zhou y colegas** resumen el conocimiento actual sobre la diversidad farmacogenética clínicamente accionable de los genes involucrados en el metabolismo de fármacos (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5, DPYD, TPMT, NUDT15, UGT1A1 y NAT2), reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos (HLA-A y HLA-B) y anemia hemolítica aguda inducida por fármacos (G6PD). Destacan poblaciones de riesgo con distintas frecuencias alélicas y discutimos las implicaciones para la personalización del tratamiento. Posteriormente, analizan los desafíos y oportunidades clave en la farmacogenómica poblacional, incluyendo la importancia de considerar distintos patrones de frecuencia alélica en poblaciones indígenas o fundadoras, interpretar la respuesta farmacogenómica en poblaciones mixtas, abordar el sesgo de investigación de la literatura farmacogenómica y las dificultades en la inclusión de variantes raras y específicas de la población en las predicciones de la respuesta a fármacos. La información proporcionada aquí subraya el papel fundamental de la farmacogenómica poblacional en el perfeccionamiento de las estrategias de tratamiento farmacológico y aspira a proporcionar más orientación para maximizar los beneficios de la medicina de precisión en todas las poblaciones.

Zhou Y, Park Y, Camara MD, Lauschke VM. Opportunities and Challenges of Population Pharmacogenomics. *Ann Hum Genet.* 2025 Sep;89(5):384-397. doi: [10.1111/ahg.12596](https://doi.org/10.1111/ahg.12596). Epub 2025 Apr 2. PMID: 40171627; PMCID: PMC12336967.

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.

Farmacogenómica en la terapia cardíaca

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Los factores genéticos desempeñan un papel importante en el desarrollo de las ECV, que pueden ser resultado de influencias monogénicas o poligénicas. Estas contribuciones genéticas pueden conducir a diversas afecciones potencialmente mortales, como miocardiopatías, aortopatías, dislipidemias y arritmias, muchas de las cuales se asocian con muerte súbita cardíaca (MSC) en adultos. El cribado y el diagnóstico genético tempranos permiten una intervención oportuna, no solo para las personas afectadas, sino también para los familiares en riesgo. Los avances en genética molecular y farmacogenómica están transformando el manejo de las enfermedades cardiovasculares. Al identificar variantes genéticas que influyen en el metabolismo de los fármacos, los médicos pueden adaptar la selección y la dosificación de los fármacos a cada paciente, allanando el camino para estrategias de tratamiento personalizadas. **Niloofar Naderi y colegas** exploran el papel de la genética y la farmacogenética en la medicina cardiovascular, centrándose en cómo los conocimientos genéticos informan la estratificación del riesgo y guían el tratamiento. En particular, las consideraciones farmacogenéticas en el uso de anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, terapias hipolipemiantes, vasodilatadores de acción directa, antiarrítmicos, inhibidores del sistema renina-angiotensina y diuréticos, lo que en última instancia respalda la implementación de intervenciones clínicas personalizadas para lograr resultados óptimos en la atención al paciente.

Naderi N, Jolfayi AG, Azimi A, Maleki M, Kalayinia S. Pharmacogenomics in cardiac therapy: Personalizing treatment for heart health. *Biomed Pharmacother.* 2025 Sep;190:118392. doi: [10.1016/j.biopha.2025.118392](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118392). Epub 2025 Aug 5. PMID: 40753939.

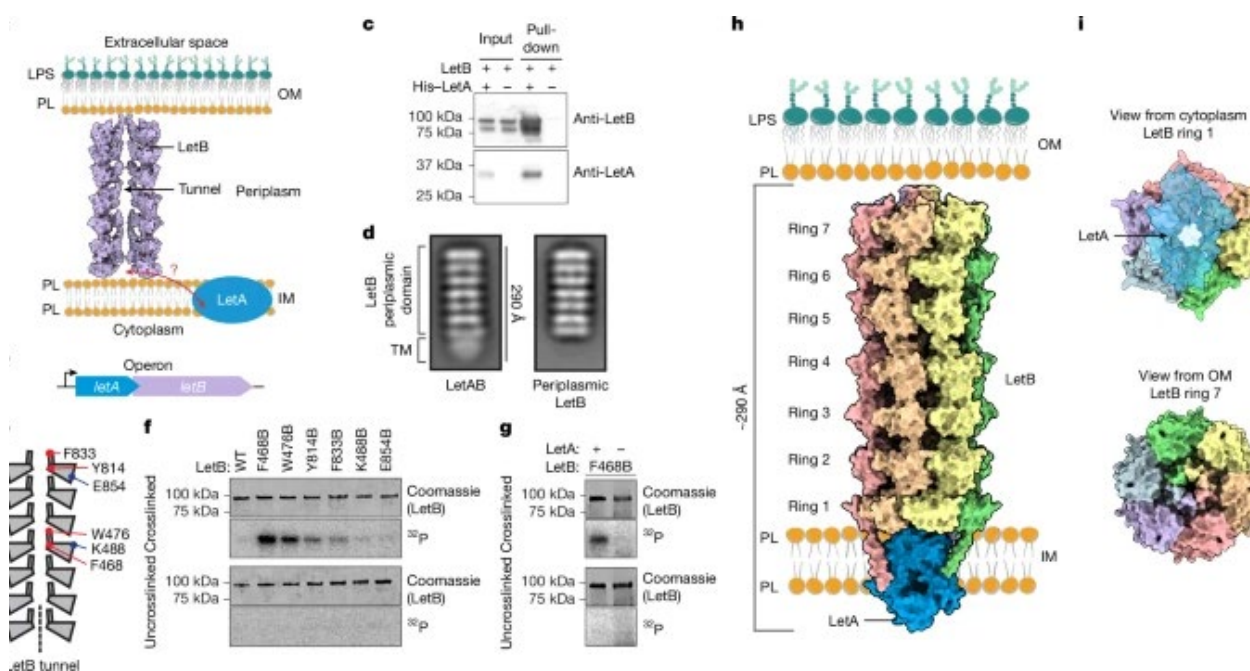
Farmacogenómica en pacientes pediátricos oncológicos con tumores sólidos

Las toxicidades inducidas por quimioterapia siguen siendo un desafío en la oncología pediátrica, afectando los resultados de los pacientes, las estancias hospitalarias y la calidad de vida. La variación genética puede explicar parcialmente estas toxicidades, y la farmacogenómica podría optimizar el tratamiento. **Paula Hansson y colegas** ofrecen una visión general de los estudios farmacogenómicos en relación con la toxicidad inducida por quimioterapia en niños con tumores sólidos. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en PubMed, Embase y *Web of Science* siguiendo las directrices PRISMA. Dos revisores independientes evaluaron la elegibilidad y el riesgo de sesgo mediante ROBINS-I y extrajeron los datos. De los 9000 artículos examinados, 279 se consideraron relevantes y 59 cumplieron los criterios de inclusión, centrándose en niños con tumores sólidos y la farmacogenómica en relación con la toxicidad inducida por quimioterapia. Tras la evaluación del riesgo de sesgo, se resumieron 24 artículos con riesgo de sesgo bajo a moderado. La identificación de SNP específicos asociados con toxicidades resultó difícil debido a la variabilidad entre los estudios. En el caso del metotrexato, los genes ABCC2, MTHFR y SXR se asociaron con mielosupresión y hepatotoxicidad. Los genes ABCC3, COMT, ERCC2, GSTP1, GSTT1, LRP2, SLC22A2 y TPMT mostraron asociaciones con la ototoxicidad debida a fármacos a base de platino. La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se asoció con CBR2, CELF4, GSTM1, HAS3, RARG y SLC28A3, así como con HNMT y SLC22A2 en niños pequeños, con ABCB4 en niñas y con SULT2B1 en niños. Se observó un efecto dosis-dependiente de CELF4 sobre la cardiotoxicidad con dosis de antraciclina superiores a 300 mg/m². Esta revisión destaca la complejidad y variabilidad de las asociaciones farmacogenómicas con las toxicidades inducidas por quimioterapia en oncología pediátrica. Si bien ciertas variantes genéticas muestran asociaciones con toxicidades específicas, se necesitan estudios multinacionales/internacionales más amplios para fortalecer las asociaciones y mejorar las guías clínicas.

Hansson P, Blacker C, Uvdal H, Wadelius M, Green H, Ljungman G. Pharmacogenomics in pediatric oncology patients with solid tumors related to chemotherapy-induced toxicity: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2025 Jul;211:104720. doi: [10.1016/j.critrevonc.2025.104720](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104720). Epub 2025 Apr 11. PMID: 40222694.

LetA define una nueva familia de transportadores

Las proteínas de transporte de membrana translocan diversas cargas, desde pequeños azúcares hasta proteínas completas, a través de las membranas celulares. Se han descrito algunas familias de proteínas estructuralmente distintas que explican la mayoría de los procesos de transporte de membrana conocidos. Sin embargo, muchas proteínas de membrana con funciones transportadoras previstas aún no se han caracterizado. **Cristina C. Santarossa, Yupeng Li, Sara Yousef, Hale S. Hasdemir, Carlos C. Rodriguez, Max A. B. Haase, Minkyung Baek, Nicolas Coudray y colegas** determinaron la estructura de LetAB de *Escherichia coli*, un transportador de fosfolípidos involucrado en la integridad de la membrana externa, y encontraron que LetA adopta una arquitectura distintiva que no está relacionada estructural ni evolutivamente con las familias de transportadores conocidas. LetA se localiza en la membrana interna, donde está listo para cargar lípidos en su socio de unión, LetB, una proteína de entrada a células de mamíferos (MCE) que forma un túnel de aproximadamente 225 Å de longitud para el transporte de lípidos a través de la envoltura celular. Inesperadamente, los dominios transmembrana de LetA adoptan un plegamiento que está evolutivamente relacionado con la familia de proteínas de membrana eucariotas tetraspanina, incluyendo las proteínas reguladoras del receptor AMPA transmembrana (TRAPs) y las claudinas. A través de una combinación de escaneo mutacional profundo, simulaciones de dinámica molecular, estados alternativos predichos por AlphaFold y estudios funcionales, presentan un modelo de cómo la familia de transportadores de membrana similares a LetA facilita el transporte de lípidos a través de la envoltura celular bacteriana.

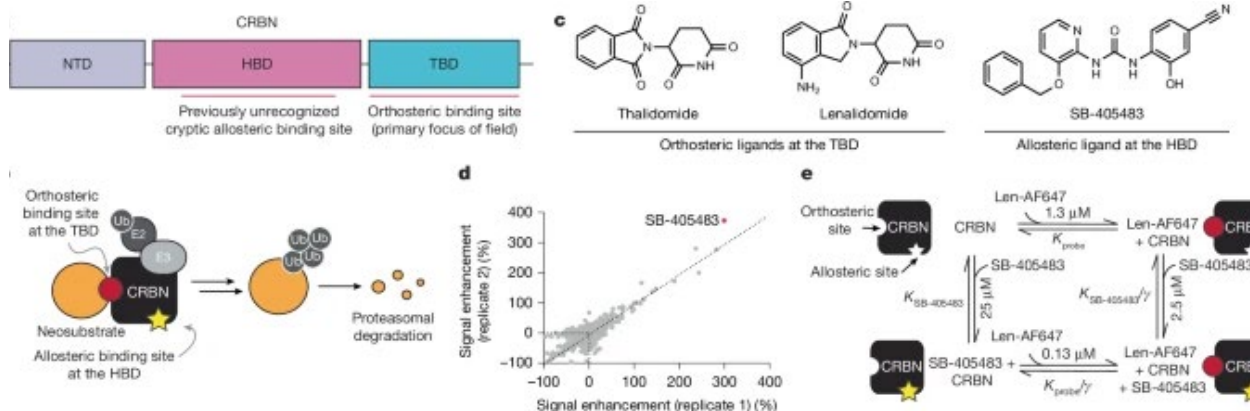


Santarossa, C.C., Li, Y., Yousef, S. et al. LetA defines a structurally distinct transporter family. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09990-0>

Identificación de un sitio alostérico en el cereblon, el adaptador de la ligasa E3

El cereblon (CRBN) es la diana de los derivados de la talidomida que alcanzan eficacia terapéutica contra algunas neoplasias hematológicas mediante el reclutamiento de neosustratos para su degradación. A pesar de la intensa investigación sobre los derivados ortostéricos de la talidomida, se conoce poco sobre los sitios de unión alternativos en CRBN. **Vanessa N. Dippon, Zeba Rizvi, Anthony E. Choudhry, Chun-wa Chung, Ibrahim F. Alkuraya y colegas** informaron sobre un sitio de unión alostérico críptico conservado evolutivamente en CRBN. La pequeña molécula SB-405483 se une al sitio alostérico para potenciar cooperativamente la unión de los ligandos ortostéricos y alterar sus perfiles de degradación de neosustratos. Un estudio de más de 100 ligandos ortostéricos y sus dianas de degradación revela tendencias en las clases de compuestos y neosustratos en los que SB-405483

potencia o inhibe la degradación. Las investigaciones estructurales proporcionan una base mecanicista para los efectos del ligando alostérico al modificar la distribución conformacional de CRBNopen a un nuevo CRBNint y aumentar el estado CRBNclosed. El descubrimiento de un sitio de unión alostérico críptico en CRBN que altera los efectos funcionales de los ligandos ortostéricos abre nuevas vías con amplias implicaciones para mejorar la selectividad y la eficacia de las terapias con CRBN.



Dippon, V.N., Rizvi, Z., Choudhry, A.E. et al. Identification of an allosteric site on the E3 ligase adapter cereblon. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09994-w>

Farmacogenómica de la buprenorfina

La buprenorfina, un opioide semisintético, se utiliza para tratar el trastorno por consumo de opioides (TUO) y como analgésico. Los beneficios de la buprenorfina sobre otros opioides incluyen una mayor duración de acción, menor potencial de abuso y un efecto techo para efectos adversos graves como la depresión respiratoria. **Lakshmi Aravindan y colegas** revisaron 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 según diversas variaciones genéticas humanas. Sin embargo, actualmente no hay suficiente evidencia sobre la relevancia clínica del tratamiento individualizado con buprenorfina según las variantes genéticas. Por lo tanto, es crucial que la investigación futura priorice 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; PMCID: PMC12427432.



euroespes
health



Epigenética

Perfil epitranscriptómico multirregional de m6A en cerebro humano

La N6-metiladenosina (m6A) es una importante modificación del ARN en el cerebro que regula los procesos neuronales y contribuye a los mecanismos patológicos. A pesar de su importancia, los patrones regionales, específicos de la edad y del sexo del m6A en el cerebro humano aún están poco descritos. **Andrew M. Shafik, Yong Peng, Zijie Zhang, Chen Chang, Pingluan Wang, Junghwa Lim, Hongjun Song, Chuan He, Mengjie Chen y Peng Jin** analizamos las modificaciones del ARNm de m6A en cinco regiones cerebrales humanas (áreas de Brodmann 9 y 24, y núcleo caudado, hipocampo y tálamo) en 25 individuos de diferentes edades, desde los 0 hasta los 71 años. Descubrieron diferencias regionales generalizadas en los patrones de m6A en el cerebro, especialmente en los genes de riesgo de enfermedad, mientras que los cambios relacionados con la edad fueron más prominentes en la corteza prefrontal. La integración de los datos de m6A con la secuenciación del genoma completo reveló que las modificaciones de m6A se asocian con *locus* genéticos relacionados con la enfermedad. Este trabajo identifica la variación espacial y temporal en las modificaciones de m6A y sugiere cómo podrían contribuir a los trastornos neurológicos.

Shafik, A.M., Peng, Y., Zhang, Z. et al. Multi-region m6A epitranscriptome profiling of the human brain reveals spatial and temporal variation and enrichment of disease-associated *loci*. *Nat Neurosci* 29, 195–205 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02112-z>

El estrés controla la herencia de la heterocromatina mediante la ubiquitinación de la histona H3

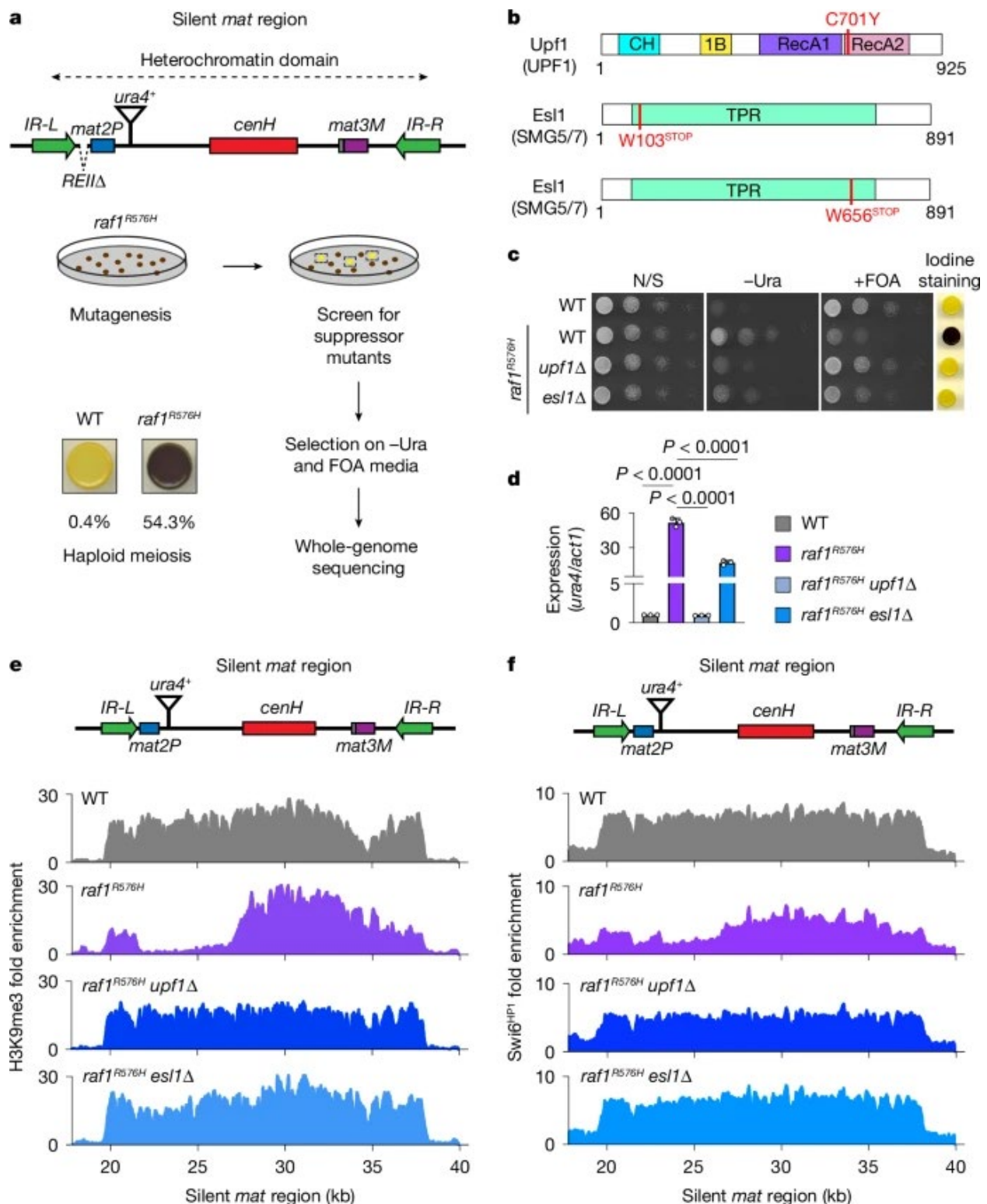
La heterocromatina, marcada por la metilación de la lisina 9 de la histona H3, puede heredarse epigenéticamente a través de la división celular, manteniendo la represión génica que preserva la identidad celular y permite la adaptación a los desafíos ambientales. Estudios en *Schizosaccharomyces pombe* han demostrado que la propagación de la heterocromatina depende del mecanismo de lectura-escritura, donde una densidad suficiente de nucleosomas modificados con H3K9me3, estabilizados por histonas desacetilasas, concentra Clr4SUV39H en la cromatina para promover un mayor depósito de metilación de H3K9. Se desconocía si otros mecanismos controlan la propagación de la heterocromatina mediante Clr4SUV39H, una subunidad del complejo de ubiquitina ligasa E3, ClrC. **Bharat Bhatt, Yi Wei, Ashis Kumar Pradhan, Jothy Dhakshnamoorthy, Martin Zofall, Hua Xiao, Drisya Vijayakumari, Shweta Jain y colegas** descubrieron un centro regulador de la heredabilidad de la heterocromatina (HRH) dependiente de la ubiquitina que rige ampliamente la propagación de la heterocromatina, incluso sin actividad de histonas desacetilasas. El HRH está regulado por el factor limitante Raf1DDB2, un receptor de sustrato para la ubiquitina ligasa ClrC. Además de vincular Clr4SUV39H con otros componentes de ClrC en la cromatina, Raf1DDB2 actúa de forma dosis-dependiente para promover la ubiquitinación de la histona H3 en la lisina 14 (H3K14ub), que es crucial para la autopropagación de la heterocromatina. La HRH está estrechamente vinculada a las vías de respuesta ambiental, incluyendo la desintegración mediada por sinsentido (NMD) y la señalización de la diana de rapamicina (TOR), lo que permite a las células adaptarse a condiciones cambiantes. Al modular la propagación de la heterocromatina, las células aprovechan la HRH para ganar resistencia a los agentes antifúngicos y adaptarse a altas temperaturas. Por lo tanto, la autopropagación de la heterocromatina está regulada activamente por medio de H3K14ub en respuesta a estímulos externos, con amplias implicaciones para la comprensión de los mecanismos que rigen los rápidos cambios en el panorama epigenético en fisiología y enfermedad.

La heterocromatina, un estado represivo de la cromatina, es crucial para diversos procesos cromosómicos en eucariotas. La heterocromatina suprime la transcripción y la recombinación en elementos repetitivos del ADN y previene la expresión génica inapropiada para el linaje durante el desarrollo. La heterocromatina también permite la represión génica adaptativa y hereditaria en respuesta a cambios ambientales sin mutación genética. La herencia epigenética de la heterocromatina se produce mediante un mecanismo de autoformación, lo que permite una represión génica persistente. A pesar de su papel central en la identidad y adaptación celular, los mecanismos que subyacen a la propagación estable de la heterocromatina aún no se han dilucidado por completo.

Schizosaccharomyces pombe ofrece un sistema genético ideal para estudiar la propagación de la heterocromatina. Clr4, un ortólogo de *Drosophila* Su(var)3-9 y SUV39H de mamíferos, metila la histona H3 en la lisina 9 (H3K9). La metilación de H3K9 (H3K9me) permite la asociación de la cromatina de las proteínas HP1 y sus efectores asociados para ensamblar tanto las islas discretas de heterocromatina facultativa como los dominios principales de heterocromatina que se encuentran en la región de tipo de apareamiento silencioso (mat), los centrómeros y los telómeros. En la región de tipo mat silencioso, la heterocromatina se nuclea en el elemento homólogo al centrómero (cenH) mediante la interferencia de ARN (ARNi) dirigida a Clr4SUV39H, seguida de la propagación de H3K9me y HP1 a secuencias adyacentes.

Clr4SUV39H se une a los nucleosomas preexistentes marcados con H3K9 trimetilada (H3K9me3) a través de su cromodominio (lectura) y cataliza la posterior deposición de H3K9me (escritura). Este mecanismo de lectura-escritura es crucial para la propagación y la herencia epigenética de la heterocromatina. La autopropagación eficiente de la heterocromatina requiere una densidad crítica de H3K9me3 para mantener una unión suficiente de Clr4SUV39H a la cromatina. Las histonas desacetilasas (HDAC), como la HDAC de clase II Clr3, ayudan a mantener la densidad de H3K9me3, al bloquear el acceso a los remodeladores de cromatina que alteran los nucleosomas. No se ha explorado si otros mecanismos controlan la propagación de la heterocromatina, incluyendo aquellos que actúan a nivel del complejo ClrC de la ubiquitina ligasa E3 que contiene Clr4.

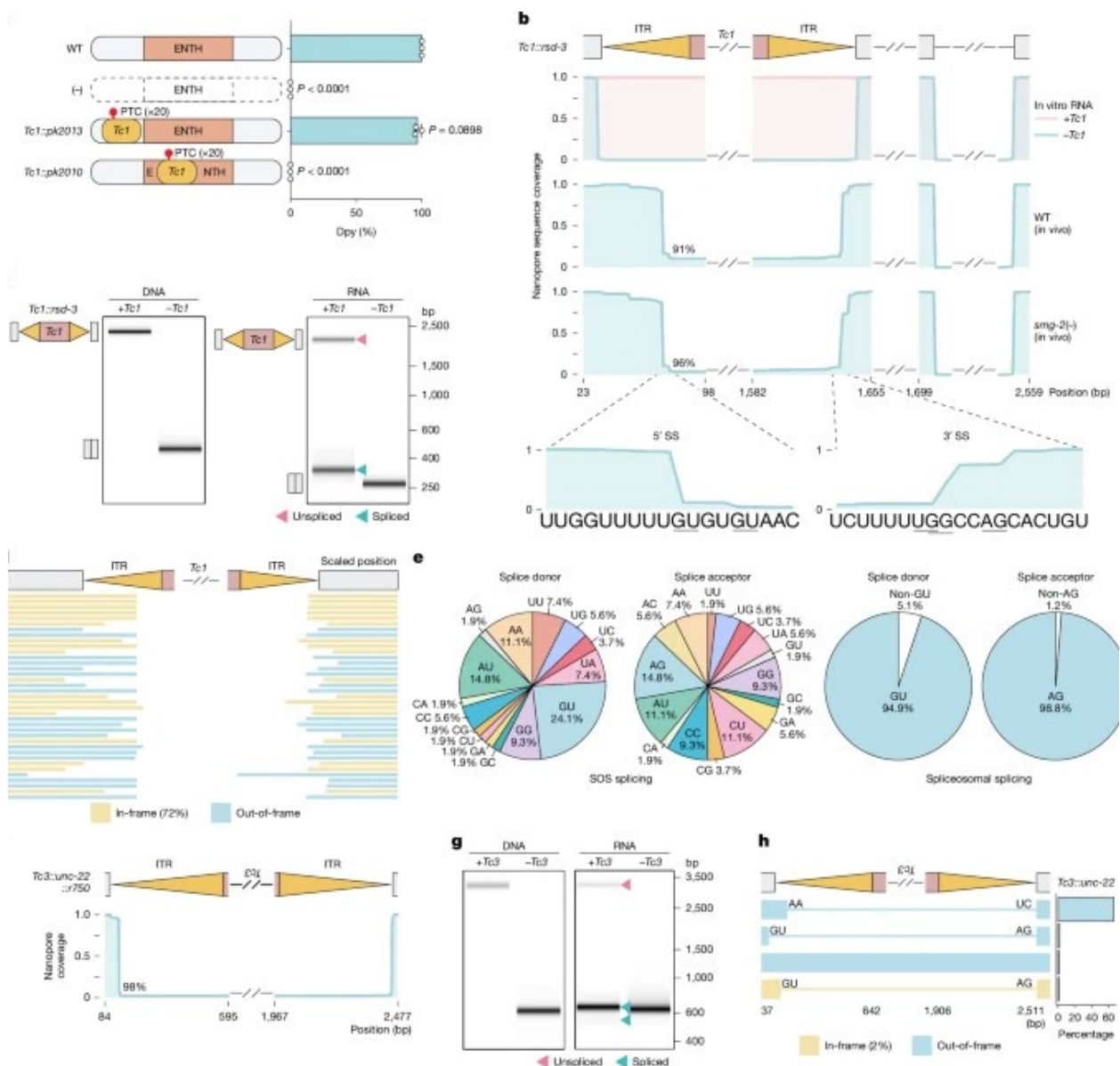
En este estudio, los autores identificaron una HRH de heterocromatina dependiente de H3K14ub que opera directamente a nivel de ClrC. Este centro regulador integra señales de vías sensibles a las condiciones de crecimiento para regular la propagación y la herencia epigenética de la heterocromatina.



Bhatt, B., Wei, Y., Pradhan, A.K. et al. Stress controls heterochromatin inheritance via histone H3 ubiquitylation. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09899-8>

Un sistema de empalme de ARN extirpa transposones

Todos los genomas poseen segmentos genéticos móviles denominados elementos transponibles (ET). **Long-Wen Zhao, Christopher Nardone, Cindy Chang, Joao A. Paulo, Stephen J. Elledge y Scott Kennedy** describieron un sistema, denominado empalme SOS, que protege los genes de *Caenorhabditis elegans* y humanos contra la disrupción mediada por transposones de ADN mediante la extirpación de estos ET de los ARNm del huésped. El empalme SOS, que parece operar independientemente del espliceosoma, es un sistema de reconocimiento de patrones activado por el apareamiento de bases de elementos de repetición terminal invertidos, una característica definitoria de los transposones de ADN. Identificaron tres factores necesarios para el empalme SOS tanto en *C. elegans* como en células humanas: AKAP17A, que se une a los ARNm que contienen TE; la ARN ligasa RTCB; y CAAP1, que une RTCB y AKAP17A para permitir que RTCB ligue los fragmentos de ARNm generados por la escisión de TE. Los autores proponen que el empalme SOS es un modo de empalme de ARNm conservado y dirigido por la estructura del ARN, no descrito previamente, y que una función identificada del empalme SOS es proteger genéticamente a los animales de los efectos nocivos de la perturbación génica mediada por transposones de ADN.



Zhao, LW., Nardone, C., Chang, C. et al. An RNA splicing system that excises DNA transposons from animal mRNAs. *Nature* 649, 496–504 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09853-8>

Epigenética, impronta humana y enfermedades crónicas

Dos subconjuntos de genes epigenéticamente lábiles que vinculan la exposición ambiental embrionaria con la susceptibilidad a enfermedades en la edad adulta son aquellos con impronta y aquellos con epialelos metaestables. La expresión de genes con epialelos metaestables, como el gen agutí en ratones amarillos viables agutí (Avy), es muy variable entre individuos, pero uniforme en los tejidos de un mismo individuo. **Randy L Jirtle** utilizó el ratón Avy para demostrar que la exposición a suplementos nutricionales, tóxicos químicos y radiación ionizante de baja dosis durante la embriogénesis altera la susceptibilidad a enfermedades en la edad adulta mediante la modificación del epigenoma. La impronta genómica es una forma epigenética única de regulación génica dependiente de la especie que evolucionó hace aproximadamente 150 millones de años en un ancestro común de los mamíferos terios. Resultó en el silenciamiento génico monoalélico dependiente del progenitor de origen. Por lo tanto, los genes improntados son *loci* de susceptibilidad a enfermedades funcionalmente haploides, ya que solo se requiere un único evento genético o epigenético para alterar su función. La expresión de genes improntados en el genoma humano está regulada por regiones de control de impronta (ICR) hemimetiladas en el imprintoma humano. Además, las ICR del imprintoma humano asociadas con enfermedades crónicas (p. ej., cáncer, diabetes y obesidad) y trastornos del comportamiento (p. ej., autismo, trastorno bipolar, psicopatía y esquizofrenia) ahora pueden identificarse mediante el uso de células de muestras periféricas y la matriz del imprintoma humano. Randy L Jirtle discute la importancia de los epialelos metaestables y los genes improntados en la etiología de las enfermedades crónicas humanas inducidas por el medio ambiente.

Jirtle RL. Epigenetics, human imprintome, and chronic diseases. *Essays Biochem.* 2025 Nov 26;69(3):229-247. doi: [10.1042/EBC20253015](https://doi.org/10.1042/EBC20253015). PMID: 40613785; PMCID: PMC12326155.

Epigenética: el vínculo entre las exposiciones ambientales y las enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes (EAI) comprenden un grupo altamente heterogéneo de trastornos con una morbilidad, discapacidad y mortalidad significativas. Cada vez hay más evidencia científica que sugiere que las interacciones entre factores genéticos y ambientales están fuertemente implicadas en la patogénesis de las EAI. La epigenética actúa como un puente crucial entre los patrones de expresión génica y los estímulos ambientales externos. Han surgido diversas áreas de investigación para investigar estas modificaciones epigenéticas, incluyendo la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los microARN. Por otro lado, los estudios epidemiológicos han establecido claramente la marcada relación entre la aparición y el desarrollo de las EAI y las exposiciones ambientales, especialmente a factores químicos, físicos y biológicos. Sin embargo, aún no se ha superado la brecha de conocimiento entre el papel de agentes externos específicos en el desarrollo del SIDA y el impacto de las firmas epigenéticas. **Wenhui Zhou y colegas** sintetizan hallazgos recientes sobre los factores ambientales asociados al SIDA, su papel en el desarrollo del SIDA, sus interacciones con la genética y su influencia en las modificaciones epigenéticas. También analizan la herramienta para evaluar las relaciones causales entre los riesgos ambientales y los ensayos clínicos de intervención para prevenir la progresión de la enfermedad. En resumen, comprender con precisión los mecanismos subyacentes entre la epigenética y los factores de riesgo ambientales es crucial para la prevención y el tratamiento oportunos y así mejorar los resultados en el tratamiento del SIDA.

Zhou W, Zhang B, Zhao M, Lu Q. Epigenetics: the link between environmental exposures and autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol.* 2025 Aug;95:102592. doi: [10.1016/j.coi.2025.102592](https://doi.org/10.1016/j.coi.2025.102592). Epub 2025 Jun 17. PMID: 40532396.

