

Revista de Ciencias de la
Universidad Pablo de Olavide

MO
LE

52



LA



ISSN 2173-0903

Portada

Martina Medici Torres

Plantilla de la revista

Norberto Díaz Díaz

Editores de las secciones

MoleQla Ambiental	- Ana Martín Calvo
MoleQla Energía	- Juan Antonio Anta Montalvo y Gerko Oskam
MoleQla Nutricional	- Gladys Margot Cahuana Macedo
MoleQla Patrimonio	- Mónica Moreno Falcón
MoleQla Farmacéutica	- Matilde Revuelta González
MoleQla Nanotecnológica	- Ana Paula Zaderenko
MoleQla Biotecnológica	- Cristina Guillén Mendoza
MoleQla Celular	- Guillermo López Lluch
MoleQla Relatos	- Jose Manuel Vicent
MoleQla Informática	- Norberto Díaz Díaz
MoleQla Tierra	- Manuel Díaz Azpiroz
MoleQla Médica	- Juan Antonio del Castillo Polo
MoleQla Procesos	- Sara González García
MoleQla Deporte	- Alberto Grao Cruces
MoleQla Forense	- Antonio Aguilar García
MoleQla Instituto	- Almudena García Sánchez
MoleQla Educativa	- Macarena Esteban Ibáñez
MoleQla Química	- Patrick Merklings

Responsable de Maquetación

Francisco Araque Frías

Información sobre todas las secciones de MoleQla en <http://www.upo.es/MoleQla>

Editores

Juan José Gutiérrez Sevillano

Ana Martín Calvo



ISSN 2173-0903

Editado el 11 de febrero de 2026

Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

Llega un nuevo número de MoleQla y lo cierto es que no podía haber llegado en una fecha mejor. Hoy celebramos el Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia, una jornada para recordar que el talento no entiende de géneros, aunque la historia a veces se haya empeñado en mirar hacia otro lado. Es una fecha para poner en valor la curiosidad y el esfuerzo de tantas mujeres que, día tras día, empujan las fronteras del conocimiento en nuestras universidades y centros de investigación.

Lo más especial de este número que tenéis entre manos es que, de forma totalmente espontánea, 12 de los artículos han sido escritos por mujeres. No ha sido una selección planificada, es, sencillamente, el reflejo del peso y la calidad del trabajo que las mujeres están desarrollando en nuestra comunidad. Qué mejor manera de reivindicar este día que con hechos, demostrando que el talento femenino en nuestras aulas y facultades es una realidad imparable.

En este número, recorreremos desde el papel de la biotecnología en la minería de oro y la regeneración del timo, hasta el uso de organoides e inmunoterapia contra el cáncer. Exploramos el impacto de las chaperonas, la relación entre algas y huesos y el uso de psicodélicos en psiquiatría. También nos asomamos al potencial de las nanopartículas en la entrega de ARN, la detección en la microbiota y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Además, la química orgánica y forense analizan el crimen de "Los Galindos", mientras que la nanotecnología se alía con la conservación del patrimonio. Cerramos esta edición con un toque literario en nuestra sección relato con "Lágrimas de Sangre"

Desde el equipo editorial, os recordamos que este espacio es tanto nuestro como vuestro, un escaparate de vuestro talento. Por ello, os invitamos a disfrutar de la lectura y a sentirnos parte de esta revista; quién sabe si estas páginas servirán para inspirar a las científicas del mañana a dar su primer paso.

¡Feliz lectura y feliz Día de la Mujer y la Niña en la Ciencia!



Ana Martín Calvo
Editora de MoleQla

ÍNDICE

1. Moleq̃la Biotecnología

- 1.1. El papel de la biotecnología en la minería de oro

2. Moleq̃la Celular

- 2.1. Regeneración del timo
- 2.2. Posible uso de organoides para tratamientos en el cáncer localizado
- 2.3. Inmunoterapia Celular: La Nueva Frontera en el Tratamiento del Cáncer

3. Moleq̃la Farmacia

- 3.1. Reparando proteínas desde la farmacología: el impacto clínico de las chaperonas
- 3.2. Farmacología de los psicodélicos en el tratamiento de trastornos psiquiátricos
- 3.3. Algas y huesos: Una conexión inesperada

4. Moleq̃la Forense

- 4.1. Los Galindos: Fórmula de un crimen

5. Moleq̃la Nanotecnología

- 5.1. Nanopartículas como plataformas para la entrega de ARN
- 5.2. Dispositivos nanotecnológicos para la detección rápida de desequilibrios en la microbiota
- 5.3. Nanopartículas: ¿El futuro en el tratamiento y diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas?

6. Moleq̃la Patrimonio

- 6.1. La correspondencia de policromías en el Pórtico de la Gloria: un modelo de análisis para la documentación y reconstrucción cromática
- 6.2. Principales Nanomateriales Antimicrobianos en la Conservación del Patrimonio Cultural: Retos y Perspectivas
- 6.3. Preservación de esculturas en jardines: un enfoque sostenible para la biodiversidad

7. Moleq̃la Química

- 7.1. Así resuelve la química orgánica los crímenes

8. Moleq̃la Relato

- 8.1. Lágrimas de Sangre

El papel de la biotecnología en la minería de oro

Jesús Luque-Fernández

Resumen — La creciente demanda de metales preciosos y el agotamiento de los yacimientos de fácil explotación han multiplicado el precio del oro e impulsado la necesidad de recurrir a recursos minerales de baja calidad. Su aprovechamiento requiere un pretratamiento que rompa la matriz mineral en la que está atrapado el oro, haciéndolo accesible para su extracción. Sin embargo, los métodos convencionales son poco eficientes y tienen un gran impacto ambiental. En este contexto, la biohidrometalurgia se presenta como una alternativa rentable y sostenible, basada en el uso de microorganismos capaces de oxidar matrices sulfuradas y liberar los metales atrapados. Este enfoque ha demostrado mejorar significativamente la recuperación de metales, reducir el consumo energético y evitar la emisión de compuestos tóxicos. La operación de plantas industriales de biooxidación de sulfuros metálicos en la actualidad demuestran su viabilidad y sitúan a la biotecnología como un pilar clave para el desarrollo de una minería más sostenible.

Palabras Clave — Biohidrometalurgia, Biooxidación, Minería sostenible, Oro, Sulfuros metálicos.

1. CONTEXTO ACTUAL DE LA MINERÍA DE ORO

El crecimiento de la población mundial y el desarrollo tecnológico han incrementado notablemente la demanda de metales. Por ejemplo, la producción de un *smartphone* requiere más de 60 metales diferentes, entre ellos el oro. Así, la creciente explotación de recursos minerales está provocando la disminución de la concentración de metales en los yacimientos [1], como se refleja en la evolución de la concentración de oro en las minas de Australia desde el siglo XIX (Figura 1) [2], lo que hace que su extracción sea cada vez más compleja. Según un estudio de Sverdrup et al. [3], las reservas mundiales de oro de fácil extracción podrían agotarse para 2030 si continúa la tendencia actual de extracción.

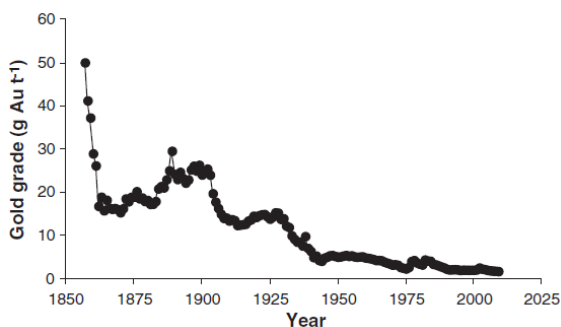


Fig. 1. Evolución de la concentración de oro en minas de Australia desde el siglo XIX [2].

Gran parte del oro extraído hasta la fecha se ha reciclado y permanece en uso. Se estima que, en 2022, se reciclaron alrededor de 90 toneladas; sin embargo, esta cantidad supone únicamente un 3% de la demanda [4]. Por ello, el crecimiento de la demanda seguirá impulsando la explotación de las minas de oro, actividad económica clave en países como Australia, Sudáfrica o Ghana [5].

El agotamiento de las reservas con altas concentraciones de oro y la creciente demanda están contribuyendo al continuo aumento del precio, cuyo valor ha incrementado por más de 10 veces durante el siglo XXI. En el año 2000 rondaba los 9 000 €/kg mientras que, en 2025, ha ascendido a unos 92 000 €/kg [5]. Así, ha surgido la necesidad de explotar recursos mineros de menor calidad.

2. OBTENCIÓN DE ORO DE RESERVAS DE BAJA CONCENTRACIÓN

Existen pocos metales inertes a presión y temperatura ambiente. Entre ellos se encuentra el oro. Sin embargo, la obtención de oro libre representa una minoría ya que actualmente se encuentra prácticamente agotado debido a la actividad extractiva (Figura 1).

La mayoría del oro en estado nativo se encuentra en forma de inclusiones microscópicas dentro de minerales sulfurados como la pirita (FeS_2); estas inclusiones son partículas microscópicas de oro encapsuladas en la matriz mineral. Este fenómeno es la causa más común de refractariedad, término que se aplica a depósitos minerales en los que la recuperación del metal es baja, incluso después de procesos de molienda muy fina. En algunos casos, las extracciones de oro alcanzan solo entre un 5% y un 60% del contenido del mineral, muy por debajo de los niveles considerados económicamente viables. A pesar de la dificultad de su aprovechamiento, y en un contexto de agotamiento de las reservas de oro de fácil acceso, la pirita constituye una de las fuentes principales de obtención de este metal en la actualidad [6].

Para obtener oro a partir de depósitos refractarios es necesario aplicar un pretratamiento oxidativo que rompa la matriz de sulfuros y libere el metal, haciéndolo accesible a los procesos de solubilización. Tradicionalmente, el

método más empleado ha sido la tostación, una técnica realizada a altas temperaturas (800–900 °C) y que libera a la atmósfera SO_2 , un gas altamente contaminante. Otra técnica ampliamente utilizada es la oxidación a presión, que opera a unos 200 °C y bajo condiciones de presión muy elevadas (1100–3200 kPa) [6]. Sin embargo, los elevados costes de operación y el fuerte impacto ambiental de estos procedimientos limitan su rentabilidad, lo que ha impulsado la búsqueda de alternativas más económicas y sostenibles. La solución más prometedora se basa en el uso de microorganismos que viven en lugares como Río Tinto (Huelva) y se enmarca dentro de la biohidrometalurgia.

3. BIOHIDROMETALURGIA DEL ORO

La biohidrometalurgia es una disciplina que se basa en la actividad de los microorganismos para la recuperación de metales a partir de depósitos minerales y materiales reciclados, imitando su actividad en la naturaleza. En concreto, la biohidrometalurgia se aplica en la minería de oro como un tratamiento oxidativo en el que el metal se libera de la matriz de sulfuros, haciéndolo accesible para su posterior solubilización. Los procedimientos biohidrometalúrgicos se introdujeron en la década de los 90 como una alternativa a los métodos tradicionales de pretratamiento de reservas con baja concentración de oro [1].

Diversos estudios han demostrado que la extracción de oro aumenta significativamente tras un pretratamiento biológico. Por ejemplo, en el estudio de Iglesias et al. [7] se documentó el incremento de la recuperación de oro a partir de pirita desde un 30% (sin pretratamiento) hasta un 95% cuando se empleó una etapa de biooxidación previa a la extracción con cianuro [7].

Así, se han desarrollado plantas industriales en distintos países que emplean bioprocesos para la recuperación de oro (Tabla 1). Por ejemplo, en la planta industrial de Wiluna (Australia), la recuperación de oro mejora del 27 %

TABLA 1
PLANTAS INDUSTRIALES CON OXIDACIÓN BIOLÓGICA [8]

Planta Industrial	Localización	Capacidad de tratamiento (t/día)
Fairview	Sudáfrica	55
São Benito	Brasil	380
Wiluna	Australia	158
Ashanti-Shansu	Ghana	960
Coricancha	Perú	60
Fosterville	Australia	211
Bogoso	Ghana	750
Jinfeng	China	790
Kokpatus	Uzbekistán	1069
Gold Quarry Mine**	USA	10400
Agnes**	Sudáfrica	50

** El tratamiento biológico se desarrolla en biorreactores de tipo pila, a diferencia de las demás, donde se emplea tecnología BIOX™

al 98 % mediante la tecnología BIOX™ (Figura 2a). Esta tecnología utiliza seis biorreactores de tipo tanque agitado, de iguales dimensiones, que operan en continuo. El tiempo de residencia del medio de reacción suele ser de 4 a 6 días, dependiendo de la tasa de oxidación alcanzada [8]. Los tanques agitados permiten un control exhaustivo de parámetros operacionales como temperatura, pH, concentración de oxígeno y velocidad de agitación, lo que garantiza tasas de oxidación elevadas y uniformes en todo el volumen del reactor.

Por otro lado, existen plantas industriales que operan con biorreactores de tipo pila (Figura 2b). En estos sistemas, el mineral se dispone en capas apiladas y se inyecta aire desde la base [8]. Estos biorreactores no permiten un control de los parámetros operacionales tan preciso como los tanques agitados. La variabilidad en la penetración de aire y la heterogeneidad del flujo de líquido y microorganismos dentro de la pila dan lugar a tasas de oxidación más bajas y menos uniformes. Sin embargo, requieren menor inversión inicial y consumen menos energía, por lo que son adecuados para depósitos con baja concentración de oro, donde la instalación de tanques agitados no sería rentable [9].