Epigenética y conducta suicida en adolescentes

El suicidio sigue siendo un problema de salud pública importante a nivel mundial, cobrándose más de 700 000 vidas al año. Por lo tanto, es fundamental evaluar adecuadamente el riesgo de suicidio e intervenir oportunamente. Si bien la heredabilidad de la conducta suicida ronda el 50%, no explica los factores que intervienen en la causalidad. Evidencias recientes sugieren que la interacción entre genes y ambiente desempeña un papel vital en la conducta suicida. **Yu Funahashi y Yogesh Dwivedi** evaluaron críticamente la asociación entre la conducta suicida en adolescentes y las modificaciones epigenéticas, incluyendo la metilación del ADN, la modificación de histonas y los ARN no codificantes, así como las opciones de tratamiento basadas en la epigenética. Se observó que la prevalencia de la conducta suicida en adolescentes variaba según la edad, el sexo y la presencia de trastornos psiquiátricos. La adversidad en la infancia se asoció estrechamente con la conducta suicida. Algunos estudios demuestran que las alteraciones en las modificaciones epigenéticas pueden aumentar el riesgo de conducta suicida independientemente de las enfermedades mentales. Dado que los factores epigenéticos son reversibles, el enriquecimiento ambiental o el uso de agentes farmacológicos que puedan dirigirse a la modulación epigenética específica podrían reducir la conducta suicida en esta población.

Funahashi Y, Dwivedi Y. Epigenetics and suicidal behavior in adolescents: a critical review. *Epigenomics*. 2025 Mar;17(4):247-262. doi: [10.1080/17501911.2025.2453415](https://doi.org/10.1080/17501911.2025.2453415). Epub 2025 Jan 17. PMID: 39819344; PMCID: PMC11853622.



euroespes
health

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

Los barridos selectivos específicos de genes son omnipresentes en los microbiomas intestinales humanos

El microbioma intestinal humano está compuesto por un consorcio muy diverso de especies que evolucionan continuamente dentro y entre hospedadores. La capacidad de identificar adaptaciones comunes a muchos microbiomas intestinales humanos mostraría no solo presiones selectivas compartidas entre hospedadores, sino también impulsores clave de la diferenciación funcional del microbioma que pueden afectar la estructura de la comunidad y las características del hospedador. Sin embargo, se desconoce en qué medida las adaptaciones se han propagado en los microbiomas intestinales humanos. **Richard Wolff y Nandita R. Garud** desarrollaron una nueva estadística de barrido de selección, denominada puntuación de desequilibrio de ligamiento integrado (iLDS), que puede detectar barridos de alelos adaptativos que se propagan en los microbiomas del hospedador mediante migración y transferencia horizontal de genes. Específicamente, la iLDS aprovecha las señales de interacción de variantes deletéreas con una variante beneficiosa. La aplicación de la estadística a alrededor de 30 de las especies comensales intestinales más prevalentes de 24 poblaciones humanas de todo el mundo mostró más de 300 barridos selectivos entre especies. Encontraron un enriquecimiento de barridos selectivos en *loci* involucrados en el metabolismo de carbohidratos, indicativo de adaptación a la dieta del huésped, y encontraron que los objetivos de selección difieren significativamente entre poblaciones industrializadas y no industrializadas. Uno de estos barridos se encuentra en un *locus* conocido por estar involucrado en el metabolismo de la maltodextrina, un almidón sintético que recientemente se ha convertido en un componente generalizado de las dietas industrializadas. Estos resultados indican que la recombinación entre cepas impulsa la evolución adaptativa generalizada entre las bacterias comensales intestinales humanas e implican fuertemente la dieta y el estilo de vida del huésped como presiones de selección críticas.

Las diversas especies que conforman el microbioma intestinal humano evolucionan a lo largo de la vida de cada huésped y en escalas temporales más largas a lo largo de numerosos ciclos de colonización. Estudios recientes han demostrado que la rápida evolución dentro de los huéspedes es común entre las bacterias intestinales comensales, con nuevas mutaciones que suelen surgir y extenderse con alta frecuencia en adultos sanos en cuestión de días o meses, incluso en ausencia de perturbaciones evidentes como los antibióticos. Sin embargo, se sabe mucho menos sobre la dinámica a largo plazo de las adaptaciones a medida que se propagan entre los huéspedes.

Una nueva adaptación que aparece primero en el microbioma de un huésped puede propagarse potencialmente a muchos huéspedes mediante la transmisión de cepas y la posterior transferencia horizontal de genes (THG). Se sabe que el microbioma intestinal humano es un foco de THG, lo que permite que los alelos adaptativos se recombinen fácilmente en nuevos trasfondos genéticos. Se ha demostrado que la THG desempeña un papel crucial en la transmisión de algunos genes, como los genes de resistencia a los antibióticos, especialmente entre especies. Sin embargo, no está claro hasta qué punto la THG facilita la propagación de alelos adaptativos entre cepas de la misma especie de microbiota intestinal comensal, especialmente mediante recombinación homóloga.

Cuando un alelo adaptativo se propaga en una población mediante un barrido selectivo específico de genes, otras variantes autoestopistas cercanas, que pueden ser neutrales o incluso perjudiciales, se transferirán junto con la variante adaptativa. Como resultado, la misma secuencia genómica que porta tanto el alelo adaptativo como las autoestopistas aparecerá en cepas distantes y relacionadas, presentes en diferentes microbiomas del hospedador. Esta compartición de secuencias locales resultará en una señal distintiva de desequilibrio de ligamiento (DL) elevado —una medida de la correlación entre alelos en diferentes posiciones— en la proximidad del alelo adaptativo en relación con el contexto genómico.

Si bien las elevaciones locales de la LD se han utilizado durante mucho tiempo como indicador de selección en eucariotas sexuales, los análisis basados en la LD para la selección en bacterias han sido limitados hasta la fecha. Una razón podría ser que la omnipresencia y la dinámica de la recombinación en muchas especies bacterianas, en particular las bacterias comensales intestinales, apenas están comenzando a emerger. Además, las estadísticas basadas en la LD pueden verse afectadas por otras fuerzas evolutivas no selectivas, como las contracciones demográficas, que también pueden resultar en elevaciones de la LD. Sin embargo, la comprensión de cómo operan estas fuerzas en las bacterias intestinales aún es incipiente.

Wolff, R., Garud, N.R. Gene-specific selective sweeps are pervasive across human gut microbiomes. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09798-y>

La variación genética humana y bacteriana influye en los microbiomas orales y la salud

La variación genética humana influye en todos los aspectos de nuestra biología, incluyendo la cavidad oral, a través de la cual los nutrientes y los microbios entran al cuerpo. Sin embargo, se desconoce en gran medida qué variantes genéticas humanas configuran el microbioma oral de una persona y potencialmente promueven su disbiosis. **Nolan Kamitaki, Robert E. Handsaker, Margaux L. A. Hujoel, Ronen E. Mukamel, Christina L. Usher, Steven A. McCarroll y Po-Ru Loh** caracterizaron los microbiomas orales de 12 519 personas mediante el reanálisis de lecturas de secuenciación del genoma completo a partir de ADN derivado de la saliva previamente secuenciado. La variación genética humana en 11 *loci* (10 nuevos) se asoció con la variación en la composición del microbioma oral. Varios de estos se relacionaron con la disponibilidad de carbohidratos. La asociación más fuerte se observó en la variante común FUT2 W154X con pérdida de función, asociada con la abundancia de 58 especies bacterianas. La genética del huésped humano también pareció influir significativamente en la variación genética de las especies bacterianas orales: estas 11 variantes genéticas del huésped también se asociaron con la variación de las dosis génicas en 68 regiones de los genomas bacterianos. La variación multialélica común en el número de copias de AMY1, que codifica la amilasa salival, se asoció con la composición del microbioma oral y con el uso de prótesis dentales en el Biobanco del Reino Unido, pero no con el índice de masa corporal, lo que sugiere que la abundancia de amilasa salival afecta la salud al influir en el microbioma oral. Otros dos *loci* asociados con la composición del microbioma, FUT2 y PITX1, también se asociaron significativamente con el riesgo de usar prótesis dentales, y en conjunto nominan numerosas interacciones huésped-microbio que contribuyen a la caries dental.

Cuando Antonie van Leeuwenhoek observó por primera vez las bacterias como “animálculos” en raspaduras de sus dientes en el siglo XVII, una de sus primeras investigaciones se centró en el alcance de su variación entre las personas. Actualmente, se sabe que los microbiomas orales varían considerablemente entre las personas, y estudios en gemelos han demostrado que parte de esta variación es hereditaria. Sin embargo, pocos polimorfismos genéticos humanos se han asociado con la abundancia de especies microbianas orales específicas; el tamaño de los estudios hasta la fecha ($n < 3000$) ha proporcionado una capacidad limitada para detectar efectos genéticos robustos. Estudios de asociación de genoma completo (GWAS) más amplios del microbioma intestinal ($n = 5959$ - $18\,340$) han replicado sistemáticamente dos efectos de la variación en los *loci* LCT y ABO sobre la abundancia microbiana intestinal, y GWAS más amplios de microbiomas orales podrían arrojar un descubrimiento similar. Las patologías orales, como la caries dental, son resultado de la disbiosis del microbioma oral. Las patologías no tratadas pueden progresar a infecciones orales que conllevaban altas tasas de mortalidad antes de la odontología moderna y los antibióticos. La susceptibilidad a la caries y otras patologías orales también está fuertemente influenciada por la genética, y los GWAS han identificado 47 *loci* que albergan dichos efectos genéticos. Sin embargo, actualmente se desconoce si estos u otros efectos genéticos actúan modulando la composición del microbioma oral. La identificación de dichas interacciones podría indicar impulsores microbianos de la cariogénesis.

Dados los efectos de los huéspedes humanos y los microbios residentes en la supervivencia y trayectoria evolutiva mutua, el microbioma humano es un ejemplo de simbiosis. La estabilidad del microbioma intestinal en individuos, su codiversificación con humanos y la abundante variación estructural de sus genomas microbianos sugieren complejas interacciones genéticas entre los microbiomas y sus huéspedes humanos, mediante las cuales los genomas microbianos se adaptan a la variación genética entre las personas. Un ejemplo reciente de dicha interacción con el microbioma intestinal es una variante estructural en el genoma de *Faecalibacterium prausnitzii* que incluye genes que codifican una vía de metabolización de la N-acetilgalactosamina (GalNAc) e interactúa con la variación ABO humana. Si esta coadaptación específica ocurre comúnmente en los microbiomas orales sigue siendo una incógnita.

Kamitaki, N., Handsaker, R.E., Hujoel, M.L.A. et al. Human and bacterial genetic variation shape oral microbiomes and health. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10037-7>

La transmisión de cepas de bebé a bebé moldea el microbioma intestinal en desarrollo

El microbioma infantil temprano se desarrolla en gran medida mediante la transmisión microbiana materna entre el nacimiento y las primeras semanas de vida. Sin embargo, aún no se ha explorado cómo la transmisión interpersonal moldea aún más el microbioma en desarrollo durante el primer año. **Liviana Ricci, Vitor Heidrich, Michal Punčochář, Federica Armanini y colegas** presentan un estudio metagenómico para modelar la transmisión del microbioma en la guardería infantil entre bebés que asisten al primer año, sus educadores y sus familias (n = 134 individuos). Realizaron un muestreo longitudinal denso del microbioma (n = 1013 muestras fecales) durante el primer año de guardería y rastrearon la transmisión de cepas microbianas dentro y entre los grupos de guardería en tres centros diferentes. Detectaron una extensa transmisión del microbioma entre bebés dentro de los grupos de guardería, incluso después de tan solo un mes de asistencia a la guardería. Al final del primer trimestre, las cepas adquiridas en la guardería representaban una proporción del microbioma intestinal infantil comparable a la de la familia. La transmisión entre bebés continuó aumentando durante el año de guardería, en una red de transmisión cada vez más compleja, con cepas individuales que se propagaban en algunas clases y con múltiples patrones de adquisición de bebés y transmisibilidad entre especies. Tener hermanos se asoció con una mayor diversidad del microbioma y una menor adquisición de cepas de compañeros de guardería, mientras que el tratamiento con antibióticos fue la condición que más contribuyó al aumento de la afluencia de cepas. Este estudio muestra que la transmisión del microbioma entre bebés es extensa durante el primer año de guardería y señala que las interacciones sociales en la infancia son factores cruciales para el desarrollo del microbioma infantil.

El microbioma infantil temprano se ensambla mediante adquisiciones microbianas intrincadas y parcialmente aleatorias, que tienen a la madre como fuente principal y a otros miembros de la familia como fuentes adicionales. El microbioma infantil evoluciona durante los años siguientes con dinámicas complejas que posteriormente dan lugar a un microbioma más estable, similar al del adulto. Si bien la transmisión temprana de cepas del microbioma de la familia al bebé se ha investigado ampliamente, las etapas posteriores del desarrollo infantil, incluidas las que implican la interacción con otros compañeros en contextos sociales, han recibido muy poca atención.

Dado que recientemente se ha revelado que la transmisión intrageneracional del microbioma de persona a persona es extensa e impacta la composición del microbioma personal, los autores predijeron que los contextos sociales tempranos, como las guarderías, podrían ejercer un gran impacto en los microbiomas infantiles a través de la transmisión de bebé a bebé. Más allá del trabajo sobre la propagación de patógenos y el desarrollo de la competencia inmunitaria asociada, las investigaciones del microbioma en viveros son limitadas en la observación de una mayor diversidad microbiana entre los cuidadores. Esto deja una brecha importante en la comprensión de la dinámica de la maduración del microbioma humano durante los primeros 1000 días de vida, que son claves para el desarrollo de la microbiota.

Ricci, L., Heidrich, V., Punčochář, M. et al. Baby-to-baby strain transmission shapes the developing gut microbiome. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09983-z>

La metagenómica de lectura larga revela la dinámica de los fagos en el microbioma intestinal humano

Los bacteriófagos intestinales tienen un profundo impacto en la ecología y la salud microbiana; sin embargo, son poco estudiados. Mediante secuenciación metagenómica masiva de lectura larga profunda, **Jakob Wirbel, Angela S. Hickey, Daniel Chang, Nora J. Enright, Mai Dvorak, Rachael B. Chanin, Danica T. Schmidtke y Ami S. Bhatt** rastrearon la dinámica de integración de los profagos en muestras de heces de seis individuos sanos, a lo largo de un período de 2 años. Si bien la mayoría de los profagos permanecieron integrados de forma estable en sus hospedadores, aproximadamente el 5% de los fagos se ganaron o perdieron dinámicamente de los hospedadores bacterianos persistentes. Dentro de una muestra, encontraron que los huéspedes bacterianos con y sin un profago dado coexistieron simultáneamente. Además, la inducción de fagos, cuando se detectó, ocurrió predominantemente a niveles bajos (cobertura 1–3× en comparación con la región del huésped), en línea con las

expectativas teóricas. Identificaron múltiples instancias de integración del mismo fago en bacterias de diferentes familias taxonómicas, desafiando el dogma de que los fagos son específicos de un huésped de una especie o cepa dada. Finalmente, describieron una nueva clase de ‘fagos IScream’, que cooptan transposasas bacterianas IS30 para mediar su movilización, lo que representa una forma previamente no reconocida de domesticación de elementos bacterianos egoístas por fagos. Tomados en conjunto, estos hallazgos iluminan aspectos fundamentales de la dinámica fago-bacteriana en el microbioma intestinal humano y amplían nuestra comprensión de los mecanismos evolutivos que impulsan la transferencia horizontal de genes y la plasticidad del genoma microbiano.

Wirbel, J., Hickey, A.S., Chang, D. et al. Long-read metagenomics reveals phage dynamics in the human gut microbiome. *Nature* 649, 982–990 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09786-2>

Los metabolitos presentes en el aliento se correlacionan con las poblaciones de microbios intestinales

Las sustancias químicas presentes en el aliento de una persona podrían revelar la identidad de los microbios intestinales, según un estudio publicado en *Cell Metabolism*.

Utilizando ratones y un grupo de 41 niños, Andrew Kau, inmunólogo de la Universidad de Washington en San Luis, Misuri, y sus colegas, midieron los niveles de moléculas en el aliento exhalado y demostraron cómo podrían utilizarse para predecir parcialmente la identidad y abundancia de ciertas bacterias intestinales, incluyendo una especie asociada con el asma.

“La composición del microbioma intestinal puede determinar el tipo de compuestos que se observan en el aliento”, afirma Kau. Esto se sospechaba, añade, pero “nunca se tuvo certeza”.

Este trabajo podría dar lugar al desarrollo de dispositivos para diagnosticar infecciones y ayudar a orientar el tratamiento de afecciones afectadas por las bacterias intestinales. Los métodos existentes que analizan muestras de heces son más complejos y requieren mucho tiempo. “Me encanta la idea de usar las mediciones del aliento para obtener más información sobre la salud”, afirma Katrine Whiteson, bioquímica de la Universidad de California, Irvine. “El aliento es una medición asombrosa porque recopila información del pulmón y de todo el cuerpo”.

Los científicos llevan mucho tiempo preguntándose sobre la posibilidad de usar los metabolitos químicos del aliento para diagnosticar enfermedades. Las células y bacterias humanas producen más de 250 000 moléculas, o metabolitos, a medida que crecen y sobreviven. Algunos de estos pueden entrar en el torrente sanguíneo, circular a los pulmones y difundirse en el aire exhalado.

Sin embargo, el trabajo ha resultado abrumador, afirma Kelly Redeker, química de la Universidad de York, Reino Unido, que no participó en el estudio. “La complejidad del sistema es enorme”.

Para demostrar una correlación entre las bacterias intestinales y las moléculas exhaladas, los autores utilizaron ratones sin bacterias intestinales y les trasplantaron una de cinco especies comunes. Descubrieron que las moléculas exhaladas en el aliento de los ratones diferían significativamente según la especie de bacteria que recibían. Por ejemplo, un compuesto llamado acetato de etilo se asoció con la colonización por *Escherichia coli*.

Los investigadores recolectaron muestras de heces y aliento de niños sanos, así como de niños con asma. Descubrieron que la composición del microbioma intestinal explicaba al menos el 20% de la variación en 35 compuestos del aliento que analizaron. Los investigadores también entrenaron y optimizaron un modelo para predecir la abundancia de *Eubacterium siraeum*, una especie asociada con las sibilancias en el asma. La concentración de cuatro moléculas en las muestras de aliento explicó algo más de la mitad de la variación en las poblaciones de *E. siraeum*.

Los investigadores aún no comprenden cómo se forma cada metabolito y cómo llega a los pulmones. “Al analizar el aliento en humanos, uno de los aspectos frustrantes es encontrar entre 200 y 400 compuestos diferentes”, afirma

Audrey Odom John, jefa de enfermedades infecciosas pediátricas del Hospital Infantil de Filadelfia, Pensilvania, y autora principal del estudio. “Si observamos los mapas metabólicos humanos, prácticamente desconocemos su procedencia”.

Los investigadores esperan que su trabajo pueda contribuir al diagnóstico vital de afecciones como la sepsis. Los bebés prematuros en cuidados intensivos tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones mortales, afirma Odom John, y las bacterias responsables comienzan a proliferar días antes de que se manifiesten signos clínicos. “Esa es una verdadera oportunidad para intervenir”, concluye.

Edward Chen. *Nature* 650, 13-14 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00219-2>

Hernandez-Leyva, A. J. et al. *Cell Metab.* <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.12.013> (2026).



Miscelánea Médica

Las niñas comienzan la pubertad a una edad más temprana

Cuando Lola tenía ocho años, experimentó un estirón de crecimiento repentino y empezó a desarrollar acné. Su madre, Elise, pensó que Lola crecía rápido simplemente por los genes heredados de su padre. Pero cuando notó que a Lola también le había crecido vello púbico, se quedó atónita. Una visita a un endocrinólogo en 2023 confirmó que el cerebro de Lola ya producía hormonas que habían desencadenado la pubertad. Lola también había tenido dificultades emocionales. “Tenía ataques de pánico todos los días en la escuela”, dice Elise, quien vive en Minneapolis, Minnesota, y pidió que se omitieran su apellido y el nombre real de Lola.

Aunque ocho años puede parecer una edad temprana para comenzar la pubertad, ya no es tan inusual como antes. Los datos muestran que las niñas de todo el mundo están entrando en la pubertad a una edad más temprana que antes. En la década de 1840, la edad promedio de la primera menstruación, o menarquia, era de unos 16 o 17 años; hoy en día, es de alrededor de 12. La edad promedio de inicio del desarrollo mamario se redujo de 11 años en la década de 1960 a unos 9 o 10 años en Estados Unidos en la década de 1990. Algunas investigaciones sugieren que esta tendencia se aceleró misteriosamente durante la pandemia de COVID-19. (Aunque algunos datos sugieren que la pubertad también se está adelantando en los niños, el cambio parece ser menos pronunciado).

Los científicos han encontrado diversos factores que pueden explicar este cambio, y es casi seguro que el aumento de peso y la obesidad influyen. Algunos investigadores sospechan que la exposición a sustancias químicas que alteran las hormonas o al estrés durante la infancia podrían estar adelantando la pubertad, pero los estudios han arrojado resultados contradictorios. Esta tendencia ha impulsado a la organización internacional *Endocrine Society* a desarrollar directrices de práctica clínica sobre la pubertad, que se publicarán a mediados de 2026. Las directrices reconsiderarán el tratamiento de las niñas en la frontera entre la pubertad típica y la “precoz”, que comúnmente se define como antes de los ocho años en las niñas, pero que algunos especialistas argumentan que debería ser antes.

Las investigaciones de los últimos años también están clarificando cada vez más los riesgos para la salud de la pubertad temprana. Estudios la han vinculado con un mayor riesgo de afecciones como obesidad, enfermedades cardíacas, cáncer de mama, depresión y ansiedad. Otras investigaciones sugieren que los niños que atraviesan la pubertad antes son más propensos a sufrir discriminación por su raza o etnia, o a recibir un trato diferente al de sus compañeros.

Las familias, los investigadores y los profesionales clínicos están tratando de determinar la mejor manera de adaptarse y cuándo intervenir. Esto podría implicar medicamentos para detener el proceso, pero también un mejor apoyo y educación sobre la pubertad para los niños, a fin de protegerlos de algunos de los riesgos psicológicos y sociales. “Queremos intervenir justo en ese momento, antes de que las personas comiencen a internalizar algunos de esos sentimientos de marginación”, afirma Michael Curtis, científico social especializado en familia de la Universidad de Minnesota en Minneapolis.

Técnicamente, la pubertad comienza cuando el hipotálamo del cerebro empieza a producir pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina. No se comprende del todo qué desencadena este proceso; probablemente se trate de una interacción compleja entre genes y factores ambientales. Pero el resultado es una cascada hormonal que conduce a la liberación de las hormonas sexuales estrógeno (en las niñas) y testosterona (en los niños), las cuales impulsan cambios físicos, incluida la menarquia.

El descenso de la edad promedio de la menarquia desde mediados del siglo XIX hasta mediados del siglo XX se suele atribuir a mejoras en la salud, como la reducción de enfermedades infecciosas y la desnutrición. Esto probablemente aceleró el crecimiento y la maduración sexual. La mayoría de los investigadores asumieron que el momento de la pubertad se había mantenido relativamente estable desde entonces. “Estudios de la década de 1960 mostraron que se estaba estabilizando en 12 años y medio”, dice Paul Kaplowitz, un endocrinólogo pediátrico jubilado que trabajaba en el Hospital Nacional Infantil de Arlington, Virginia.

En 1969, el pediatra británico James Tanner y el biólogo William Marshall publicaron uno de los estudios más completos sobre el momento de la pubertad, como parte de un estudio de dos décadas en un hogar infantil en Harpenden, Reino Unido. Observaron que el desarrollo de los senos es el primer signo visible de la pubertad en las niñas y que comienza alrededor de los 11 años, en promedio. (En los niños, el inicio de la pubertad se acercaba a los 12). Las «etapas de Tanner», que delimitan cinco etapas de progreso hacia la madurez sexual, se utilizaron ampliamente en medicina e investigación.

Sin embargo, a finales de la década de 1980, Marcia Herman-Giddens cuestionaba los plazos de Tanner. Como parte de su trabajo como médica adjunta en la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte, Herman-Giddens había examinado a miles de niñas en Estados Unidos y observó que algunas desarrollaban senos y vello púbico «mucho antes de lo que indicaban los estándares de Tanner», afirma.

Herman-Giddens y su equipo se propusieron desarrollar criterios de referencia para niños estadounidenses. Con la ayuda de médicos de todo el país, recopilaron datos sobre el inicio de la pubertad de unas 17 000 niñas que se habían sometido a exámenes físicos en consultorios médicos entre 1992 y 1993. Esto demostró que la edad media de inicio del desarrollo mamario era de poco menos de diez años para las niñas blancas y de nueve años para las negras. Fue el primer estudio a gran escala que sugirió que la pubertad comenzaba mucho antes de lo que Tanner había sugerido, al menos en Estados Unidos.

En 1997, cuando se publicaron los hallazgos del equipo, la reacción de la comunidad científica fue, en gran medida, de incredulidad. Anders Juul, endocrinólogo pediátrico de la Universidad de Copenhague, no observó cifras similares en Dinamarca y, ante el aumento de la obesidad, sospechó que los médicos estadounidenses habían confundido el tejido graso con el crecimiento mamario.

Sin embargo, en 2002, un segundo estudio estadounidense llegó a una conclusión similar a la de Herman-Giddens. En 2009, Juul y su equipo informaron que la edad media de desarrollo mamario en Copenhague había disminuido de poco menos de 11 años a principios de la década de 1990 a poco menos de 10 a mediados de la década de 2000. El cambio no se pudo atribuir al aumento de peso, ya que el índice de masa corporal (IMC) de las niñas no había cambiado. “Para nuestra sorpresa, no hubo diferencias en la obesidad entre la cohorte anterior y la cohorte más contemporánea”, afirma.

Un metaanálisis de 2020 de 30 estudios, y la revisión exhaustiva más reciente de las tendencias mundiales, reveló que la edad media de desarrollo mamario se redujo casi tres meses cada década entre 1977 y 2013. Estados Unidos tuvo la aparición más temprana (una mediana de 8.8 a 10.3 años), África la más tardía (10.1 a 13.2 años) y Europa y Asia se situaron en un punto intermedio. Una actualización de este estudio, presentada en una reunión europea de endocrinología en 2025, muestra que la tendencia ha continuado.

Los investigadores desconocen si la pubertad seguirá presentándose incluso antes o en qué momento podría alcanzar un mínimo biológico. A nivel mundial, los médicos suelen considerar que el inicio de la pubertad entre los 8 y los 13 años en las niñas se encuentra dentro del rango normal.

Durante años, los investigadores han intentado averiguar por qué la pubertad comienza antes. De sus pocas hipótesis plausibles, el agravamiento de la epidemia de obesidad encabeza la lista. A nivel mundial, las tasas de obesidad han aumentado de alrededor del 2% en niños y adolescentes en 1990 a alrededor del 8% en 2022, y de alrededor del 11% a más del 20% en Estados Unidos, según la Organización Mundial de la Salud. Un estudio de 20228 con casi 130 000 niños estadounidenses encontró una clara asociación entre la obesidad y una pubertad más temprana en los niños. “Es indudable que la obesidad es un factor determinante”, afirma el genetista John Perry, quien estudia el crecimiento y la reproducción en la Universidad de Cambridge, Reino Unido.

Una forma en que el peso corporal influye en la pubertad es a través de la leptina, una hormona producida por las células grasas. Esta puede interactuar con los circuitos cerebrales que controlan el desarrollo y la reproducción. “No creemos que la leptina inicie la pubertad”, afirma Kaplowitz. “Pero es importante para que la pubertad progrese”.

Otros investigadores, incluyendo Juul, sospechan que las sustancias químicas disruptoras hormonales presentes en el ambiente podrían ser, al menos en parte, responsables del avance de la pubertad. Señalan en particular las sustancias químicas presentes en los plásticos, como los ftalatos, las sustancias químicas permanentes llamadas

PFAS y las fragancias sintéticas, cuyo uso se generalizó en el siglo XX. Estos compuestos pueden interferir con las hormonas imitándolas o alterando su actividad. Sin embargo, los resultados son inconsistentes, y demostrar una relación con una sola sustancia ha sido increíblemente difícil. “Realmente no ha habido ningún buen estudio que haya demostrado esto de una manera que haga que todos digan: ‘Sí, esa es la respuesta’”, dice Kaplowitz.

Una tercera posible pieza del rompecabezas es el estrés psicológico. Algunas investigaciones sugieren que las niñas que enfrentan factores estresantes como violencia doméstica, abuso, pobreza y discriminación tienen más probabilidades de comenzar la pubertad a una edad más temprana que aquellas que no los enfrentan. Un estudio longitudinal de 2022 descubrió que el abuso físico o emocional en las primeras etapas de la vida se relacionaba con una menarquia más temprana en las niñas estadounidenses.

El estrés no explica necesariamente el cambio en el momento de la pubertad a nivel poblacional; no hay un aumento de los factores estresantes en la infancia que coincida claramente con la tendencia a la baja en el inicio de la pubertad. Sin embargo, podría interactuar con el exceso de peso corporal, afirma Lauren Houghton, epidemióloga de la Universidad de Columbia en la ciudad de Nueva York. Su investigación inédita sugiere que las niñas que experimentan altos niveles de estrés, tienen niveles elevados de hormonas del estrés y un IMC alto comienzan a desarrollar sus senos, en promedio, siete meses antes que las niñas que experimentan bajos niveles de estrés y tienen un IMC bajo.

El estrés también podría ser una razón por la que más niñas entraron en la pubertad precozmente durante la pandemia de COVID-19 que en los años anteriores. Poco después del inicio de la pandemia en 2020, los endocrinólogos pediátricos en Italia observaron un aumento vertiginoso en el número de derivaciones por pubertad precoz. Posteriormente, informaron que el 41% de los pacientes derivados en 2020 cumplían los criterios para la afección, en comparación con el 26% en 2019. Estudios de otros países han revelado un fenómeno similar y algunos sugieren que la pubertad también progresó más rápido. Observamos una “pubertad truncada y más corta”, afirma Louise Greenspan, endocrinóloga pediátrica de Kaiser Permanente San Francisco, California.

Las razones de esto son difíciles de analizar. Con el cierre de las escuelas, los niños de muchos países pasaron más tiempo frente a las pantallas. Hicieron menos ejercicio y algunos aumentaron de peso. Pero Greenspan intuye que fue el estrés de la pandemia lo que afectó la pubertad. “Hablamos de estrés crónico de baja intensidad. Creo que eso sí afectó a nuestros niños”.

En última instancia, es probable que las causas del avance de la pubertad sean complejas e interactúen, por lo que Herman-Giddens no espera encontrar una explicación clara a corto plazo. “Nunca habrá manera de desentrañar todos los factores que contribuyen al inicio de la pubertad”, afirma.

Mientras tanto, una creciente literatura sugiere que la pubertad precoz está relacionada con un mayor riesgo de algunas enfermedades crónicas durante la adolescencia y la edad adulta. Por ejemplo, estudios epidemiológicos muestran que una menarquia temprana está fuertemente asociada con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 en la edad adulta. Sin embargo, según Perry, los investigadores desconocen si el momento de la pubertad influye en la diabetes, si la diabetes inminente influye en el inicio de la pubertad o, más probablemente, si un tercer factor, como la obesidad, podría afectar a ambos.

Perry ha estado trabajando para desentrañar algunas de estas asociaciones mediante la aleatorización mendeliana, una técnica epidemiológica que ayuda a distinguir causa y efecto. Un estudio de este tipo informó en 2017 que la pubertad precoz aumenta el riesgo de cáncer de mama y de endometrio, independientemente del IMC. Parte de la explicación podría ser que la pubertad precoz aumenta la exposición de la mujer a los estrógenos a lo largo de su vida, lo que incrementa el riesgo de cáncer de mama.

Los estudios sugieren que las niñas que entran en la pubertad antes que la mayoría de sus compañeras también tienen un mayor riesgo de padecer diversos trastornos de salud mental y conductual, como depresión, ansiedad, trastornos alimentarios y abuso de sustancias. Esto podría deberse a que las hormonas reproductivas actúan tempranamente en centros emocionales y cognitivos clave del cerebro.

Sin embargo, cada vez hay más literatura que sugiere que la relación tiene más que ver con los cambios corporales de los niños. Las personas responden e interactúan de manera diferente con las niñas que son más altas y presentan signos de pubertad, como el desarrollo de los senos, afirma Rona Carter, psicóloga que estudia el desarrollo puberal en la Universidad de Michigan en Ann Arbor. Las niñas pueden sentirse presionadas a actuar con mayor madurez e independencia, y perderse parte del cuidado que brinda la infancia. Y dado que las niñas negras se desarrollan antes, suelen ser las primeras en sentir el impacto. Los adultos las ven como “un poco mayores, menos inocentes, sin necesidad de apoyo”, afirma Carter.

Un estudio longitudinal publicado en octubre reveló que la pubertad precoz se asociaba con una mayor discriminación racial en las niñas negras y latinas, pero no en los niños. Esto podría deberse a que los cambios puberales son más visibles en las niñas, lo que las hace más propensas a ser objetivadas o estereotipadas negativamente.

Sin embargo, un entorno social positivo podría proteger a los niños de algunos riesgos relacionados con la pubertad precoz. En junio, un equipo australiano informó que factores como el apoyo y la aceptación familiar, el apoyo de amigos y un entorno escolar positivo predijeron menos incumplimiento de las normas y depresión en las niñas que ingresaban a la pubertad precozmente.

Carter cree que simplemente preparar a los niños para la pubertad y sus posibles reacciones, de forma más temprana y eficaz, podría tener un efecto protector. “Existe mucha ansiedad anticipatoria en torno a la pubertad: las niñas no saben qué esperar, los padres se sienten incómodos al hablar de ello”, afirma. Desarrolló *Double Digits*, un programa de educación sobre la pubertad para niñas negras de 9 a 11 años. Proporciona información práctica sobre productos para la menstruación e higiene, e incluye conversaciones sobre los prejuicios que podrían experimentar. “¿Cómo podemos ayudarlas a detectar posibles maneras en que podrían ser adulteradas? ¿Cómo pueden responder a eso?”, pregunta Carter, quien dirige el programa en una escuela primaria en Ypsilanti, Michigan, desde 2018.

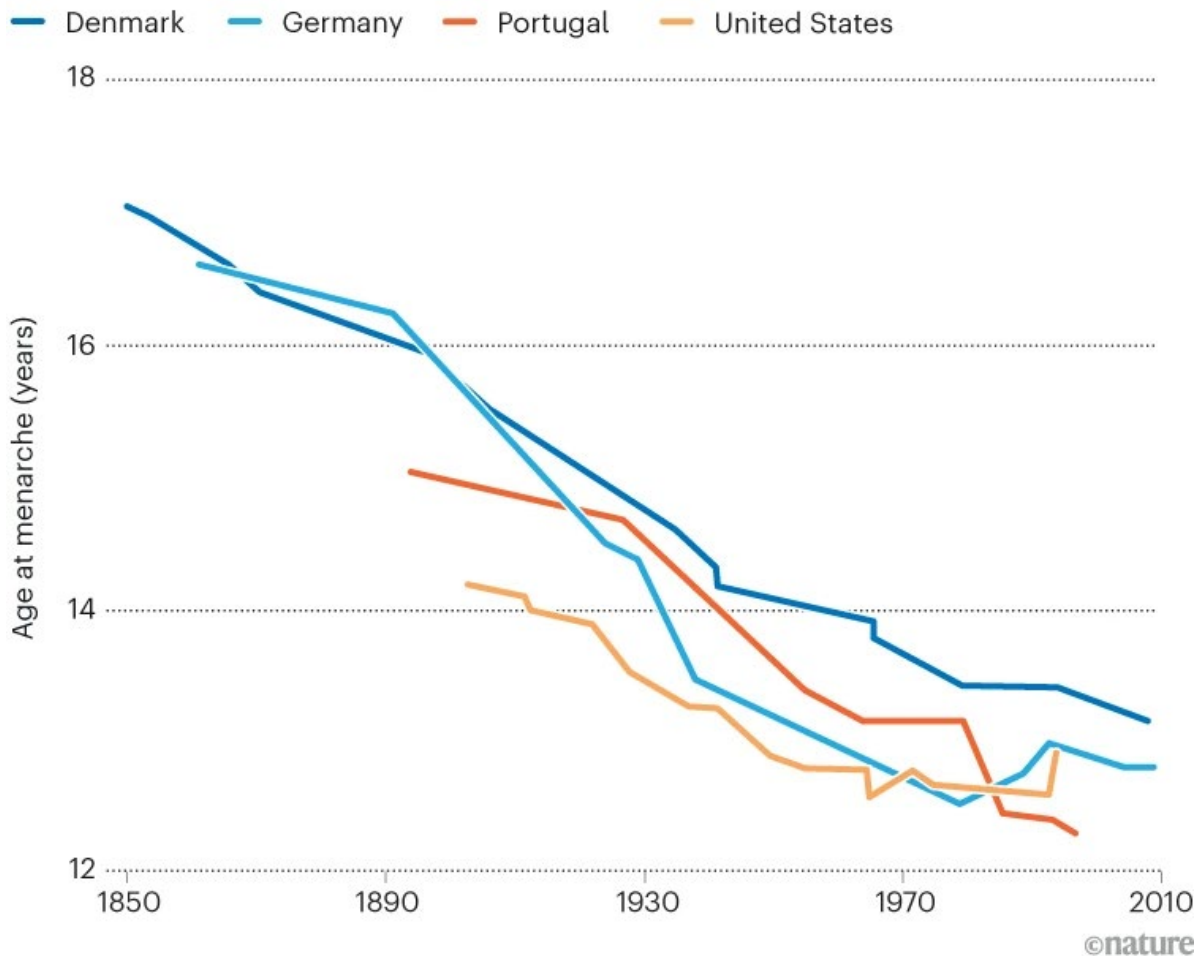
También existe una opción médica. Los endocrinólogos a veces recetan supresores hormonales, conocidos como bloqueadores de la pubertad, a las niñas con pubertad precoz. Esto se debe, en parte, a que estas niñas pueden dejar de crecer antes de lo habitual y pueden tener dificultades para gestionar sus emociones y la logística de la menstruación. “Los baños de las escuelas primarias no tienen compresas”, explica Greenspan. El uso de bloqueadores de la pubertad en niños con disforia de género ha generado debate, pero la terapia cuenta con amplia aceptación entre los especialistas para algunos niños con pubertad precoz.

La edad de inicio de la pubertad cada vez más temprana ha llevado a los endocrinólogos a debatir qué constituye la pubertad precoz y cuándo debe tratarse, algo que las nuevas directrices de la Sociedad Endocrina podrían aclarar. “Este grupo de siete a ocho años está compuesto principalmente por niños sanos y normales que se encuentran en la etapa temprana”, afirma Kaplowitz, quien propuso reducir el umbral hace más de dos décadas.

En 2023, Lola comenzó a tomar bloqueadores de la pubertad a los ocho años porque sus padres estaban preocupados por su salud mental y temían que la pubertad precoz afectara su estatura adulta. Ahora, con casi 11 años, Lola dejará la terapia pronto, y su madre, Elise, tiene la esperanza de que pueda afrontar la pubertad mejor ahora que hace unos años. “Ha tenido mucho más tiempo para evolucionar”, afirma. Me alegra poder dedicarle un poco más de tiempo.

YOUNGER PUBERTY

Studies suggest a steep decline in the age of first menstruation (menarche) from around 17 years old in the mid-nineteenth century to 13 years or younger more recently.



Cassandra Willyard. *Nature* 649, 816-818 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00089-8>

Una vacuna experimental previene reacciones alérgicas mortales

Una vacuna experimental protege a ratones modificados genéticamente contra reacciones alérgicas graves hasta por un año, según una investigación publicada en *Science Translational Medicine*. Los científicos afirman que los hallazgos demuestran que la vacunación es un enfoque prometedor para prevenir las reacciones alérgicas.

La vacuna se dirige a un anticuerpo llamado inmunoglobulina E (IgE), que se une a las células inmunitarias en los tejidos del cuerpo y circula en pequeñas cantidades en la sangre. Las células inmunitarias también producen IgE en respuesta a proteínas presentes en posibles amenazas, como virus, sustancias tóxicas y parásitos como gusanos y duelas de la sangre (*Schistosoma haematobium*). El anticuerpo indica al cuerpo que libere histamina, lo que desencadena síntomas como tos, sibilancias y urticaria. También puede desencadenar una reacción potencialmente mortal llamada anafilaxia, una reacción generalizada en todo el cuerpo que puede causar inflamación de la lengua o la garganta, shock y dificultad para respirar. En personas con alergias, la IgE se produce en respuesta a proteínas que no suelen causar daño, como las que se encuentran en los cacahuets, la caspa de gato y otros alérgenos.

La vacuna desencadena la producción de anticuerpos que se unen a la IgE e impiden que se una a los receptores de las células inmunitarias. Esto deja menos IgE disponible para generar una respuesta inmunitaria tras la exposición a un alérgeno.

Los hallazgos constituyen una “espectacular prueba de concepto” de que una vacuna puede desencadenar la producción de anticuerpos contra la IgE, afirma Mimi Tang, investigadora de alergia e inmunología del Instituto de Investigación Infantil Murdoch en Melbourne, Australia.

La vacuna funciona de forma similar al omalizumab, el primer anticuerpo monoclonal aprobado para tratar las alergias alimentarias. Sin embargo, podría ofrecer una protección más duradera que el omalizumab, que requiere inyecciones cada dos semanas para mantener su efecto, afirma Tang. La vacuna es un concepto científico prometedor, pero aún se encuentra en una fase muy temprana, añade.

Cuando el equipo de investigación probó la vacuna en ratones modificados genéticamente para ser propensos a reacciones alérgicas graves, ocho de los nueve ratones de control no vacunados murieron en los 30 minutos siguientes a la exposición a un alérgeno. Los ratones vacunados, en cambio, solo mostraron signos leves de reacción alérgica y ninguno falleció. Además, mantuvieron altos niveles de anticuerpos contra la IgE hasta 52 semanas después de la inmunización.

Los intentos de crear una vacuna antialérgica en la década de 1990 no tuvieron éxito, afirma el coautor Laurent Reber, quien estudia enfermedades alérgicas en el Instituto de Enfermedades Infecciosas e Inflamatorias de Toulouse (Infinity) en Francia. Sin embargo, Reber y sus colegas lograron probar su vacuna en ratones modificados para expresar el receptor de IgE humano, una tecnología que no estaba disponible hace 30 años.

Sin embargo, Tang advierte que se necesitan más pruebas para garantizar que la vacuna no desencadene una reacción alérgica, ya que los anticuerpos inducidos por la vacuna también pueden unirse a la IgE en la superficie de las células inmunitarias. “Necesitamos confirmar la seguridad durante el periodo de vacunación y en los meses posteriores”, afirma.

También se necesitan más estudios para determinar la duración de la protección en humanos y si las reducciones a largo plazo en los niveles de IgE también suprimen la capacidad del organismo para combatir las infecciones parasitarias, añade.

Reber afirma que no observaron reacciones alérgicas graves al vacunar a los ratones, pero que él y sus colegas están generando nuevas variantes de la vacuna para evitar que se una a la IgE en las células inmunitarias. “Sin duda, es necesario realizar más pruebas preclínicas con estas nuevas variantes”, añade.



Rachel Fieldhouse. *Nature* 648, 506 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-03960-2>.
Conde, E. et al. *Sci. Transl. Med.* 17, eads0982 (2025).

La impronta inmunitaria ambiental protege contra la alergia

Las enfermedades alérgicas son causadas por respuestas inmunitarias de tipo II excesivamente intensas contra antígenos ambientales. El estado alérgico se caracteriza por la presencia de inmunoglobulina E (IgE) reactiva al alérgeno, que desencadena la degranulación de los mastocitos al entrar en contacto con el alérgeno, lo que se manifiesta en prurito, edema y, en casos graves, anafilaxia. Durante el último siglo, la prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado notablemente, lo que sugiere que factores ambientales, y no genéticos, median este cambio. Aunque existen numerosas hipótesis que vinculan el entorno con la alergia, se desconocen los mecanismos biológicos que sustentan la protección ambiental contra la alergia. **S. Erickson, B. Lauring, J. Cullen y R. Medzhitov** demostraron, utilizando un modelo murino de enfermedad alérgica, que la exposición a entornos inmunoestimulantes generó memoria inmunitaria adaptativa de reactividad cruzada, la cual se correlacionó con la obstrucción de las respuestas inmunitarias de tipo II tras la exposición al alérgeno. Observaron que la activación de la inmunidad adaptativa de reactividad cruzada protegió contra futuras sensibilizaciones alérgicas y suprimió las respuestas alérgicas establecidas. La reactividad cruzada en un contexto tolerogénico también previno la alergia, y el efecto se extendió a exposiciones antigénicamente complejas, incluso con baja similitud de secuencias proteicas. Estos hallazgos demuestran una relación mecanicista entre el entorno y la alergia, con implicaciones generales para la función inmunitaria adaptativa en entornos naturales.

El sistema inmunitario adaptativo acopla el reconocimiento de antígenos con funciones efectoras distintivas para el control eficiente de diversos agentes extraños. Las infecciones virales y bacterianas inducen funciones efectoras que se denominan colectivamente respuestas inmunitarias de tipo I, mientras que las respuestas inmunitarias de tipo II se obtienen típicamente a través de la exposición a parásitos, irritantes y toxinas. Las enfermedades alérgicas, incluyendo asma, dermatitis atópica y alergia alimentaria, se consideran respuestas inmunitarias de tipo II exageradas montadas contra insultos por lo demás inocuos o leves. Aunque los factores genéticos subyacentes determinan la predisposición individual hacia el desarrollo de alergias, la evidencia epidemiológica sugiere que los cambios ambientales están impulsando el reciente aumento de enfermedades alérgicas. La evidencia de la influencia ambiental en la alergia en humanos puede resumirse en tres observaciones: (1) que la prevalencia de la enfermedad alérgica tiene una distribución no uniforme en todo el mundo; (2) que los individuos de antecedentes genéticos similares tienen diferentes tasas de alergia a nivel regional; y (3) que la incidencia de alergias ha aumentado rápidamente durante el último siglo, a un ritmo que no puede explicarse únicamente por la genética.

La mayoría de los casos de enfermedad alérgica, aunque no todos, se inician durante la infancia o la niñez, y el estado alérgico persiste durante un período prolongado, a menudo durante toda la vida del individuo. Las intervenciones terapéuticas pueden proporcionar desensibilización a alérgenos específicos, pero no alteran de forma duradera el punto de ajuste inmunitario alérgico subyacente, lo que sugiere que los estados inmunitarios alérgicos o no alérgicos se establecen tras los encuentros iniciales con el alérgeno y se mantienen posteriormente. Por lo tanto, es probable que los efectos ambientales que influyen en la polarización hacia estados alérgicos o no alérgicos opuestos ocurran antes o durante la exposición primaria a un alérgeno nuevo. El presente estudio se realizó para identificar, en un modelo murino de sensibilización alérgica, los factores ambientales relevantes para la protección contra la enfermedad alérgica.

Erickson, S., Lauring, B., Cullen, J. et al. Environmentally driven immune imprinting protects against allergy. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10001-5>

Los agonistas selectivos de liberación de GTP prolongan la eficacia analgésica opioide

Los receptores acoplados a proteína G actúan como factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) y facilitan la activación de proteínas G heterotriméricas mediante el intercambio de GDP por GTP. Esta función de intercambio no es unidireccional. **Edward L. Stahl, Matthew A. Swanson, Vuong Q. Dang, Michael D. Cameron, Nicole M. Kennedy, Thomas D. Bannister y Laura M. Bohn** demostraron que un agonista puede mostrar afinidad selectiva por un estado activo que favorece la liberación de GTP. Específicamente, para el receptor opioide μ , demostraron que varios agonistas presentan afinidades selectivas de estado para promover la liberación de GTP

frente a su unión. Identificaron dos agonistas que muestran una marcada preferencia por promover la liberación. En ratones, dosis marginalmente eficaces del agonista con preferencia de liberación potencian y prolongan los efectos antinociceptivos de la morfina y el fentanilo sin potenciar los efectos respiratorios y cardíacos del fentanilo. Aunque estas observaciones se limitan a simples mediciones de nocicepción térmica, podrían indicar una forma de bifurcar las respuestas fisiológicas a dichos agonistas. Proponen que la selectividad en estado activo de un agonista podría determinar la dirección preferida de la función del GEF del receptor, lo que podría afectar la cinética y la selectividad de la interacción del receptor con los efectores posteriores; esto podría, en última instancia, representar un medio para desentrañar las respuestas fisiológicas multifacéticas inducidas por fármacos.

Stahl, E.L., Swanson, M.A., Dang, V.Q. et al. GTP release-selective agonists prolong opioid analgesic efficacy. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09880-5>

Mecanismos mágicos subyacen a los efectos de la psilocibina en el dolor crónico

Aunque los trastornos del estado de ánimo (como la ansiedad y la depresión) son comorbilidades comunes en personas con dolor crónico, las opciones terapéuticas que abordan tanto el dolor como el estado de ánimo son limitadas. En un nuevo estudio, Hammo et al. demuestran que, en modelos de dolor en ratones que presentan comportamientos similares a la depresión, una sola dosis de psilocibina (el compuesto psicoactivo presente en los hongos alucinógenos) atenúa rápidamente estos comportamientos de forma sostenida.

Nuevas evidencias sugieren que la psilocibina es eficaz en el manejo del dolor. Aquí, los autores examinaron sus efectos en modelos de estados de dolor inflamatorio y neuropático: inyección de adyuvante completo de Freund (CFA) en la pata trasera y lesión nerviosa preservada del nervio ciático (SNI), respectivamente, combinada con pruebas conductuales de efectos similares a la ansiedad (laberinto elevado en cruz) y efectos similares a la depresión (prueba de natación forzada). Tanto el CFA como el SNI resultaron en hipersensibilidad mecánica que se estabilizó después de aproximadamente 4 semanas y estuvo acompañada por un aumento en comportamientos similares a la depresión y la ansiedad. La administración de una dosis única de psilocibina por vía intraperitoneal 27 días después del insulto revirtió rápidamente la hipersensibilidad mecánica en ratones macho y hembra, y este efecto persistió durante la duración del monitoreo (12 días después de la administración). Sorprendentemente, este tratamiento también normalizó sustancialmente el aumento de comportamientos similares a la ansiedad y la depresión en estos ratones.

Lewis, S. 'Magic' mechanisms underlie psilocybin's effects in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 27, 3 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41583-025-00999-y>

Hamm, A. et al. Single-dose psilocybin rapidly and sustainably relieves allodynia and anxiodepressive-like behaviors in mouse models of chronic pain. *Nat. Neurosci.* <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02068-0> (2025)

El beneficio que aporta el ejercicio físico a la salud

Los refrigerios para hacer ejercicio y otras formas de movimiento diario pueden reducir considerablemente el riesgo de enfermedades cardíacas y muerte.

Enero es la época cumbre del gimnasio: el mes en el que quienes buscan mantenerse en forma se comprometen con los propósitos de Año Nuevo. Sin embargo, para febrero, esos objetivos suelen olvidarse. Este fracaso de las buenas intenciones plantea la pregunta: ¿cuánto ejercicio necesitamos realmente y cuál es la manera ideal de hacerlo? Afortunadamente, investigaciones recientes ofrecen consejos útiles para quienes tienen poco tiempo en 2026.

Las directrices actuales de la mayoría de las organizaciones de salud nacionales e internacionales recomiendan al menos 150-300 minutos de actividad física moderada a la semana, o 75-150 minutos de actividad vigorosa, para adultos sanos, a veces junto con actividades para fortalecer los músculos y los huesos. Si bien estas directrices siguen siendo buenos objetivos, estudios más recientes sugieren que se obtienen beneficios significativos para la salud con mucho menos ejercicio.

Los investigadores están obteniendo una comprensión más clara de la cantidad mínima de ejercicio necesaria para mejorar la salud gracias a los datos de los dispositivos portátiles. Estos pueden proporcionar mediciones más fiables que los datos autodeclarados, que constituyen gran parte de la base de las directrices actuales. Al incorporar dispositivos portátiles en el diseño de los estudios, los investigadores pueden recopilar datos precisos sobre la actividad física minuto a minuto, afirma **I-Min Lee**, epidemióloga de la Escuela de Salud Pública T.H. Chan de Harvard en Boston, Massachusetts. “Y es entonces cuando empezamos a ver que incluso niveles bajos de actividad física son útiles”, afirma.

Estos datos están redefiniendo lo que se considera actividad física y podrían impulsar futuras recomendaciones hacia objetivos más bajos. Sin embargo, un posible cambio en las directrices debe considerarse cuidadosamente en términos del mensaje que podría transmitir, afirma **Emmanuel Stamatakis**, investigador especializado en actividad física y salud poblacional de la Universidad de Sídney, Australia. Nadie quiere sugerir que las personas no deberían esforzarse por moverse más, especialmente cuando se estima que el 31% de la población mundial no cumple con las recomendaciones existentes, y la inactividad física contribuye a problemas de salud como la obesidad y las enfermedades cardíacas.

“Nos encontramos en una situación un tanto incómoda, ya que si aceptamos la evidencia basada en *wearables* al pie de la letra, tendremos que publicar directrices que recomienden cantidades menores” de actividad física mínima, afirma Stamatakis.

Otra forma en que los *wearables* están cambiando la mentalidad es ayudando a cuantificar la inactividad diaria, que podría ser tan importante como la cantidad de ejercicio que realiza una persona. Algunas directrices ya incorporan límites al tiempo de sedentarismo. “Especialmente si trabajas desde casa, puedes hacer muy poco ejercicio al día. Es bastante alarmante”, afirma **Carol Maher**, investigadora de ejercicio de la Universidad del Sur de Australia en Adelaide.

Las recomendaciones actuales de ejercicio surgen de amplios estudios epidemiológicos que comparan las tasas de enfermedad y mortalidad entre quienes son más y menos activos físicamente. Mientras que las directrices anteriores se centraban en mejorar el rendimiento deportivo y se basaban principalmente en estudios con estudiantes de medicina varones jóvenes y en forma, los estudios iniciados en la década de 1980 siguieron a grupos más amplios de personas durante muchos años e incluyeron a mujeres y personas mayores.

Estos estudios han demostrado sistemáticamente que la actividad física ofrece una fuerte protección contra las enfermedades cardiovasculares, reduce el riesgo de varios tipos de cáncer y disminuye el riesgo de muerte por cualquier causa, además de tener beneficios para la salud mental. Si bien los estudios observacionales pueden verse limitados por posibles sesgos (quienes hacen ejercicio podrían ser más saludables al principio), los investigadores se esfuerzan por mitigar este problema. Los estudios suelen controlar variables como la edad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y el peso corporal, y ajustan los antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares y cáncer, así como el uso de hormonas posmenopáusicas, la duración del sueño y otros factores. Algunos estudios excluyen a los participantes diagnosticados con enfermedades cardiovasculares o cáncer y a quienes no realizan actividad física. Algunos también excluyen los primeros años de observación, para poder identificar con el tiempo a los participantes con enfermedades aún no diagnosticadas. Los sesgos por sí solos no pueden explicar los hallazgos, afirma Lee.

Un metaanálisis de 2011 reveló que las personas que cumplían la recomendación de 150 minutos de actividad física moderada a la semana (definida como movimiento que aumenta la frecuencia cardíaca y respiratoria) presentaban un 14% menos de riesgo de enfermedad coronaria que quienes no declaraban realizar actividad física en su tiempo libre. Esta actividad moderada, durante la cual la persona que realiza el ejercicio puede hablar pero le cuesta cantar, incluye caminar a paso ligero y montar en bicicleta suave. Quienes se ejercitaban aún más, unos 300 minutos a la semana, presentaban un 20% menos de riesgo que quienes no lo hacían. Los beneficios para el corazón continuaron aumentando con más ejercicio, aunque las ganancias disminuyeron a niveles más altos.

Cabe destacar que incluso las personas que se ejercitaban la mitad de los 150 minutos semanales recomendados mostraron reducciones del riesgo de enfermedad coronaria casi iguales a las de quienes cumplían con la recomendación. Los autores concluyeron que «la mayor reducción del riesgo de enfermedad coronaria se produce en el extremo inferior del espectro de actividad: niveles de actividad física muy modestos y alcanzables».

Un patrón similar surge para el riesgo de muerte. Un estudio de 2022 que analizó 30 años de datos de 116 221 adultos descubrió que quienes realizaban entre 150 y 300 minutos de actividad física moderada a la semana

tenían un riesgo entre un 20% y un 21% menor de mortalidad por cualquier causa durante el período de estudio que quienes casi no realizaban actividad moderada. Cantidades más pequeñas ya eran beneficiosas: de 20 a 74 minutos de actividad moderada a la semana resultaron en un 9% menor de riesgo de muerte. Las personas que se ejercitaban hasta unos 600 minutos a la semana (cuatro veces el mínimo recomendado) tuvieron una reducción adicional del riesgo del 10% al 11%. Sin embargo, ir más allá de eso no proporcionó mayores beneficios.

Lee y sus colegas también informaron, en un metaanálisis publicado este mes que incluyó datos de más de 40 000 personas, que solo cinco minutos adicionales de actividad moderada a vigorosa al día podrían prevenir el 6% de todas las muertes entre el 20% de los participantes menos activos. Estos participantes dedicaron, en promedio, 2,2 minutos al día a este tipo de actividad.

“Gran parte del beneficio proviene de pasar de no hacer nada a hacer algo”, afirma **Leandro Rezende**, epidemiólogo de la Universidad Federal de São Paulo (Brasil) y coautor del estudio de 2022.

En lo que respecta a la actividad física vigorosa (el tipo de movimiento que dificulta el habla, como subir cuevas en bicicleta o correr), tan solo 15 minutos semanales pueden ser suficientes para reducir el riesgo de muerte. Un estudio prospectivo, publicado en 2022, que siguió a los participantes durante casi seis años reveló que este modesto esfuerzo resultó en un 18% menos de riesgo de mortalidad durante el período del estudio. El análisis se ajustó a la cantidad de actividad física ligera y moderada que los participantes realizaban en general, así como a otras afecciones de salud subyacentes que podrían afectar su capacidad para realizar ejercicio vigoroso.

Los estudios que utilizan diferentes medidas de actividad física llegan a conclusiones similares sobre los beneficios del ejercicio mínimo. Un análisis de 2019, que ajustó factores como la autoevaluación de la salud y los antecedentes familiares de enfermedades, concluyó que, entre las mujeres mayores, dar 4400 pasos al día (muy por debajo de los 10 000 pasos que muchas personas aspiran a alcanzar) ya se asocia con un menor riesgo de mortalidad. Los beneficios se estabilizaron después de 7500 pasos al día. Si bien no existe una correspondencia exacta entre el número de pasos y los minutos de actividad, otro estudio, que utilizó datos de acelerómetro de unas 3500 personas, reveló que quienes alcanzaban 150 minutos de actividad física moderada a vigorosa a la semana, generalmente acumulaban alrededor de 7000 pasos al día (incluyendo ejercicio intencional y actividades cotidianas).

La introducción de los *wearables* abrió la puerta al estudio de sesiones de ejercicio de menos de 10 minutos, así como de actividad física más ligera. Stamatakis es una de las personas que comenzaron a investigar el efecto de breves ráfagas de actividad vigorosa en la rutina diaria.

Dice que le encanta el movimiento desde su infancia en Grecia, cuando pasaba horas jugando al fútbol después del colegio. La idea de estudiar cómo las personas pueden mejorar su salud con el movimiento diario se le ocurrió alrededor de 2008. Viviendo en Brighton, Reino Unido, se cansó del tráfico local. “Vendí mi coche y empecé a caminar y a ir en bicicleta a todas partes”, recuerda Stamatakis. “Fue una experiencia liberadora. Fue una experiencia agradable. Me sentí más conectado con mi comunidad. A partir de entonces, comencé a convertir esto en un interés científico”.

Para medir el impacto de movimientos breves y cotidianos, como correr para alcanzar el autobús o subir y bajar escaleras —denominados actividad física intermitente vigorosa en el estilo de vida (VILPA)—, su equipo analizó alrededor de siete años de datos de más de 25 000 personas que no realizaban ejercicio formalmente. Los datos procedían de participantes del Biobanco del Reino Unido, un amplio conjunto de datos con información biológica, de salud y estilo de vida, que llevaban un acelerómetro que medía la actividad física en su vida diaria.

Quienes realizaron alrededor de tres sesiones diarias de VILPA, de uno a dos minutos de duración cada una, mostraron una reducción del 38-40% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa durante el período del estudio, en comparación con quienes no realizaron ninguna sesión de VILPA. El estudio controló factores de salud y la cantidad total de actividad ligera y moderada.

El método desarrollado por el equipo de **Stamatakis**, que ahora también utilizan otros grupos, examina las señales de los *wearables* en intervalos de tiempo de diez segundos. “Hasta hace cinco años, nadie se interesaba por comprender el valor para la salud de estos breves periodos de actividad, porque todos asumían que era necesario realizar actividad continua”, afirma.

La creciente evidencia es alentadora para quienes tienen dificultades para comprometerse con el ejercicio físico, añade. “Es un mensaje muy motivador que podemos ofrecerles: si odian el gimnasio, no pasa nada”. Recomienda empezar con “snacks de ejercicio”, unas cuantas sesiones cortas de actividad vigorosa que suman tan solo cinco

minutos al día. Para quienes no les gusta el movimiento vigoroso o no pueden hacerlo por razones médicas, unas sesiones un poco más largas de actividad moderada, de dos a tres minutos cada una, también pueden ser la solución.

Datos como estos pueden servir de base para futuras directrices de ejercicio, afirma Stamatakis, quien trabaja en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, cuya actualización está prevista para 2030. Estima que los datos de *wearables* probablemente representarán aproximadamente la mitad de la evidencia que respalda esta próxima edición, frente al 10% de 2020.

Las directrices también están empezando a reconocer los efectos perjudiciales de pasar demasiado tiempo sedentario, algo que, según los estudios, es difícil de contrarrestar. Un metaanálisis de 2016, que incluyó datos autodeclarados de más de un millón de personas, reveló que se necesitan altos niveles de actividad moderada, entre 60 y 75 minutos al día, para eliminar el mayor riesgo de muerte asociado con estar sentado durante ocho horas o más al día.

Incluso si las personas cumplen con las recomendaciones de 150 minutos de actividad moderada a la semana, si tienen trabajos sedentarios o pasan mucho tiempo frente a pantallas y sentados por la noche, es posible que no obtengan todos los beneficios para la salud de ese ejercicio, afirma **Matthew Buman**, científico del comportamiento especializado en actividad física en la Universidad Estatal de Arizona en Phoenix. “A veces, a estas personas las llamamos teledictos activos”, afirma.

Canadá ha sido pionero en el desarrollo de directrices que integran recomendaciones de actividad física con consejos sobre el tiempo máximo de sedentarismo, así como el horario ideal de sueño, lo cual ha demostrado reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, problemas de salud mental y muerte. En 2020, Canadá adaptó sus directrices para recomendar que, además de la actividad física, las personas descansen de siete a nueve horas de sueño reparador, con horarios de acostarse y despertarse constantes, y limiten el tiempo sedentario durante las horas de vigilia a ocho horas o menos, incluyendo no más de tres horas de tiempo recreativo frente a pantallas (véase go.Nature.com/4sou5uw).

Jennifer Tomasone, investigadora especializada en promoción de la actividad física en la Universidad Queen's de Kingston, Canadá, quien ayudó a difundir e implementar estas Directrices de Movimiento de 24 Horas, afirma que reserva tiempo en su calendario para hacer ejercicio de la misma manera que programa una conferencia o una reunión con un colaborador. Tiene un gimnasio instalado en el sótano con una bicicleta estática, pesas libres y una zona de colchonetas. “Algunos días hago actividades de fortalecimiento. Otros días, doy un paseo en bicicleta. Otros días, simplemente hago yoga o estiramientos suaves para activar la circulación”. También prioriza el juego activo con sus dos hijos pequeños e intenta evitar el tiempo frente a pantallas por la noche. Al comunicar objetivos al público, reconoce que los mensajes sencillos pueden ser más motivadores que enfatizar un umbral mínimo. “Muévete más, reduce el tiempo de sedentarismo, duerme bien”, afirma Tomasone. “Hacer algo es mejor que no hacer nada”.

Mariana Lenharo. *Nature* 649, 1092-1094 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00237-0>.

Strain, T. et al. *Lancet Glob. Health* 12, E1232–E1243 (2024).

Sattelmair, J. et al. *Circulation* 124, 789–795 (2011).

Lee, D. H. et al. *Circulación* 146, 523–534 (2022).

Ekelund, U. et al. *Lancet* 407, 339–349 (2026).

Causa de pérdida de visión descubierta en genes ignorados

Genes no codificantes de proteínas se han vinculado a una enfermedad hereditaria, la retinosis pigmentaria, que causa ceguera progresiva. Se ha descubierto que variantes en cinco genes causan ceguera gradual hereditaria, un descubrimiento que podría explicar por qué algunas personas permanecen sin diagnóstico genético.

Mathieu Quinodoz, investigador en bioinformática de la Universidad de Basilea (Suiza), **y sus colegas** analizaron ADN y datos de salud de personas con retinosis pigmentaria, enfermedad que provoca la pérdida de conos y bastones en la retina. La enfermedad afecta a unos dos millones de personas en todo el mundo y, aunque se

han encontrado variantes causales en docenas de genes, entre el 30% y el 50% de las personas carecen de un diagnóstico genético concluyente.

El equipo analizó el ADN de una familia en la que el padre y siete de sus ocho hijos padecían la enfermedad, pero no se conocían variantes patogénicas. Los investigadores encontraron una variante de interés en un gen llamado RNU4-2, que produce moléculas de ARN que contribuyen a la síntesis de proteínas. Tras examinar a casi 5000 personas con este trastorno que no habían recibido un diagnóstico genético, identificaron a 16 personas con la misma variante, 17 personas con otra variante en RNU4-2 y 112 personas con variantes similares en otros cuatro genes.

Los investigadores afirman que estas variantes podrían explicar el 1.4% de los casos de retinosis pigmentaria a nivel mundial. Sus hallazgos demuestran la importancia de los genes ignorados para la investigación de enfermedades.

Las variantes dominantes *de novo* y heredadas en los genes U4 y U6 del ARNsn causan retinosis pigmentaria. Los ARN nucleares pequeños (ARNsn) se combinan con proteínas específicas para generar ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (RNPsn), los componentes básicos del espliceosoma. El ARNsn U4 forma un dúplex con el U6 y, junto con el U5, contribuye al complejo espliceosómico tri-RNPsn. Las variantes en el gen RNU4-2, que codifica el U4, se han relacionado recientemente con trastornos del neurodesarrollo. Quinodoz et al demostraron que las variantes heterocigotas heredadas y *de novo* en el RNU4-2 y en cuatro parálogos del RNU6 (RNU6-1, RNU6-2, RNU6-8 y RNU6-9), que codifican el U6, recurren en personas con retinosis pigmentaria (RP) no sindrómica, un trastorno genético que causa ceguera progresiva. Estas variantes se agrupan en la unión triple del dúplex U4/U6, un sitio que interactúa con factores de empalme tri-snRNP, también conocidos por causar RP (PRPF3, PRPF8, PRPF31), y parecen afectar la biogénesis de snRNP. Según la cohorte de los autores, las variantes deletéreas en los parálogos RNU4-2 y RNU6 podrían explicar hasta aproximadamente el 1.4% de los casos de RP no diagnosticados. Este estudio destaca la contribución de los genes de ARN no codificante a la enfermedad mendeliana y revela pleiotropía en RNU4-2, donde variantes distintivas subyacen al trastorno del neurodesarrollo y la degeneración retiniana.