Frente a los métodos convencionales, los bioprocesos destacan por un impacto ambiental significativamente menor y una mayor eficiencia económica. Operan a presión atmosférica y a temperaturas mesófilas, lo que elimina la necesidad de grandes suministros de energía. Además, no requieren la adición de compuestos tóxicos ni generan emisiones de polvos o gases contaminantes [9]. El uso de microorganismos acidófilos posee la ventaja adicional de que no se requieren condiciones asépticas, lo que reduce notablemente los costes de operación.



Fig. 2. Plantas industriales de biooxidación de sulfuros metálicos. a) Tecnología BIOX™ en Fairview (Sudáfrica). b) Biorreactor tipo pila en Agnes (Sudáfrica) [8].

3.1. Microorganismos Implicados

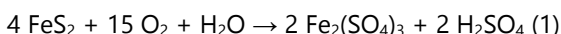
Los ambientes en los que se produce la solubilización de sulfuros metálicos son extremadamente ácidos y presentan altas concentraciones de hierro soluble. Estas condiciones resultan inhóspitas para la mayoría de los seres vivos. No obstante, existen microorganismos que cuentan con los mecanismos de adaptación necesarios para sobrevivir y prosperar en estos ambientes extremos [10].

Estos microorganismos son bacterias acidófilas del género *Leptospirillum* (*L. ferriphilum* y *L. ferrooxidans*) y *Acidithiobacillus* (*A. thiooxidans* y *A. ferrooxidans*). Entre ellas, *A. ferrooxidans* es la bacteria mejor caracterizada y más usada en biominería por su versatilidad [10].

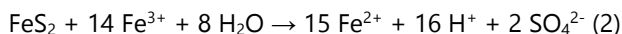
3.2. Mecanismos de Oxidación Biológica

La biooxidación de sulfuros metálicos se basa en la capacidad de los microorganismos de oxidar ion ferroso y sulfuros inorgánicos reducidos en ambientes ácidos, con el objetivo de obtener energía. La oxidación se produce a partir del transporte de electrones del sulfuro y/o de la porción ferrosa del mineral al oxígeno, aceptor final de electrones [10]. Se han propuesto tres mecanismos: directo, indirecto y cooperativo.

El mecanismo directo implica una transferencia directa de electrones del sulfuro metálico a la bacteria, que se adhiere a la superficie del mineral a través de una capa de exopolisacáridos [11]. La reacción neta de oxidación directa de la piritita es la siguiente (1):



Por su parte, la biooxidación indirecta consiste en la generación, por parte de las bacterias ferrooxidantes, de ion férrico (Fe^{3+}), un agente oxidante que disuelve los sulfuros metálicos, reduciéndose a ion ferroso (Fe^{2+}). Este proceso no requiere contacto directo bacteria-mineral, el hierro es el transportador de electrones [11]. La reacción (2) representa la oxidación indirecta de la piritita:



El mecanismo cooperativo combina elementos de los mecanismos directo e indirecto, siendo el modelo más aceptado en la actualidad. Así, existe una sinergia entre algunas bacterias que generan ion férrico (agente oxidante), mientras que otras realizan la transferencia de electrones adheridas al mineral (Figura 3) [11].

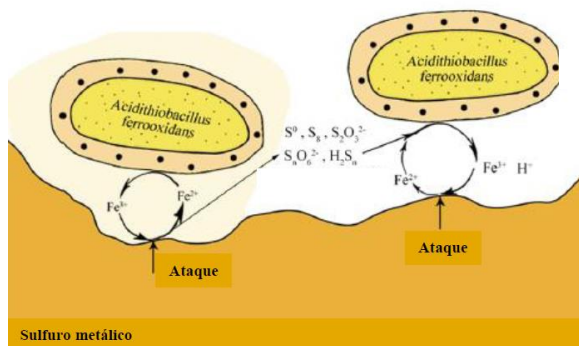


Fig. 3. Mecanismo cooperativo de biooxidación de sulfuros [11].

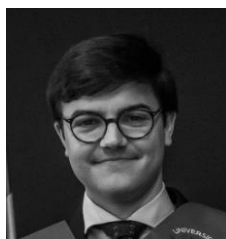
4. CONCLUSIONES

El desarrollo exitoso de plantas industriales que implementan procedimientos biohidrometalúrgicos demuestra su ventajosidad para la valorización de depósitos minerales con baja concentración de oro y otros metales de inte-

rés en un contexto de sostenibilidad y economía circular. Además, las últimas tendencias se están dirigiendo hacia el desarrollo de tecnologías basadas en microorganismos para la valorización de residuos, especialmente en la recuperación de metales de desechos electrónicos. De este modo, podría afirmarse que la biotecnología está ofreciendo a la minería la posibilidad de acercarse a una actividad industrial sostenible.

REFERENCIAS

- [1] F. Kaksonen, H. Tsezos, & E. van Hille, "Biotechnological processes for enhanced metal recovery," Hydrometallurgy, vol. 179, pp. 1–22, 2018, doi: 10.1016/j.hydromet.2018.06.018.
- [2] H. Sverdrup, D. Koca, and C. Granath, "Modelling the gold market, explaining the past and assessing the physical and economical sustainability of future scenarios," Guldcentralen, 2013.
- [3] G. M. Mudd, The sustainability of mining in Australia: Key production trends and their environmental implications for the future: Research report. Melbourne, Australia: Monash Univ., Dept. of Civil Engineering & Mineral Policy Institute, 2007.
- [4] U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries 2023. Reston, VA: USGS, 2023, doi: 10.3133/mcs2023.
- [5] World Gold Council, "Goldhub: Gold prices," 2025. <https://www.gold.org/goldhub/data/gold-prices>
- [6] N. Iglesias & F. Carranza, "Refractory gold-bearing ores: A review of treatment methods and recent advances in biotechnological techniques," Hydrometallurgy, vol. 34, 1994.
- [7] N. Iglesias, F. Carranza, & I. Palencia, "La biolixiviación como pretratamiento de menas auríferas refractarias en matriz de sulfuros," Revista de Metalurgia, 1998. <http://revistademetallurgia.revistas.csic.es>
- [8] J. Rawlings, D. B. Johnson, and C. G. Bryan, Biomining. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2007.
- [9] J. R. Parga and F. R. Carrillo, "Avances en los métodos de recuperación de oro y plata de minerales refractarios," Revista de Metalurgia, vol. 32, no. 4, pp. 254–261, 1996, doi: 10.3989/revmetalm.1996.v32.i4.907.
- [10] W. Sajjad, G. Zheng, G. Din, X. Ma, M. Rafiq, and W. Xu, "Metals extraction from sulfide ores with microorganisms: The bioleaching technology and recent developments," Transactions of the Indian Institute of Metals, vol. 72, no. 3, pp. 559–579, 2019, doi: 10.1007/s12666-018-1516-4.
- [11] S. Zhang, L. Yan, W. Xing, P. Chen, Y. Zhang, and W. Wang, "Acidithiobacillus ferrooxidans and its potential application," Extremophiles, vol. 22, no. 4, pp. 563–579, 2018, doi: 10.1007/s00792-018-1024-9.



Jesús Luque Fernández recibió el título de Bioquímico con mención en Biotecnología por la Universidad de Sevilla en 2023. Tras ello, realizó un máster de Biotecnología Ambiental, Industrial y Alimentaria en la Universidad Pablo de Olavide, donde realizó un Trabajo de Fin de Máster sobre la cationización de celulosa en el grupo ECOWAL. Su interés investigador se centra en los bioprocesos industriales, la ingeniería química, la biotecnología ambiental y la ciencia y tecnología de los alimentos.

Regeneración del timo

María Alcaide Beltrán, Silvia Bravo Cuevas, Ángela Oyola Fariñas

Resumen—La degeneración del timo es una característica del sistema inmunitario objeto de estudio debido a su impacto negativo en la salud de las personas. Mediante distintos métodos, se puede conseguir su regeneración, lo cual posee muchas aplicaciones.

Palabras Claves—Timo, Regeneración, Linfocito T, Células epiteliales del timo, Apoptosis.

1. INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario es el encargado de proteger al organismo frente a patógenos (virus, bacterias, hongos, etc.) Para ello, las células pertenecientes a este sistema reconocen los antígenos (sustancias que se encuentran en la superficie de los patógenos, aunque las células de nuestro cuerpo también los poseen) y responden a ellos. Las células encargadas de ello son los linfocitos, entre los cuales encontramos dos tipos:

- Linfocitos B: productores de anticuerpos, los cuales reconocen antígenos para que otras células del sistema inmunitario los neutralicen.
- Linfocitos T: responden directamente a los antígenos, sin producción de anticuerpos. (1)

Un buen funcionamiento del sistema inmunitario es crucial para que el organismo se proteja contra las enfermedades. Es por ello por lo que las afecciones relacionadas con el sistema inmunitario son un importante objeto de estudio y se busca cómo solucionar los problemas que presenta. (2)

2. TIMO

2.1. ¿Qué es el timo?

El timo es un órgano que forma parte del sistema linfático. Su principal función consiste en la maduración de linfocitos T, que migrarán por el torrente sanguíneo hasta los órganos linfoides secundarios para su activación. Está compuesto por células epiteliales, linfocitos T inmaduros (timocitos), células dendríticas y macrófagos. Está dividido en lóbulos, los cuales, a su vez, se dividen en lobulillos, en cuya corteza encontramos los timocitos en mayor medida (estos se han originado a partir de las células madre hematopoyéticas en la médula ósea y viajan al timo en estado inmaduro a través de la sangre).

En cuanto a la maduración de los timocitos, esta se debe a que las células del timo poseen complejos de histocompatibilidad de clase II (MHC), que presentan antígenos propios, de forma que aquellos timocitos que los reconozcan y presenten una afinidad fuerte con ellos, entran en apoptosis, mientras que, los que tengan una

afinidad débil, son los que abandonarán el timo, ya madurados. (3) (4)

2.2. Degeneración del timo

El timo presenta una peculiaridad, objeto de muchos estudios: se va degenerando con el tiempo, fenómeno denominado involución tímica. En humanos, se piensa que esta degeneración comienza tras el primer año de vida del individuo y continúa a un ritmo del 3% por año hasta la edad mediana, cuando su ritmo de degeneración disminuye al 1%. Algunos autores dividen la involución tímica en dos fases: temprana (dependiente de crecimiento) y tardía (dependiente de la edad). La temprana puede deberse a que, en los primeros meses de vida, es cuando más linfocitos T maduros deben producirse pero, después, la energía empleada para ello puede requerirse para otras funciones, por lo que comienza a disminuirse la acción del timo. En cuanto a la tardía, puede asemejarse al proceso de envejecimiento de otros órganos, pues esta sí concuerda en tiempo con ello. La involución consiste en una reducción de las células epiteliales tímicas, una expansión de fibroblastos y adipocitos y una acumulación de células senescentes.

En estudios sobre la degeneración del timo en ratones, se ha descubierto que, con el envejecimiento del timo, disminuye la capacidad de presentación de antígenos de los MHC de las células tímicas, por lo que la posibilidad de maduración de linfocitos T es menor. Además, también disminuye la capacidad de secreción de las células epiteliales tímicas. En adición, los linfocitos T madurados en un timo envejecido presentan más marcadores de senescencia reducen su capacidad de proliferación tras la estimulación con antígenos. (5)

La consecuencia de la involución tímica es la inmunosenescencia: las personas, con el paso de los años, son más susceptibles a sufrir enfermedades y para el sistema inmune es más difícil combatir contra ellas, pues es más débil sin la maduración de nuevos linfocitos T. De hecho, se ha demostrado que existe una relación entre el desarrollo de enfermedades autoinmunes y cáncer con la degeneración del timo.

3. TÉCNICAS DE REGENERACIÓN DEL TIMO

3.1 Los péptidos de colágeno de pescado

promueven la regeneración tímica y protección inmunológica

Uno de los motivos de la degeneración del timo se debe a la disminución en la función y cantidad de células epiteliales del timo (TECs), por ello se ha estudiado el impacto en la función del timo de los péptidos de colágeno de pescado (FCPs) y su capacidad para proteger las TECs del daño causado por la ciclofosfamida (CP), un agente quimioterapéutico e inmunosupresor muy utilizado.

Mediante microscopía confocal se observó que la exposición de TECs a FCP aumentaba la translocación del NF- κ B p50 (factor de transcripción) desde el citosol al núcleo en las TECs. Usando un inhibidor selectivo de NF- κ B (Bay 11-7082) se bloquea dicho efecto (figura 1).

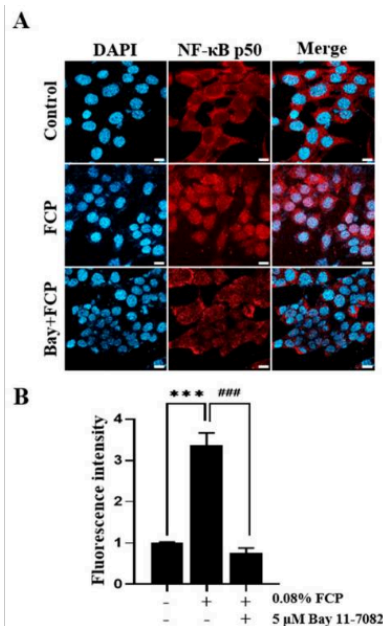


Fig 1. Efectos inhibitorios de Bay 11-7082 sobre la activación inducida por FCP de la señalización de NF- κ B. (A) Tinción fluorescente y microscopía confocal de barrido láser. (B) Representación de la intensidad de tinción medida de la translocación de NF- κ B p50. Todos los datos se expresan como valores relativos contra su respectivo grupo de control.

Además, se realizó un ensayo de proliferación celular CCK-8 el cual mostró que el tratamiento de TECs con FCPs promovía la proliferación celular y la expresión de Ki-67, marcador de proliferación. De nuevo, las TECs fueron tratadas con FCPs junto con inhibidores de NF- κ B, lo cuales bloquearon el efecto de los FCPs, confirmándose así que los FCPs inducen la proliferación celular de las TECs a través de la vía NF- κ B (figura 2).

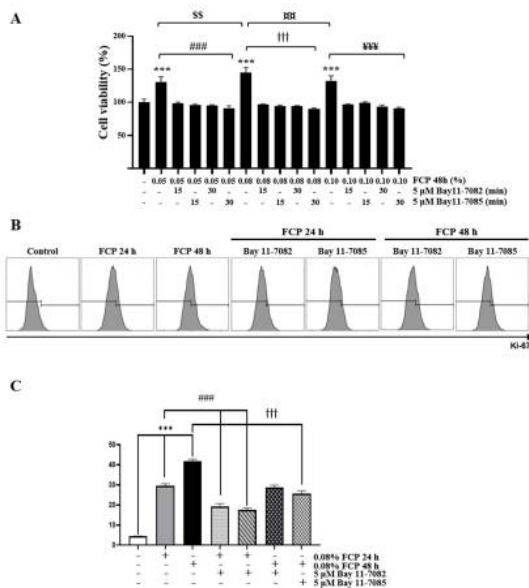


Fig 2. Los FCP mejoran la proliferación de TEC a través de la vía de señalización NF- κ B. (A) Inhibidores de NF- κ B, Bay 11-7082 y Bay 11-7085, inhibieron la proliferación celular inducida por FCP en TEC. (B) Análisis de citometría de flujo de la expresión intracelular de Ki-67 en TEC. (C) Recuentos de células positivas para Ki-67.

A través de un ensayo de adhesión celular, se observó que el tratamiento de TECs con 0,08% de FCP aumentó el número de timocitos adheridos a las TECs, proceso crucial en el desarrollo de células T y nuevamente este aumento se inhibe por los inhibidores de la señalización NF- κ B, indicando que dicha adhesión se produce a través de la vía de señalización NF- κ B (figura 3).

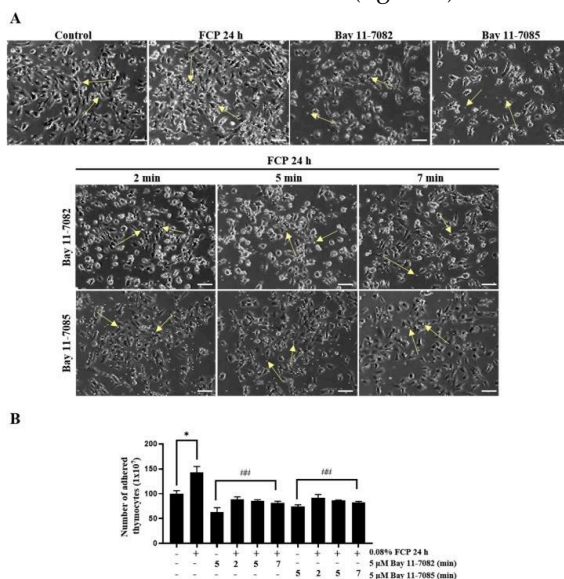


Fig 3. Ensayo cuantitativo de adherencia de timocitos a TEC. (A) Fotomicrografías representativas de timocitos (flechas) adheridos a TEC. El tratamiento con FCP mostró un aumento en el número de timocitos adherentes, mientras que este efecto fue anulado por Bay 11-7082 y Bay 11-7085. (B) Gráfico de barras que muestra el número de timocitos adheridos.

A través de una PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) se demostró que la exposición de TECs a un 0,8% de FCP incrementa la expresión de genes relacionados con la formación y maduración de las células T en el timo (timopoyesis). Así, aumenta la expresión de factores de crecimiento clave como FGF-7, IGF-1, BMP-4 y VEGF-A, esenciales para la producción de células T y la recuperación del timo tras lesiones. Incrementa la expresión de citoquinas timopoyéticas clave como IL-7 (supervivencia y proliferación de timocitos), IL-21 (mejora la función tímica y la regeneración celular.), RANKL (desarrollo de linfocitos y expansión de TECs.) y LT β (comunicación celular y recuperación tímica tras el trasplante de médula ósea). Aumentan la expresión de quimiocinas timopoyéticas SDF-1 (quimiotáctico para timocitos y linfocitos T), CCL21 (migración de linfocitos), CCL25 (tráfico de linfocitos en el timo) y CXCL5 (reclutación de células inmunitarias). Adicionalmente, se desarrolló un modelo in vitro de lesión en TECs para evaluar cómo los FCPs regulan la recuperación funcional tras el daño celular inducido por ciclofosfamida (CP). FIGURA 4

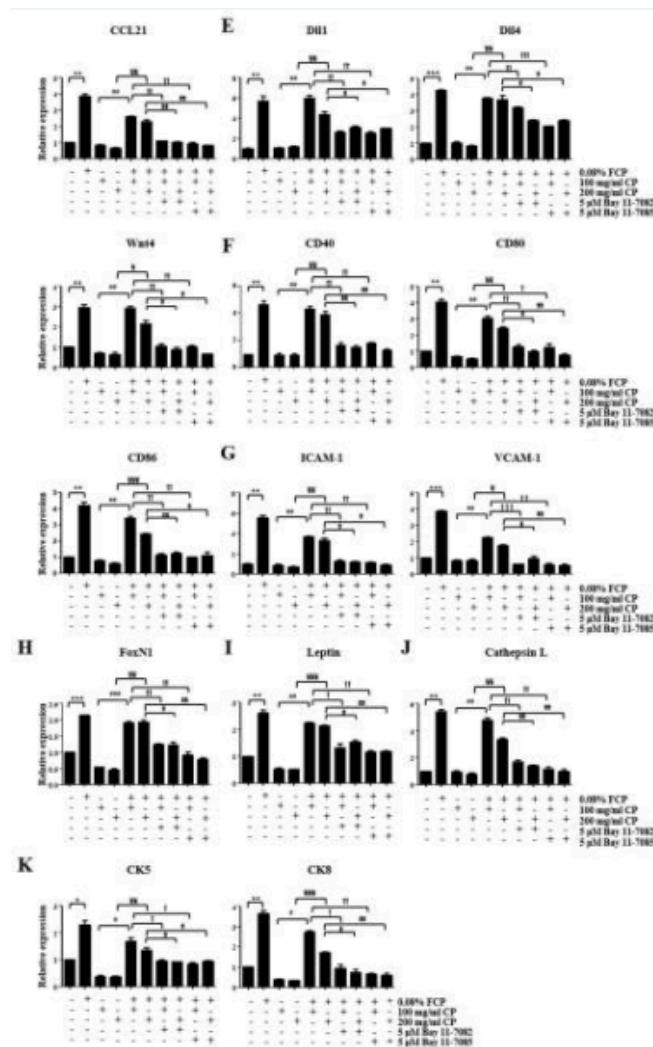
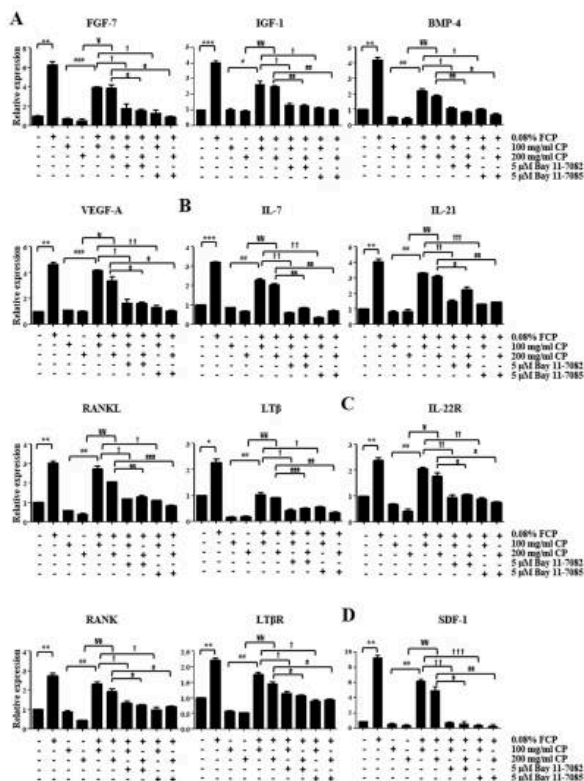


Fig. 4. Representación de los niveles de expresión de RNAm de (A) factores de crecimiento FGF-7, IGF-1, BMP-4 y VEGF-A, (B) citoquinas timopoyéticas IL-7, IL-21, RANKL y LT β , (C) receptores de citoquinas timopoyéticas, (D) quimioquinas timopoyéticas SDF-1, CCL21, CCL25 y CXCL5, (E) moléculas de señalización timopoyética, (F) moléculas coestimuladoras, (G) moléculas de adhesión celular, (H) factor de transcripción específico de TEC FoxN1, (I) hormona timopoyética leptina, (J) una proteasa cathepsina L, y (K) filamentos intermedios CK5 y CK8. Los datos se expresan como valores relativos contra su respectivo grupo de control.

Mediante análisis histológicos e inmunohistoquímicos, como se puede observar en la figura 5, se evaluó la eficacia inmunoestimulante in vivo de los FCPs para determinar si pueden promover la recuperación funcional tras el daño inducido por CP en el timo de ratones a través de la vía de señalización NF- κ B. Se observó que cuando se trataba con FCP+CP las células del timo y el bazo estaban organizadas de manera similar al grupo de control normal, demostrando así que los FCPs previenen el daño en el timo y el bazo inducido por la CP.

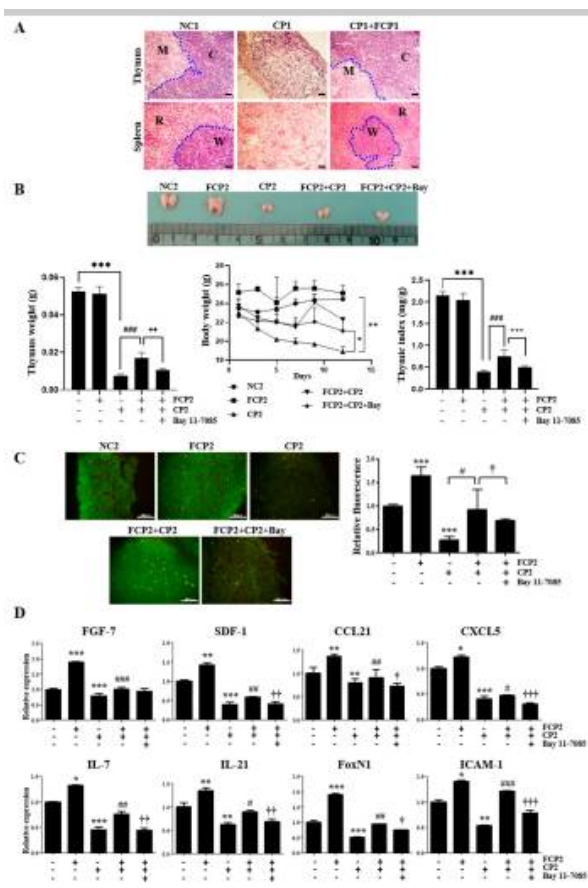


Fig 5. Efecto protector de los FCP contra la lesión inducida por CP en un modelo de ratón. (A) Tinción HE representativa de las secciones del timo y el bazo. C, corteza; M, médula; R, pulpa roja; W, pulpa blanca. (B) Tamaño del timo, peso corporal de los ratones e índice tímico.

De esta manera podemos concluir que los FCPs mejoran la proliferación y funciones de las TECs a través de la vía NF- κ B, protegiéndolas de daños inducidos por CP y favoreciendo la regeneración del timo en ratones. Así se sugiere el potencial terapéutico de los FCPs para restaurar la función del timo y mejorar la respuesta inmune en condiciones de deficiencia de células T, ofreciendo nuevas perspectivas para tratar la degradación del timo relacionada con la edad. (6)

3.2 Impacto de la degeneración del timo en la inmunidad y su papel en la terapia inmunológica contra la leucemia mieloide aguda

Por otro lado, el timo es crucial para el desarrollo de la inmunidad tumoral mediada por células T en la leucemia mieloide aguda (LMA), un tipo de cáncer de la sangre y de la médula ósea. Potenciar la función del timo podría mejorar la eficacia de futuras terapias, es por ello que se están investigando varias estrategias para rejuvenecer dicha función. A continuación, vamos a ver algunos objetivos terapéuticos.