Nature 649, 1082 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00207-6>

Quinodoz, M. et al. *Nature Genet.* 58, 169–179 (2026).

Mitapivat en adultos con α -talasemia o β -talasemia no dependiente de transfusiones

La talasemia no dependiente de transfusiones (NTD) se caracteriza por una eritropoyesis ineficaz y anemia hemolítica, lo que provoca complicaciones a largo plazo, mala calidad de vida y mortalidad precoz. No existen terapias orales modificadoras de la enfermedad aprobadas para la β -talasemia ni agentes aprobados para la α -talasemia. **Ali T. Taher y colegas** evaluaron la eficacia y la seguridad de mitapivat, un activador oral de la piruvato quinasa, en adultos con α -talasemia NTD o β -talasemia NTD.

ENERGIZE es un ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, seguido de una extensión abierta, realizado en 70 hospitales de 18 países de todo el mundo. Los participantes debían tener 18 años o más, presentar α -talasemia por DTN o β -talasemia por DTN y concentraciones de hemoglobina de 10 g/dl o inferiores. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 a mitapivat o placebo (100 mg por vía oral dos veces al día durante 24 semanas) mediante un sistema central de tecnología de respuesta interactiva que utilizaba aleatorización por bloques, estratificado por concentración basal de hemoglobina y genotipo de talasemia. Todos los pacientes permanecieron enmascarados respecto a su asignación al tratamiento hasta que se reveló el cegamiento del estudio para el análisis del criterio de valoración principal. El criterio de valoración principal fue la respuesta de la hemoglobina (aumento ≥ 1.0 g/dl desde el valor basal en la concentración media de hemoglobina desde la semana 12 hasta la semana 24), analizada en todos los pacientes asignados aleatoriamente. Se analizó la seguridad en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT04770753 y se encuentra activo, pero no está reclutando participantes.

Entre el 8 de noviembre de 2021 y el 31 de marzo de 2023, se evaluó a 235 pacientes, de los cuales 194 se inscribieron (123 [63%] mujeres y 71 [37%] hombres). 130 pacientes fueron asignados aleatoriamente a mitapivat y 64 pacientes a placebo, conformando el conjunto completo del análisis. Un paciente de cada grupo fue asignado aleatoriamente, pero no recibió tratamiento y, por lo tanto, fue excluido del conjunto del análisis de seguridad (129 pacientes con mitapivat y 63 pacientes con placebo). Siete pacientes del grupo de mitapivat y un paciente del grupo placebo interrumpieron el tratamiento antes de finalizar el período doble ciego de 24 semanas. Cincuenta y cinco (42%) de 130 pacientes del grupo mitapivat presentaron una respuesta de hemoglobina, frente a uno (2%) de 64 del grupo placebo (diferencia de medias de mínimos cuadrados: 41% [IC del 95%: 32-50], p bilateral $< 0,0001$). Se notificaron eventos adversos en 107 (83%) de 129 pacientes que recibieron mitapivat y en 50 (79%) de 63 pacientes que recibieron placebo. Los eventos adversos más frecuentes con mitapivat fueron cefalea (29 [22%] de 129 pacientes del grupo mitapivat frente a seis [10%] de 63 del grupo placebo), insomnio inicial (18 [14%] frente a tres [5%]), náuseas (15 [12%] frente a cinco [8%]) e infección de las vías respiratorias altas (14 [11%] frente a cuatro [6%]). No se notificaron fallecimientos.

Mitapivat podría ser un nuevo tratamiento oral para adultos con NTD α -talasemia o NTD β -talasemia al aumentar la concentración de hemoglobina y mejorar la fatiga.

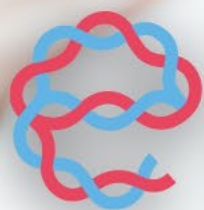
Ali T Taher et al. Mitapivat in adults with non-transfusion-dependent α -thalassaemia or β -thalassaemia (ENERGIZE): a phase 3, international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, Volume 406, Issue 10498, p33-42, July 05, 2025.

Parálisis cerebral

La parálisis cerebral es una discapacidad física de por vida que afecta el movimiento y la postura. Las deficiencias motoras de la parálisis cerebral son resultado de lesiones cerebrales no degenerativas, malformaciones cerebrales y variaciones genéticas, derivadas de múltiples factores de riesgo y vías causales durante la preconcepción, el embarazo, el parto o los primeros dos años de vida. Durante la última década, los avances sustanciales en el diagnóstico, la prevención y el manejo de la afección han transformado los enfoques terapéuticos. Un descubrimiento clave es que hasta el 30% de las personas con parálisis cerebral tienen una contribución genética. En los países de altos ingresos, la prevalencia ha disminuido hasta en un 40%, de 2.1 por cada 1000 nacidos vivos a 1.6

por cada 1000 nacidos vivos. Sin embargo, la prevalencia es mayor en los países de bajos y medianos ingresos. Los avances en el diagnóstico precoz hacen posible la identificación de la parálisis cerebral a los 3 meses de edad, lo que permite una intervención temprana intensiva y oportuna que mejora los resultados para el niño y sus padres. Además, han surgido nuevas terapias médicas, regenerativas y de rehabilitación que mejoran la función y la participación. La creciente conciencia sobre los desafíos de salud y el deterioro físico que enfrentan los adultos subraya la necesidad de un enfoque integral. **Iona Novak y colegas** destacan la mejor evidencia disponible y los avances recientes para ayudar a los profesionales clínicos a abordar preguntas clave identificadas por personas con experiencia.

[Iona Novak et al. Cerebral palsy. Lancet, Volume 406, Issue 10499, p174-188, July 12, 2025.](#)



euroespes
health



Aging

La longevidad está en los genes

Un nuevo análisis que desafía décadas de consenso científico revela que la genética influye mucho más en la longevidad de una persona de lo que se creía.

Alrededor del 55% de la esperanza de vida humana es hereditaria, lo que significa que más de la mitad de la variación observada en la longevidad de una población es atribuible a la genética. Esta proporción es mucho mayor que las estimaciones previas del 10% al 25%, según la investigación, publicada hoy en *Science*.

Los hallazgos deberían contribuir a la búsqueda de genes específicos implicados en el envejecimiento y al desarrollo de tratamientos para el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con él, afirma **Ben Shenhar**, coautor del estudio y biofísico del Instituto de Ciencias Weizmann en Rehovot, Israel.

“Hay mucho que aprender de la genética del envejecimiento si logramos comprender qué genes son responsables de un envejecimiento saludable”, afirma.

Shenhar y sus colegas afirman que las estimaciones previas eran demasiado bajas porque no separaban eficazmente las muertes causadas por factores extrínsecos, como enfermedades infecciosas o accidentes, de los intrínsecos del cuerpo, como el deterioro gradual de la función orgánica derivado del daño al ADN con el tiempo.

Para desentrañar estos factores, los investigadores reexaminaron datos que se remontan al siglo XIX, provenientes de estudios con gemelos en Dinamarca y Suecia, así como estudios sobre hermanos de personas centenarias en Estados Unidos. Estos estudios pueden identificar componentes genéticos de los rasgos, afirma Shenhar, porque los gemelos idénticos comparten el 100% de su ADN, mientras que los gemelos fraternos y otras parejas de hermanos comparten aproximadamente la mitad, en promedio.

Al comparar la similitud de la esperanza de vida de los gemelos idénticos con la de los gemelos fraternos, el equipo pudo modelar la heredabilidad de la esperanza de vida, o la parte determinada por los genes.

Los investigadores descubrieron que excluir las muertes causadas por factores extrínsecos hacía mucho más evidente la similitud en la esperanza de vida entre individuos genéticamente relacionados. La conexión también se hizo más evidente con el tiempo, gracias a la mejora de las medidas de salud pública. En datos de finales del siglo XIX y principios del XX, cuando las personas solían morir jóvenes por infecciones, la señal genética era casi invisible. Sin embargo, la heredabilidad calculada aumentó de forma natural a lo largo del siglo XX.

Los investigadores descubrieron que no todas las causas intrínsecas de muerte son igualmente heredables. Si bien afecciones como la demencia y las enfermedades cardiovasculares mostraron una alta influencia genética, el cáncer mostró una heredabilidad mucho menor, lo que sugiere que podría estar impulsado más por mutaciones celulares aleatorias o desencadenantes ambientales.

Shenhar enfatiza que los resultados no indican un “destino” genéticamente codificado para la esperanza de vida, ya que gran parte de una vida saludable depende de las elecciones de estilo de vida. Ida Karlsson, epidemióloga genética del Instituto Karolinska de Estocolmo, coincide. “Nacemos con los genes que tenemos; no podemos cambiarlos, pero sí podemos cambiar nuestro estilo de vida”, afirma. “Y vivir mucho no significa necesariamente vivir sano”.

La heredabilidad de la vida humana intrínseca es aproximadamente del 50% cuando se abordan los factores de confusión

Muchos investigadores han intentado comprender la longevidad humana y cómo mejorarla. Sin embargo, este es un tema difícil de estudiar, ya que la recopilación de datos sobre la esperanza de vida humana requiere mucho tiempo y muchos factores diferentes pueden contribuir a la mortalidad. Una distinción clave es entre la mortalidad extrínseca (violencia, accidentes, infecciones, etc.) y la mortalidad intrínseca debida a mutaciones genéticas o enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Shenhar et al. analizaron más de un siglo de datos de tres

cohortes de gemelos escandinavos diferentes y concluyeron que las estimaciones actuales de heredabilidad de la longevidad son demasiado bajas. A finales del siglo XIX y principios del XX, cuando nacieron estas cohortes de estudio, las causas extrínsecas desempeñaban un papel importante en la mortalidad; sin embargo, una vez excluidas, la longevidad parece ser heredable en aproximadamente un 50%, similar a muchos otros rasgos, afirma Yevgeniya Nusinovich en *Science*.

Si la heredabilidad genética es alta, los genes de longevidad pueden revelar mecanismos de envejecimiento e informar a la medicina y la salud pública. Sin embargo, las estimaciones actuales de heredabilidad son bajas: estudios en gemelos muestran una heredabilidad de solo el 20 al 25%, y estudios recientes de pedigrí a gran escala sugieren que es tan baja como el 6%. Los autores mostraron que estas estimaciones se ven afectadas por la mortalidad extrínseca (muertes causadas por factores extrínsecos como accidentes o infecciones). Utilizaron modelos matemáticos y análisis de cohortes de gemelos criados juntos y separados para corregir este factor, revelando que la heredabilidad de la esperanza de vida humana debido a la mortalidad intrínseca es superior al 50%. Esta alta heredabilidad es similar a la de la mayoría de los demás rasgos humanos complejos y a la heredabilidad de la esperanza de vida en otras especies.



Max Kozlov. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00300-w>

Herskind, A. M. et al. *Hum. Genet.* 97, 319–323 (1996).

McGue, M. et al. *J. Gerontol.* 48, B237–B244 (1993).

Shenhar, B. et al. *Science* 391, 504–510 (2025).

El secreto de los supercentenarios brasileños

Los científicos buscan comprender los factores que han permitido a personas en Brasil alcanzar los 100 o incluso los 110 años a pesar de enfrentar adversidades. Forman un grupo extraordinario: una mujer de 106 años que ganó su primera competencia de natación a los 100, un hombre de 107 años que aún conserva su trabajo y una monja amante del chocolate que vivió hasta los 116. Estos tres son algunos de los miembros más ancianos de un grupo de centenarios en Brasil que están aportando pistas científicas sobre los límites de la longevidad humana. Los

participantes en el estudio DNA Longevo (ADN de larga vida en portugués) aún están siendo reclutados, pero los científicos ya han secuenciado los genomas de más de 160 centenarios. Veinte participantes son “supercentenarios”, es decir, aquellos que alcanzaron los 110 años.

Los primeros datos muestran que los supercentenarios no tuvieron dietas especialmente saludables, rutinas de ejercicio ni acceso a medicamentos de alta gama durante la mayor parte de sus vidas. El secreto de su longevidad podría residir en sus genomas. En un informe preliminar publicado este mes, los investigadores sugieren que la diversidad genética de los participantes podría influir en su resiliencia.

“Sabemos que Brasil tiene una población muy mixta, lo que podría contribuir a su longevidad”, afirma la genetista **Mayana Zatz**, quien lidera el proyecto en el Centro de Investigación del Genoma Humano y Células Madre de la Universidad de São Paulo.

Muchos de los participantes tienen ascendencia que combina herencia europea, africana y nativa americana. En cambio, la mayoría de los estudios que investigan la salud de los centenarios se han centrado en poblaciones genéticamente más homogéneas, por lo que el presente trabajo contribuye a llenar un vacío en este campo, señala **Paola Sebastiani**, bioestadística de la Universidad de Tufts en Boston, Massachusetts, quien ha colaborado en varios otros estudios sobre longevidad. “En Estados Unidos, ha sido muy difícil reclutar a un gran número de centenarios de diferentes orígenes genéticos”, afirma.

Otro aspecto que distingue a la cohorte brasileña es que los participantes han logrado mantenerse relativamente sanos a pesar del acceso limitado a la atención médica. Muchos viven en pequeñas aldeas, lejos de los centros médicos, afirma Zatz.

“Esto sugiere que el envejecimiento saludable se debió a otra cosa, no a que tuvieran acceso a las terapias dirigidas más modernas o a un cribado muy temprano”, afirma **Manel Esteller**, médico especialista en epigenética de la Universidad de Barcelona. “En Europa, Estados Unidos o Japón, donde se han realizado la mayoría de los estudios sobre centenarios, existe una asistencia médica comparativamente más avanzada”.

Entre los participantes se encuentra una monja, la hermana **Inah Canabarro Lucas**, quien fue reconocida como la persona más longeva del mundo al fallecer en abril pasado a los 116 años. Al igual que otros miembros de la cohorte, no restringió su consumo de azúcar ni grasas. “Le encantaba el chocolate. Una vez la visitamos en Pascua y le llevamos un poco, y estaba radiante”, recuerda Zatz.

Otro caso destacable es el de una mujer de 106 años que empezó a nadar a los 70 y ganó su primera competición tres décadas después. La longevidad es hereditaria: tiene dos hermanas menores que superan los 100 años y una tía de 110. “Estas familias son especialmente valiosas porque la genética juega un papel fundamental. Y las hermanas viven en lugares diferentes, así que no se trata simplemente de compartir el mismo entorno”, afirma Zatz.

Un voluntario, un hombre de 107 años, se considera la persona de mayor edad con un empleo formal en Brasil. Trabaja en un supermercado organizando carritos de compra. “Cuando fuimos a verlo al mercado, pasamos de largo. Se movía rápidamente de un lado a otro, completamente diferente a la imagen que solemos tener de los centenarios”, afirma **Mateus de Castro**, investigador especializado en gerontología y biología celular de la Universidad de São Paulo.

La mayoría de los participantes aún conservan su agudeza mental, afirma Zatz, quien añade que comprenden el propósito del estudio y su consentimiento para participar, y que muchos se muestran encantados de contribuir. “Ha habido momentos en que los participantes incluso se emocionan al saber que la extracción de sangre podría ayudar a otros de alguna manera”, añade. En el caso de los participantes con problemas cognitivos, los investigadores obtienen el consentimiento de sus familias.

No se ofrece atención médica a las personas a cambio de participar en el estudio. Sin embargo, cuando es médica y éticamente apropiado, los investigadores comparten con ellas los resultados de ciertas pruebas y podrían ofrecerles asesoramiento genético para explicarles el significado de los hallazgos y orientarlos hacia la atención médica si la necesitan.

Para identificar variantes genéticas asociadas con la longevidad extrema, los investigadores están comparando los genomas de los participantes con los de personas de un biobanco existente que fallecieron por causas naturales a edades más tempranas. Idealmente, la comparación se realizaría con personas nacidas aproximadamente en la misma época, lo cual es muy difícil en estudios con personas centenarias, señala Sebastiani.

El equipo de Zatz también está reprogramando las células sanguíneas de los participantes para convertirlas en células madre pluripotentes inducidas, que pueden convertirse en diversos tipos de células. Hasta ahora, el equipo ha utilizado esta técnica para generar organoides cerebrales, y se está empleando una estrategia similar con células musculares, pulmonares y cardíacas. Sin embargo, estos pasos son costosos, afirma Zatz, y el equipo ahora está buscando más financiación para impulsar la investigación.

Los investigadores también están investigando el perfil inmunológico de los participantes y midiendo diversos marcadores bioquímicos. “No disponemos de valores de referencia para adultos muy mayores”, afirma **João Guilherme**, investigador especializado en actividad física, envejecimiento y genética de la Universidad de São Paulo y coautor del informe. Esto ayudará a generar estos valores para comprender mejor qué es lo “normal” en este grupo de edad.

“No basta con identificar las variantes genéticas”, afirma Zatz. “Si logramos averiguar qué hacen realmente, podríamos desarrollar estrategias que beneficien a quienes no tuvieron la suerte de heredarlas”.

Mariana Lenharo. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00256-x>

De Castro, M. V., Silva, M. V. R., Guilherme, J. P. L. F. y Zatz, M. *Genom. Psychiatry* 2, 18-20 (2026).

Tolerancia a enfermedades y patogénesis de infecciones

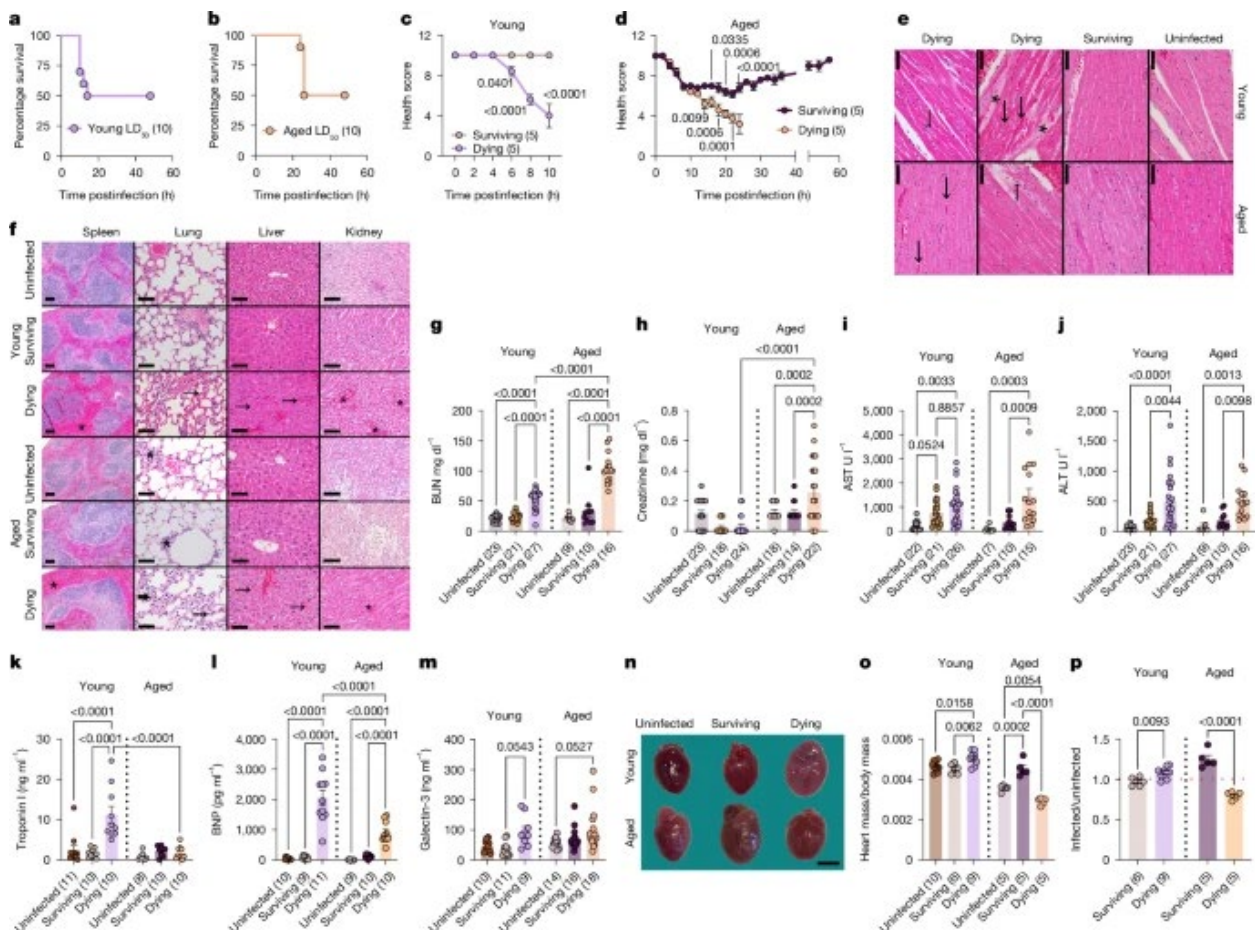
La tolerancia a enfermedades es una estrategia de defensa esencial para la supervivencia de las infecciones, ya que limita el daño fisiológico sin eliminar el patógeno. La evolución de la enfermedad y la patología que una infección puede causar pueden cambiar a lo largo de la vida del huésped debido a los cambios fisiológicos estructurales y funcionales que se acumulan con la edad. Dado que las respuestas exitosas de tolerancia a enfermedades requieren que el huésped active mecanismos compatibles con la evolución de la enfermedad y la patología causadas por una infección, **Karina K. Sanchez, Justin L. McCarville, Sarah J. Stengel, Jessica M. Snyder, April E. Williams y Janelle S. Ayres** predijeron que esta estrategia de defensa cambiaría con la edad. Los animales infectados con una dosis letal del 50% (DL50) de un patógeno a menudo muestran trayectorias de salud y enfermedad distintas debido a las diferencias en la tolerancia a la enfermedad, lo que puede utilizarse para definir los mecanismos de tolerancia. Utilizando un modelo de sepsis polimicrobiana, observaron que, a pesar de tener la misma DL50, los ratones susceptibles de edad avanzada y jóvenes mostraron una evolución de la enfermedad distinta. En los supervivientes jóvenes, el gen *Foxo1* cardíaco y su efector dependiente Trim63 (*MuRF1*) protegieron de la remodelación cardíaca inducida por la sepsis, la lesión multiorgánica y la mortalidad. Por el contrario, en huéspedes de edad avanzada, *Foxo1* y Trim63 actuaron como impulsores de la patogénesis y la muerte por sepsis. Estos hallazgos tienen implicaciones para la adaptación del tratamiento a la edad del individuo infectado e indican que los genes de tolerancia a la enfermedad muestran una pleiotropía antagónica.

El sistema inmunitario es un determinante crítico de la supervivencia del huésped, ya que permite la resistencia a las infecciones y el mantenimiento de la integridad tisular. Sin embargo, la activación de la respuesta inmunitaria conlleva costos inherentes, lo que requiere una regulación precisa para lograr el equilibrio óptimo entre los beneficios y los costos de generar una respuesta inmunitaria. La teoría de la pleiotropía antagónica, propuesta por primera vez en el contexto de la biología evolutiva, sugiere que los rasgos beneficiosos para la aptitud física en la vida temprana pueden conllevar costos que se manifiestan posteriormente, tras el período de selección natural más intenso. Los rasgos que potencian la resistencia inmunitaria, como el aumento de las respuestas inflamatorias, pueden proporcionar ventajas de supervivencia y aptitud física durante la edad reproductiva, pero contribuyen a la inflamación crónica, la autoinmunidad y la degeneración tisular en organismos en etapas posteriores de la vida. En consecuencia, el sistema inmunitario demuestra cómo las presiones evolutivas para la supervivencia

en la vida temprana pueden incorporar desventajas a largo plazo en los programas de defensa del huésped. La pleiotropía antagonista proporciona un marco evolutivo convincente para comprender por qué las respuestas de defensa que antes nos protegían pueden contribuir al deterioro de la salud en etapas posteriores de la vida.

Más allá de la resistencia, las defensas del huésped también incluyen estrategias cooperativas que mitigan el daño inducido por infecciones, a la vez que tienen un impacto entre neutro y positivo en la aptitud física de los patógenos. Estas incluyen respuestas antivirulentas, que limitan las señales dañinas derivadas de patógenos y del huésped, y mecanismos de tolerancia a enfermedades, que protegen del daño fisiológico modificando la forma en que el huésped responde a las señales de daño. Se desconoce si los alelos de defensa cooperativa imponen costes al huésped y si, en sí mismos, están sujetos a pleiotropía antagonista.

Un análisis de la especificidad de los mecanismos de tolerancia a enfermedades muestra las complejidades adicionales que el envejecimiento introduce en las defensas cooperativas. La especificidad de la tolerancia a enfermedades se define por las perturbaciones fisiológicas o la patología que pueden ocurrir en respuesta a la infección, las cuales pueden cambiar con la edad. Estas diferencias se derivan de cambios estructurales y funcionales relacionados con la edad en la fisiología del huésped, que pueden alterar tanto la naturaleza como la gravedad de la patología durante la infección. Como resultado, huéspedes de diferentes edades pueden mostrar distintas evoluciones de la enfermedad a pesar de la infección con el mismo patógeno. Por lo tanto, los mecanismos de tolerancia a enfermedades necesarios para la supervivencia de los huéspedes podrían volverse inadaptados o incompatibles en individuos mayores, lo que contribuye a una mayor susceptibilidad a las patologías relacionadas con la infección, lo que respalda la posibilidad de que los alelos de tolerancia a enfermedades muestren pleiotropía antagonista.

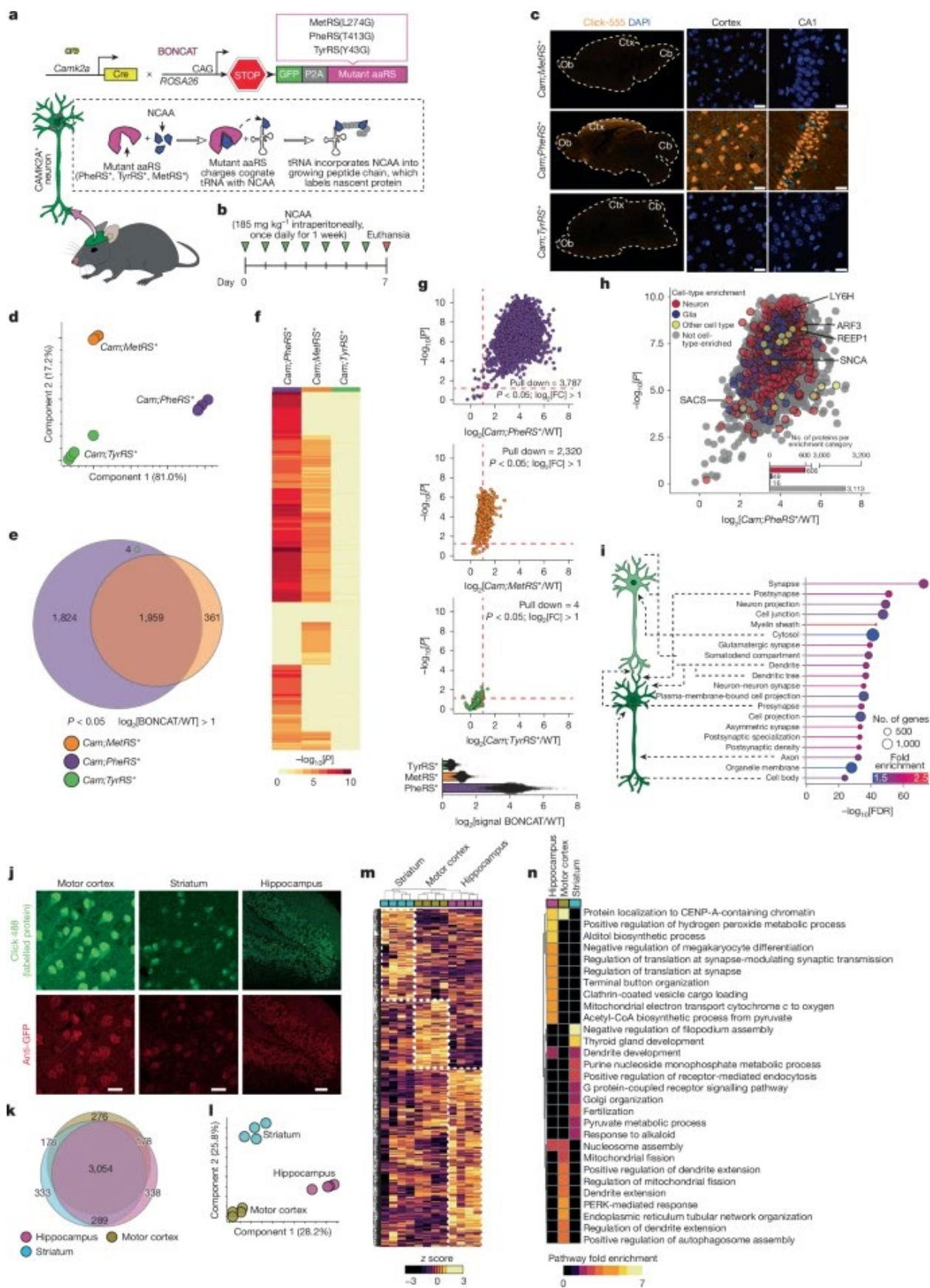


Sanchez, K.K., McCarville, J.L., Stengel, S.J. et al. Disease tolerance and infection pathogenesis age-related tradeoffs in mice. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09923-x>

El envejecimiento promueve la acumulación microglial de proteínas sinápticas de degradación lenta

Las enfermedades neurodegenerativas afectan a 1 de cada 12 personas en todo el mundo y siguen siendo incurables. Central para su patogénesis es una pérdida de mantenimiento de proteínas neuronales y la acumulación de agregados de proteínas con el envejecimiento. **Ian H. Guldner, Viktoria P. Wagner, Patricia Moran-Losada, Sophia M. Shi, Sophia W. Golub y colegas** diseñaron herramientas bioortogonales que les permitieron etiquetar el proteoma neuronal naciente y estudiar su recambio con el envejecimiento, su propensión a agregarse y su interacción con la microglía. Mostraron que la vida media de la proteína neuronal aproximadamente se duplica en promedio entre ratones de 4 meses y de 24 meses de edad, con la estabilidad de las proteínas individuales difiere entre las regiones cerebrales. Además, describieron el “agregoma” neuronal envejecido, que abarca 1726 proteínas, casi la mitad de las cuales muestran una degradación reducida con la edad. El agregoma incluye proteínas bien conocidas vinculadas a enfermedades y numerosas proteínas previamente no asociadas con la neurodegeneración. Las proteínas neuronales se acumulan en la microglía envejecida, con un 54% también mostrando una degradación y/o agregación reducida con la edad. Entre estas proteínas, las proteínas sinápticas presentan un alto enriquecimiento, lo que sugiere una cascada de eventos que surgen desde una alteración en el recambio y la agregación de proteínas sinápticas hasta su eliminación, posiblemente a través de la absorción microglial de las sinapsis. Estos hallazgos revelan la pérdida sustancial del mantenimiento del proteoma neuronal con el envejecimiento, lo que podría ser la causa de la pérdida de sinapsis y el deterioro cognitivo relacionados con la edad.

El envejecimiento se acompaña de una pérdida de proteostasis, que implica el mantenimiento de un proteoma equilibrado y funcional. Todos los aspectos de la proteostasis se ven alterados con el envejecimiento, incluyendo el equilibrio entre la síntesis de proteínas, la degradación, el transporte y el plegamiento de proteínas. La pérdida de proteostasis en el cerebro contribuye a la vulnerabilidad asociada con la edad a la reducción de las capacidades cognitivas y motoras, así como a las enfermedades neurodegenerativas. De hecho, la alteración experimental de las vías amplias de proteostasis puede inducir fenotipos similares a la demencia. Comprender la dinámica de la proteostasis de forma específica para cada neurona puede definir mecanismos o proteínas individuales que podrían aprovecharse con fines terapéuticos. Sin embargo, a pesar de la aparición y aplicación de diversas herramientas para estudiar los proteomas celulares, dicha investigación se ha visto obstaculizada por la falta de modelos robustos que permitan examinar la dinámica proteica de forma específica para cada célula en mamíferos. En este estudio, los autores desarrollaron modelos *in vivo* que permiten el marcado robusto de proteomas nacientes con aminoácidos biortogonales no canónicos de forma específica para cada célula mediante la expresión de aminoacil-ARNt sintetasas mutantes (aaRS). Aprovecharon estos modelos para estudiar las características clave de la dinámica de la proteostasis neuronal con el envejecimiento, con el fin de obtener información detallada sobre el declive de la proteostasis neuronal con la edad. También describen un mecanismo mediado por la microglía que mantiene la proteostasis neuronal.