El factor FOXN1 es clave para la diferenciación de TECs y para la regeneración del timo. Con la edad, la baja de

FOXN1 deteriora el timo, pero su sobreexpresión puede restaurar la estructura y función del mismo. Aunque no hay ensayos clínicos actuales, terapias dirigidas a FOXN1 podrían ayudar a regenerar el timo en pacientes de LMA afectados por quimioterapia.

La interleucina-7 (IL-7) es crucial para la producción y mantenimiento de células T y se observa en niveles bajos en pacientes con LMA. En estudios se ha mostrado que el uso de IL-7 exógena mejora la expansión de células T sin aumentar el riesgo de efectos adversos, aunque sus efectos han sido limitados en algunos ensayos clínicos.

El factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) promueve la supervivencia y proliferación de TECs. Los estudios indican que el KGF exógeno protege contra daños por la enfermedad injerto contra huésped (GVHD), enfermedad que se produce cuando tras un trasplante las células del injerto reconocen las células del cuerpo del receptor como extranjeras; repara el timo envejecido y ayuda tras irradiación.

La inhibición de esteroides sexuales ha demostrado promover la timopoyesis y mejorar la función inmunológica en pacientes inmunocomprometidos. Se están evaluando fármacos que inhiben temporalmente estas hormonas en ensayos clínicos para mejorar la función inmunitaria tras el trasplante de células madre. Sin embargo, se ha demostrado que la hormona de crecimiento (GH) exógena puede revertir el deterioro del timo y aumentar la diversidad del receptor de células T (TCR), mejorando la producción tímica en pacientes con VIH-1. Sin embargo, su uso para la mejora inmune aún no se ha implementado debido a efectos temporales y riesgos de efectos secundarios.

Los ligandos Notch DLL4 y DLL1 en las TECs son esenciales para el desarrollo de células T. Se ha observado que tratar progenitores hematopoyéticos con DLL1 acelera la reconstitución de células T. Además, Notch también actúa como supresor tumoral en malignidades mieloides, por ello se apoya el uso de Notch para mejorar la regeneración de células T en la LMA.

La proteína morfogenética ósea-4 (BMP4) es fundamental en la regeneración del tejido tímico tras lesiones. Se mostró que las TECs aumentan BMP4 tras una lesión, elevando FOXN1 y el ligando Notch DLL4. Inhibir BMP4 impide la regeneración, mientras que su administración exógena puede restaurarla.

Como hemos visto, las enfermedades hematológicas, como la LMA, están asociadas con respuestas inmunitarias disfuncionales que reducen la eficacia de la inmunoterapia. Por ello, para mejorar el éxito de las terapias celulares, es fundamental entender el deterioro del timo relacionado con la edad y desarrollar estrategias para regenerar su función. (7)

3.3 Regeneración del timo tras sufrir un infarto de miocardio

Actualmente, se investiga en un nuevo enfoque para llevar a cabo la regeneración del timo en pacientes que han sufrido infarto de miocardio. Este nuevo enfoque se centra en el empleo de glucocorticoides en la regeneración tímica. Estos glucocorticoides se obtienen en los pacientes tras la suplementación de los mismos con corticosterona.

Siempre resulta especialmente importante lograr la máxima regeneración del timo posible, pero en el caso de los pacientes tras infarto de miocardio, este produce una serie de lesiones que afectan directamente al timo, causando atrofia tímica y comprometiendo el desarrollo de los linfocitos T, ya que estos se liberan en menor cantidad y sufren una apoptosis temprana. La regeneración del timo resulta esencial para poder recuperar la capacidad de inmunidad adaptativa, que pueden perder las personas afectadas por MI, así como en personas inmunodeprimidas.

Para estudiar este hecho, se vio la evolución del timo en los ratones enfermos, de forma que dos semanas después del infarto se podría haber recuperado una buena parte del timo, puede que gracias al papel que juegan los eosinófilos. Se estudiaron así los casos de ratones sanos y deficientes de eosinófilos. En ambos casos se indujo el MI y se vio cómo se daba la regeneración del timo de forma similar en ambos casos, por lo que el papel de los eosinófilos no se podría considerar esencial para la misma. (8)

3.4 Regeneración del timo y trasplantes

Recientemente también se está estudiando la relación existente entre la regeneración del timo y el rechazo a la hora del trasplante de órganos, ideándose así distintos mecanismos que pueden ayudar a superar este rechazo y que además también se pueden emplear en el contexto de personas inmunodeprimidas para así poder llevar a cabo la regeneración del timo.

El rechazo se produce por el reconocimiento de antígenos ajenos al donante por parte de las células T del receptor, causando la proliferación y activación de las células T en el tejido linfóide antes de la migración al trasplante. Entre los mecanismos efectores de estas células T, se encuentra el daño directo mediado por células T a los conductos biliares, el endotelio y los hepatocitos; así como otros efectos indirectos y el reclutamiento de células inflamatorias destructoras de tejidos; causando rechazo agudo.

Se está investigando la influencia que podría tener la regeneración del timo, donde maduran y se diferencian estas células T; sobre el rechazo en los trasplantes.

Para el caso del trasplante de hígado, caracterizado por ser un sitio inmunológicamente privilegiado; se hace totalmente necesaria una regeneración tímica que permita

recuperar buena parte de la inmunidad adaptativa; dado que una vez que tiene lugar el trasplante, la mayoría de los receptores sufren inmunosupresión de por vida, aumentando así el riesgo de complicaciones graves tales como infección y neoplasia. (9)

4. CONCLUSIONES

Actualmente, la regeneración del timo supone un alentador reto para lograr mejorar la capacidad inmunológica en personas mayores e inmunodeprimidas, así como en otras en las que la capacidad inmunitaria se ve comprometida debido a la atrofia progresiva de dicho órgano con la edad, que resulta en una pérdida significativa de su funcionalidad.

Entre las funciones que desempeña el timo se encuentran la maduración y diferenciación de los linfocitos T, que desempeñan funciones fundamentales relacionadas con la inmunidad adaptativa, y de ahí que estos grupos de personas carezcan de la misma; sufriendo además otras consecuencias tales como infecciones, enfermedades autoinmunes y otras neoplasias como la leucemia mieloide aguda, conocida como LMA. De todo ello, que existe tanto interés general por diversos grupos de investigación en plantear nuevos enfoques para llevar a cabo la regeneración del timo.

REFERENCIAS

- [1] Web de Manual MSD <https://www.msdmanuals.com/es/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/biolog%C3%ADa-del-sistema-inmunitario/componentes-celulares-del-sistema-inmunitario>.
- [2] Web de medlineplus <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000821.htm>
- [3] Divya K. Shah, "T-cell development in thymus" <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/immune-development/desarrollo-de-la-celula-t-en-el-timo>, 2022
- [4] Jesús Alcaraz Rubio, "Importancia del Timo en las infecciones y el trasplante hematopoyético", <https://www.topdoctors.es/articulos-medicos/importancia-del-timo-en-las-infecciones-y-el-trasplante-hematopoyetico>, 2019
- [5] Zhanfeng Liang, Xue Dong, Zhaoqi Zhang, Qian Zhang, Yong Zhao, "Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact", <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ace.13671>, 2022
- [6] Do Young Lee, Won Hoon Song, Ye Seon Lim, Changyong Lee, Lata Rajbongshi, Seon Yeong Hwang, Byoung Soo Kim, Dongjun Lee, Yong Jung Song, Hwi-Gon Kim, Sik Yoon, "Fish Collagen Peptides Enhance Thymopoietic Gene Expression, Cell Proliferation, Thymocyte Adherence, and Cytoprotection in Thymic Epithelial Cells via Activation of the Nuclear Factor-κB Pathway, Leading to Thymus Regeneration after Cyclophosphamide-Induced Injury", <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10608061/>, 2023

- [7] Christopher Hino, Yi Xu, Jeffrey Xiao, David J Baylink, Mark E Reeves, Huynh Cao, "The potential role of the thymus in immunotherapies for acute myeloid leukemia", <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9940763/>, 2023
- [8] Danielle X. Shane, Daria M. Konovalova, Harishkumar Rajendran, Sarah Y. Yuan, Yonggang Ma, "Glucocorticoids impair T lymphopoiesis after myocardial infarction", <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpheart.00195.2024>, 2024
- [9] Vincenzo Ronca, Grace Wootton, Chiara Milani, Owen Cain, "The Immunological Basis of Liver Allograft Rejection", <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.02155/full>, 2020

Posible uso de organoides para tratamientos en el cáncer localizado

Nieves Botello García

Resumen— Resumen — Búsqueda de tratamientos en el cáncer de hígado con metástasis mediante técnicas que incluyen el uso de organoides.

Palabras Claves— Cáncer de hígado, organoide, reprogramación, biobanco, anticuerpos terapéuticos.



1. INTRODUCCIÓN

Se pretende el desarrollo de tratamientos en el cáncer localizado. Para ello, como propone María Fernanda Gutiérrez Bravo en su tesis doctoral [1], una opción sería el establecimiento de organoides derivados de pacientes con cáncer de hígado como modelo para cribado de drogas con acción antitumoral (en este caso, anticuerpos terapéuticos). Estos organoides son muestras derivadas de pacientes que se pueden cultivar y que reproducen el comportamiento del tumor en el laboratorio. [1]

Las ventajas son que se puede identificar las drogas que son efectivas para la mayoría de los pacientes, o, incluso para tumores portadores de una mutación en particular; y que se pueden identificar efectos secundarios no deseados en organoides de tejido sano para eliminar de este modo los anticuerpos con mayor toxicidad en las fases más tempranas del estudio.

Otra opción podría ser el crecimiento mediante cultivos celulares de tejido de órgano de hígado del paciente en cultivo 3D mediante reprogramación celular de las células del hígado del paciente, para un posterior trasplante. Pero hay casos, como el del cáncer de hígado con metástasis, que no suelen poder tratarse mediante cirugía. [2].

2. BASE DE LA TÉCNICA EMPLEADA

Un organoide es básicamente una estructura tridimensional derivada de células pluripotentes embrionarias o inducidas, o de células madre adultas que, cultivado ex vivo, conserva, de algún modo, las características del tejido del que procede.

Teniendo células somáticas, se puede pasar a células a células madre indiferenciadas (con los factores de Yamanaka: Oct-3/4 (Pou5f1), Sox2, c-Myc, y Klf4), y esas células madre se pueden diferenciar hacia los tejidos que se quiera, pudiendo generar organoides mediante cultivos celulares. Esto es la 'Reprogramación iPSC'. [3]

Con esto, podríamos partir de una célula pluripotente embrionaria o inducida (iPSC), debido a la capacidad de dar lugar a los diferentes tejidos, y así obtener organoides hepáticos. Sin embargo, se ha demostrado que las células madre también existen en los tejidos adultos y que podemos aislarlas y marcarlas mediante una técnica llamada 'Reprogramación directa' o 'Transdiferenciación'; para así

diferenciarlas en otro linaje (o, en este caso, en el mismo) sin pasar por el estado pluripotente. Para la reprogramación directa se parte de células diferenciadas y se sobre-expresan o inhiben una serie de genes para obtener un tipo celular diferente (o crecer el mismo tipo). Partiendo de este conocimiento se han podido derivar tejidos ex vivo a partir de varios órganos, generando estructuras organoides. Así, generaríamos el organoide a partir del tejido concreto y con sus características concretas. Esta es la opción que considero hacer. La ventaja es que mantiene la edad y las marcas epigenéticas del paciente y, por lo tanto, el estudio es muy aproximado. [2], [4]

3. PROCEDIMIENTO PARA EL ESTABLECIMIENTO DE ORGANOIDES DERIVADOS DE PACIENTES COMO MODELO PARA CRIBADO DE DROGAS CON ACCIÓN ANTITUMORAL

La idea sería establecer organoides tumorales y normales derivados de pacientes con cáncer de hígado localizado, para, posteriormente, generar un biobanco de estos modelos.

Tanto los organoides como el tejido del que derivan deben ser caracterizados a nivel morfológico y molecular, comprobando que hay una elevada correlación entre ellos. En la tesis mencionada se propone analizar sus marcadores celulares, y observar que se correspondan.

- A nivel morfológico, mediante la observación de los tejidos en microscopio confocal espectral, para lo que se propone la tinción de los tejidos y el marcaje con anticuerpos (inmunohistoquímica) que podamos ver en el microscopio por inmunofluorescencia. También se pretende comprobar la tasa de crecimiento de los organoides, mediante conteo de células y medidas de viabilidad (por luminiscencia), para ver si es la correcta o proponer alguna mejora en la formación de los organoides.
- A nivel molecular, para lo que se propone analizar sus marcadores celulares, y observar que se correspondan:

- Caracterizar a nivel genómico mediante un panel de secuenciación NGS, de forma que se compruebe que los organoides exhiban las mismas mutaciones presentes en el tejido del cual derivan. Cabe destacar también que los organoides tumorales presentarán un perfil de número de copias genómico que debe coincidir con el perfil del tejido de origen.
- Analizar los perfiles de expresión génica mediante secuenciación de RNA (y secuenciación de microARN) para comprobar que hay una alta correlación cuando se comprueba el componente epitelial del tejido con los órganos derivados.