Guldner, I.H., Wagner, V.P., Moran-Losada, P. et al. Ageing promotes microglial accumulation of slow-degrading synaptic proteins. *Nature* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09987-9>

La reconstitución hepática transitoria de factores tróficos mejora la inmunidad en personas mayores

El envejecimiento erosiona la inmunidad humana, en parte al reconfigurar el repertorio de linfocitos T, lo que aumenta la vulnerabilidad a infecciones, neoplasias malignas y el fracaso de las vacunas. Los intentos de rejuvenecer la función inmunitaria han arrojado resultados modestos y se ven limitados por la toxicidad o la falta de viabilidad clínica. **Mirco J. Friedrich, Julie Pham, Jiakun Tian, Hongyu Chen, Jiahao Huang, Niklas Kehl, Sophia Liu, Blake Lash, Fei Chen, Xiao Wang, Rhiannon K. Macrae y Feng Zhang** demostraron que el hígado puede reutilizarse transitoriamente para restaurar las señales inmunitarias disminuidas por la edad y mejorar la función de los linfocitos T en ratones de edad avanzada. Estas señales inmunitarias se encontraron mediante el mapeo multiómico en nichos centrales y periféricos en animales jóvenes y viejos, lo que condujo a la identificación de las vías Notch y del ligando de la tirosina quinasa 3 similar a Fms (FLT3L), junto con la señalización de la interleucina-7 (IL-7), que disminuyen con la edad. La administración de ARNm que codifican el ligando tipo Delta 1 (DLL1), FLT3L e IL-7 a los hepatocitos expandió los progenitores linfoides comunes, impulsó la timopoyesis *de novo* sin afectar la composición de las células madre hematopoyéticas (HSC) y reabasteció las células T, al tiempo que mejoraba la abundancia y la función de las células dendríticas. El tratamiento con estos ARNm mejoró las respuestas a las vacunas peptídicas y restauró la inmunidad antitumoral en ratones viejos al aumentar la infiltración de CD8+ específica del tumor y la diversidad clonal, y al actuar en sinergia con el bloqueo de los puntos de control inmunitarios. Estos efectos fueron reversibles tras la interrupción de la dosis y no afectaron la autotolerancia, a diferencia de las consecuencias inflamatorias y autoinmunes de los tratamientos con citocinas recombinantes. Estos hallazgos subrayan la promesa de las estrategias basadas en ARNm para la modulación inmunitaria sistémica y resaltan el potencial de las intervenciones dirigidas a preservar la resiliencia inmunitaria en poblaciones envejecidas.

Friedrich, M.J., Pham, J., Tian, J. et al. Transient hepatic reconstitution of trophic factors enhances aged immunity. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09873-4>.

Dinámica inmunitaria relacionada con la edad en adultos sanos

La generación y el mantenimiento de la inmunidad es un proceso dinámico que depende de la edad. Para comprender mejor su progresión, **Qiuyu Gong, Mehul Sharma, Marla C. Glass, Emma L. Kuan, Aishwarya Chander, Mansi Singh, Lucas T. Graybuck, Zachary J. Thomson, Christian M. LaFrance, Samir Rachid Zaim, Tao Peng y colegas** perfilaron la inmunidad periférica en más de 300 adultos sanos (de 25 a 90 años) mediante secuenciación de ARN unicelular, proteómica y citometría de flujo, siguiendo longitudinalmente a 96 adultos durante 2 años vacunados contra la gripe estacional. El recurso resultante generó un conjunto de datos de secuenciación de ARN unicelular de más de 16 millones de células mononucleares de sangre periférica con 71 subconjuntos de células inmunitarias del Atlas de Salud Inmunitaria Humana, lo que permitió analizar cómo la composición y los estados de las células inmunitarias cambian con la edad, la infección viral crónica y la vacunación. A partir de estos datos, los autores demostraron una reprogramación transcripcional robusta y no lineal en subconjuntos de células T con la edad, que no está impulsada por la inflamación sistémica ni la infección crónica por citomegalovirus. Esta reprogramación relacionada con la edad condujo a un sesgo funcional de las células T auxiliares 2 (TH2) en las células T de memoria, que se relaciona con la respuesta desregulada de las células B frente a antígenos altamente potenciados en las vacunas antigripales. En conjunto, este estudio revela características únicas del proceso de envejecimiento inmunitario que ocurre antes de la edad avanzada y proporciona nuevas dianas para la modulación inmunitaria relacionada con la edad. Los autores ofrecen herramientas interactivas para explorar este amplio recurso sobre la salud inmunitaria humana en <https://apps.allenimmunology.org/aifi/insights/dynamics-imm-health-age/>.

La esterilización y la anticoncepción aumentan la esperanza de vida en vertebrados

Se ha planteado la hipótesis de que la reproducción limita la esperanza de vida y contribuye a las diferencias de sexo en el envejecimiento. Diversos métodos de esterilización y anticoncepción inhiben la reproducción, pero las predicciones sobre cómo influyen en la supervivencia difieren según el sexo, la forma en que se ven afectadas las hormonas sexuales y la historia de vida de la especie. **Michael Garratt, Malgorzata Lagisz, Johanna Staerk, Christine Neyt, Michael B. Stout, José V. V. Isola, Veronica B. Cowl, Nannette Driver-Ruiz, Ashley D. Franklin, Monica M. McDonald y colegas**, utilizando datos de especies de mamíferos alojadas en zoológicos y acuarios de todo el mundo, demostraron que la anticoncepción hormonal continua y la esterilización quirúrgica permanente se asocian con una mayor esperanza de vida. Estos efectos se observan tanto en machos como en hembras, aunque cada sexo tiene una protección diferente frente a causas específicas de muerte. La evidencia de una mayor supervivencia en machos también se limita a la castración, con efectos más fuertes tras la cirugía prepuberal. Metaanálisis complementarios de datos publicados revelan una mayor supervivencia con la esterilización en vertebrados y una mayor esperanza de vida en roedores gonadectomizados. Esta mejora de la supervivencia se observa en entornos de laboratorio y silvestres, y con métodos de esterilización femenina que extirpan los ovarios o los dejan intactos. Los aumentos de supervivencia reportados en hombres castrados se asemejan a los efectos en otras especies, mientras que la supervivencia de las mujeres disminuye ligeramente tras la esterilización quirúrgica permanente. Por lo tanto, el impulso hormonal para reproducirse limita la supervivencia de los adultos en todos los vertebrados, independientemente del entorno en el que resida el animal.

Garratt, M., Lagisz, M., Staerk, J. et al. Sterilization and contraception increase lifespan across vertebrates. *Nature* 649, 1264–1272 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09836-9>

La actividad física podría proteger contra el deterioro cognitivo

Un nuevo estudio publicado en *Nature Medicine* indica que la actividad física reduce el deterioro cognitivo, posiblemente al atenuar la acumulación de tau en el cerebro. Yau y sus colegas reclutaron a 296 personas cognitivamente sanas de entre 50 y 90 años (media de 72.3 años) del Estudio del Envejecimiento Cerebral de Harvard. La actividad física inicial se midió con un podómetro de cintura y se realizaron evaluaciones cognitivas anuales durante una mediana de 9 años. Se realizaron tomografías PET de amiloide- β y tau longitudinalmente en subgrupos de participantes (n = 241 y 172, respectivamente).

Los investigadores descubrieron que unos niveles más altos de actividad física al inicio se asociaban con tasas más lentas de deterioro cognitivo posterior. Esta relación fue independiente de las mediciones transversales y longitudinales de la carga cerebral de β -amiloide, pero las tasas de deterioro cognitivo se correlacionaron negativamente con la acumulación de tau, lo que sugiere que los efectos protectores de la actividad física en el cerebro dependen de tau. Curiosamente, los beneficios parecieron estabilizarse con niveles moderados de actividad física (5001-7500 pasos al día), lo cual se considera un objetivo alcanzable para una proporción considerable de personas mayores.

Wood, H. Physical activity could protect against cognitive decline. *Nat Rev Neurol* 22, 4 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01174-8>



Nutrición

Informe sobre Nutrición de la Comisión EAT-Lancet

El contexto global ha cambiado drásticamente desde la publicación del primer informe de la Comisión EAT-Lancet en 2019. La creciente inestabilidad geopolítica, el alza de los precios de los alimentos y la pandemia de COVID-19 han exacerbado las vulnerabilidades existentes y creado nuevos desafíos. Sin embargo, los sistemas alimentarios siguen estando estrechamente vinculados a la seguridad alimentaria, la salud humana, la sostenibilidad ambiental, la justicia social y la resiliencia de las naciones. Las acciones en los sistemas alimentarios impactan fuertemente la vida y el bienestar de todos y son necesarias para avanzar hacia los objetivos destacados en los Objetivos de Desarrollo Sostenible, el Acuerdo de París y el Marco Mundial para la Diversidad Biológica de Kunming-Montreal. Si bien los sistemas alimentarios actuales han mantenido en gran medida el ritmo del crecimiento poblacional, garantizando una ingesta calórica suficiente para muchos, son el factor más influyente en la transgresión de los límites planetarios. Más de la mitad de la población mundial tiene dificultades para acceder a una alimentación saludable, lo que tiene consecuencias devastadoras para la salud pública, la equidad social y el medio ambiente. Si bien el hambre ha disminuido en algunas regiones, los recientes aumentos vinculados a la expansión de los conflictos y los impactos emergentes del cambio climático han revertido esta tendencia positiva. Las tasas de obesidad siguen aumentando a nivel mundial, y la presión que ejercen los sistemas alimentarios sobre los límites planetarios no muestra signos de disminuir. En este momento de creciente inestabilidad, los sistemas alimentarios aún ofrecen una oportunidad sin precedentes para fortalecer la resiliencia de los sistemas ambientales, sanitarios, económicos y sociales, y ocupan una posición privilegiada para mejorar el bienestar humano, contribuyendo a la estabilidad del sistema terrestre.

Este análisis actualizado se basa en la Comisión EAT-Lancet de 2019, ampliando su alcance y fortaleciendo su base de evidencia. La primera Comisión definió los rangos de grupos alimentarios para una dieta saludable e identificó la proporción de los sistemas alimentarios en los límites planetarios. En esta Comisión, se añade un análisis de los fundamentos sociales de un sistema alimentario justo y se incorporan nuevos datos y perspectivas sobre la justicia distributiva, representativa y de reconocimiento, ofreciendo una visión global de la equidad en los sistemas alimentarios. Las mejoras sustanciales en la capacidad de modelización y el análisis de datos permiten el uso de un conjunto multimodelo para proyectar los posibles resultados de una transición hacia sistemas alimentarios saludables y sostenibles. La dieta de salud planetaria (DSP) sigue siendo un pilar fundamental de nuestras recomendaciones y puede considerarse un marco que permite la coexistencia de dietas diversas y culturalmente apropiadas. Evidencias sólidas y actualizadas refuerzan una sólida asociación con mejores resultados de salud, importantes reducciones en la mortalidad por todas las causas y una disminución sustancial en la incidencia de las principales enfermedades crónicas relacionadas con la dieta. La DSP de referencia enfatiza un patrón alimentario equilibrado, predominantemente de origen vegetal, con una inclusión moderada de alimentos de origen animal y un consumo mínimo de azúcares añadidos, grasas saturadas y sal. La implementación exitosa de la DSP requiere una cuidadosa consideración de los contextos culturales y la promoción de tradiciones alimentarias culturalmente apropiadas y sostenibles. Esta diversidad de contextos, delimitada por los valores de referencia de la DSP, representa una considerable flexibilidad y capacidad de elección entre culturas, geografías y preferencias individuales. Sin embargo, ante las crisis climáticas, de biodiversidad, de salud y de justicia, la transformación requerirá cambios urgentes y significativos en nuestros comportamientos individuales y colectivos, así como en nuestra cultura de producción y consumo de alimentos poco saludables, injustos e insostenibles. Por primera vez, cuantificamos la participación de los sistemas alimentarios globales en los nueve límites planetarios. Estos límites confirman que los alimentos son la principal causa de transgresiones de límites planetarios, impulsando la transgresión de cinco de los seis límites incumplidos. Además, los sistemas alimentarios ejercen un impacto notable en el límite climático transgredido y en el límite de acidificación de los océanos. La conversión insostenible de tierras, en particular la deforestación, sigue siendo un importante impulsor de la pérdida de biodiversidad y el cambio climático, lo que destaca la necesidad de una conversión cero de todos los ecosistemas intactos restantes. Los sistemas alimentarios representan la casi totalidad de la transgresión de los límites de nitrógeno y fósforo, lo que enfatiza las mejoras necesarias en la gestión de nutrientes, la redistribución eficiente de nutrientes y los sistemas circulares de nutrientes. El uso masivo de nuevas entidades en la producción, procesamiento y envasado de alimentos (que van desde plásticos hasta pesticidas) sigue siendo una preocupación importante, pero está alarmantemente poco estudiado.

Nuestra evaluación de la justicia integra tres dimensiones —distributiva, representativa y de reconocimiento— dentro de un marco de derechos humanos que incluye el derecho a la alimentación, a un medio ambiente sano y al trabajo digno. Los análisis revelan importantes desigualdades en el acceso a dietas saludables, condiciones laborales dignas y entornos saludables, que afectan desproporcionadamente a los grupos marginados en regiones de bajos ingresos. Por lo tanto, proponemos nueve fundamentos sociales que facilitan el cumplimiento de estos derechos y podemos evaluar la situación global de seis de ellos. Facilitar el acceso, la asequibilidad y la demanda de dietas saludables es fundamental. Igualmente crucial es el derecho a vivir y trabajar en un entorno libre de tóxicos y en un sistema climático estable, ya que reconocemos el profundo impacto de la degradación ambiental en la salud y el bienestar humanos. Asimismo, un salario digno y una representación significativa permitirían a las personas participar activamente en la construcción de sistemas alimentarios saludables, sostenibles y justos. Sin embargo, casi la mitad de la población mundial se encuentra por debajo de estos fundamentos sociales, lo que socava su capacidad para ejercer sus derechos humanos básicos. Al mismo tiempo, los patrones alimentarios de la mayoría de las personas del mundo (6.9 mil millones) ejercen presiones que amenazan con traspasar aún más los límites planetarios. El efecto desestabilizador del consumo excesivo poco saludable en los sistemas de la Tierra resalta la importancia de considerar las dietas saludables no solo como un derecho humano, sino también como una responsabilidad compartida.

Los sistemas alimentarios se encuentran en el nexo de la salud, el medio ambiente, el clima y la justicia. Una transformación de los sistemas alimentarios es fundamental para resolver las crisis relacionadas con el clima, la biodiversidad, la salud y la justicia. La posición central de los sistemas alimentarios enfatiza la naturaleza interdependiente de estas crisis, en lugar de cada crisis por separado, lo que resalta la necesidad de posicionar el cambio de los sistemas alimentarios como un elemento integrador global en los ámbitos económico, de gobernanza y de políticas.

La dieta planetaria saludable (DPS) actualizada incluye una ingesta energética adecuada; una diversidad de alimentos integrales o mínimamente procesados, principalmente de origen vegetal; grasas principalmente insaturadas, sin aceites parcialmente hidrogenados; y pequeñas cantidades de azúcares y sal añadidos. La dieta permite flexibilidad y es compatible con diversos alimentos, culturas, patrones alimentarios, tradiciones y preferencias individuales. La dieta basada en la dieta (DPH) también proporciona una nutrición adecuada y disminuye el riesgo de enfermedades no transmisibles. Actualmente, todas las dietas nacionales se desvían sustancialmente de la DPH, pero un cambio hacia este patrón podría evitar aproximadamente 15 millones de muertes al año (el 27% del total mundial de muertes). Esta transición reduciría las tasas de muchas enfermedades no transmisibles específicas y promovería una longevidad saludable.

Los alimentos impulsan cinco transgresiones de los límites planetarios, entre ellos la alteración del sistema terrestre, la integridad de la biosfera, la alteración del agua dulce, los flujos biogeoquímicos y aproximadamente el 30% de las emisiones de gases de efecto invernadero que impulsan el cambio climático. Cómo y dónde se producen los alimentos, qué alimentos se producen y consumen, y cuánto se pierde y desperdicia, contribuyen a las transgresiones de los límites planetarios. No es posible una solución segura a las crisis climática y de biodiversidad sin una transformación global de los sistemas alimentarios. Incluso si se produce una transición energética global que abandone los combustibles fósiles, los sistemas alimentarios harán que el mundo incumpla el Acuerdo de París sobre el Clima, que limita la temperatura media global de la superficie a 1.5 °C.

Los derechos humanos relacionados con los sistemas alimentarios (es decir, el derecho a la alimentación, a un medio ambiente sano y al trabajo decente) no se están respetando, y casi la mitad de la población mundial se encuentra por debajo de los límites sociales para estos derechos. Mientras tanto, la responsabilidad por las transgresiones de los límites planetarios causadas por los sistemas alimentarios no es equitativa: las dietas del 30% más rico de la población mundial contribuyen a más del 70% de las presiones ambientales derivadas de los sistemas alimentarios. Tan solo el 1% de la población mundial se encuentra en un espacio seguro y justo. Estas estadísticas ponen de relieve las grandes desigualdades en la distribución de los beneficios y las cargas de los sistemas alimentarios actuales. Las políticas nacionales que aborden las desigualdades en la distribución de los beneficios y las cargas de los sistemas alimentarios actuales contribuirían a garantizar el cumplimiento de los derechos humanos relacionados con la alimentación.

El PHD debe ser accesible, asequible, práctico, atractivo y delicioso. Para aumentar la demanda de dietas saludables y sostenibles y permitir los cambios alimentarios necesarios, las intervenciones en el entorno alimentario, la investigación y el desarrollo culinario de próxima generación, el aumento del poder adquisitivo y la protección y promoción de dietas tradicionales saludables son acciones importantes.

Una transformación de los sistemas alimentarios, siguiendo las recomendaciones de la Comisión EAT-*Lancet* —que incluyen la transición hacia dietas saludables, la mejora y el aumento de la productividad agrícola, y la reducción de la pérdida y el desperdicio de alimentos— reduciría sustancialmente las presiones ambientales sobre el clima, la biodiversidad, el agua y la contaminación. Sin embargo, ninguna acción por sí sola es suficiente para garantizar un sistema alimentario saludable, justo y sostenible. Comparando los valores de 2050 con el estado actual (en 2020), una transición hacia dietas saludables por sí sola podría conducir a una reducción del 15% en las emisiones agrícolas, en comparación con una reducción del 20% si las tres acciones se implementan simultáneamente, con mejoras en la productividad y la reducción de la pérdida y el desperdicio de alimentos. Individualmente, las tres acciones reducen modestamente el uso futuro de nitrógeno y fósforo (es decir, un aumento del 27% al 34% para 2050 con acciones individuales, frente a un aumento del 41% en el escenario habitual); sin embargo, en conjunto, reducen sustancialmente el crecimiento futuro del uso de nitrógeno y fósforo (es decir, un aumento del 15% en comparación con los niveles de uso de 2020).

Se obtienen beneficios ambientales adicionales mediante prácticas de intensificación sostenible y ecológica. Inversiones y esfuerzos sin precedentes en estas prácticas podrían potencialmente resultar en un sistema alimentario de cero emisiones netas. Diversas prácticas específicas para cada contexto pueden secuestrar biomasa adicional de carbono, crear y conectar hábitats, reducir la aplicación de nutrientes y aumentar la interceptación y captura del exceso de fertilizantes agrícolas antes de que contaminen los sistemas de aguas subterráneas y superficiales. Estas prácticas pueden facilitarse garantizando el acceso equitativo a los recursos de tierra y agua, fortaleciendo los servicios públicos de asesoramiento, abordando los desequilibrios estructurales entre los productores y las agroindustrias dominantes, y mediante inversiones de los sectores público y privado que apoyen a los agricultores en la transición hacia prácticas sostenibles.

Una transformación de los sistemas alimentarios, siguiendo las recomendaciones de la Comisión EAT-*Lancet*, podría conducir a un sistema alimentario con menor uso de recursos y mano de obra, capaz de proporcionar una dieta saludable a 9600 millones de personas, con un impacto moderado en el costo promedio de los alimentos. Sin embargo, dicha transformación tendría profundas implicaciones para qué, cómo y dónde se producen los alimentos, y para las personas que participan en estos procesos. Por ejemplo, como parte de esta reestructuración, algunos sectores tendrían que contraerse (p. ej., una reducción del 33% en la producción de carne de rumiantes) y otros tendrían que expandirse (p. ej., un aumento del 63% en la producción de frutas, verduras y frutos secos) en comparación con los niveles de producción de 2020.

Se necesita justicia para impulsar y acelerar la acción transformadora. Una distribución justa de oportunidades y recursos —de modo que se respeten los derechos a la alimentación, a un medio ambiente sano y al trabajo decente, y que la responsabilidad de producir, distribuir y consumir dietas saludables dentro de los límites planetarios sea equitativa— es la base de una transformación exitosa de los sistemas alimentarios. Las asimetrías de poder y las estructuras sociales y políticas discriminatorias impiden el cumplimiento de estos derechos, lo que resulta en perjuicios para la salud de las personas, medios de vida precarios para los trabajadores de los sistemas alimentarios y falta de voz, lo que socava la libertad, la autonomía y la dignidad. Garantizar salarios dignos y la negociación colectiva, a la vez que se regula y limita la concentración del mercado y se mejora la transparencia, la rendición de cuentas, la representación y el acceso a la información, son acciones de gran impacto. Enfatizamos la protección de los derechos humanos fundamentales en zonas de conflicto como fundamento fundamental de la justicia.

Se requieren niveles de acción sin precedentes para transformar las dietas, mejorar la producción y fortalecer la justicia. Una transformación justa requiere construir coaliciones con actores dentro y fuera del sistema alimentario, identificar paquetes de acciones, desarrollar hojas de ruta nacionales y regionales para su implementación, movilizar fondos para la transformación y poner en marcha rápidamente planes conjuntos. Estos esfuerzos deben estar estrechamente alineados con otras iniciativas de sostenibilidad y salud (por ejemplo, el Acuerdo de París, el Marco Mundial de Biodiversidad Kunming-Montreal y las directrices dietéticas basadas en alimentos específicas

para cada país). Todos estos marcos han identificado las acciones en los sistemas alimentarios como eficaces, particularmente por su capacidad para integrarse entre los objetivos. Movilizar y reorientar la financiación es esencial para facilitar esta transformación.

Johan Rockström et al. The EAT–Lancet Commission on healthy, sustainable, and just food systems. *The Lancet Commissions*. Volume 406, Issue 10512, p1625-1700, October 11, 2025.

Cómo comer bien, dentro de un orden

A principios de este mes, el secretario de salud de EE. UU., Robert F. Kennedy Jr., publicó nuevas directrices dietéticas que instan a los estadounidenses a “comer alimentos reales”. En lugar de consumir alimentos altamente procesados y azucarados, las directrices recomiendan que las personas consuman más proteínas, frutas y verduras.

El poder y el lucro impulsan lo que comemos: he aquí por qué el sistema alimentario necesita una revolución.

Las directrices han reavivado un prolongado debate sobre lo que dice la mejor evidencia sobre las dietas saludables. Sin embargo, la huella ambiental más amplia de los alimentos permanece prácticamente ausente en los debates sobre las recomendaciones nutricionales nacionales.

Como científico especializado en sistemas terrestres, **Johan Rockström** ha dedicado años a desarrollar el marco de Límites Planetarios, que identifica nueve umbrales biofísicos que los gobiernos deben respetar para evitar la desestabilización del planeta. Desde una perspectiva planetaria, lo que elegimos comer no es simplemente una elección de estilo de vida, sino un factor sistémico que impulsa la salud humana y de la Tierra. Tu almuerzo importa, porque la cuestión de qué dietas deben priorizar las autoridades públicas está inextricablemente ligada a las condiciones necesarias para la estabilidad de la Tierra.

La forma en que se producen y consumen actualmente los alimentos representa aproximadamente el 30% de las emisiones globales de gases de efecto invernadero, y cerca del 70% del uso anual de agua dulce del mundo se destina a la agricultura. La agricultura también es una de las principales causas de la contaminación por nutrientes y la pérdida de biodiversidad.

Las dietas actuales perjudican la salud humana. Cada año, alrededor de 15 millones de adultos mueren prematuramente debido a una alimentación poco saludable. Esta cifra supera la cifra anual de muertes causadas por la contaminación atmosférica en todo el mundo.

Solo el 1% de la población mundial se encuentra actualmente en un “espacio seguro y justo”, en el que los derechos y las necesidades alimentarias de las personas se satisfacen dentro de los límites planetarios.

Se necesitan cambios urgentemente. El año pasado, Johan Rockström copresidió la Comisión EAT–Lancet 2025, integrada por especialistas en nutrición, clima, economía, salud y agricultura procedentes de unos 35 países. La comisión publicó una evaluación científica de vanguardia sobre lo que constituye una dieta saludable y propuso una dieta planetaria de salud (DSP) actualizada el pasado octubre (J. Rockström et al. *Lancet* 406, 1625–1700; 2025). Esta dieta es rica en frutas, verduras, frutos secos, legumbres y cereales integrales, que en conjunto aportan alrededor del 65% de la ingesta calórica diaria de las personas. Recomendamos aproximadamente una ración de carne roja a la semana y dos raciones moderadas de aves y pescado o mariscos. La DSP ofrece un alto grado de flexibilidad, y muchas cocinas tradicionales, como las del Mediterráneo, el sur y el este de Asia, África y Latinoamérica, ya se ajustan a sus principios.

Esta alimentación saludable y rica en plantas ayuda a prevenir enfermedades como las cardíacas, la diabetes y algunos tipos de cáncer. La DSP aporta todos los nutrientes esenciales y obtiene aproximadamente el 14% de la energía diaria de las proteínas.

Actualmente, la dieta de la mayoría de las personas se desvía considerablemente de la DSP. En muchos países, las personas consumen en exceso alimentos de origen animal y no consumen suficientes verduras, frutas, legumbres ni frutos secos. Además, las dietas basadas en alimentos ultraprocesados se están arraigando cada vez más en

las culturas de todo el mundo. La comisión destacó la ingesta excesiva y creciente de azúcares añadidos, grasas saturadas y sal, especialmente a través de los alimentos ultraprocesados.

Además, cuantificaron la contribución del sistema alimentario a los nueve límites planetarios. El análisis incluyó una comparación multimodelo de un sistema alimentario completo en transición hacia una alimentación saludable y sostenible, para comprobar si una población de aproximadamente diez mil millones de personas para 2050 puede alimentarse dentro de los límites de la Tierra.

Los resultados son alarmantes. Las emisiones globales de gases de efecto invernadero podrían reducirse en un 20% para 2050 mediante una alimentación saludable, la reducción del desperdicio de alimentos y la adopción de prácticas de producción sostenibles, como la labranza de conservación, en la que el suelo se deja prácticamente intacto durante el cultivo para mantener su fertilidad y capturar carbono. Sin embargo, si la dieta se mantiene sin cambios, las emisiones aumentarán un 33%.

Si los cambios en las políticas logran reducir la demanda de carne roja, la presión sobre la tierra derivada de la deforestación y la conversión a pastos disminuiría, liberando espacio para soluciones climáticas basadas en la naturaleza, como la reforestación.

Los gobiernos deben impulsar cambios estructurales; por ejemplo, reducir la producción de carne roja en aproximadamente un 33% y aumentar la de frutas, verduras y frutos secos en aproximadamente un 60%. Estos cambios podrían lograrse mediante diversas políticas, como subsidios e incentivos para la agricultura de base vegetal, impuestos o límites a la producción de carne con altas emisiones, inversión en cadenas de suministro para cultivos diversos y normas de contratación pública que prioricen alimentos saludables y sostenibles.

Pero esta transformación no será barata; se estima que requerirá una inversión de hasta 500 000 millones de dólares anuales. Sin embargo, los beneficios netos (aproximadamente entre 5 y 10 billones de dólares) superan ampliamente esos costos y reflejan el ahorro en gastos sanitarios gracias a dietas más saludables, la reducción de los daños climáticos y la menor degradación ambiental.

Nuestro mundo está inmerso en una realidad industrial, basada en la carne y los lácteos, y cada vez más urbanizada. Decirle a la gente qué comer rara vez funciona, por lo que los responsables políticos deben establecer límites claros para una alimentación saludable. Toda vía creíble para frenar el calentamiento global a 1.5 °C por encima de los niveles preindustriales presupone una transformación del sistema alimentario que transforme la agricultura, de un importante emisor, en un absorbente neto de gases de efecto invernadero. Lo que se requiere es una revolución alimentaria verde basada en la ciencia y la justicia.

Johan Rockström. *Nature* 649, 1081 (2026). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-026-00236-1>

El ayuno aumenta la eficacia de la terapia contra el cáncer de mama mediante la activación de glucocorticoides

La mayoría de los cánceres de mama son provocados por la activación del receptor de estrógeno α (ER α), y la terapia endocrina representa el tratamiento principal para estos pacientes. Sin embargo, la resistencia es común y los tumores a menudo progresan después de años de supresión endocrina. El ayuno periódico mejora la eficacia de la terapia endocrina estándar y retrasa la resistencia farmacológica adquirida, aunque los mecanismos subyacentes siguen sin estar claros. **Nuno Padrão, Tesa M. Severson, Sebastian Gregoricchio, Ana Guijarro, Catrin Lutz, Daniel Taranto, Stefan Hutten, Francesca Ligorio, Angelica Persia, Merel Roest y colegas** mostraron que el ayuno induce una reprogramación epigenética extensa en xenoinjertos de cáncer de mama ER α -positivos cuando se combina con terapia endocrina, con activación a gran escala de la señalización del receptor de glucocorticoides (GR) y del receptor de progesterona y reducción concomitante en la actividad de los miembros de la familia de la proteína activadora-1 (AP-1). Los programas genéticos impulsados por GR se activan selectivamente en modelos *in vivo* de cáncer de mama ER α -positivo durante el ayuno, y la inactivación

de GR obstaculiza los efectos antitumorales del ayuno combinado con tamoxifeno. La administración exógena de ligandos de GR recapitula la acción antiestrógena potenciada por el ayuno, promoviendo así la regresión tumoral. Los pacientes sometidos a una dieta que simulaba el ayuno cíclico mostraron un aumento de las concentraciones sanguíneas de progesterona y cortisol. Además, los tumores obtenidos tras la dieta que simulaba el ayuno mostraron una correlación inversa entre la activación de GR y los marcadores de proliferación, lo que confirma clínicamente nuestras observaciones en modelos animales. Estos resultados indican que la activación de GR desempeña un papel fundamental en la capacidad del ayuno para potenciar la actividad de la terapia endocrina en el cáncer de mama y sugieren que la administración de corticosteroides debería evaluarse como adyuvante de la terapia endocrina en este contexto.

Padrão, N., Severson, T.M., Gregoricchio, S. et al. Fasting boosts breast cancer therapy efficacy via glucocorticoid activation. *Nature* 649, 1013–1021 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09869-0>



euroespes
health



Seminario

Seminario-1

El Libro de la Vida y su Ortografía

Dr. Ramón Cacabelos

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

Se reconoce al genoma como el libro de la vida y al ADN (ácido desoxirribonucleico) como el lenguaje que configura el texto del genoma. Ocurre que cada ser vivo (animales, peces, anfibios, fieras, pájaros, plantas, microbios, etc) tiene su propio libro. Todos esos libros juntos (pasados, presentes y futuros) constituyen la gran biblioteca de la vida, en la que cada libro cuenta una historia diferente; en la que cada libro está editado de forma distinta; y en la que cada volumen -dependiendo de la editorial y la imprenta- puede tener más o menos fallos, que determinan la calidad del producto. Ningún libro es perfecto; unos por imperfecciones del diseño; otros por errores de imprenta; otros por vejez y decrepitud; y, la mayoría, por pifias ortográficas (mayores o menores) que condicionarán la lectura y determinarán el interés de la obra.

La historia de la vida de nuestra especie (o de cualquier otra especie) está en su ADN, en donde está escrito de dónde venimos, quiénes somos y a dónde vamos. Los matices están en la epigenética (metilómica, transcriptómica), en la proteómica y en la metabolómica; y los detalles cognitivos y emocionales están en la educación, en la alimentación, y en los compañeros de viaje que se encargan de pintar las paredes somatosensoriales.

La genómica constituye uno de los avances más trascendentales de la biología contemporánea y el pilar sobre el que se edifica la medicina de precisión. Su desarrollo ha permitido descifrar la estructura, función y regulación del material genético, transformando la investigación biomédica, la práctica clínica y el entendimiento de la biología humana.

Desde la secuenciación del genoma humano en 2003, la genómica ha evolucionado hacia la integración de tecnologías de secuenciación masiva (NGS), edición génica de precisión (CRISPR-Cas9, base y prime editing) y análisis bioinformáticos de grandes volúmenes de datos (Big Data). En paralelo, han emergido disciplinas derivadas como la genómica funcional, comparativa, poblacional y traslacional, todas orientadas a comprender la complejidad molecular de la vida.

En el contexto clínico, la genómica ha revolucionado el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de enfermedades mediante la identificación de variantes genéticas patogénicas, la optimización terapéutica (farmacogenómica) y la implementación de modelos predictivos de riesgo. Además, su aplicación se extiende a la agricultura, ecología, antropología, forense y biotecnología industrial.

Introducción General

La genómica representa una de las mayores revoluciones científicas de las últimas décadas. Al centrarse en el estudio global del genoma, ha permitido trascender los límites de la genética clásica para adentrarse en la arquitectura completa del material hereditario, su variabilidad y sus mecanismos de expresión y regulación.

La posibilidad de leer, interpretar y modificar el ADN con precisión ha cambiado de manera radical la biología, la medicina y la sociedad. Desde la secuenciación inicial del genoma humano



hasta los actuales pangenomas multiétnicos, el progreso tecnológico ha sido exponencial, acompañado de una expansión interdisciplinaria que vincula la biología molecular con la informática, la estadística, la inteligencia artificial y la ingeniería biomédica.

En términos filosóficos, la genómica ha transformado también la visión de la naturaleza humana: el conocimiento de nuestro genoma no sólo revela la base de las enfermedades, sino también la diversidad, la evolución y la interconexión de todos los organismos vivos.

Fundamentos Conceptuales de la Genómica

El término genómica fue introducido en la década de 1980 por **Tom Roderick**, en referencia al estudio sistemático de los genomas completos. Su propósito es analizar la totalidad del ADN de un organismo, incluyendo tanto las secuencias codificantes (genes) como las regiones no codificantes, reguladoras, repetitivas y estructurales.

La genómica, por tanto, no se limita al contenido génico, sino que busca comprender la arquitectura, función, interacción y dinámica del material genético en su contexto celular, tisular y evolutivo.