Estos análisis comparativos organoide/tejido a nivel molecular se proponen con la idea de comprobar que las estructuras generadas están estrechamente relacionadas con el tumor de origen. Así, esto nos permite plantear estudios funcionales que ayuden a entender mejor el cáncer al que nos estamos enfrentando. [1]

4. APLICACIÓN INMUNOLÓGICA DEL TRATAMIENTO PROPUESTO

Los tratamientos anticancerígenos como la quimioterapia o la radioterapia son muy dañinos para el organismo en general y suelen tener muchos efectos secundarios. Es por ello que se buscan mecanismos más beneficiosos, y es donde la inmunoterapia surge como solución. [5]

Los anticuerpos son proteínas que nuestro cuerpo produce de manera natural para reconocer agentes infecciosos o células alteradas, de manera que puedan ser eliminadas por los linfocitos del sistema inmune (glóbulos blancos de la sangre). [6], [7], [8]

Básicamente, consiste en desarrollar muchos anticuerpos específicos contra las células tumorales. El gran problema de estas células es que pertenecen al propio organismo, por lo que poseen las mismas características que el resto de células de nuestro cuerpo, pudiendo enmascararse entre ellas y no ser detectadas por nuestro sistema inmune. Es importante entonces encontrar una característica específica de estas células tumorales para poder atacarlas eficazmente. [5]

Lo más complicado es el aislamiento y determinación de antígenos específicos de los tumores con alta capacidad inmunogénica. Para ello, es necesario determinar si las células tumorales expresan antígenos, sobretudo de superficie para anticuerpos, o si muestran antígenos específicos mediante el complejo de histocompatibilidad (CMH). Por eso es tan importante generar el biobanco. [5]

En una investigación se ha visto que el anticuerpo

MCLA-158, representado en la Figura 1, que bloquea la aparición de metástasis y frena el crecimiento de los tumores primarios en modelos experimentales de cáncer. Se ha experimentado con organoides de cáncer colorrectal metastásico en el hígado y otros tumores sólidos avanzados.

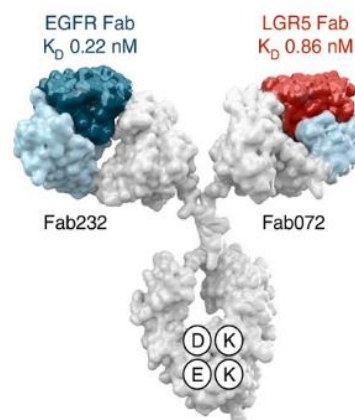


Figura 2. Caracterización de MCLA-158: Representación esquemática de MCLA-158 que muestra la afinidad de los brazos Fab EGFR [Fab232] y LGR5 [Fab072]. [10]

El anticuerpo mencionado, el Petosemtamab (“Peto”, MCLA-158: LGR5 x EGFR Bionics®), es un anticuerpo biespecífico que reconoce dos proteínas distintas en la superficie de las células madre del cáncer: EGFR y LGR5.

La actividad del EGFR favorece el crecimiento descontrolado de las células, mientras que LGR5 marca la superficie de las células madre del cáncer, que son responsables de la expansión de los tumores. Así, podríamos conseguir frenar la expansión del tumor.

En concreto, MCLA-158 degrada EGFR en las células madre del cáncer que presentan el marcador LGR5. Así, bloquea las vías de crecimiento y supervivencia en las células que inician y expanden el cáncer. En los resultados se comprobó que se inhibía el crecimiento de los organoides cancerosos (se bloquea el inicio de la metástasis, así como el crecimiento del cáncer). Este anticuerpo, además, no interfiere con el funcionamiento de las células madre sanas del organismo. [6], [7], [8], [9]

5. CONCLUSIONES

Propongo el uso de MCLA-158, o la búsqueda de otro anticuerpo terapéutico para el caso de que con este no se obtengan los resultados esperados ya mencionados en el organoide concreto, para, con todo lo ya argumentado, conseguir frenar la expansión del cáncer localizado que se esté estudiando. Para el desarrollo y la caracterización de un anticuerpo con estas funciones, se construye un biobanco que cuenta con organoides derivados de pacientes

con el cáncer: organoides del cáncer localizado en cuestión y organoides de tejido normal no canceroso. Esto consistirá en la generación de organoides tumorales y normales de pacientes con el cáncer para usarlo como un biobanco donde probar anticuerpos, especialmente el MCLA-158, esperando los mismos resultados que en el estudio mencionado, y otros posibles anticuerpos terapéuticos. Esquema en la Figura 2. [6], [7], [8], [9]

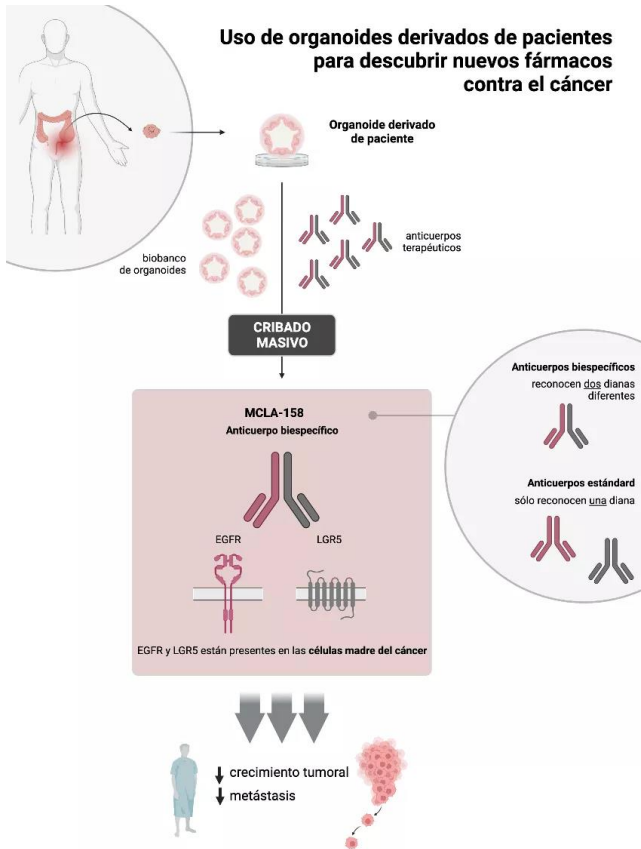


Figura 2. Esquema del procedimiento a seguir, incluyendo el cribado masivo de posibles anticuerpos terapéuticos y la prueba en los organoides del anticuerpo MCLA-158. [10]

REFERENCIAS

- [1] [M. Fernanda Gutiérrez Bravo and A. Cervantes Ruipérez Dra Josefa Castillo Aliaga Tutora Dra María Dolores Bernal Membrilla, "Establecimiento de organoides derivados de pacientes con carcinoma colorrectal como modelo para cribado de drogas con acción antitumoral."](#)
- [2] ["Etapas del cáncer de hígado." \[Online\]. Available: https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-higado/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html. \[Accessed: 19-Nov-2022\].](#)
- [3] [Y. Shi, "Induced Pluripotent Stem Cells, New Tools for Drug Discovery and New Hope for Stem Cell Therapies," *Curr. Mol. Pharmacol.*, vol. 2, no. 1, pp. 15–18, Jan. 2010.](#)
- [4] [H. Wang, Y. Yang, J. Liu, and L. Oian, "Direct cell reprogramming: approaches, mechanisms and progress," *Nat.*](#)

[Rev. Mol. Cell Biol. 2021 226, vol. 22, no. 6, pp. 410–424, Feb. 2021.](#)

- [5] [S. Nature, "Células madre y organoides conferencias y debates en," *Fund. Ramon Areces*, 2018.](#)
- [6] ["Descubren MCLA-158, el primer candidato a fármaco dirigido a células madre cancerosas de tumores sólidos | CIBERONC." \[Online\]. Available: https://www.ciberonc.es/noticias/descubren-mcla-158-el-primer-candidato-a-farmaco-dirigido-a-celulas-madre-cancerosas-de-tumores-solidos. \[Accessed: 19-Nov-2022\].](#)
- [7] [B. Herpers *et al.*, "Functional patient-derived organoid screenings identify MCLA-158 as a therapeutic EGFR × LGR5 bispecific antibody with efficacy in epithelial tumors," *Nat. Cancer* 2022 34, vol. 3, no. 4, pp. 418–436, Apr. 2022.](#)
- [8] ["Crean el primer anticuerpo que ataca al cáncer - El Día." \[Online\]. Available: https://www.eldia.es/sociedad/2022/04/25/crean-primer-anticuerpo-ataca-cancer-65376684.html. \[Accessed: 19-Nov-2022\].](#)
- [9] ["Ensayo de MCLA-158 en cáncer colorrectal metastásico y en otros tumores sólidos avanzados." \[Online\]. Available: https://www.cun.es/investigacion/ensayos-clinicos/ensayo-clinico-mcl-158-cancer-colorrectal-metastasis. \[Accessed: 29-Nov-2022\].](#)
- [10] ["MCLA-158, el primer candidato a fármaco dirigido a células madre cancerosas de tumores sólidos | IRB Barcelona." \[Online\]. Available: https://www.irbbarcelona.org/es/news/cientificas/mcla-158-el-primer-candidato-farmaco-dirigido-celulas-madre-cancerosas-de-tumores. \[Accessed: 29-Nov-2022\].](#)



Nieves Botello García. Graduada en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.

Inmunoterapia Celular: La Nueva Frontera en el Tratamiento del Cáncer

Oliva Ríos Cerezales

Resumen—Aquí se ofrece un resumen sobre los últimos avances en inmunoterapia contra el cáncer. Se destacan las terapias celulares como CAR-T y linfocitos infiltrantes de tumor (TIL), las vacunas personalizadas y el uso de modelos computacionales e inteligencia artificial, subrayando su potencial para personalizar tratamientos y superar limitaciones de las terapias tradicionales.

Palabras Claves— Biotecnología, Cáncer, Genética, Medicina Personalizada, Inmunoterapia.

1. INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia celular ha emergido como una herramienta revolucionaria en la lucha contra el cáncer, rediseñando el enfoque tradicional del tratamiento oncológico. Este tipo de terapia aprovecha el sistema inmunológico del propio paciente, manipulándolo para reconocer y destruir células cancerosas de manera específica. Aunque las terapias tradicionales como la quimioterapia y la radioterapia continúan siendo pilares fundamentales en el tratamiento del cáncer, los avances en inmunoterapia celular han abierto la puerta a tratamientos más personalizados y menos invasivos, lo que representa un cambio paradigmático en la medicina oncológica.

2. AVANCES EN INMUNOTERAPIAS CONTRA EL CÁNCER

2.1. Terapias con Células CAR-T

La terapia con células T con receptor quimérico de antígeno (CAR-T) ha emergido como un enfoque revolucionario en el tratamiento del cáncer, ofreciendo una nueva esperanza para los pacientes que padecen malignidades refractarias o que han experimentado recaídas tras tratamientos convencionales. Las células CAR-T son células T modificadas genéticamente para expresar receptores quiméricos de antígenos que les permiten reconocer y atacar antígenos específicos asociados a las células tumorales. Estos receptores son diseñados para dirigirse a antígenos que están presentes en la superficie de las células cancerosas, lo que permite a las células T reconocer y destruir de manera más efectiva las células tumorales [1], [2].

Esta terapia ha demostrado un éxito notable en el tratamiento de malignidades hematológicas, como leucemias y linfomas, en las que ha mostrado respuestas clínicas impresionantes en pacientes que no habían respondido a otros tratamientos, incluidos los trasplantes de células madre y la quimioterapia convencional. Actualmente, se están llevando a cabo investigaciones para evaluar la eficacia de la terapia CAR-T en tumores sólidos, lo que podría ampliar su aplicación a una gama más amplia de tipos de cáncer

[3].

A pesar de estos avances, existen varios desafíos que deben superarse antes de que esta terapia pueda ser una opción más accesible y efectiva para todos los pacientes con cáncer. Entre estos desafíos se incluyen las complejidades en la fabricación de las células CAR-T, la correcta selección de los pacientes que podrían beneficiarse de este tratamiento y la gestión de los efectos adversos graves que pueden ocurrir, como el síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés) y la neurotoxicidad.

El síndrome de liberación de citoquinas, que es una reacción inflamatoria grave provocada por la activación masiva de las células inmunitarias, puede ser potencialmente fatal y requiere una gestión cuidadosa. Por otro lado, los efectos neurotóxicos, que incluyen síntomas como confusión, convulsiones y disfunción cognitiva, son otro obstáculo significativo que limita la aplicación generalizada de esta terapia [4]. A medida que la investigación avanza, los científicos se centran en mejorar las construcciones de las células CAR-T, de manera que sean más eficaces y seguras, reduciendo los riesgos asociados a estos efectos adversos. También se están desarrollando nuevas estrategias para mejorar la eficacia de la terapia en tumores sólidos, que son más resistentes a los tratamientos inmunológicos en comparación con los tumores hematológicos.

A pesar de estos retos, la terapia CAR-T representa un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer, al ofrecer una opción personalizada y dirigida a las características específicas de cada tumor. La posibilidad de personalizar los tratamientos de acuerdo con el perfil inmunológico y genético del paciente no solo mejora las probabilidades de éxito, sino que también marca el inicio de una era de oncología más orientada hacia la precisión y la medicina individualizada [3]. Aunque los desafíos persisten, los avances continuos en la investigación y la tecnología seguirán ampliando las fronteras de esta terapia innovadora.