En el ser humano, el genoma nuclear está compuesto por aproximadamente 3.200 millones de pares de bases (pb) distribuidos en 23 pares de cromosomas, que codifican unos 20.000-21000 genes proteicos, junto con una extensa red de ARNs no codificantes y elementos reguladores.

La genética representa el punto de partida histórico, mientras que la genómica simboliza la expansión holística del conocimiento genético, apoyada en la capacidad tecnológica de analizar millones de secuencias simultáneamente.

El genoma humano se divide en ADN nuclear ($\approx 99,9\%$) (presente en el núcleo de cada célula somática) y ADN mitocondrial (mtDNA, ≈ 16.569 pb) (heredado exclusivamente por vía materna). El genoma nuclear está compuesto por: (i) Regiones codificantes (exones): representan sólo el 1,5–2 % del total. (ii) Regiones no codificantes: incluyen intrones, elementos repetitivos, secuencias reguladoras y transposones. (iii) Regiones estructurales: centrómeros, telómeros, heterocromatina constitutiva.

La comprensión del genoma implica descifrar no sólo qué genes existen, sino cuándo, cómo y en qué contexto se expresan. Este conocimiento es el núcleo de la genómica funcional.

La genómica moderna se integra en la biología de sistemas, que busca modelar los procesos biológicos como redes complejas de interacción. La función génica no depende de un solo gen, sino de redes de regulación, coexpresión y señalización. Esta aproximación multidimensional permite: (i) Establecer correlaciones entre variaciones genómicas y fenotipos complejos. (ii) Identificar mecanismos poligénicos en enfermedades multifactoriales. (iii) Desarrollar modelos predictivos basados en datos multi-ómicos (epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica). La integración multi-ómica constituye actualmente uno de los pilares de la medicina de precisión, al permitir correlacionar el genotipo con el fenotipo y los factores ambientales.

La genómica ha abierto una nueva era en la medicina moderna. Gracias a ella, hoy es posible diagnosticar enfermedades hereditarias con precisión molecular; identificar riesgos genéticos antes de la aparición de síntomas; predecir la respuesta a fármacos mediante análisis farmacogenómicos; desarrollar terapias génicas personalizadas; y comprender la variabilidad humana y las bases genéticas de la evolución. Su influencia se extiende también a campos no médicos, como la genómica forense, la antropología molecular y la agricultura de precisión, reafirmando su carácter transversal.

Historia de la Genómica

La historia de la genómica es la crónica de una de las mayores revoluciones científicas de la humanidad. Su desarrollo ha transformado la biología, la medicina, la biotecnología y la comprensión de la vida misma.

Si bien sus raíces se remontan a los estudios clásicos de la genética mendeliana en el siglo XIX, la genómica, como disciplina autónoma, surge a finales del siglo XX, cuando la tecnología permitió analizar el genoma completo de organismos complejos.

El término genómica fue acuñado en la década de 1980 por **Tom Roderick**, investigador del Jackson Laboratory (EE. UU.), para designar el estudio integral de los genomas completos. Desde entonces, la genómica ha evolucionado de manera vertiginosa, pasando de la secuenciación de pequeños fragmentos de ADN a la lectura y edición del genoma humano completo, y posteriormente a la creación de pangenomas y modelos multi-ómicos integrados.

Antecedentes: de la genética clásica a la biología molecular (1865–1953)

La génesis de la genómica está indisolublemente unida a la historia de la genética. El monje agustino **Gregor Mendel**, en su obra *Experimentos con plantas de guisante* (1865), estableció las leyes fundamentales de la herencia genética.

Aunque su trabajo pasó desapercibido durante más de tres décadas, sentó las bases conceptuales para entender la transmisión de los caracteres biológicos.

En 1869, **Friedrich Miescher** aisló por primera vez una sustancia fosforada del núcleo celular, a la que denominó nucleína. Años más tarde se reconoció que esa molécula era el ácido desoxirribonucleico (ADN), el portador del material genético.

Los experimentos de **Avery, MacLeod y McCarty** (1944) demostraron que el ADN, y no las proteínas, era el factor transformante en bacterias.

Posteriormente, **Hershey y Chase** (1952) confirmaron que el ADN era el material hereditario responsable de la replicación viral.

El gran salto conceptual se produjo en 1953, cuando **James Watson y Francis Crick**, apoyándose en las imágenes de difracción de rayos X obtenidas por **Rosalind Franklin y Maurice Wilkins**, publicaron en *Nature* el modelo de la doble hélice del ADN. Este descubrimiento transformó la biología y dio inicio a la era de la biología molecular.

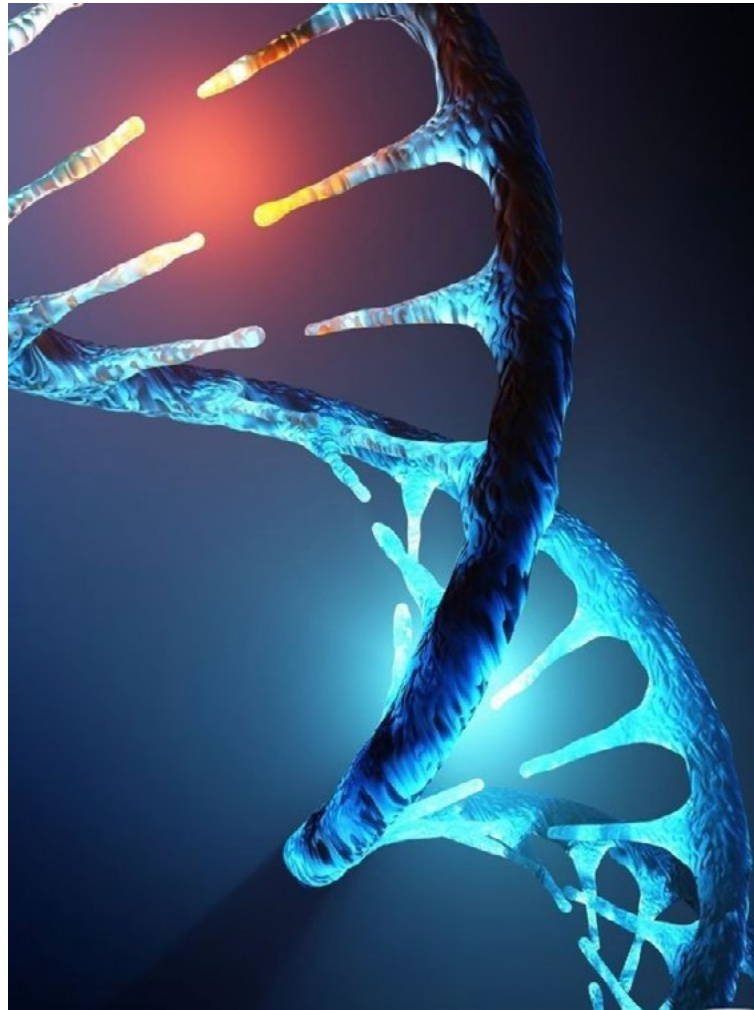
De la biología molecular a la ingeniería genética (1953–1980)

Durante las décadas de 1950 a 1980, se consolidaron los pilares experimentales que hicieron posible el nacimiento de la genómica moderna. En 1961-1966 se descifra el código genético. **Marshall Nirenberg, Har Gobind Khorana y Robert Holley** lograron identificar las correspondencias entre codones de nucleótidos y aminoácidos, estableciendo el código genético universal.

El modelo del operón lac, propuesto por **François Jacob y Jacques Monod** (1961), demostró que la expresión génica está sujeta a regulación, anticipando la complejidad de los sistemas genómicos.

El hallazgo de las enzimas de restricción permitió cortar el ADN en puntos específicos, y la técnica del ADN recombinante (**Cohen y Boyer**, 1973) dio origen a la ingeniería genética. Estas herramientas fueron esenciales para el posterior desarrollo de la secuenciación genómica.

El bioquímico británico **Frederick Sanger** (1977) desarrolló el método de terminación de cadena, que permitió determinar la secuencia exacta de nucleótidos en moléculas de ADN. Por este avance, **Sanger** recibió su segundo Premio Nobel en 1980 y la técnica se convirtió en la base de todos los proyectos genómicos posteriores.



En 1983, Kary Mullis inventó la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), que revolucionó la biología molecular al permitir amplificar fragmentos específicos de ADN con gran rapidez y precisión. Este descubrimiento fue clave para la genómica, al facilitar la obtención de material genético en cantidad suficiente para su análisis.

El nacimiento de la genómica moderna (1980–2003)

En 1977, **Sanger** y su equipo secuenciaron el primer genoma completo: el del bacteriófago ϕ X174 (5.386 pb). Posteriormente, se completaron los genomas de bacterias como *Haemophilus influenzae* (1995), *Mycoplasma genitalium* (1995) y *Escherichia coli* (1997), sentando las bases de la genómica comparativa.

En 1986, el genetista **Tom Roderick** introdujo el término *Genomics* durante un congreso en Maryland (EE. UU.) para describir el estudio conjunto de todos los genes de un organismo. A partir de entonces, la palabra se consolidó como designación formal de una nueva disciplina.

El Proyecto Genoma Humano (1990–2003)

El Proyecto Genoma Humano (PGH) constituye uno de los hitos científicos más ambiciosos y trascendentales del siglo XX. Su objetivo fue descifrar la secuencia completa del ADN humano —aproximadamente 3.200 millones de pares de bases— y mapear todos los genes del genoma, estimados en unos 20.000–25.000.

El proyecto representó una colaboración internacional sin precedentes, que unió a biólogos, genetistas, informáticos, físicos, ingenieros y bioéticos de todo el mundo. Aprobado oficialmente en 1990, el PGH se completó en abril de 2003, dos años antes de lo previsto, tras trece años de investigación. Más allá de su dimensión científica, el PGH transformó la medicina moderna, dio origen a la genómica como disciplina, impulsó la bioinformática y abrió debates éticos fundamentales sobre el uso de la información genética.

La idea de secuenciar el genoma humano surgió a mediados de la década de 1980 de forma paralela en varios entornos científicos: En EE. UU., el físico **Robert Sinsheimer** (Universidad de California, Santa Cruz) y el genetista **Charles DeLisi** (Departamento de Energía, DOE) propusieron la creación de un proyecto de secuenciación sistemática del ADN humano. En 1986, el DOE organizó el primer taller de genoma humano en Santa Fe, donde se discutió la viabilidad técnica y financiera del proyecto. En 1988, la *National Research Council* (NRC) publicó el informe *Mapping and Sequencing the Human Genome*, recomendando oficialmente el inicio del programa.

El Proyecto Genoma Humano fue formalmente iniciado el 1 de octubre de 1990, con financiación compartida entre: los *National Institutes of Health* (NIH), bajo la dirección de **James D. Watson** (y posteriormente **Francis Collins**); el *Department of Energy* (DOE) de Estados Unidos; y la colaboración internacional de Reino Unido, Francia, Alemania, Japón y China.

Los objetivos principales del proyecto eran: determinar la secuencia completa de los 3.200 millones de pares de bases del ADN humano; identificar y mapear todos los genes humanos; desarrollar nuevas tecnologías de secuenciación y bioinformática; crear bases de datos accesibles para la comunidad científica; y analizar los aspectos éticos, legales y sociales (ELSI) derivados del conocimiento genético.

La duración prevista era de 15 años (1990–2005), con un presupuesto estimado de 3.000 millones de dólares. La fecha real de finalización fue abril de 2003 (dos años antes de lo previsto).

El PGH fue un esfuerzo verdaderamente global. Los principales centros participantes fueron: Por USA, NIH, DOE, Baylor College, Washington University (St. Louis), *Celera Genomics* (>60%); por Reino Unido, el Sanger Centre (Cambridge)(30 %); por Francia, Génoscope, CNRS (5 %); por Alemania, Max Planck Institute (3 %); por China, Beijing Genomics Institute (BGI)(1 %). Cada país se encargó de secuenciar regiones cromosómicas específicas para evitar duplicidades.

El éxito del PGH fue posible gracias a una combinación de innovaciones experimentales, informáticas y organizativas. Se desarrollaron secuenciadores automáticos por fluorescencia, que sustituyeron los geles manuales de Sanger y aumentaron exponencialmente la productividad. Se crearon los primeros sistemas integrales de gestión de información genómica: GenBank (NIH, EE. UU.), Ensembl (EMBL-EBI, Reino Unido), UCSC Genome Browser (Universidad de California, Santa Cruz). Estos recursos se convirtieron en pilares del análisis genético mundial.

Antes de la secuenciación total, fue necesario construir mapas genéticos y físicos del genoma para ubicar los genes y ordenar los fragmentos.

Los proyectos de mapeo de ligamiento (linkage mapping) y mapas de YACs y BACs fueron cruciales.

En 1998, **Craig Venter**, fundador de *Celera Genomics*, anunció su propio proyecto privado de secuenciación mediante el método *shotgun*, prometiendo completar el genoma antes que el consorcio público. Esta rivalidad aceleró el proceso y estimuló la innovación tecnológica.

El 15 de febrero de 2001, se publicaron simultáneamente los primeros borradores del genoma humano: En *Nature*, por el consorcio público internacional (**Collins** et al.). En *Science*, por *Celera Genomics* (**Venter** et al.). Ambos artículos coincidían en más del 99,9 % de la secuencia y confirmaban que el genoma humano contiene aproximadamente: 3.200 millones de pares de bases (pb); 20.000–25.000 genes codificantes de proteínas (menos de lo esperado); una enorme proporción de ADN no codificante (~98 %). Estos resultados revelaron que la complejidad biológica humana no reside en el número de genes, sino en su regulación, expresión y combinación funcional.

El 14 de abril de 2003, el consorcio internacional anunció la finalización oficial del Proyecto Genoma Humano, coincidiendo con el 50.º aniversario del descubrimiento de la doble hélice del ADN.

Por primera vez en la historia de un proyecto científico, se destinó un 5 % del presupuesto total (~150 millones USD) al análisis de los aspectos éticos, legales y sociales (ELSI) del genoma humano. Temas principales abordados: Privacidad y confidencialidad de los datos genéticos; discriminación genética en seguros y empleo; consentimiento informado y uso de muestras biológicas; educación genética de la población; regulación internacional del acceso a la información genómica. Este programa se convirtió en un modelo internacional de bioética científica, posteriormente adoptado por la OMS, UNESCO y la Unión Europea.

Según estimaciones del Battelle Institute (2013), el PGH generó un retorno económico de 143 veces la inversión inicial, impulsando sectores como la biotecnología, la informática biomédica y la medicina molecular. De 1990 a 2020, su impacto económico acumulado en EE. UU. superó los 1.5 billones de dólares.

El PGH no fue un punto final, sino el inicio de una nueva era científica. De él derivan los grandes programas genómicos contemporáneos: (i) *ENCODE Project* (2003): para identificar todos los elementos funcionales del genoma humano. (ii) *1000 Genomes Project* (2008): para estudiar la variabilidad genética global. (iii) *The Cancer Genome Atlas* (TCGA)(2006): para caracterizar mutaciones somáticas en cáncer. (iv) *All of Us* (NIH)(2018): para secuenciar un millón de genomas humanos diversos. (v) *Human Pangenome Reference Consortium*(2023): para construir un genoma de referencia inclusivo multiétnico. Estos proyectos continúan el legado del PGH y consolidan la genómica como núcleo de la biomedicina moderna. A dos décadas de su conclusión, el PGH sigue siendo el pilar fundacional de la genómica moderna, y su herencia continúa expandiéndose en cada laboratorio, biobanco y programa de medicina de precisión del mundo.

De la genómica a la medicina de precisión (2004–2020)

El avance tecnológico más relevante fue la aparición de las tecnologías de secuenciación masiva en paralelo (NGS, Next Generation Sequencing), que redujeron drásticamente el coste y el tiempo de secuenciación. De los 10 años y 3.000 millones USD del HGP, se pasó a secuenciar un genoma completo en menos de 24 horas y por debajo de 500 USD.

Entre 2010 y 2020, la genómica se consolidó como herramienta esencial en investigación clínica, farmacología y salud pública, dando origen a la medicina de precisión y la farmacogenómica aplicada.

Genómica contemporánea y pangenomas (2021–2025)

En la década actual, la genómica ha entrado en una nueva fase caracterizada por: (i) La creación del *Human Pangenome Reference Consortium* (2023), que representa la diversidad genética global con más de 350 genomas de referencia. (ii) El ensamblaje telómero a telómero (T2T) del genoma humano (**Miga** y **Phillippy**, 2022), que

completó por primera vez regiones antes inalcanzables. (iii) El auge de la genómica unicelular (single-cell genomics), la epigenómica espacial y la integración multi-ómica. (iv) El uso de inteligencia artificial (IA) y aprendizaje profundo (Deep Learning) para interpretar variantes genéticas y modelar redes funcionales.

El horizonte de la genómica en 2025 apunta hacia una integración total entre datos genéticos, clínicos y ambientales, configurando la llamada medicina P4: predictiva, preventiva, personalizada y participativa.

La historia de la genómica es una epopeya científica que refleja el poder del conocimiento humano para descifrar su propia naturaleza. Desde Mendel hasta los pangenomas de 2025, la trayectoria de la genómica combina descubrimiento, cooperación y ética. El futuro inmediato apunta a una genómica integrada, equitativa y predictiva, en la que la secuenciación de cada individuo servirá para mejorar su salud, comprender su biología y preservar su dignidad genética.

Clasificación de las Principales Ramas de la Genómica Moderna

La genómica contemporánea se divide en diversas ramas que reflejan la complejidad biológica y la evolución tecnológica de la disciplina.

Genómica estructural. Estudia la organización física y secuencial del genoma. Incluye la construcción de mapas genéticos, la localización de genes y la determinación de secuencias completas. Permite conocer la arquitectura del genoma, la ubicación de genes, intrones, exones, regiones repetitivas y elementos móviles. Un ejemplo es el proyecto T2T-CHM13, que logró completar regiones centroméricas y subteloméricas del genoma humano.

Genómica funcional. Busca comprender cómo los genes se expresan, regulan y coordinan para generar funciones celulares. Emplea herramientas como RNA-seq, ChIP-seq, ATAC-seq y CRISPR screening. Su objetivo es vincular las secuencias genómicas con los fenotipos observables.

Genómica comparativa. Analiza las similitudes y diferencias entre genomas de distintas especies. Permite identificar genes conservados evolutivamente, eventos de duplicación, reorganización cromosómica y adaptación. Un ejemplo es la comparación entre los genomas de *Homo sapiens*, Neanderthal y Denisova para estudiar la evolución humana.

Genómica poblacional y evolutiva. Explora la variación genética entre individuos y poblaciones. Sus aplicaciones incluyen la filogenia molecular, la epidemiología genética y la diversidad genómica global. Proyectos emblemáticos: 1000 Genomes, HapMap, *All of Us* (NIH), *Genomics England*.

Genómica traslacional y clínica. Orienta la investigación genómica hacia la aplicación médica directa. Incluye la farmacogenómica, la oncogenómica, la genómica cardiovascular, la neurogenómica y la genómica de enfermedades raras. Constituye la base de la medicina de precisión.

Pangenómica. Integra múltiples genomas de una especie para crear una referencia colectiva que represente la diversidad genética completa.

En humanos, el pangenoma es clave para evitar sesgos eurocéntricos y mejorar la equidad en salud global.



Tecnologías y Herramientas Genómicas

El desarrollo de la genómica moderna depende de la convergencia entre tecnología de secuenciación, bioinformática avanzada y análisis estadístico de datos masivos: (i) Secuenciación de ADN: Primera (Sanger, 1977); Segunda (NGS, 2005–2020); Tercera (SMRT, Nanopore, T2T). (ii) Edición genómica: La edición genética de precisión ha revolucionado la biología experimental y terapéutica: CRISPR-Cas9 (2012): corta secuencias específicas del ADN; Base editing (2016): modifica nucleótidos individuales sin cortar el ADN; Prime editing (2019): corrige mutaciones puntuales con mayor exactitud. Estas técnicas abren la posibilidad de corregir mutaciones causantes de enfermedades monogénicas, aunque plantean importantes dilemas éticos. (iii) Bioinformática y análisis computacional: La genómica actual genera volúmenes de datos que superan los petabytes anuales, lo que requiere herramientas de análisis avanzadas: Algoritmos de ensamblaje (SPAdes, Canu, Flye); Anotación funcional (Ensembl, RefSeq, UCSC Genome Browser); Bases de datos de variantes (dbSNP, ClinVar, gnomAD); Modelos de IA (DeepVariant,

AlphaFold, EVEscape). La inteligencia artificial permite hoy predecir la patogenicidad de variantes genéticas, modelar proteínas y optimizar el diagnóstico genómico. (iv) Genómica unicelular y espacial: Permite estudiar el genoma y transcriptoma de células individuales, revelando la heterogeneidad intra-tisular en cáncer, cerebro, sistema inmune o desarrollo embrionario.

La genómica espacial, por su parte, integra información transcriptómica con localización anatómica, generando “mapas moleculares” tridimensionales de los tejidos. (v) Metagenómica y microbioma: La metagenómica analiza ADN ambiental o de comunidades microbianas completas sin necesidad de cultivo. Entre sus aplicaciones destaca el estudio del microbioma intestinal, cutáneo y pulmonar; el

control ambiental y biotecnología agrícola; la identificación de patógenos emergentes. El microbioma humano se considera hoy un “órgano metabólico” que interactúa estrechamente con el genoma del huésped.

Aplicaciones Biomédicas y Clínicas de la Genómica

La aplicación clínica de la genómica ha transformado la medicina moderna, permitiendo pasar de un enfoque empírico a uno predictivo, preventivo y personalizado. Los estudios genómicos ofrecen información fundamental para el diagnóstico molecular, la selección terapéutica, la evaluación pronóstica y el desarrollo de nuevos fármacos.

Diagnóstico genómico de enfermedades

El diagnóstico genético tradicional se centraba en la detección de mutaciones puntuales mediante PCR o secuenciación Sanger. En la actualidad, las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) permiten identificar millones de variantes de manera simultánea, con un rendimiento diagnóstico superior al 40–60 % en enfermedades raras. Ejemplos de aplicación: (i) Enfermedades monogénicas: fibrosis quística (CFTR), distrofia muscular de Duchenne (DMD), síndrome de Rett (MECP2). (ii) Trastornos neurológicos: epilepsias genéticas, autismo, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. (iii) Cardiopatías hereditarias: miocardiopatía hipertrófica (MYH7, TNNT2), canalopatías (SCN5A). (iv) Cáncer hereditario: mutaciones germinales en BRCA1/2, MLH1, APC.

El diagnóstico genómico permite establecer correlaciones entre genotipo y fenotipo, identificar mutaciones *de novo*, y optimizar el consejo genético familiar.

Oncogenómica y medicina personalizada del cáncer

La oncogenómica estudia las alteraciones genéticas y epigenéticas responsables del desarrollo tumoral.

Cada tipo de cáncer posee un paisaje mutacional propio, lo que ha permitido el diseño de terapias dirigidas frente a dianas moleculares específicas. Ejemplos:

BCR-ABL1 - Imatinib - Leucemia mieloide crónica

EGFR - Osimertinib - Cáncer de pulmón no microcítico

HER2 (ERBB2) - Trastuzumab, Pertuzumab - Cáncer de mama y gástrico

BRAF V600E - Vemurafenib, Dabrafenib - Melanoma, cáncer colorrectal

ALK - Alectinib, Lorlatinib -Cáncer de pulmón ALK+.

Además de la secuenciación tumoral, se ha incorporado el análisis del ADN tumoral circulante (ctDNA) en plasma, lo que permite realizar biopsias líquidas no invasivas para monitorizar la enfermedad y detectar recaídas precoces.

Farmacogenómica

La farmacogenómica analiza cómo las variaciones genéticas individuales influyen en la respuesta a los fármacos, tanto en eficacia como en toxicidad. Su aplicación clínica permite seleccionar el medicamento más adecuado y ajustar las dosis en función del genotipo del paciente. Ejemplos:

CYP2D6: Antidepresivos, Codeína, Tamoxifeno. Metabolismo ultrarrápido o pobre, ajustar dosis.

CYP2C19: Clopidogrel, Omeprazol. Riesgo de fallo terapéutico o toxicidad.

SLCO1B1: Simvastatina. Riesgo de miopatía.

HLA-B 57:01: Abacavir. Riesgo de hipersensibilidad grave.

VKORC1/CYP2C9: Warfarina. Ajuste de dosis anticoagulante.

Los tests farmacogenómicos están recomendados por la FDA y la EMA para múltiples fármacos. Su incorporación en la práctica clínica reduce las reacciones adversas medicamentosas (RAM), que representan una de las principales causas de hospitalización y gasto sanitario.

Genómica reproductiva y medicina prenatal

La genómica ha revolucionado el ámbito de la reproducción y el diagnóstico prenatal: (i) Cribado de portadores: detección de mutaciones recesivas en parejas. (ii) Diagnóstico genético preimplantacional (PGT): selección de embriones sin mutaciones patogénicas. (iii) Test prenatal no invasivo (NIPT): análisis del ADN fetal libre en sangre materna para detectar aneuploidías como el síndrome de Down (trisomía 21).

Estas aplicaciones permiten reducir el riesgo de enfermedades hereditarias graves y mejorar las tasas de éxito en reproducción asistida.

Genómica de enfermedades multifactoriales

En patologías complejas —como diabetes, enfermedad cardiovascular, Alzheimer o depresión— la genómica permite calcular puntuaciones poligénicas de riesgo (PRS) basadas en miles de variantes. Aunque todavía en fase de desarrollo, estas puntuaciones facilitan la estratificación poblacional del riesgo y la aplicación de medidas preventivas personalizadas.

Medicina de precisión

La integración de la información genómica con los datos clínicos y ambientales constituye el núcleo de la medicina de precisión. Su objetivo es ofrecer el tratamiento correcto al paciente adecuado, en el momento y dosis precisos. La medicina de precisión se apoya en tres pilares: (i) Genómica individual (WGS/WES); (ii) Datos clínicos electrónicos; y (iii) Herramientas de inteligencia artificial (IA). Ejemplos actuales incluyen los programas *All of Us* (EE. UU.), *Genomics England* (Reino Unido) y el *Plan Genómica España 5.0*, orientados a integrar genómica en los sistemas nacionales de salud.

Integración Multi-ómica y Biología de Sistemas

La biología contemporánea se orienta hacia la comprensión global de los sistemas vivos mediante la integración multi-ómica, que combina diferentes capas de información molecular.

La multi-ómica integra datos de: (i) Genómica: variaciones y estructura del ADN. (ii) Epigenómica: metilación, acetilación, remodelado de cromatina. (iii) Transcriptómica: niveles de ARN mensajero y no codificante. (iv) Proteómica: expresión y modificaciones postraduccionales de proteínas. (v) Metabolómica: perfiles de metabolitos y rutas bioquímicas. (vi) Microbiómica: interacción huésped-microbiota. El análisis conjunto permite construir redes moleculares de interacción que describen la fisiopatología de las enfermedades de forma más completa.

Ejemplos de aplicaciones clínicas de la integración multi-ómica son: (i) Cáncer: permite identificar subtipos moleculares con mejor precisión diagnóstica y terapéutica. (ii) Neurociencias: integración de transcriptómica y epigenómica para comprender trastornos como el Alzheimer o el autismo. (iii) Cardiología: análisis metabolómico



y genómico en insuficiencia cardíaca y aterosclerosis. (iv) Enfermedades infecciosas: caracterización de respuesta inmune y susceptibilidad genética ante virus emergentes.

La multi-ómica representa un modelo holístico de la biología médica y una herramienta esencial para el desarrollo de biomarcadores personalizados.

El volumen de datos generados por la secuenciación masiva exige sistemas automáticos de análisis. La inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje profundo (Deep Learning) permiten: Identificar patrones mutacionales complejos; predecir efectos funcionales de variantes; modelar estructuras proteicas (AlphaFold); y automatizar la interpretación clínica de exomas y genomas. La sinergia entre genómica e IA está acelerando la transición hacia una medicina basada en datos (Data-Driven Medicine).

Impacto Económico y Sanitario de la Genómica

Las áreas de mayor impacto son (i) Reducción de costes de secuenciación: El coste de secuenciar un genoma humano completo ha disminuido exponencialmente: 2003, 3.000.000.000; 2010, 50.000; 2020, 1.000; 2025, <\$200. Esta reducción ha democratizado el acceso a la genómica clínica y ha impulsado programas nacionales de secuenciación poblacional. (ii) Mercado global de la genómica (2025): Según estimaciones de *MarketsandMarkets* (2024) y *Grand View Research* (2025), el mercado mundial de la genómica supera los 60.000 millones de dólares, con una tasa de crecimiento anual (CAGR) del 15–18 %. Las áreas con mayor expansión son la genómica clínica, la farmacogenómica, la diagnóstica prenatal y la inteligencia artificial aplicada a la genómica. (iii) Impacto sanitario y retorno económico: Ahorro en costes farmacológicos: hasta un 30–40 % por reducción de tratamientos ineficaces. Reducción de hospitalizaciones por reacciones adversas: >25 %. Incremento en la tasa diagnóstica de enfermedades raras: 50–60 %. Generación de empleo científico y tecnológico en bioinformática, biotecnología y medicina genómica. Diversos estudios de coste-beneficio demuestran que la inversión en genómica genera un retorno económico (ROI) estimado de 3–5 USD por cada dólar invertido, al reducir gastos sanitarios y mejorar la eficiencia terapéutica.

Aspectos Éticos, Legales y Sociales (ELSI) de la Genómica

La expansión de la genómica hacia la práctica clínica y la vida cotidiana ha generado nuevos dilemas éticos, jurídicos y sociales que trascienden la biología y afectan a la privacidad, la equidad y la dignidad humana.

Privacidad y confidencialidad genética: El material genético constituye un dato de identidad biológica única. Su almacenamiento y análisis implican riesgos de vulneración de la privacidad. Los sistemas de salud y las plataformas de biobancos deben cumplir estrictos estándares de protección, como el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) en Europa y la HIPAA en Estados Unidos. Se promueve el uso de anonimización y cifrado de datos genómicos, junto con la trazabilidad en el acceso mediante blockchain o auditorías de seguridad biomédica.

Consentimiento informado y uso secundario de datos: El consentimiento informado en genómica debe ser dinámico, ya que los datos pueden tener múltiples usos futuros. Se discuten modelos de consentimiento amplio o modular, que permiten reutilizar muestras y datos bajo supervisión ética. En el ámbito clínico, los pacientes deben ser informados sobre: El tipo de información que puede revelarse (diagnóstica, incidental, predictiva); los posibles hallazgos no buscados (incidental findings); y las implicaciones familiares de los resultados genéticos.

Equidad y acceso a la medicina genómica: El acceso desigual a las tecnologías genómicas amenaza con ampliar la brecha sanitaria global. Los países con mayores recursos concentran la mayoría de los biobancos y centros de secuenciación, mientras que regiones en desarrollo aún carecen de infraestructura y marcos regulatorios. La creación de pangenomas multiétnicos y programas de inclusión genética busca garantizar la representatividad global y evitar sesgos de ancestralidad en la investigación.

Edición genética y dilemas bioéticos: El desarrollo de CRISPR-Cas9 y otras herramientas de edición de genoma ha abierto un debate sin precedentes sobre los límites de la manipulación genética humana. La línea divisoria entre terapia génica somática (válida para tratar enfermedades) y edición germinal heredable (de consecuencias permanentes) sigue siendo objeto de controversia. El caso de los gemelos modificados genéticamente en China (2018) —para resistencia al VIH mediante edición de CCR5— provocó una condena internacional y la creación de

marcos éticos más estrictos. Las principales instituciones científicas (OMS, UNESCO, EASAC, NIH) coinciden en la necesidad de una moratoria internacional sobre la edición germinal hasta lograr consenso social y científico.

Discriminación genética y aspectos legales: El riesgo de discriminación genética por parte de aseguradoras o empleadores ha impulsado leyes protectoras como el Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) en EE. UU. En la Unión Europea, el Convenio de Oviedo (1997) y el Protocolo de Derechos Humanos y Biomedicina prohíben expresamente el uso del patrimonio genético con fines no médicos.

Implicaciones filosóficas y sociales: La genómica plantea interrogantes sobre la definición misma de identidad, herencia y libertad biológica. El conocimiento de la predisposición genética podría modificar las nociones de responsabilidad individual y colectiva frente a la enfermedad. Desde una perspectiva biofilosófica, el genoma se convierte en un nuevo texto de autocomprensión humana, comparable a un “lenguaje biológico universal”.

Desafíos y Limitaciones Actuales de la Genómica: Pese a sus logros, la genómica enfrenta importantes retos científicos, tecnológicos y clínicos: (i) Interpretación de variantes genéticas: Más del 50 % de las variantes detectadas en exomas o genomas son de significado incierto (VUS). La interpretación funcional sigue siendo una de las mayores limitaciones de la genómica clínica. (ii) Desigualdad en la representación genética mundial: El 80 % de los datos genómicos disponibles proceden de poblaciones de ascendencia europea, generando sesgos en diagnóstico y farmacogenómica. (iii) Integración de datos multi-ómicos y clínicos:

Requiere infraestructuras interoperables, estándares universales (GA4GH, HL7 FHIR) y potentes capacidades de análisis computacional. (iv) Regulación bioética global: La heterogeneidad normativa entre países dificulta la cooperación internacional y el intercambio de datos genómicos. (v) Sostenibilidad económica y medioambiental: La secuenciación masiva consume grandes recursos energéticos y genera enormes volúmenes de datos que deben ser gestionados de forma sostenible.

Tendencias Futuras (2025–2035)

La próxima década se perfila como una era de consolidación de la genómica integral, apoyada en la inteligencia artificial, la biología sintética y la computación cuántica.

-Secuenciación ultrarrápida y ultrabarata: Se prevé alcanzar un coste inferior a 50 USD por genoma completo, con lectura directa de moléculas de ADN y ARN en tiempo real. La secuenciación portátil permitirá análisis genómicos en el punto de atención médica (point-of-care genomics).

-Expansión de la genómica poblacional: Programas nacionales (UK, USA, China, España, Arabia Saudí, Japón) ampliarán sus cohortes a millones de genomas. Se integrarán datos longitudinales y ambientales para desarrollar modelos predictivos de salud pública.

-Terapias génicas y edición de precisión: Avance en edición *ex vivo* e *in vivo* con CRISPR y Prime Editing para corregir mutaciones en CFTR, HBB, DMD, RPE65, entre otras. Aprobación de terapias génicas curativas en enfermedades raras, cáncer y trastornos metabólicos.

-Convergencia entre genómica, IA y medicina digital: Algoritmos predictivos integrarán datos genómicos, clínicos, proteómicos y de imagen. Se consolidará la medicina basada en gemelos digitales (digital twins) para simulación terapéutica personalizada.

-Bioética y gobernanza global: Se fortalecerán los comités de ética genómica internacional, con participación ciudadana y políticas de acceso abierto equitativo. Se promoverá la educación genómica como competencia básica en medicina y biología.

La genómica ha redefinido los límites del conocimiento biológico y médico. Su impacto científico y social es comparable al de la revolución microbiana de Pasteur o al descubrimiento del ADN en 1953. En apenas dos décadas, el ser humano ha pasado de conocer unos pocos genes a descifrar, comparar y editar su propio genoma. Este avance ha permitido la emergencia de la medicina de precisión, la farmacogenómica, la epigenómica aplicada y los biobancos poblacionales, configurando un nuevo paradigma biomédico centrado en la individualidad

genética. Sin embargo, la promesa de la genómica exige equilibrio entre innovación y ética. El conocimiento del genoma humano no debe conducir a determinismos biológicos ni a desigualdades sociales, sino a una ciencia que amplíe la libertad y el bienestar colectivo. En el horizonte 2035, la genómica se consolidará como la herramienta fundamental para entender la vida, prevenir la enfermedad y personalizar la medicina, inaugurando una nueva era de conocimiento biológico integral y responsabilidad ética global.

Comentarios y Opiniones

Como ciencia novedosa y conceptualmente revolucionaria, la genómica ha motivado todo tipo de opiniones y comentarios en el mundo. “No hemos descubierto el secreto de la vida, pero estamos muy cerca.” Esta es la frase irónica y profética con la que los premios Nobel **James Watson** y **Francis Crick** concluyeron su artículo en *Nature* (1953). El descubrimiento de la doble hélice del ADN abrió el camino hacia la genómica moderna, aunque su verdadero alcance se revelaría medio siglo después.

Francis S. Collins, director del Proyecto Genoma Humano, hizo muchas manifestaciones al anunciar su culminación en 2003. Resume la visión de que el genoma contiene la base biológica de nuestra identidad, pero también una responsabilidad ética: conocerlo implica saber cómo cuidarlo y usarlo. “El genoma humano es el manual de instrucciones que nos hace humanos.” “El genoma humano es el libro de la vida, pero aún estamos aprendiendo a leerlo.” “Estamos aprendiendo el lenguaje en el que está escrita la vida”. Este mensaje advierte sobre la conveniencia de ser prudentes en la interpretación de los datos genómicos a la luz del conocimiento actual. En 2019, **Francis S. Collins** subrayaba el aspecto humano del descubrimiento: la ciencia colaborativa, interdisciplinaria y ética que inauguró una nueva era de cooperación global en biomedicina: “El Proyecto Genoma Humano cambió la biología para siempre, pero también cambió lo que significa ser científico.” En 2020, introducía una metáfora elegante sobre la expresión génica y la variabilidad humana: “El ADN es como la música: las notas son las mismas, pero la interpretación es única en cada persona.” Collins alude a cómo un genoma común puede generar millones de combinaciones únicas, reflejando la armonía entre biología y singularidad individual.

El fundador de *Celera Genomics* **Craig Venter** enfatizó en 2001 la interacción entre genes, ambiente y libre albedrío: “No somos esclavos de nuestros genes; somos los arquitectos de nuestro propio destino.” Su frase marcó un punto de inflexión frente al determinismo genético, defendiendo la idea de que la genómica describe posibilidades, no destinos inevitables. Venter resaltó el papel del entorno y la epigenética: “El genoma no define al ser humano; sólo marca el comienzo de nuestra comprensión.” **J. Craig Venter**, creador, además, del primer genoma sintético (*Mycoplasma laboratorium*), expresaba en 2010 la transición de la genómica descriptiva a la biología sintética, en la que el ser humano deja de leer la vida para empezar a escribirla: “Una vez que comprendamos el código genético, podremos escribir nueva biología.”

Eric Lander, uno de los líderes del Proyecto Genoma Humano, enfatizaba en 2011 que la lectura del genoma es una proeza técnica, pero su interpretación biológica, funcional y médica requerirá generaciones de trabajo: “Secuenciar el genoma fue sólo el comienzo; entenderlo es el desafío de un siglo.” Siendo ya coordinador del *Human Pangenome Reference Consortium* subrayó en 2023 la dimensión inclusiva de la genómica moderna: “El pangenoma humano no sólo nos representa: nos une en la diversidad genética compartida.” La frase celebra la transición desde un modelo único del genoma humano hacia uno plural y representativo de todas las poblaciones del planeta.

Jennifer A. Doudna, Premio Nobel de Química en 2020 por el desarrollo de CRISPR-Cas9, sintetiza el dilema ético contemporáneo: la capacidad de modificar el ADN nos da poder sobre la herencia biológica, pero exige prudencia y consenso moral global: “Editar el genoma es, en cierto modo, editar el futuro.”

Sydney Brenner, pionero de la genética molecular y premio Nobel, anticipó el cambio de paradigma que la genómica trajo consigo: de estudiar genes individuales a comprender redes de interacción global, base de la biología de sistemas y la medicina personalizada: “La biología del siglo XXI será la biología de los sistemas”. “No se puede entender la biología del siglo XXI sin entender la genómica”.

James D. Watson, codescubridor de la doble hélice, celebró el éxito del Proyecto Genoma Humano en 2003: “Hemos aprendido el lenguaje en el que está escrita la vida. Su metáfora del “lenguaje de la vida” refleja la convergencia entre biología e información: el ADN como texto que puede leerse, interpretarse y, potencialmente, reescribirse.

Aunque **Rosalind Franklin** no se refirió explícitamente al genoma en 1952, su trabajo fue esencial para su descubrimiento: “La ciencia y la vida cotidiana no pueden ni deben separarse.” Su comentario subraya el vínculo entre conocimiento científico y responsabilidad social, principio que rige toda la investigación genómica contemporánea.

Walter Gilbert, ganador del Nobel y uno de los primeros defensores del Proyecto Genoma Humano, anticipó en 1986 la revolución que vendría: “Pronto podremos leer el libro de la vida.” Su visión metafórica del “libro de la vida” inspiró a toda una generación de científicos a emprender la secuenciación global del ADN humano.

Aunque anterior al auge de la genómica, **Richard Dawkins**, en *El gen egoísta* (1976) representa una de las reflexiones más influyentes sobre la función evolutiva del genoma: “Somos máquinas de supervivencia: vehículos ciegos programados para preservar los genes.” Inspiró debates sobre el determinismo genético y la relación entre biología y conducta.

Svante Pääbo, genetista sueco y Nobel de Medicina en 2022, destacó el valor histórico del genoma como archivo de la evolución humana: “Nuestro ADN contiene los ecos de aquellos que nos precedieron.” Su trabajo en genómica comparativa con neandertales y denisovanos ha revelado cómo la herencia genética conecta pasado y presente. Svante Pääbo, padre de la paleogenómica, vincula ciencia y memoria: cada secuencia genética de neandertales o denisovanos amplía la narrativa evolutiva del ser humano: “Con cada genoma antiguo que secuenciamos, reconstruimos un fragmento de nuestra historia perdida.”

Emmanuelle Charpentier, coinventora de CRISPR, abordaba la dimensión filosófica del poder de modificar el genoma humano en 2020: “La edición genética no sólo transforma la ciencia; redefine lo que significa ser. Su frase plantea una reflexión ética profunda sobre los límites de la manipulación genética y la identidad biológica.

George Church, genetista de Harvard y pionero de la biología sintética, enfatiza el paso de la secuenciación a la interpretación y aplicación responsable del conocimiento genético: “El conocimiento del genoma es sólo el principio; lo importante será cómo lo utilizemos.” La genómica sin ética, sugiere, puede ser tan peligrosa como poderosa. En una reflexión reciente (2023), George Church invita a la prudencia. El poder de cambiar el genoma humano es también el poder de alterar el curso evolutivo de la especie: “La edición genética es el experimento más importante que la humanidad haya emprendido sobre sí misma.”

Francis Crick, codescubridor de la estructura del ADN con James Watson, expresó el ideal reduccionista de su tiempo, en 1966: “El objetivo final de la biología moderna es explicar la vida en términos de física y química.” Su visión condujo al desarrollo de la biología molecular y, décadas después, de la genómica: una ciencia que integra datos, moléculas y sistemas.

Leroy Hood, creador de la secuenciación automatizada y fundador de la *Systems Medicine*, definió el modelo de las “4 Ps”, piedra angular de la medicina genómica moderna. En 2019, anticipaba: “La medicina del futuro será predictiva, preventiva, personalizada y participativa.” Su frase condensa la evolución de la genómica hacia la práctica clínica.

Eric Green, Director actual del NHGRI, resumía en 2023 la transición desde la secuenciación hacia la interpretación: “El Proyecto Genoma Humano fue el punto de partida, no el destino final.” Su reflexión celebra la continuidad del legado del PGH en proyectos como ENCODE, TCGA y el Pangenoma Humano. Eric Green reivindicaba en 2020 que la medicina genómica no despersonaliza al paciente, sino que permite comprender su singularidad biológica y tratarlo de forma individual: “El genoma es la base de una medicina más humana, no menos.”

Aunque muy anterior al concepto de genoma, **Svante Arrhenius** resumía en 1907 el espíritu del Proyecto Genoma Humano: la cooperación internacional y el acceso abierto a la información genética como patrimonio colectivo de la humanidad: “La ciencia no tiene patria, porque el conocimiento pertenece a la humanidad.”

Elizabeth Blackburn, premio Nobel australiana por el descubrimiento de los telómeros, sintetizaba en 2017 la visión moderna de la biología: la expresión génica es modulada por la epigenética, el ambiente y el estilo de vida. “El genoma no es destino: es potencial.” Esta frase representa el paso del determinismo a la plasticidad genética. Elizabeth Blackburn recurría en 2015 a una metáfora musical para expresar la interacción entre genética, epigenética y ambiente: “Nuestros genes no son nuestro destino; son una partitura que la vida interpreta de maneras infinitas.”

Richard Durbin, bioinformático británico y líder del proyecto Pangenoma, introducía en 2024 una metáfora evolutiva y cultural: los genomas, como las civilizaciones, se entrelazan y divergen, contando la historia colectiva de la vida: “Los genomas no son líneas rectas, sino historias enredadas de evolución y diversidad.”

Ewan Birney, Director del EMBL-EBI, expresaba en 2022 la dimensión narrativa de la genómica contemporánea. Cada secuencia individual añade una pieza al mosaico de la diversidad humana y amplía nuestra comprensión de la biología global: “Cada genoma secuenciado es una historia nueva que contar.” Birney enfatiza la dimensión ética y social del uso del genoma humano: la información genética tiene valor sólo si mejora la vida de las personas y no se convierte en instrumento de discriminación: “Los datos genómicos no sólo describen a las personas; deben servirlos.”

Leroy Hood, pionero de la biología de sistemas, destacaba en 2008 el carácter digital del ADN y la fusión entre biología e informática: “La genómica convierte a la medicina en una ciencia de información.” Su visión anticipa la medicina basada en datos y algoritmos predictivos. “La medicina de precisión no es un lujo tecnológico, sino el futuro inevitable de la atención humana”, decía Leroy Hood en 2022, con lo que sintetiza la evolución natural del conocimiento genómico hacia su aplicación clínica. Hood, uno de los padres de la genómica, proyecta el ideal de una medicina predictiva y preventiva universal.

Richard Dawkins, desde una perspectiva evolutiva, resumía la función del ADN como depositario de información transmitida y modificada en el tiempo: “El ADN es una molécula de información: la receta de la vida que se copia y se adapta a lo largo de las eras.” Su frase une genómica y evolución en una visión informacional de la biología.

La premio Nobel **Barbara McClintock**, por el descubrimiento de los elementos transponibles (“genes saltarines”), ya en 1983 anticipó décadas antes la plasticidad genómica, principio hoy confirmado por la epigenómica y la regulación dinámica del ADN: “El genoma es una entidad sensible y cambiante; responde a los desafíos de su entorno.”

Robert Plomin, genetista conductual, sintetizaba en 2018 el concepto de predisposición: el genoma no impone, sino que predispone; la experiencia, la educación y el ambiente modulan la expresión de esas posibilidades: “La genética no determina quiénes somos, pero establece el rango de lo posible.”

La primatóloga británica **Jane Goodall** ofrecía en 2012 una lectura humanista del genoma: la continuidad genética entre especies subraya la unidad biológica del planeta y la necesidad de una ética ecológica: “El ADN nos recuerda que todos los seres vivos compartimos una misma raíz.”

Carl Sagan, en *Cosmos* (1980), expresaba antes de la genómica el principio de unidad molecular de la vida, que la secuenciación masiva confirmaría décadas después. “La biología moderna ha descubierto que todos los seres vivos están escritos en el mismo lenguaje.” Su frase une ciencia, poesía y filosofía natural.

Max Perutz (1998), Nobel de Química y mentor de Crick, reconoció que el paso de la biología descriptiva a la molecular transformó la manera en que la humanidad se concibe a sí misma: “El descubrimiento del ADN fue el nacimiento de una nueva forma de pensar sobre nosotros mismos.”

Nessa Carey, divulgadora científica británica, aludía en 2012 a cómo la genómica moderna y la epigenética explican la divergencia fenotípica a partir de un mismo genotipo, enfatizando la plasticidad biológica: “La epigenética es la respuesta a por qué los gemelos idénticos no son idénticos.”

El genetista y filósofo francés **Albert Jacquard** introducía en 1994 una lectura antropológica: el genoma provee potencial, pero la humanidad se construye en la cultura, la ética y la convivencia: “El genoma humano no define al hombre; sólo le ofrece los medios para convertirse en uno.”

Peter Medawar, Nobel de Medicina, ofrecía en 1977 una reflexión ética sobre la continuidad de la vida: “La genética nos enseña humildad: somos el resultado de una historia, no sus autores.” La genómica amplifica esta lección al revelar la herencia común de todas las especies.

Evelyn Fox Keller, bióloga y filósofa de la ciencia, criticaba en 2000 el reduccionismo genético y subrayaba la visión sistémica y contextual del genoma, coherente con la biología de redes actual: “El genoma es una red de relaciones, no una lista de instrucciones.”

El filósofo alemán **Hans Jonas** anticipó en 1979 el debate bioético que la genómica haría ineludible: cuanto mayor es el poder de intervenir en la vida, mayor debe ser la responsabilidad moral en su uso: “El poder de la biología moderna nos obliga a una nueva ética de la responsabilidad.”

“No lamento haber abierto la puerta del futuro”, dijo el científico chino **He Jiankui**, en 2018, tras el escándalo de los primeros bebés editados genéticamente. Su declaración refleja la arrogancia del poder científico sin consenso ético; un ejemplo paradigmático de lo que no debe guiar a la genómica.

Mary-Claire King, descubridora del gen BRCA1, sostenía en 2014 que la diversidad genética es pequeña en proporción, pero significativa en sus efectos sobre la salud y la enfermedad: “El genoma humano nos enseña que las diferencias entre nosotros son mínimas, pero las consecuencias pueden ser enormes.”

David Baltimore, Nobel de Medicina y pionero de la retrovirología, describía en 2010 con precisión la transición del conocimiento genómico a la intervención mediante tecnologías de edición genética: “Hemos pasado de leer el código de la vida a reescribirlo.”

El historiador francés de la biología **Michel Morange** proponía en 2008 una visión dinámica del genoma, en constante interacción con el ambiente y el tiempo: “El genoma no es una esencia; es una historia en movimiento.”

Bioeticista británica **Donna Dickenson**, defensora del principio de patrimonio genético común, anticipó en 2010 los debates sobre biopropiedad y patentes de genes humanos: “El genoma humano no debe tener propietario: pertenece a la humanidad.”

El neurocientífico portugués **António Damásio** vinculaba en 2018 genómica y neurociencia, destacando que la biología establece la base, pero la experiencia y la cultura construyen la identidad: “El genoma no basta para explicar la mente; la cultura completa lo que la biología inicia.”

El divulgador científico y autor de *She Has Her Mother's Laugh*, **Carl Zimmer** ofrecía en 2020 una de las metáforas más bellas y precisas de la genómica: el ADN como narrativa personal y evolutiva de cada ser vivo: “Cada genoma es una biografía escrita en cuatro letras.”

Battelle Memorial Institute. Economic Impact of the Human Genome Project. 2013.

BGI-Shenzhen. China National Genebank Pangenome Initiative. BGI Publications. 2025.

Biesecker LG, Green RC. The Future of Genomic Medicine in the Era of Artificial Intelligence. *Nat Rev Genet.* 2025;26:1–15.

CNAG-CRG. Informe Anual de Genómica Clínica en España. CNAG Reports. 2024.

Collins FS et al. Finishing the Human Genome Sequence. *Nature.* 2004;431:931–945.

Collins FS, Venter JC. The Human Genome at 25: Achievements and Challenges Ahead. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1124–1136.

Collins FS. The Human Genome at 25. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1124–1136.

Collins FS. The Human Genome Project and the Future of Medicine. *N Engl J Med.* 1999;341:28–37.

De la Torre J et al. Epigenomic Regulation and Disease: 2024 Update. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7):3650.

De la Torre J et al. History and Evolution of Genomics. *Int J Mol Sci.* 2025;26(3):1120.

DeLisi C, Sinsheimer RL. The Conceptual Origins of the Human Genome Project. *Perspect Biol Med.* 1991;34(4):489–507.

Doudna JA, Charpentier E. CRISPR Technology: Past, Present and Future. *Science.* 2020;370(6520):1132–1138.

ENCODE Project Consortium. Expanded Encyclopaedia of Functional DNA Elements. *Nature.* 2020;583:699–710.

European Commission. Ethics of Genomic Information in Personalized Medicine. EU Science Hub Report. 2023.

GA4GH. Framework for Responsible Sharing of Genomic and Health-Related Data. GA4GH Reports. 2023.

Genomics England. 100,000 Genomes Project Final Report. NHS Genomic Medicine Service. 2024.

He Y et al. Single-Cell Multi-omics Reveals Cellular Diversity in the Human Brain. *Science.* 2024;385(6651):1122–1135.

International Human Genome Sequencing Consortium. Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome. *Nature.* 2001;409:860–921.

Lander ES et al. The Human Pangenome Reference Consortium. *Nature.* 2023;617:477–490.

Manolio TA et al. Implementing Genomic Medicine in Health Systems: 2024 Update. *Genet Med.* 2024;26(2):89–105.

Manolio TA, Green ED. Genomic Medicine Across Continents: Policy Challenges. *Nature Medicine.* 2022;28:1742–1751.

Miga KH, Phillippy AM. Telomere-to-Telomere Assembly of the Human Genome. *Nature.* 2022;604:434–443.

National Human Genome Research Institute (NHGRI). Strategic Vision for Genomics 2030. NHGRI Reports. 2025.

Nature Editorial. Towards an Equitable Global Genomics. *Nature.* 2024;627:327–329.

NIH All of Us Research Program Investigators. Diversity in Genomic Data. *Cell.* 2024;187(5):1023–1040.

NIH NHGRI. The Human Genome Project: Twenty Years On. NHGRI Reports. 2023.

OECD. Genomics and Precision Health: Economic Implications. OECD Policy Paper. 2024.

Phillips KA. Economic Evaluation of Pharmacogenomic Testing. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113(4):687–698.

Shendure J et al. Next-Generation Sequencing at 20: A Retrospective and Future Perspective. *Nat Rev Genet.* 2021;22:415–432.

Shendure J et al. Next-Generation Sequencing at 20: Retrospective and Future. *Nat Rev Genet.* 2021;22:415–432.

The Cancer Genome Atlas Research Network. Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes. *Nature.* 2020;578:82–93.

UNESCO Bioethics Committee. Ethical Implications of Human Genetic Data. UNESCO Reports. 2024.

Venter JC et al. The Sequence of the Human Genome. *Science.* 2001;291:1304–1351.

WHO. Ethical, Legal and Social Implications of Genomic Research. WHO Report. 2024.

World Economic Forum. Genomics and Global Health Equity. WEF Insight Report. 2025.

World Health Organization (WHO). Human Genome Editing: A Framework for Governance. WHO Technical Report. 2023.

World Health Organization. Ethics of Genome Editing. WHO Report. 2023.

Seminario-2

El hidrógeno en la vida humana desde el libro “El nuevo paradigma del cáncer y las enfermedades neurodegenerativas basado en las dinámicas del ion hidrógeno - de la etiopatogenia al tratamiento”

Dr. Salvador Harguindey

Resumen

El libro médico citado en el título aborda el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas desde una perspectiva completamente diferente a la de la medicina, la oncología, la neurología y la neurooncología actuales, aunque deriva de los conceptos clásicos de homeostasis de Walter Cannon y Hans Selye, así como en los extraordinarios descubrimientos de Otto Warburg en el campo de la bioquímica del cáncer hace más de un siglo. Basado en cientos de publicaciones de nuestro grupo y en miles de recientes artículos de alto impacto, conforma lo que se mayormente se conoce como el nuevo paradigma anticáncer.

I) Introducción

A) El hidrógeno en la vida inanimada.

“When a solution of a scientific, and even a political one, are not possible now nor are foreseen in the future, this may mean that the answers we are so desperately looking for, can be waiting us hiding in the past”.

Jose Luis Arranz

La máxima aspiración y búsqueda de la ciencia siempre ha sido el hallar una unificación del conocimiento científico y filosófico que sea capaz de reconciliar extremos aparentemente no relacionados, a modo de una nueva teoría de campo unificado cual herencia de la física teórica. Así, Einstein soñó, pero no lo logró, descubrir dicha teoría omniabarcante de la estructura de la materia inanimada. Paralelamente, las clásicas investigaciones en fisiología de Hans Selye y Walter Cannon, trataron de hallar, también sin conseguirlo, leyes generales que acogieran a la naturaleza animada e inanimada del Universo. Sin embargo, lo único que hasta ahora la ciencia moderna ha demostrado es que no existen barreras insuperables entre los mundos animado y no animado.

En ambos casos, se ha hecho crecientemente evidente que el hidrógeno, en las diversas formas que se presenta en la naturaleza (H^+ ; H_1 , H_2 , H_3O^-), juega un papel fundamental en muchas áreas de la vida humana y en el grandioso ecosistema planetario. Incluso se ha postulado en diversas ocasiones que el hidrógeno fue la primera molécula detectada justo después del Big Bang, un sencillo producto que se puede transformar fácilmente en otros compuestos energéticos.

De la física nuclear sabemos que la bomba de hidrógeno crearía un poder destructivo muchísimo mayor que su hermana la bomba atómica. Otros aspectos en el daño provocado por los iones de hidrógeno (H^+) son, a modo de ejemplo, la lluvia ácida y la acidificación de los mares. Por el contrario, las modernas tecnologías que trabajan sobre el hidrógeno prometen obtener cantidades ilimitadas de energía limpia. De esta manera, la descomposición del agua a través de energías renovables, como la solar o la eólica, puede ser transformada en energía como un combustible limpio. Ya que esta metodología utiliza el más abundante material crudo como es el agua, puede acumular enormes cantidades de energía con un mínimo impacto ambiental.

*Más información sobre este libro y solicitudes en luzpradera@telefonica.net y +34 62904714.1

B) El hidrógeno en la vida animada, la oncología, la neurodegeneración y la medicina moderna.

“Ahora bien, de las enfermedades la forma es la misma, pero su asiento varía. Así, mientras se piensa que las enfermedades son completamente diferentes unas de otras, debido a la diferencia de en dónde asientan, en realidad todas tienen una misma esencia y causa. Trataré de explicar cuál es esta causa en el discurso que sigue”.

Hipócrates

El libro objeto de este trabajo resume los aspectos más importantes de lo que hoy en día se conoce como “El Nuevo Paradigma Anticáncer”. En él se aborda el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas desde una perspectiva completamente diferente a la de la medicina, la oncología, la neurología y la neurooncología tradicionales. Su temática conecta desde la lejanía con los conceptos clásicos de homeostasis avanzados por los fisiólogos Walter Cannon y Hans Selye, y más cercanamente con los extraordinarios descubrimientos de Otto Warburg en el campo de la bioquímica del cáncer. Por otra parte, dicho libro está basado en cientos de publicaciones de los autores y en miles de recientes artículos de alto impacto en la literatura anglosajona.

La máxima aspiración y búsqueda de la ciencia siempre ha sido el hallar una unificación del conocimiento científico y filosófico que sea capaz de reconciliar extremos aparentemente no relacionados, a modo de una nueva teoría de campo unificado cual herencia de la física teórica. Así, Einstein soñó, pero no lo logró, descubrir dicha teoría onniabarcante de la estructura de la materia inanimada. Paralelamente, las investigaciones de Selye y Cannon trataron de hallar, también sin conseguirlo, leyes generales que acogieran a la naturaleza inanimada y animada del Universo. Lo que hasta ahora la ciencia moderna ha demostrado es que no existen barreras insuperables entre los mundos animado y no animado.

En cualquier caso, se ha hecho evidente que el hidrógeno, en las diversas formas que se presenta en la naturaleza (H^+ ; H_1 , H_2 , H_3O^-), juega un papel fundamental en muchas áreas de la vida humana y en el entero ecosistema planetario. Se ha postulado que el hidrógeno fue la primera molécula detectada después del Big Bang, un sencillo producto que se puede transformar fácilmente en otros compuestos energéticos. También merced a la física nuclear sabemos que la bomba de hidrógeno crearía un poder destructivo muchísimo mayor que su hermana la bomba atómica. Otros aspectos en el daño provocado por los iones de hidrógeno (H^+) son, a modo de ejemplo, la lluvia ácida y la acidificación de los mares.

Por el contrario, las modernas tecnologías que trabajan sobre el hidrógeno prometen obtener cantidades ilimitadas de energía limpia. Así, la descomposición del agua a través de energías renovables, como la solar o la eólica, es transformada en energía como un combustible limpio. Ya que esta metodología utiliza el más abundante material crudo existente, como es el agua, se pueden acumular ingentes cantidades de energía con un mínimo impacto ambiental.

Las principales aspiraciones del libro en las que este trabajo está basado, es lo que durante los últimos se ha denominado “El nuevo paradigma anticáncer”. Estas son: A) Avanzar hacia una comprensión unificada e integral del papel esencial de la dinámica de los iones de hidrógeno [H^+] en prácticamente todas las áreas de la investigación actual de los tumores malignos; B) Sintetizar la información más reciente sobre las anomalías selectivas de la homeostasis celular de las células cancerosas, principalmente representada por las alteraciones de los pHs - o concentraciones de ion hidrógeno - intracelulares e extracelulares, en la etiología final de todos los tumores malignos; y C) Proponer nuevas dianas terapéuticas y tratamientos más específicos y selectivos y, por lo tanto, menos tóxicos que los actuales. para lograr la inducción de una apoptosis selectiva en tumores malignos y leucemias.

Es importante destacar que tanto la alcalinidad intracelular como la acidez extracelular no son simplemente las consecuencias de un metabolismo tumoral anormal, sino que son señales biológicas características (“hallmarks”) que, a su vez, tienen efectos significativos en los procesos clave que determinan la historia natural, la progresión, el proceso metastático y las nuevas estrategias terapéuticas en desarrollo.

La perspectiva integral aquí expuesta y desarrollada hace evidente que generalizar acerca del cáncer, lo que repetidamente se ha dicho que es algo imposible, ha dejado ya de ser cierto.

C) Principales temas objeto del estudio del metabolismo y naturaleza del cáncer.

1. **Desde el punto de vista etiológico**, analizar el papel de una alcalinización intracelular y los diferentes factores mediadores (“drivers”) como causa específica y necesaria de la transformación de las células normales en cancerosas.
2. **Desde el punto de vista etiopatogénico**, 1) analizar el papel de las diferentes transportadores y bombas de protones de las membranas celulares en la inducción de dicha alcalinización celular y de la secundaria acidificación extracelular/ intersticial/intratumoral inducida por ella (“reversión del gradiente de protones”); 2) Explicar el papel de esta acidificación microambiental en la migración de las células malignas, la invasión local, la activación del progresión del proceso metastásico la resistencia a múltiples fármacos (MDR) y; 3) Prestar atención a la fundamental importancia de dicha reversión del campo de protones en los gradientes de pH (alcalino en el interior/ácido en el exterior de las células cancerosas), así como en la imparable progresión tumoral y el diseminación metastásica hasta el final de la vida humana. Es importante destacar que tanto la alcalinidad intracelular como la acidez extracelular no son simplemente consecuencias de un metabolismo tumoral alterado, sino que son señales biológicas distintivas (“hallmarks”) del cáncer que, a su vez, tienen efectos significativos en los procesos clave que determinan la historia natural, la progresión, el proceso metastático y las nuevas estrategias terapéuticas en desarrollo.
3. **Desde el punto de vista terapéutico**, concretar el papel de los diferentes inhibidores del transporte y bombas de protones unidos a la membrana celular en la inhibición de la extrusión celular de H^+ , induciendo así una acidificación intracelular proapoptótica como tratamiento selectivo los tumores malignos.
4. **Finalmente, se describe la relación metabólica diametralmente opuesta entre la etiopatogenia del cáncer y la de las enfermedades neurodegenerativas**, así como las aplicaciones terapéuticas de esta amplia perspectiva en el tratamiento de ambas patologías.

Todos estos esfuerzos representan también una nueva resurrección de las teorías y seminales descubrimientos de Otto Warburg. Al mismo tiempo, esto ha resucitado un creciente interés de la comunidad científica en los aspectos metabólicos del cáncer, al tiempo que ha dado un nuevo impulso al nuevo paradigma anticanceroso relacionado con el pH, tanto en la etiopatogenia como en el tratamiento de los tumores malignos.

II) Índice de capítulos.

Capítulo 1: La causa integral del cáncer en la era post-Warburg.

Capítulo 2: Un nuevo enfoque integral de la etiopatogenia y terapéutica del cáncer de mama basado en la dinámica de los iones de hidrógeno.

Capítulo 3: Protocolo basado en el nuevo paradigma para enfocar el tratamiento del cáncer de mama y otros tumores sólidos.

Capítulo 4: El nuevo paradigma anticáncer en la etiopatogenia y tratamiento de los gliomas malignos. Carcinogénesis medioambientales.

Capítulo 5: Dinámica de los iones de hidrógeno como enlace fundamental entre las Enfermedades Neurodegenerativas y el Cáncer: Su aplicación al Tratamiento de las Enfermedades Neurodegenerativas con énfasis en la Esclerosis Múltiple.

Capítulo 6: Principales conclusiones y resumen final. ¿Curando el cáncer? El futuro del nuevo paradigma anticáncer centrado en la homeostasis y alostasis celulares de los tumores malignos.

III) La causa final e integral del cáncer en la era post-Warburg del siglo XXI y sus aplicaciones terapéuticas.

“Nunca podremos curar lo que no podamos comprender primero”.

Otto Warburg

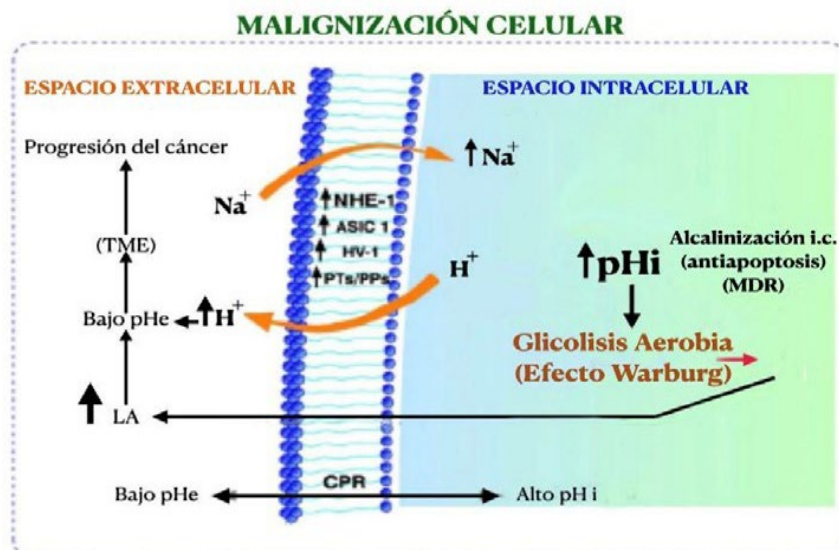
Hoy en día se sabe que la situación metabólica y homeostática de las células cancerosas de todos los tumores malignos y leucemias es invariablemente la de un estado de alcalosis metabólica, a veces leve (pH_i : 7.3-7.4), pero en otras ocasiones tan pronunciada que apenas es compatible con la vida celular ni humana (pH_i : 7.7-7.8) (Tabla 1). Esto es todo lo contrario de lo que creyó Otto Warburg, que asumió que las células malignas se hallaban en acidosis por su exagerada producción de ácido láctico. Asimismo, la alcalosis celular específica del cáncer es exactamente lo contrario de la significativa tendencia hacia una acidosis intracelular propia de las enfermedades neurodegenerativas.