2.2. Terapias basadas en Linfocitos Infiltrantes de Tumor (TIL)

La terapia con TIL es una estrategia terapéutica dentro del ámbito de la inmunoterapia, que se utiliza para el tratamiento de tumores sólidos, con especial enfoque en el

melanoma, aunque también se está evaluando su potencial en otros tipos de cáncer [5]. Esta terapia se basa en la extracción de linfocitos T que han infiltrado el tumor, conocidos como TILs, a partir del tejido tumoral del propio paciente. Una vez extraídos, los TILs se cultivan y expanden ex vivo en condiciones controladas para aumentar su número, antes de ser reinfundidos en el paciente. Este proceso de amplificación permite que los linfocitos T sean capaces de atacar de manera más efectiva las células tumorales, ya que poseen una clonabilidad diversa de los receptores de células T (TCR) y una capacidad superior para dirigirse al tumor, lo que mejora significativamente su eficacia en el combate contra el cáncer [6].

Una de las principales ventajas de la terapia TIL radica en su capacidad para generar una respuesta inmune más personalizada y dirigida, lo que la hace particularmente eficaz en algunos tipos de tumores sólidos como el melanoma, donde ha mostrado respuestas clínicas consistentes y prometedoras. Sin embargo, a pesar de estos avances en el tratamiento del melanoma, la terapia con TIL se enfrenta a varios desafíos cuando se trata de otros tipos de cáncer, como tumores sólidos más resistentes, como los cánceres de colon, páncreas y otros tumores sólidos de difícil acceso [6]. Estos tumores presentan una serie de obstáculos que limitan la eficacia de los TILs, como el microambiente tumoral inmunosupresor, que puede dificultar la activación y expansión de las células T infiltrantes.

La investigación actual se centra en superar estas limitaciones y mejorar la eficacia de la terapia TIL. Uno de los principales objetivos es abordar la resistencia terapéutica que los tumores desarrollan contra las células T adoptivas, así como reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento, que puede incluir efectos secundarios graves, como la inflamación sistémica o la disfunción orgánica. Otro de los desafíos es la barrera metabólica dentro del microambiente tumoral, que puede impedir que los TILs se mantengan activos y efectivos una vez que se reinfunden en el paciente. Estas barreras son áreas clave de investigación [7].

Además, hay un creciente interés en identificar y potenciar las subpoblaciones de TILs que son más efectivas para reconocer y atacar células tumorales específicas, como aquellas que presentan mutaciones particulares o antígenos tumorales. El reconocimiento de antígenos mutados por parte de los TILs es un área de investigación activa, ya que se ha demostrado que estos antígenos son ideales para estimular una respuesta inmune altamente específica contra el tumor [6].

En resumen, aunque la terapia TIL ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de melanoma, su aplicación aún enfrenta varios desafíos. No obstante, la investigación continúa avanzando y se están desarrollando nuevas estrategias para mejorar la eficacia y seguridad de este tratamiento. A medida que se superen estos obstáculos, es posible que esta terapia se convierta en una opción terapéutica estándar para una gama más amplia de tipos de cáncer, transformando el panorama del tratamiento oncológico hacia opciones más personalizadas y precisas.

2.3. Vacunas personalizadas contra el Cáncer

Las vacunas personalizadas contra el cáncer han emergido

como un enfoque altamente prometedor en el campo de la inmunoterapia, al dirigirse a neoantígenos específicos que son exclusivos de las células tumorales de cada paciente. Esta estrategia tiene el potencial de inducir respuestas inmunológicas altamente potentes y dirigidas contra los tumores, lo que podría mejorar la eficacia del tratamiento y minimizar los efectos secundarios. Los neoantígenos son proteínas mutadas que se generan debido a las alteraciones genéticas del tumor y que no están presentes en las células normales del cuerpo, lo que los convierte en una diana ideal para una respuesta inmunológica dirigida y específica [8].

Con los avances recientes en las tecnologías de secuenciación de próxima generación, ahora es posible realizar un análisis exhaustivo y sistemático del mutanoma del cáncer, es decir, el conjunto de mutaciones presentes en un tumor específico. Este análisis ha sido fundamental para identificar los neoantígenos que podrían ser utilizados para desarrollar vacunas personalizadas. A través de esta capacidad de secuenciación y análisis, se han abierto nuevas posibilidades para el diseño de estrategias de vacunas adaptadas específicamente a las características genéticas del tumor de cada paciente, lo que representa un avance significativo respecto a las vacunas convencionales, que suelen ser de tipo general y no personalizadas [9].

Existen diversas aproximaciones en el desarrollo de vacunas personalizadas contra el cáncer. Una de las más comunes es la creación de vacunas derivadas del tumor, que se producen a partir de células tumorales tomadas directamente del paciente, las cuales se procesan para identificar y purificar los neoantígenos presentes. Además, las vacunas basadas en células dendríticas, que son responsables de presentar los antígenos al sistema inmunológico, también han sido exploradas como una forma de aumentar la activación de las células T y mejorar la respuesta inmune específica contra el tumor.

En cuanto a la plataforma utilizada para la administración de estas vacunas, los vectores virales han ganado una gran atención como una de las opciones preferidas. Estos vectores virales permiten la introducción de los neoantígenos seleccionados directamente en las células del paciente, lo que desencadena una respuesta inmune eficaz. Estos vectores han demostrado ser viables y seguros en ensayos clínicos, lo que los hace adecuados para su uso en la inmunoterapia personalizada [8]. Estos ensayos clínicos de primera aplicación en humanos han proporcionado resultados prometedores, destacando el potencial de dirigir de manera precisa las firmas de mutación individuales de los tumores y ofreciendo una base sólida para la continuación del desarrollo de estas vacunas personalizadas.

Aunque el campo de las vacunas personalizadas contra el cáncer ha avanzado significativamente, aún existen varios desafíos a superar antes de que puedan convertirse en una opción terapéutica generalizada, como la identificación precisa de los neoantígenos relevantes, la optimización de las plataformas de administración, la mejora de la capacidad de los sistemas inmunológicos para reconocer y atacar los tumores. Aún así, representan una oportunidad única para aprovechar el poder del sistema inmunológico en la lucha contra el cáncer. La capacidad de diseñar

tratamientos específicamente dirigidos a las características genéticas de cada tumor puede permitir un enfoque mucho más preciso y efectivo, lo que lleva a la promesa de un tratamiento más personalizado y menos invasivo [10].

Con la investigación en curso, las vacunas personalizadas contra el cáncer podrían convertirse en una terapia estándar y generalizada para una amplia variedad de tipos de tumores. No solo podría mejorar las tasas de éxito en los tratamientos, sino que también podría reducir el riesgo de efectos adversos y permitir una medicina más dirigida y específica para cada paciente. El potencial de las vacunas personalizadas contra el cáncer radica en su capacidad para ofrecer una terapia verdaderamente individualizada que se adapte a las necesidades de cada paciente, abriendo nuevas avenidas para el tratamiento del cáncer en el futuro.

2.4. Modelos computacionales

Los modelos computacionales y la inteligencia artificial (IA) se aplican cada vez más para optimizar la inmunoterapia contra el cáncer. Estos enfoques van desde modelos mecánicos de abajo hacia arriba hasta modelos impulsados por datos de arriba hacia abajo, incluyendo modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos, basados en agentes y basados en lógica [11].

Las aplicaciones de IA en la inmunoterapia se centran en el reconocimiento de neoantígenos, el diseño de anticuerpos y la predicción de la respuesta [12]. Los modelos matemáticos y computacionales abordan desafíos en la clasificación de tumores, la programación de tratamientos y el diseño de terapias combinadas [13]. El análisis basado en IA de secuencias de alto rendimiento e imágenes médicas puede ayudar en la selección de pacientes, la mejora del régimen terapéutico y la predicción de pronósticos individualizados [14]. Aunque estos enfoques muestran un gran potencial para avanzar en la investigación y la práctica clínica de la inmunoterapia contra el cáncer, persisten desafíos en la calibración, validación y traducción de los modelos [11].

A medida que el campo avanza, será crucial integrar información biológica en modelos cada vez más complejos para mantener a los modeladores a la vanguardia en el desarrollo de la inmunoterapia contra el cáncer.

3. CONCLUSIONES

La inmunoterapia celular está redefiniendo el tratamiento del cáncer, ofreciendo nuevas esperanzas a pacientes con opciones terapéuticas limitadas. Los avances en terapias CAR-T, linfocitos infiltrantes de tumor, vacunas personalizadas y modelado computacional subrayan el potencial transformador de este campo. A medida que la investigación y el desarrollo continúan avanzando, es probable que estas terapias se conviertan en pilares fundamentales en la lucha contra el cáncer, marcando el inicio de una nueva era en la oncología personalizada.

REFERENCIAS

[1] Zhang, C., Liu, J., Zhong, J. F., & Zhang, X. "Engineering CAR-T

cells". *Springer Science and Business Media LLC*, 2017 doi: 10.1186/s40364-017-0102-y

- [2] Wang, S., Sun, J., Chen, K., Ma, P., Lei, Q., Xing, S., Li, N. "Perspectives of tumor-infiltrating lymphocyte treatment in solid tumors," *Springer Science and Business Media LLC*, 2021 doi: 10.1186/s12916-021-02006-4
- [3] Tanwar, A., Targhotra, M., & Chauhan, M. K. "Advancements in CAR-T Therapy: A Comprehensive Review," *Bentham Science Publishers Ltd*, 2024 doi: 10.2174/0115733947320632240517093549
- [4] Wang, Y. "Application And Research Progress of T Cells in Immunotherapy in Cancer Treatment," *Darcy & Roy Press Co. Ltd*, 2023. doi: 10.54097/9cc6je73
- [5] Lee, H., Kim, K., Chung, J., Hossain, M., & Lee, H. J. "Tumor-infiltrating lymphocyte therapy: Clinical aspects and future developments in this breakthrough cancer treatment," *Wiley*, 2023 doi: 10.1002/bies.202200204
- [6] Radvanyi, L. G. "Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy," *Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*, 2015 doi: 10.1097/ppo.0000000000000162
- [7] Granhøj, J. S., Witnes Præst Jensen, A., Presti, M., Met, Ö., Svane, I. M., & Donia, M. "Tumor-infiltrating lymphocytes for adoptive cell therapy: recent advances, challenges, and future directions," *Informa UK Limited*, 2022. doi: 10.1080/14712598.2022.2064711
- [8] Seclì, L., Leoni, G., Ruzza, V., Siani, L., Cotugno, G., Scarselli, E., & D'Alise, A. M. "Personalized Cancer Vaccines Go Viral: Viral Vectors in the Era of Personalized Immunotherapy of Cancer," *MDPI AG*, 2023. doi: 10.3390/ijms242316591
- [9] Zhang, X., Sharma, P. K., Peter Goedegebuure, S., & Gillanders, W. E. "Personalized cancer vaccines: Targeting the cancer mutanome," *Elsevier BV*, 2017. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.05.073
- [10] Sahin, U., & Türeci, Ö. "Personalized vaccines for cancer immunotherapy," *Science*, vol. 359, no 6382, pp. 1355–1360, 2018. doi: 10.1126/science.aar7112
- [11] Valentinuzzi, D., & Jeraj, R. Computational modelling of modern cancer immunotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, vol. 65, no 24, p. 24TR01, 2020 doi: 10.1088/1361-6560/abc3fc
- [12] Konstorium, A., Vella, A. T., Adler, A. J., & Laubenbacher, R. "Addressing current challenges in cancer immunotherapy with mathematical and computational modeling," *Cold Spring Harbor Laboratory*, 2017 doi: 10.1101/146902
- [13] Li, T., Li, Y., Zhu, X., He, Y., Wu, Y., Ying, T., & Xie, Z. "Artificial intelligence in cancer immunotherapy: Applications in neoantigen recognition, antibody design and immunotherapy response prediction," *Seminars in Cancer Biology*, vol. 91, pp. 50–69., 2023 doi: 10.1016/j.semcancer.2023.02.007
- [14] Yang, Y., Zhao, Y., Liu, X., & Huang, J. "Artificial intelligence for prediction of response to cancer immunotherapy," *Seminars in Cancer Biology*, vol. 87, pp. 137–147, 2022. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.11.008.



Oliva Ríos-Cerezales estudiante el cuarto curso del grado en biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).

Reparando proteínas desde la farmacología: el impacto clínico de las chaperonas

Bárbara Ruiz Merino, Nerea Isusi Ranero

Resumen—Las enfermedades conformacionales tienen su origen en el mal plegamiento de proteínas, muchas veces causado por mutaciones missense que desestabilizan su estructura nativa. Estas proteínas defectuosas tienden a agregarse, perdiendo su funcionalidad y desencadenando procesos patológicos graves. Frente a esta problemática, las chaperonas farmacológicas (CF) surgen como una estrategia terapéutica innovadora. Las CF son pequeñas moléculas capaces de unirse de forma específica y reversible a proteínas mutadas, estabilizándolas y guiándolas hacia su forma funcional. Su acción evita la degradación prematura de estas proteínas, promueve su localización correcta dentro de la célula y permite que recuperen su actividad fisiológica. Estas propiedades hacen de las CF una alternativa eficaz en trastornos de almacenamiento lisosomal, como Gaucher y Pompe, así como en enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, ELA y prionopatías. El diseño de chaperonas farmacológicas se ha visto fortalecido por el uso de herramientas computacionales, las cuales, en combinación con estrategias de reposicionamiento de fármacos ya aprobados, aumentan significativamente las probabilidades de éxito clínico.

Palabras Claves— Chaperonas farmacológicas, Enfermedades conformacionales, Enfermedades lisosomales, Herramientas computacionales, Mal plegamiento proteico

Bárbara Ruiz Merino, Nerea Isusi Ranero. Centro de Estudios de Postgrado, Universidad Pablo de Olavide, bruinner@alu.upo.es, nisuran@alu.upo.es.

1. INTRODUCCIÓN

Las proteínas desempeñan funciones esenciales en prácticamente todos los procesos biológicos, y su correcta actividad depende de la adquisición de una conformación tridimensional específica. El proceso de plegamiento proteico está altamente regulado y coordinado, ya que garantiza no solo la funcionalidad de la proteína, sino también su estabilidad estructural y su adecuada localización dentro de la célula. No obstante, este mecanismo puede verse comprometido por diversos factores, tanto endógenos como exógenos, incluyendo condiciones de estrés celular, alteraciones del entorno fisiológico y, de manera particularmente significativa, mutaciones genéticas [1], [2], [3].

Entre los determinantes genéticos que predisponen al mal plegamiento proteico, destacan las mutaciones missense, las cuales representan el tipo más frecuente de alteración puntual. Estas mutaciones, que modifican un solo nucleótido, pueden desestabilizar la conformación nativa de la proteína o favorecer estados estructurales aberrantes [4]. Cuando ocurre un evento de desnaturalización o mal plegamiento, las proteínas pueden exponer segmentos hidrofóbicos que normalmente no estarían accesibles, lo que favorece la unión intermolecular con otras proteínas y conduce a la formación de agregados (Figura 1) [5]. Como resultado, las proteínas mal plegadas tienden a perder funcionalidad y alterar procesos celulares fundamentales, lo que puede culminar en muerte celular.

Bajo condiciones fisiológicas normales, las células cuentan con sistemas de proteostasis, que incluyen chaperonas moleculares, responsables de facilitar el plegamiento

correcto, y el sistema ubiquitina-proteasoma, encargado de degradar proteínas mal conformadas. Sin embargo, en diversas condiciones patológicas, este equilibrio proteostático se ve sobrepasado, favoreciendo la acumulación de especies proteicas tóxicas [3]. Para hacer frente a esta problemática, se han diseñado chaperonas farmacológicas.

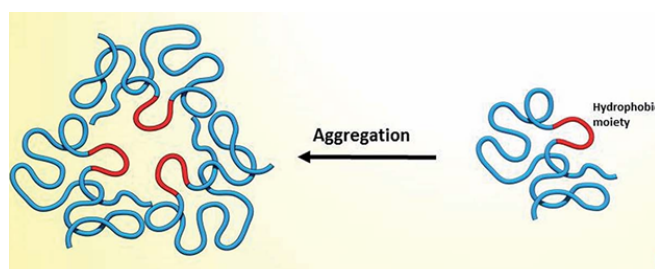


Figura 1. Impacto del mal plegamiento proteico en la agregación de proteínas (Modificado de [5]).

2. CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS

2.1. Definición

Las chaperonas farmacológicas (CF) son pequeñas moléculas que se unen de manera específica y reversible a proteínas mal plegadas, estabilizando su estructura y favoreciendo su correcto plegamiento hacia una conformación funcional [4]. Actúan mediante interacciones no covalentes, como puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals y enlaces electrostáticos, que promueven la estabilización termodinámica y pueden

modificar la cinética de plegamiento y desplegamiento [1]. A diferencia de estabilizadores inespecíficos, las CF muestran alta selectividad por variantes mutadas que conservan actividad funcional pero presentan inestabilidad conformacional. Esta propiedad las convierte en herramientas terapéuticas prometedoras para enfermedades causadas por errores de plegamiento proteico [3].

2.2. Mecanismo de acción

Cuando las chaperonas moleculares endógenas no logran corregir el mal plegamiento, las CF pueden intervenir estabilizando la conformación nativa o parcialmente plegada de la proteína, evitando que sea reconocida como defectuosa por el sistema de degradación asociado al retículo endoplasmático (ERAD) o el sistema ubiquitina-proteasoma (Figura 2). Al preservar su estructura, estas moléculas también favorecen el correcto tráfico intracelular de la proteína, permitiendo que alcance su compartimento funcional —como el lisosoma, la membrana plasmática o el aparato de Golgi— y complete su maduración. Una vez en su destino, la proteína puede recuperar parcial o totalmente su función fisiológica, lo que puede traducirse en una mejoría clínica significativa [6],[7].

Desde una perspectiva mecánica, las chaperonas farmacológicas pueden clasificarse según su modo de interacción con la proteína blanco como inhibidores competitivos, cofactores enzimáticos, ligandos alostéricos o mediante uniones alternativas [1].

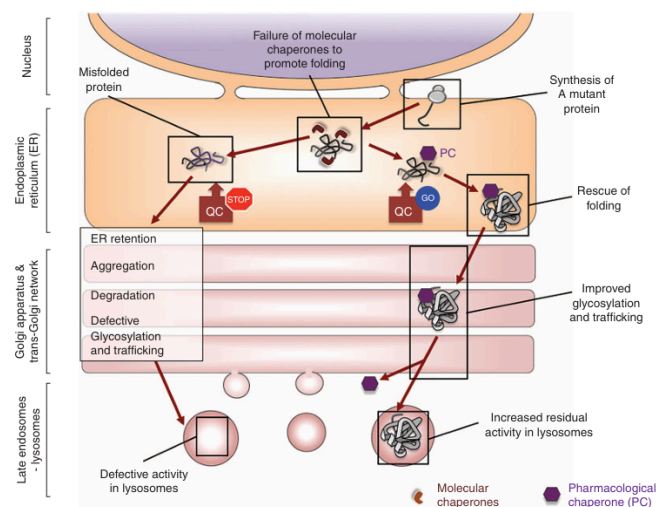


Figura 2. Mecanismo de acción de los chaperones farmacológicos.

Los chaperones farmacológicos (hexágonos) son ligandos de moléculas pequeñas que se unen selectivamente y estabilizan enzimas que de otro modo serían inestables, mejorando o restaurando parcialmente su plegamiento y estabilidad. Las enzimas que son rescatadas por los chaperones farmacológicos pueden ser transportadas normalmente, lo que aumenta la actividad residual en los lisosomas [6].

3. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

La disrupción del plegamiento proteico constituye la base molecular de un amplio grupo de patologías conocidas como enfermedades conformacionales de las proteínas. Estas incluyen trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y prionopatías, así como diversas enfermedades lisosomales hereditarias. Frente a esta problemática, las chaperonas farmacológicas han emergido como una estrategia terapéutica innovadora.

3.1. Enfermedades de almacenamiento lisosomal

Los trastornos de almacenamiento lisosomal (LSD) son causados por enzimas lisosomales defectuosas que provocan la acumulación de sustratos. Aunque existen terapias como el reemplazo enzimático o la reducción de sustrato, presentan diversas limitaciones. En este contexto, las chaperonas farmacológicas surgen como una alternativa prometedora, ya que favorecen el correcto plegamiento y transporte de enzimas mutantes al lisosoma. Su desarrollo se centra en glucómiméticos, pequeñas moléculas que imitan los monosacáridos reconocidos por las enzimas afectadas [5],[8].

La enfermedad de Gaucher es el trastorno de almacenamiento lisosomal más común, con una prevalencia global estimada de 1,5 casos por cada 100.000 personas. Es una enfermedad progresiva causada por mutaciones en el gen GBA1, que codifica la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (GCase), lo que conlleva su retención en el retículo endoplasmático y posterior degradación. Como consecuencia, se produce una acumulación de glucosilceramida en los lisosomas, lo que desencadena disfunción en múltiples órganos. Frente a este mecanismo patológico, se han identificado diversos compuestos, entre ellos, el tartrato de isofagomina y el compuesto de segunda generación AT3375, demostrando actividad como chaperonas farmacológicas al incrementar la actividad de GCase [8], [9].

La enfermedad de Pompe es una miopatía metabólica de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen GAA, que provocan una deficiencia de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa ácida (GAA). Esta enzima es responsable de degradar el glucógeno en glucosa dentro de los lisosomas. Su deficiencia conduce a una acumulación anormal de glucógeno, lo que compromete la función celular, especialmente en tejidos musculares y en neuronas motoras [6]. La prevalencia de esta patología varía entre 1 y 9 casos por cada 100.000 personas. El enfoque terapéutico ideal sería el uso de chaperonas que estabilicen la enzima sin afectar su función. En este contexto, la N-acetilcisteína (NAC) ha emergido como una chaperona alostérica prometedora, al demostrar un aumento de la actividad residual de GAA [10].

3.1. Trastornos neurodegenerativos

Las chaperonas farmacológicas también representan una estrategia terapéutica para tratar enfermedades neurodegenerativas causadas por proteínas mal plegadas y agregadas.

Las enfermedades priónicas son patologías neurodegenerativas progresivas causadas por la conversión de la proteína priónica celular normal (PrP^C), con estructura predominantemente α -helicoidal, en una conformación anómala denominada PrP^{Sc}, caracterizada por una alta proporción de láminas β plegadas. Esta forma patológica tiene la capacidad de inducir el cambio estructural de otras moléculas de PrP^C a PrP^{Sc}, promoviendo un proceso de propagación autocatalítico [11]. Existe una porfirina tetrapirrólica denominada Fe-TMPyP que ejerce como una chaperona farmacológica sobre la proteína priónica, estabilizando la conformación nativa de la PrP e inhibiendo la formación de dímeros y agregados patológicos al unirse a su forma desplegada [12].

En el caso del Parkinson, las CF han demostrado utilidad para evitar la fibrilación de la α -sinucleína, una proteína cuya acumulación patológica en el cerebro está implicada en la degeneración dopaminérgica. El compuesto natural C-10 (chrysoeriol-7-O- β -D-glucopiranosido) interfiere con el proceso de fibrilación de α -sinucleína, remodelando los oligómeros hacia especies menos tóxicas, reduciendo su efecto citotóxico en células neuronales [13].

En la ELA, varias CF han demostrado su capacidad para estabilizar el mal plegamiento de SOD1 y reducir su agregación. Arimoclomol ha mostrado eficacia en modelos animales, disminuyendo los agregados y prolongando la supervivencia. Por su parte, ebselen estabiliza la forma dimérica de SOD1 al formar enlaces con el residuo Cys111, mientras que compuestos como 1,2-dithiane-1-oxide y cisplatino también mejoran la estabilidad de la enzima y evitan la formación de agregados [14].

4. DISEÑO RACIONAL DE CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS MEDIANTE HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES

Las herramientas computacionales han transformado el diseño de chaperonas farmacológicas. En este proceso, la predicción del efecto de mutaciones de proteínas mal plegadas mediante herramientas como SIFT, PolyPhen-2 y MutPred2, resulta fundamental para identificar variantes patogénicas y orientar estrategias terapéuticas específicas.

Una vez identificadas las mutaciones relevantes, las simulaciones de dinámica molecular permiten analizar en detalle los efectos conformacionales de las mutaciones sobre la proteína, proporcionando información sobre su estabilidad, flexibilidad y dinámica estructural. Estas simulaciones también son útiles para evaluar la capacidad

estabilizadora de potenciales chaperonas farmacológicas, mediante el análisis de su interacción con la proteína y su efecto sobre la conformación nativa o funcional.

Otro aspecto esencial en el diseño racional de chaperonas es la identificación de sitios de unión y la evaluación de su druggability. A través de herramientas de análisis estructural, como DoGSiteScorer o FTMap, es posible detectar cavidades superficiales en las proteínas susceptibles de ser estabilizadas mediante la unión de pequeñas moléculas. La caracterización computacional de estos sitios permite determinar su viabilidad como dianas farmacológicas, orientando el diseño y selección de compuestos con mayor afinidad y especificidad.

Se realiza un cribado virtual que permite explorar amplias bibliotecas de compuestos mediante algoritmos de docking molecular que predicen su afinidad de unión con el blanco molecular. Complementariamente, el reposicionamiento de fármacos representa una estrategia eficaz para reducir los tiempos y costos. Se refina el modelo del complejo proteína-compuesto mediante simulaciones de dinámica molecular para analizar la estabilidad y energía de la interacción. El ciclo culmina con la selección de uno o más candidatos a chaperona farmacológica, que podrían pasar a fases experimentales [1], [15].

5. LIMITACIONES

A pesar de su prometedor potencial terapéutico, las chaperonas farmacológicas presentan una serie de limitaciones que deben ser cuidadosamente consideradas. Su elevada especificidad implica la necesidad de un diseño individualizado para cada variante mutada, lo que incrementa significativamente los costes y la complejidad del desarrollo. En enfermedades con heterogeneidad mutacional, puede ser necesario emplear múltiples compuestos para abordar las distintas alteraciones, lo que complica aún más su implementación clínica.

Además, existe el riesgo de interacciones no específicas con proteínas estructuralmente similares, lo que puede provocar efectos adversos off-target. Algunas chaperonas farmacológicas también enfrentan barreras fisiológicas importantes, como la dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica, lo que restringe su aplicación en patologías del sistema nervioso central. Por último, su eficacia depende de la presencia de actividad residual en la proteína diana, limitando su utilidad en mutaciones severas que comprometen completamente la función proteica [16], [17].