Tabla 1. pH s, intra y extracelulares en las células normales, en neuronas de las enfermedades neurodegenerativas (ENDs) y en células cancerosas durante la apoptosis y la antiapoptosis.

CÉLULAS NORMALES	NEURONAS DE LAS ENDs	CÉLULAS CANCERÍGENAS
$pH_i < pHe$	pH_i y pHe disminuidos (acidificados)	$pH_i > pHe$
pH_i : 6.99–7.05	pH_i : 6.2-6.8 (ácido) ($\downarrow pH_i$ apoptosis patológica)	pH_i : 7.2-7.8 (alcalino) ($\uparrow pH_i$ antiapoptosis patológica) (CPR)
pHe : 7.35–7.45	pHe : 6.0-6.8 (ácido) ($\downarrow pH_i$ apoptosis patológica) (SAFT)	pHe : 5.0-6.8 (ácido) ($\downarrow pH_i$ apoptosis terapéutica)
pH_i/pHe normales	pH_i ácido/ pHe ácido	pH_i alcalino/ pHe ácido

En la misma línea, la figura 1 muestra la alcalización celular como el factor *sine qua non* de la transformación maligna, además de ser el principal factor antiapoptótico, y siendo fundamental en la resistencia múltiple a fármacos antineoplásicos (MDR, por “multiple drug resistance”). La acidificación intersticial secundaria de los tumores (TME), principalmente por extrusión de ácido láctico, origina la patognomónica reversión de protones del cáncer (CPR). La concatenación de estos patológicos cambios energéticos impulsa una cascada concertada de progresión y proceso metastásico irrefrenables.

Figura 1. Interacción pH -dependiente entre los transportadores iónicos de la célula en la malignización, la alcalinización intracelular, la acidificación extracelular tumoral (TME), la glicolisis aerobia y el efecto Warburg.



Abreviaturas: NHE1, isoforma 1 del antiportador Na⁺ /H⁺; ASIC1, canal iónico sensible al ácido tipo 1a; Hv1, isoforma 1 del canal de Na⁺ y H⁺ voltaje-dependiente; PT, transportadores de protones; PP, bombas de protones; CPR, reversión de protones del cáncer; MDR, resistencia a múltiples fármacos antineoplásicos; LA, ácido láctico; TME: microambiente tumoral (por “tumor microenvironment”).

Asimismo, hay que resaltar que una infinidad de causas intermedias del cáncer de múltiples procedencias y naturalezas (“drivers”), son carcinógenos a través de *una única vía final común*: la alcalosis intracelular principalmente mediada por el NHE1 (ver Tabla 2). Asimismo, recientes publicaciones de tres laboratorios distintos han defendido que el efecto Warburg puede explicarse completamente por un aumento selectivo del pH_i celular y los efectos de esta alcalinización sobre la activación de la glicolisis aerobia.

Tabla 2. Causas o impulsores intermediarios (“drivers”) que son cancerígenos a través del aumento del pH celular y/o la sobreexpresión del antiportador NHE1.

Virus: virus del papiloma humano, VPH o HPV.
Productos genéticos: Bcl-2.
Oncogenes y productos virales: HPV-E7 en el cáncer de cérvix, y oncogenes Ha- ras, v-mos y c-myc en diversos tumores.
Sobreexpresión de otros transportadores del H ⁺ (PT) y bombas de protones (PP).
Carcinógenos químicos: sales de arsénico en aguas subterráneas e hidrocarburos aromáticos policíclicos.
Hipoxia crónica e intermitente.
El envejecimiento y la edad. Lo que Warburg llamó “el tiempo causa cáncer”.
Diversos mitógenos: VEGF, EGF, isoformas de interleucina, TGF y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).
Hormonas y citocinas (hormona del crecimiento, prolactina, glucocorticoides).
Sobrecarga de glucosa.
Mutaciones del gen p53.
Evasión inmunológica pH-dependiente por la acidificación del microambiente tumoral intersticial (TME).

Leyenda. Factor de crecimiento epidérmico; TGF: Factor de transformación y crecimiento; TME: Microambiente tumoral; HGH: hormona del crecimiento.

IV) Implicaciones terapéuticas del nuevo paradigma médico. Unificaciones biológicas. Cerrando brechas.

La perspectiva omniabarcante del paradigma anticáncer centrada en la homeostasis energética ácido-básica acoge bajo una misma conceptualización generalizadora una unificación capaz de acercar visiones científicas hasta ahora tenidas como muy alejadas unas de otras o sin conexión alguna entre ellas. Estos esfuerzos apuntan directamente a la reconciliación y unificación biológica de fenómenos aparentemente no relacionados. Después de integrar los datos antiguos y los más recientes sobre el nuevo paradigma, hoy en día se puede afirmar que la causa final y principal del cáncer nunca fue la glicolisis aerobia de las células malignas, o el deterioro respiratorio de las células cancerosas, como Otto Warburg defendió toda su vida, sino en la actualidad se deduce una vía etiológica común final y sine qua non que permite una comprensión más profunda del origen “básico” del cáncer. Por lo que la teoría de Warburg se contempla hoy en día como una consecuencia, y no como la causa, de cambios energéticos ácido-básicos relacionados con las dinámicas del H⁺ y sus efectos sobre la glicolisis.

En resumen, este nuevo modelo energético abre nuevas e inéditas vías terapéuticas para mejorar el tratamiento del cáncer humano, así como ciertas enfermedades neurodegenerativas.

References

- Harguindey, S.; Reshkin, S.J. "The new pH-centric anticancer paradigm in Oncology and Medicine"; SCB, 2017. *Semin. Cancer Biol.* **2017**, 43, 1–4. [CrossRef] [PubMed]
- Rich, I.N.; Worthington-White, D.; Garden, O.A.; Musk, P. Apoptosis of leukemic cells accompanies reduction in intracellular pH after targeted inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger. *Blood* **2000**, 95, 1427–1434. [CrossRef] [PubMed]
- Alfarouk, K.O.; Verduzco, D.; Rauch, C.; Muddathir, A.K.; Bashir, A.H.H.; Elhassan, G.O.; Ibrahim, M.E.; Orozco, J.D.P.; Cardone, R.A.; Reshkin, S.J.; et al. Glycolysis, tumor metabolism, cancer growth and dissemination. A new pH-based etiopathogenic perspective and therapeutic approach to an old cancer question. *Oncoscience* **2014**, 1, 777–802. [CrossRef] [PubMed]
- Harguindey, S.; Stanciu, D.; Devesa, J.; Alfarouk, K.; Cardone, R.A.; Polo Orozco, J.D.; Devesa, P.; Rauch, C.; Orive, G.; Anitua, E.; et al. Cellular acidification as a new approach to cancer treatment and to the understanding and therapeutics of neurodegenerative diseases. *Semin. Cancer Biol.* **2017**, 43, 157–179. [CrossRef]
- Harguindey, S.; Polo Orozco, J.; Alfarouk, K.O.; Devesa, J. Hydrogen Ion Dynamics of Cancer and a New Molecular, Biochemical and Metabolic Approach to the Etiopathogenesis and Treatment of Brain Malignancies. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, 4278. [CrossRef]
- Koltai, T.; Harguindey, S.; Reshkin, S.J. An Innovative Approach to Understanding and Treating Cancer: Targeting pH. In: *From Etiopathogenesis to New Therapeutic Avenues*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, **2020**; pp. 1–576.
- Harguindey, S.; Alfarouk, K.; Orozco, J.P.; Reshkin, S.J.; Devesa, J. Hydrogen Ion Dynamics as the Fundamental Link between Neurodegenerative Diseases and Cancer: Its Application to the Therapeutics of Neurodegenerative Diseases with Special Emphasis on Multiple Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 2454. [CrossRef]
- Reshkin, S.J.; Bellizzi, A.; Caldeira, S.; Albarani, V.; Malanchi, I.; Poignee, M.; Alunni-Fabbroni, M.; Casavola, V.; Tommasino, M. Na⁺/H⁺ exchanger-dependent intracellular alkalinization is an early event in malignant transformation and plays an essential role in the development of subsequent transformation-associated phenotypes. *FASEB J.* **2000**, 14, 2185–2197. [CrossRef]
- Harguindey, S.; Orive, G.; Luis Pedraz, J.; Paradiso, A.; Reshkin, S.J. The role of pH dynamics and the Na⁺/H⁺ antiporter in the etiopathogenesis and treatment of cancer. Two faces of the same coin—One single *Nature*. *Biochim. Biophys. Acta* **2005**, 1756, 1–24. [CrossRef] [PubMed]
- Reshkin, S.J.; Bellizzi, A.; Caldeira, S.; Albarani, V.; Malanchi, I.; Poignee, M.; Alunni-Fabbroni, M.; Casavola, V.; Tommasino, M. Na⁺/H⁺ exchanger-dependent intracellular alkalinization is an early event in malignant transformation and plays an essential role in the development of subsequent transformation-associated phenotypes. *FASEB J.* **2000**, 14, 2185–2197. [CrossRef]
- Harguindey, S.; Alfarouk, K.; Polo Orozco, J.; Fais, S.; Devesa, J. Towards an Integral Therapeutic Protocol for Breast Cancer Based upon the New H⁺-Centered Anticancer Paradigm of the Late Post-Warburg Era. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, 21, 7475. [CrossRef]
- Harguindey, S.; Alfarouk, K.; Polo Orozco, J.; Hardonnière, K.; Stanciu, D.; Fais, S.; Devesa, J. A New and Integral Approach to the Etiopathogenesis and Treatment of Breast Cancer Based upon Its Hydrogen Ion Dynamics. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, 21, 1110. [CrossRef]

Dedicatoria: A Alejandra Luna, una admirable joven que falleció víctima de un glioblastoma multiforme a los 16 años.

Agradecimientos. A Rebeca Andía Muñoz, por excelente colaboración informática.



eurospes
health



Voces

Los caminos del agua, *Miguel Nieto*

Tras una somanta de agua ando por el paseo marítimo con la sensación de flotar como un corcho entre losetas. Hasta que llego al Guadapín, que es la medida de todas mis aguas. El punto al que acudo después de una tormenta que haya descargado con ganas, y que me lo engorde. Tengo a mano su desembocadura y se ha convertido en una costumbre feliz porque uno de los mayores placeres de la vida es arrimarse a una vena de agua. Verla pasar. Verla correr y, sobre todo, contemplarla briosa. Agua que empuje. Más pícara que la mar. De nuevo, era el caso. Agua turbia que viene cargada de sedimentos que nutren la playa. Lástima que ya no tenga el verde que la flanqueaba y que sólo se pueda acompañar el arroyo hasta donde lo convirtieron en bóveda. Sepultaron su puente, junto al que se levantaba la ermita de San Nicolás, para mejorar la carretera. Recuerdo el pinar junto al don Pepe, aledaño a la huerta de Casablanca, y en la otra orilla, vagamente, la huerta de Las Merinas. Ahí había una noria para regar los cultivos y, muy arriba, el molino de Villafaña, ahora objeto de una titánica reivindicación de sus restos abandonados. Merece la pena caminar por este pequeño tramo, aunque destruyeran no ya su entorno sino el mismo cauce, ahormado con un lecho y taludes de cantos rodados y con un camino de piedra que tiene un llagueo que parece literalmente una llaga. Pasear por los cauces perdidos. Por los cauces olvidados.

La playa se ve dañada en lo que, a la postre, no deja de ser un recuerdo de que al agua tiene sus caminos y que sepultarlos bajo las calles no impide que recuperen su curso natural. Las playas, producto de una regeneración fallida, muestran troneras que coinciden con cauces de los que ya no nos acordamos. Mucha gente se sorprende de estas descarnaduras, que obedecen al mapa de los arroyos sojuzgados por el crecimiento de la ciudad. Tras la batalla de truenos y trombas, las vías de agua han dejado al descubierto canalizaciones, que nadie ha sabido explicar cómo diablos se guiaron por ahí, y a las hamacas se les ha abierto la tierra (a fin de cuentas, más tierra que arena tenemos) bajo sus pies. Nada nuevo bajo el sol tras la tormenta. Volverá a ocurrir. Es más, si llueve lo suficiente, las calles y avenidas se convertirán de nuevo en ríos porque los tienen debajo. Los embovedados no tragan con tanta rapidez y la torrentera busca su ruta. Como antaño. Me he preguntado muchas veces qué hubiera sido de Marbella si hubiéramos conservado su alma dendriforme. Sus escarpaduras, puentes y arroyos a cielo abierto. Una ciudad de colinas, agua y verde. Quizá la obra más colosal, más costosa, y más dilatada fue el embovedado del arroyo de La Represa, que se hizo en tres fases a partir de los años 80. Su víctima más dolorosa, el puente Málaga donde desembocaba el camino desde la capital y abrevaban las bestias. También la Barbacana, que derribaron cuando la ruina, producto de la incuria, era irreversible. El arroyo de Las Represas (en plural), o de las Tenerías (que las hubo) sucumbió al progreso. Embovedarlo y rellenarlo fue complicado porque tajaba la ciudad. Una buena falla. A un lado, el casco histórico intramuros con su castillo; y al otro, El Barrio, donde las huertas y corrales de las casas daban al río, que servía también de lavadero. Las sábanas tendidas lucen en las fotografías antiguas como gelatina de plata. El pasado no es idílico. Los paisajes urbanos, tan ligados a la pobreza, tampoco. Pero mienten, o entienden poco, aquellos que confunden la nostalgia con lo caduco, con tiempos pasados nunca mejores —cierto— que hay que desechar. Nostalgia entendida como tristeza, como melancolía (Malenconía, debería decir yo), como rémora. Recuerdos ñoños, te dicen. Mas no es verdad. Imaginar escenarios que nunca serán pero que pudieron haber sido de otra manera es una herramienta útil para adivinar futuros que serán y que podemos evitar o, al menos, replantear porque aún estamos a tiempo. El desarrollo de una ciudad es un ejemplo palmario. No sé si el planeamiento que nos han aprobado cumplirá las expectativas. Sobre plano, todo parece maleable. Soñar la ciudad perdida, aunque parezca fútil e inviable hoy, es una práctica que ayuda a entendernos. Delimita nuestros contornos, las lindes de la existencia de la comunidad. Rememorar es aprender.

Pongamos que hablo del Río Huelo. Aquí perdimos cauce y toponimia. La avenida del Mercado discurre por encima y, luego, la calle Huerta Chica, donde efectivamente existió esa huerta, con la que lindaba. Era un río a ratos poderoso, igual por eso no lo nominaron arroyo. Y pestilente, porque se vertían las aguas negras. El río Huelo, también de La Tejuela y Grajales, tiene un recorrido, ahora invisible, prodigioso ¿Saben que discurre paralelo a Ramón y Cajal, por donde el hotel San 'Crist-Óbal'? Igual sí, pero de seguro pocos lo hemos visto ¿Y que luego se une al de Las Represas, al que también modificaron su desembocadura? Ambos cauces delimitaban la ciudad amurallada. El río Huelo, al oeste y al sur; y el de Las Represas, al este. El Huelo marcaba el Barrio Alto, o más concretamente sus adueros, hasta toparse con la muralla de la ciudad. Donde Huerta Chica y Peral había un paso de piedras entre las fraguas de Lozano y Currito, que fabricaba la puntas para los trompos de los zagales. El río bajaba hasta la esquina donde ahora Ramón y Cajal se convierte en Ricardo Soriano, y giraba hacia el este

convertido en foso de la muralla sur de la población. Lo lógico es que desembocara por el sur, por Miguel Cano pero los estudiosos creen que se forzó el cauce para crear el foso defensivo. En la ciudad medieval no había nada construido entre la muralla y la orilla. Terreno diáfano para apercebirse de los ataques desde la Berbería. Mucho se habló de construir un puente y, después, del embovedado, que se ejecutó finalmente en 1946 permitiendo, gracias también al derribo de la deteriorada muralla, la construcción de viviendas.

Una ciudad de agua. Marbella es un hontanar donde a poco que pinches sale un pozo. Casi todas las casas tenían el propio. Alguno se conserva, fuera de servicio. Estas lluvias torrenciales que reviven nuestros arroyos, aunque sea bajo el asfalto, nos recuerdan el territorio que fuimos y que, en cierto modo, seguimos siendo. Cuando vean calles como ríos, charcos como plazas y sótanos anegados pregúntense por qué. Guadapín (así lo llamaban los antiguos, y en apócope Guapín) aún es el más genuino (¿podríamos decir virgen?) de todos los que atraviesan la ciudad. Nace bajo el pico de Juanar, baja en pendiente y excava un soberbio cañón que se aprecia a la altura de Xarblanca. Por suerte, no han tenido tiempo de jorobarlo. Existe un proyecto para crear una senda peatonal, colgada al modo del Caminito del Rey. Me imagino el fragor que lleva cuando subo la escalinata y me alomo donde el Palacio de Ferias. Piso de nuevo asfalto y dejo de ser corcho flotante. La única levedad que resta es el vuelo de las gaviotas, que aún recelan del mar cabreado y permanecen tierra adentro. Donde el agua ya no corre.



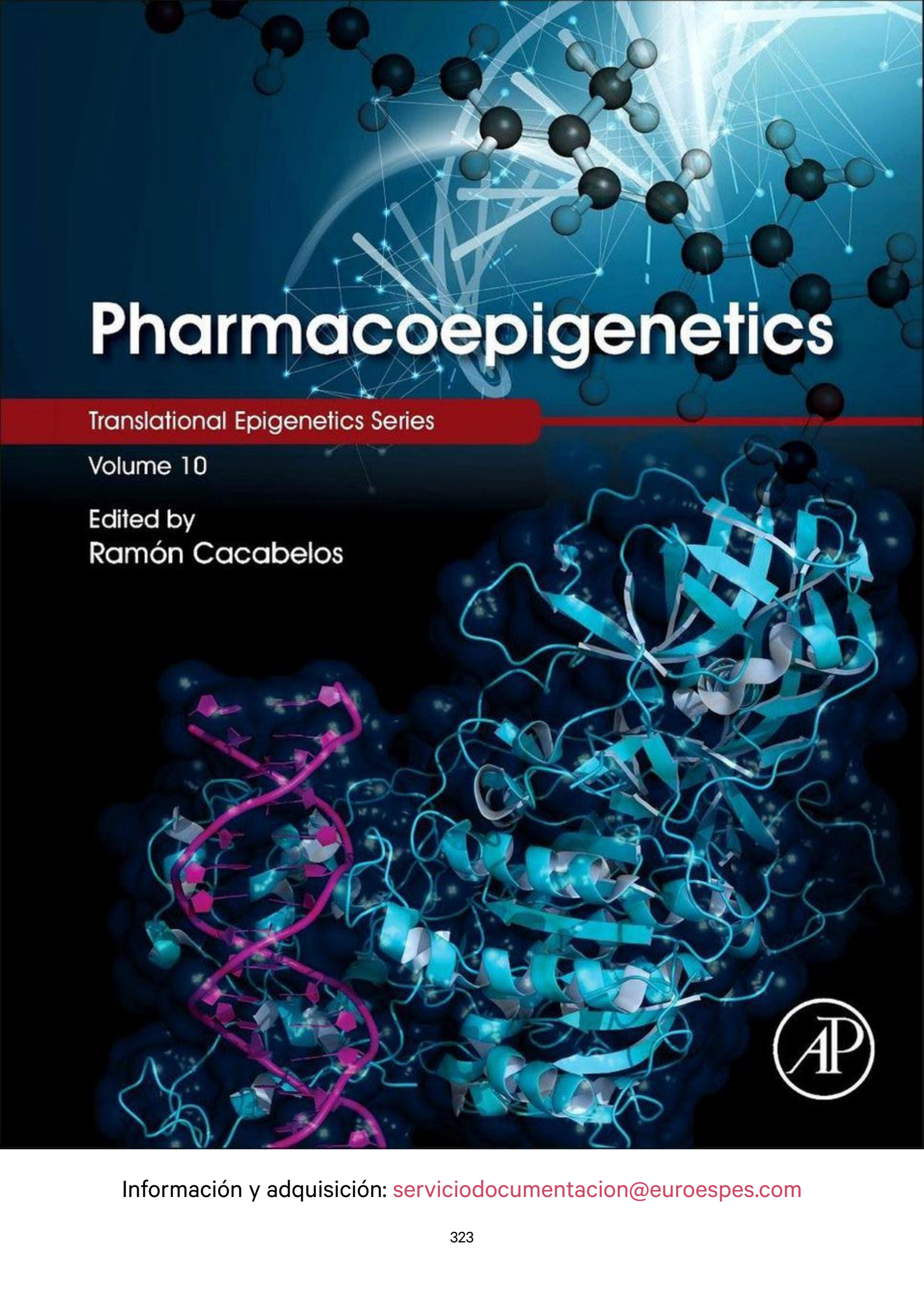
eurospes
health



**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 lipo-protein 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
- 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/COPS5 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 2446.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Carril JC, Cacabelos N, Cacabelos R. Influence of Metabolic, Transporter, and Pathogenic Genes on Pharmacogenetics and DNA Methylation in Neurological Disorders. *Biology*. 2023; 12(9):1156. <https://doi.org/10.3390/biology12091156>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):216. Published 2023 Jan 31. doi:10.3390/ph16020216
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carril JC, Seoane S, Cacabelos N, Cacabelos R. Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(6):5746. <https://doi.org/10.3390/ijms24065746>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders. *Genes (Basel)*. 2023;14(2):365. Published 2023 Jan 30. doi:10.3390/genes14020365
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. Proteomic and Global DNA Methylation Modulation in Lipid Metabolism Disorders with a Marine-Derived Bioproduct. *Biology (Basel)*. 2023;12(6):806. Published 2023 Jun 2. doi:10.3390/biology12060806
- Martínez-Iglesias O, Carrera I, Carril J. C., Fernández-Novoa, L., Cacabelos, N., & Cacabelos, R. (2020). DNA Methylation in Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2220. <https://doi.org/10.3390/ijms21062220>
- Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Targeting epigenetics as future treatments of trauma- and stress-or-related disorders. *Epidrugs and epinutraceuticals*. In: Youssef (Ed.). *Epigenetics of Stress and Stress Disorders*. Vol. 31 *Translational Epigenetics Series*. Academic Press: Elsevier 2022; pp. 317-390.
- Olaia Martínez-Iglesias*, Vinograd Naidoo, Juan Carlos Carril, Iván Carrera, Lola Corzo, Susana 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.
- 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 network of glowing blue lines and nodes, resembling a molecular or genetic map. Overlaid on this are several molecular models: a large black and white ball-and-stick model at the top, and a large cyan ribbon diagram of a protein structure on the right side. A pink ribbon diagram of a DNA double helix is visible on the left side.

Pharmacoeugenetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: serviciodocumentacion@eurospes.com

Preface

- Cacabelos, R. (2025). Preface (2nd ed.). In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vols. 1–2, 2nd ed., pp. xix–xxi). Elsevier/Academic Press.

Volume 1 (Pharmacoepigenetics, Vol. 1, ISBN 978-0-443-34216-5)

- Cacabelos, R., Tellado, I., Cacabelos, N., Martínez-Iglesias, O., & Naidoo, V. (2025). Epigenetic machinery. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 1–98). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Cacabelos, N., Cacabelos, P., & Martínez-Iglesias, O. (2025). Pharmacoepigenetic processors. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 118–186). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Tellado, I., Corzo, L., Cacabelos, N., Cacabelos, P., Martínez-Iglesias, O., & Segre, R. (2025). Epigenetic drugs. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 215–566). Elsevier/Academic Press.
- Carrera, I., Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., & Cacabelos, R. (2025). Animal models in epigenetic research. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 625–640). Elsevier/Academic Press.
- Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., Carrera, I., & Cacabelos, R. (2025). Epigenetic effects of AntiGan in cancer. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 821–839). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Cacabelos, N., & Martínez-Iglesias, O. (2025). Pathoepigenetics of vascular disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 929–1029). Elsevier/Academic Press.

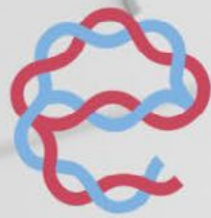
Volume 2 (Pharmacoepigenetics, Vol. 2, ISBN 978-0-443-34217-2)

- Cacabelos, R. (2025). The epigenetic constellation of neurodevelopment disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 2–106). Elsevier/Academic Press.
- Tellado, I., Naidoo, V., & Cacabelos, R. (2025). Pharmacoepigenetics of epilepsy. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 205–243). Elsevier/Academic Press.
- Guerra, J., Naidoo, V., & Cacabelos, R. (2025). Pharmacoepigenetics of vertigo and related vestibular syndromes. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 257–272). Elsevier/Academic Press.
- Guerra, J., Naidoo, V., & Cacabelos, R. (2025). Pharmacoepigenetics of sensorineural hearing loss. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 277–302). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Cacabelos, N., Martínez-Iglesias, O., Tellado, I., & Naidoo, V. (2025). Epigenetics and pharmacoepigenetics of neuropsychiatric disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 304–373). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, N., Cacabelos, P., & Naidoo, V. (2025). Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 385–458). Elsevier/Academic Press.
- Martínez-Iglesias, O., Naidoo, V., Carrera, I., Corzo, L., & Cacabelos, R. (2025). Epigenetic effects of Nosutrophine in Alzheimer's disease. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 477–496). Elsevier/Academic Press.
- Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., & Cacabelos, R. (2025). Epigenetic effects of AtreMoline in Parkinson's disease. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 500–526). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Tellado, I., Cacabelos, N., Cacabelos, P., Corzo, L., Fernández-Novoa, L., & Martínez-Iglesias, O. (2025). Pathoepigenetics of brain tumors and prevalent neoplasms. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 558–672). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Cacabelos, N., Martínez-Iglesias, O., & Naidoo, V. (2025). Binomial pathoepigenetics of type 2 diabetes mellitus and obesity. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 695–712). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Corzo, L., Carrera, I., Cacabelos, N., & Naidoo, V. (2025). Nutriepigenetics. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 766–796). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, N., & Naidoo, V. (2025). Toxicopigenetics. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 837–872). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, N., Carrera, I., & Naidoo, V. (2025). Epigenetics of life cycle: from prenatal events to aging. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 873–end). Elsevier/Academic Press.



eurospes
health

Sección Promocional



euroespes health

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

Director: Dr. Ramón Cacabelos



**Medicina Genómica
Medicina Personalizada**

**Genomic Medicine
Personalized Medicine**



Sta Marta de Babío, Bergondo 15165 - A Coruña, Spain

+34 985 780 505

info@euroespes.com

euroespes.com

MYLOGY



Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica

☎ (+34) 981 780 505

International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine

☎ (+34) 981 780 511

www.euroespes.com
info@euroespes.com



SU IDENTIDAD FARMACOGÉNICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE

*Tome los **medicamentos** adecuados
en la dosis correcta*





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



Eurospes 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

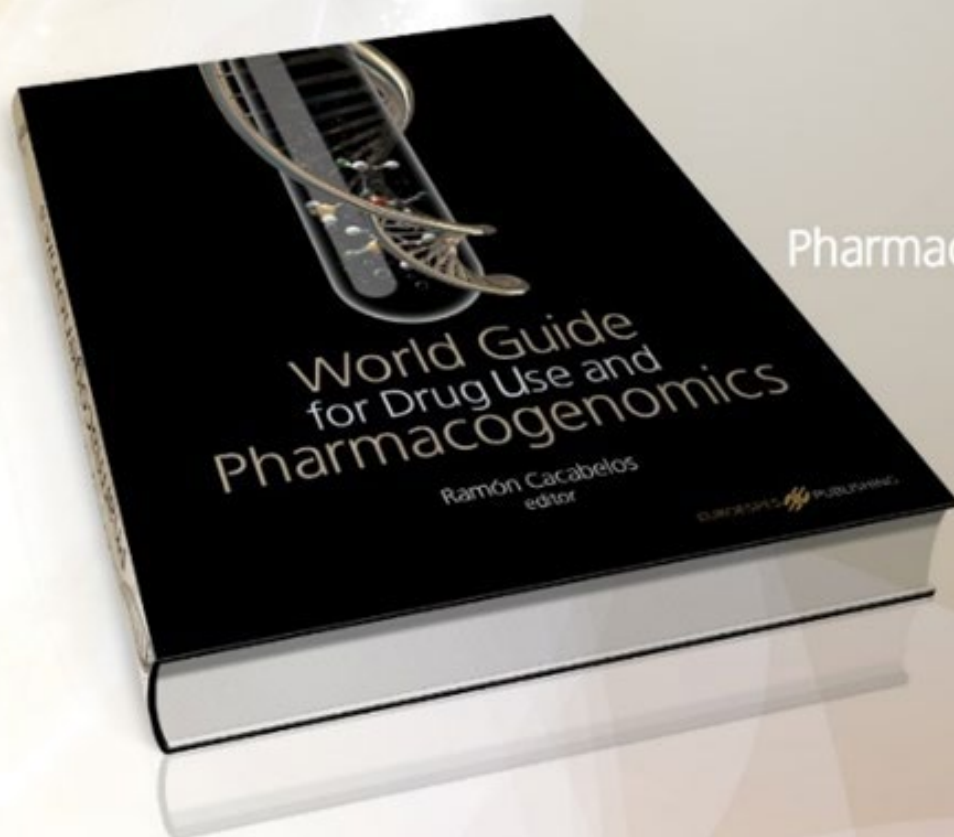
E-Mail: r.segre@eurospes.com



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

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).

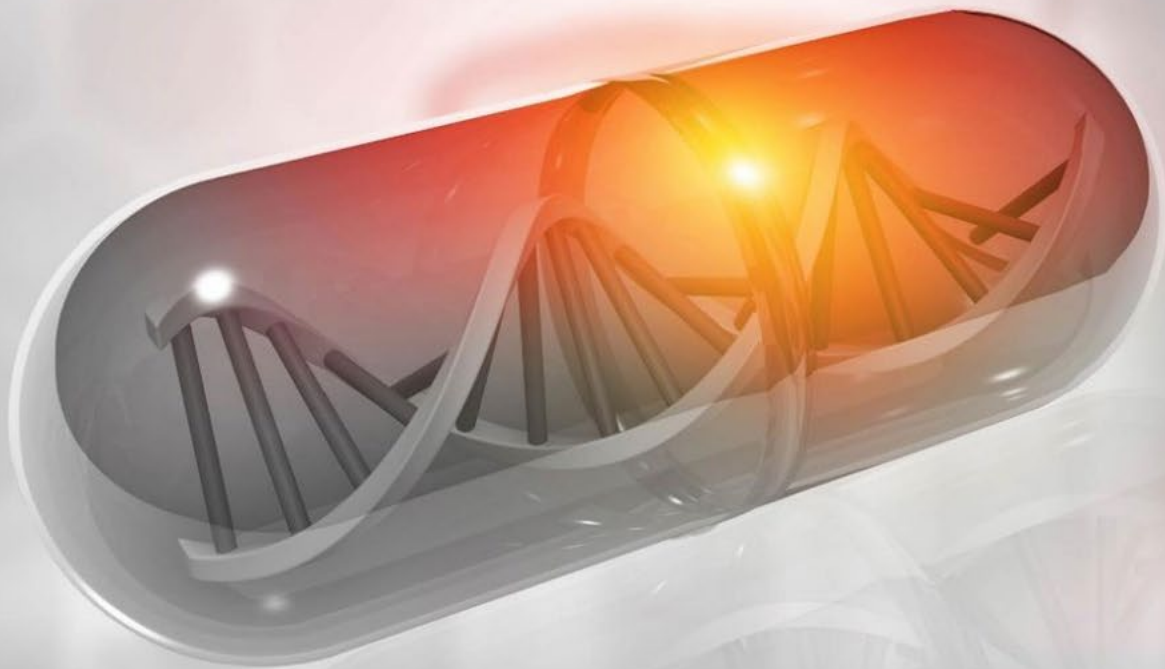
Brain disorders represent the third major problem of health and disability in developed countries after cardiovascular disorders and cancer. From a global health perspective, important issues to be addressed with regard to neuropsychiatric disorders (NPDs) are: (i) disease burden (DALYs: disability-adjusted 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 diseasespecific 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 pharmacoeugenetics.

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Eurospes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, 15165 Corunna, Spain

Deadline for manuscript submissions

31 July 2025



International Journal of Molecular Sciences

an Open Access Journal
by MDPI

Impact Factor 4.9
CiteScore 8.1
Indexed in PubMed



mdpi.com/si/233276

*International Journal of
Molecular Sciences*
MDPI, Grosspeteranlage 5
4052 Basel, Switzerland
Tel: +41 61 683 77 34
ijms@mdpi.com

[mdpi.com/journal/
ijms](https://mdpi.com/journal/ijms)

Special Issue

New Trends in Alzheimer's
Disease Research: From
Molecular Mechanisms to
Therapeutics: 3rd Edition

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Deadline

20 September 2026



International Journal of
Molecular Sciences

IMPACT
FACTOR
4.9

Indexed in:
PubMed

CITESCORE
9.0





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.

Álvarez XA, Mouzo R, Pichel V, Pérez P, Laredo M, Fernández-Novoa L, Corzo L, Zas R, Alcaraz M, Secades JJ, Lozano R, Cacabelos R. 1999. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped **Alzheimer's disease** patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and **cerebral perfusion**. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 21(9):633-44. PMID: 10669911
Clinical Trial.

“Todas las personas deben conocer su perfil farmacogenético para saber con certeza si los medicamentos que consumen son adecuados o no”.
Ramón Cacabelos

Boletín Médico EuroEspes Health

Editor: Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción: Natalia Cacabelos

Secretaría Técnica: Dr. Vinograd Naidoo

Fotocomposición y Diseño: Elitek Solutions

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

Sta. Marta de Babío s/n, 15165 Bergondo, A Coruña, España

Teléfono: (+34)981-780505

Website: www.euroespes.com

E-Mail: comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com