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Las chaperonas farmacológicas representan una estrategia terapéutica innovadora para el tratamiento de enfermedades conformacionales, como los trastornos lisosomales y neurodegenerativos. Su capacidad para estabilizar proteínas mal plegadas y restaurar parcial o

totalmente su función las posiciona como una alternativa prometedora frente a las terapias convencionales. No obstante, su aplicación clínica aún enfrenta desafíos importantes, entre ellos la necesidad de una alta especificidad para cada mutación, posibles efectos off-target, dificultades en la administración —especialmente en patologías que afectan al sistema nervioso— y la dependencia de actividad funcional residual en la proteína diana. A pesar de estas limitaciones, el avance de herramientas computacionales y las estrategias de reposicionamiento de fármacos están acelerando el desarrollo de compuestos más eficaces y seguros.

De cara al futuro, se vislumbran varias direcciones clave para potenciar el uso clínico de estas moléculas. Entre ellas, destacan el diseño de chaperonas multifuncionales capaces de actuar sobre múltiples variantes mutadas o dianas, la mejora de los sistemas de administración mediante tecnologías como nanopartículas, y el desarrollo de terapias combinadas con otras estrategias, como la modulación de la proteostasis o la terapia génica. La incorporación de la medicina personalizada permitirá adaptar el tratamiento a las características genéticas de cada paciente, mientras que estudios preclínicos y clínicos más robustos contribuirán a validar su eficacia y seguridad a largo plazo. Además, la identificación de nuevas proteínas diana expandirá el campo de aplicación de esta estrategia. En conjunto, estos avances podrían consolidar a las chaperonas farmacológicas como una herramienta fundamental en el abordaje de enfermedades causadas por mal plegamiento proteico

REFERENCIAS

- [1] D. Grasso, S. Galderisi, A. Santucci and A. Bernini, "Pharmacological Chaperones and Protein Conformational Diseases: Approaches of Computational Structure Biology", *International Journal of Molecular Science*, 24(6), 5819, Feb/Mar 2023, doi:10.3390/ijms24065819
- [2] J.S. Valastyan and S. Lindquist, "Mechanisms of protein-folding diseases at a glance", *Disease Models & Mechanisms*, 7(1), 9-14, 2014, doi: 10.1242/dmm.013474
- [3] M.L. Tran, Y. Génissom, S. Ballereau and C. Dehoux, "Second-Generation Pharmacological chaperones: Beyond inhibitors", *Molecules*, 25(14), 3145, Jun/Jul 2020, doi:10.3390/molecules25143145
- [4] L. Liguori, M. Monticelli, M. Allocca, B.H. Mele, J. Lukas, M.V. Cubellis and G. Andreotti, "Pharmacological Chaperones: A Therapeutic Approach for Diseases Caused by Destabilizing Missense Mutations", *International Journal of Molecular Science*, 21(2), 489, Dec 2019/Jan 2020, doi:10.3390/ijms21020489
- [5] D.M. Pereira, P. Valentao and P.B. Andrade, "Tuning protein folding in lysosomal storage diseases: the chemistry behind pharmacological chaperones", *Chemical Science*, 9(7), 1740-1752, Oct 2017/Jan 2018, doi: 10.1039/c7sc04712f
- [6] G. Parenti, G. Andria and K.J. Valenzano, "Pharmacological Chaperone Therapy: Preclinical Development, Clinical Translation, and Prospects for the Treatment of Lysosomal Storage Disorders", *Molecular Therapy*, 23(7), 1138-1148, Feb/Apr 2015, doi:10.1038/mt.2015.62
- [7] V. Roig-Zamboni, B. Cobucci-Ponzano, R. Iacono, M.C. Ferrara, S. Germany, Y. Bourne, G. Parenti, M. Moracci and G. Sulzenbacher, "Structure of human lysosomal acid α -glucosidase—a guide for the treatment of Pompe disease", *Nature Communications*, 8(1), 2017. doi: 10.1038/s41467-017-01263-3
- [8] I. Keyzor, S. Shohet, J. Castelli, S. Siraraman, B. Veleva-Rotse, J.M. Weimer, B. Fox... and K.J. Belzar, "Therapeutic Role of Pharmacological Chaperones in Lysosomal Storage Disorders: A Review of the Evidence and Informed Approach to Reclassification", *Biomolecules*, 13(8), 1227, Jun/Aug 2023, doi: 10.3390/biom13081227
- [9] A.C. Muntau, J. Leandro, M. Staudigl, F. Mayer and S.W. Gersting, "Innovative strategies to treat protein misfolding in inborn errors of metabolism: pharmacological chaperones and proteostasis regulators," *Journal Of Inherited Metabolic Disease*, 37(4), 505-523, Jan/Feb 2014, doi: 10.1007/s10545-014-9701-z
- [10] M. Borie-Guichot, M.L. Tran, Y. Génissom, S. Ballereau and C. Dehoux, "Pharmacological Chaperone therapy for Pompe Diseases", *Molecules*, 26(23), 7223, Nov 2021, doi:10.3390/molecules26237223
- [11] M.D. Geschwind, "Prion diseases", *CONTINUUM Lifelong Learning In Neurology*, 21, 1612-1638, Dec 2015, doi:10.1212/CON.00000000000000251
- [12] A.N. Gupta, K. Neupane, N. Rezajooei, L.M.. Cortez, V.L. Sim and M.T. Woodside, "Pharmacological chaperone reshapes the energy landscape for folding and aggregation of the prion protein" *Nature Communications*, 7(1), May/Jun 2016, doi: 10.1038/ncomms12058
- [13] R. Sharma, T. Srivastava, A.R. Pandey, T. Mishra, B. Gupta, S.S. Reddy, S.P. Singh... and T. Narender, "Identification of Natural Products as Potential Pharmacological Chaperones for Protein Misfolding Diseases" *ChemMedChem*, 16(13), 2146-2156, Mar 2021, doi: 10.1002/cmdc.202100147
- [14] G.S. Wright, "Molecular and pharmacological chaperones for SOD1" *Biochemical Society Transactions*, 48(4), 1795-1806, Jun/Aug 2020, doi:10.1042/bst20200318
- [15] B. Scafuri, A. Verdino, N. D'Arminio, N., and A. Marabotti, "Computational methods to assist in the discovery of pharmacological chaperones for rare diseases". *Briefings In Bioinformatics*, 23(5), 2022, doi: 10.1093/bib/bbac198
- [16] T.W. Loo and D.M. Clarke, "Chemical and pharmacological chaperones as new therapeutic agents". *Expert Reviews In Molecular Medicine*, 9(16), 1-18, 2007, doi:10.1017/s1462399407000361
- [17] R.E. Boyd, G. Lee, P. Rybczynski, E.R. Benjamin, R. Khanna, B.A. Wustman and K.J. Valenzano, "Pharmacological Chaperones as Therapeutics for Lysosomal Storage Diseases" *Journal Of Medicinal Chemistry*, 56(7), 2705-2725, 2013, doi:10.1021/jm301557k

Bárbara Ruiz Merino recibió el título de grado en Biotecnología por la Universidad de Cádiz en 2024. Actualmente, cursa el Máster en Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide.



Nerea Isusi Ranero obtuvo el título de grado en Biotecnología por la Universidad del País Vasco en 2024 y actualmente cursa el Máster en Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide.



Farmacología de los psicodélicos en el tratamiento de trastornos psiquiátricos

Silvia Etayo Escanilla, María Rivero Portal

Resumen—Los psicodélicos han emergido como herramientas terapéuticas prometedoras en psiquiatría, mostrando capacidad para inducir mejoras rápidas y duraderas en trastornos mentales graves, como la depresión resistente y el trastorno de estrés posttraumático. Su mecanismo de acción, basado en la modulación de la neuroplasticidad y la reorganización de redes cerebrales, permite intervenciones más profundas y personalizadas que los tratamientos convencionales. Aunque presentan un perfil de seguridad favorable en entornos controlados, persisten retos regulatorios y la necesidad de más investigación para consolidar su uso clínico. Su integración en la práctica habitual requerirá superar barreras sociales, legales y formativas, pero su potencial justifica el interés creciente y la continuidad de la investigación.

Palabras Claves—Neuroplasticidad, Psicodélicos, Psilocibina, Serotonina, Terapia.

1. INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, los trastornos psiquiátricos como la depresión, el trastorno de estrés posttraumático (TEPT) y las adicciones han representado un desafío importante para la medicina, ya que los tratamientos farmacológicos disponibles presentan muchas limitaciones, tardan varias semanas en hacer efecto, entre cuatro y siete, y la remisión de los síntomas puede tardar meses. Además, tienen efectos secundarios y una alta tasa de recaída, entre un 40 % y un 60 % de los pacientes vuelven a sufrir otro episodio, y este riesgo aumenta con cada episodio sucesivo [1], [2].

Estos trastornos psiquiátricos afectan a millones de personas en todo el mundo y están entre las principales causas de discapacidad [3]. Por tanto, ante la falta de avances en el desarrollo de nuevos fármacos, los psicodélicos han cobrado relevancia como una posible alternativa terapéutica, generando un nuevo interés en la investigación biomédica y clínica [4].

Los psicodélicos clásicos, como la psilocibina, el LSD y la mescalina, han sido utilizados en contextos rituales y médicos desde hace siglos y, en la segunda mitad del siglo XX, comenzaron a investigarse sus posibles aplicaciones en psiquiatría [5], [6]. Sin embargo, su uso quedó restringido por cuestiones legales y sociales, ya que se vinculaba con el abuso recreativo, lo que limitó el avance en el conocimiento de su potencial terapéutico [7]. Aun así, en la última década, un creciente número de estudios ha demostrado que estos compuestos pueden inducir mejoras rápidas y sostenidas en síntomas depresivos, ansiosos y adictivos, especialmente cuando se combinan con intervenciones psicoterapéuticas, presentándose como una alternativa terapéutica a los tratamientos actuales.

El interés actual en los psicodélicos se debe tanto a la necesidad de encontrar tratamientos innovadores como a la evidencia de su eficacia y seguridad en entornos controlados [4]. Investigaciones recientes han demostrado que sustancias como la psilocibina pueden potenciar la neuroplasticidad y facilitar procesos de cambio psicológico profundo, lo que podría explicar sus efectos terapéuti-

cos en la depresión y otros trastornos mentales. Sin embargo, la integración de estos tratamientos en la práctica clínica requiere superar importantes retos regulatorios, éticos y educativos [8].

2. FARMACOLOGÍA DE LOS PSICODÉLICOS

El término “psicodélico”, acuñado por Humphrey Osmond en 1957, significa “manifestación de la mente” y engloba a una variedad de compuestos capaces de inducir estados alterados de conciencia, cambios perceptivos y emocionales [9]. Dentro de este grupo se distinguen los psicodélicos clásicos, como la psilocibina, el LSD (ácido lisérgico dietilamida), la mescalina y la DMT (dimetiltripramina), que comparten una estructura química similar a la serotonina, el neurotransmisor clave del sistema serotoninérgico cerebral. Esta similitud molecular les permite unirse con alta afinidad a los receptores serotoninérgicos, especialmente al receptor 5-HT_{2A} (5-hidroxitriptamina), considerado el principal mediador de sus efectos psicodélicos y terapéuticos [4], [5].

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor que ejerce su función en el sistema nervioso central a través de varios subtipos de receptores, entre los que destaca el 5-HT_{2A}, el cual se encuentra especialmente abundante en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal, donde modula la actividad neuronal y la comunicación entre regiones cerebrales. Cuando la serotonina se une a este receptor, que está acoplado a la proteína G (GPCR), induce un cambio conformacional, que activa principalmente la vía de señalización asociada a la proteína Gq/11. Esta activación estimula la enzima fosfolipasa C (PLC), que cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂), generando dos segundos mensajeros: inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG) [16]. El IP₃ promueve la liberación de calcio desde los depósitos intracelulares del retículo endoplásmico, mientras que el DAG activa la proteína quinasa C (PKC), desencadenando la fosforilación de proteínas y la modulación de la ac-

tividad neuronal. Además, la activación de 5-HT_{2A} puede influir en otras vías de señalización, como la activación de la vía MAPK/ERK, la modulación de la vía Akt y la regulación de la plasticidad sináptica. A través de estos mecanismos, la serotonina regula la excitabilidad neuronal, la liberación de neurotransmisores, como el glutamato, y diversos procesos relacionados con la cognición, el aprendizaje y el estado de ánimo [12]. Esta activación fisiológica de los receptores 5-HT_{2A} por serotonina es transitoria y está muy regulada.

A diferencia de la serotonina endógena, los psicodélicos clásicos actúan como agonistas parciales o completos del receptor 5-HT_{2A}, pero con características farmacológicas que les permiten inducir una activación más intensa y sostenida de este receptor. Al unirse, los psicodélicos estabilizan conformaciones del receptor que favorecen una señalización intracelular prolongada y, en algunos casos, sesgada ("biased agonism"), lo que significa que pueden potenciar rutas específicas de transducción de señales más allá de las activadas por la serotonina fisiológica [5], [11]. Esta señalización ampliada y persistente resulta en una mayor liberación de glutamato en la corteza prefrontal, que estimula los receptores AMPA y NMDA, promoviendo la reorganización funcional de los circuitos corticales y facilitando la neuroplasticidad, es decir, la capacidad de las neuronas para formar nuevas conexiones y modificar las existentes. [4], [8].

A nivel de redes cerebrales, la activación sostenida de 5-HT_{2A} por psicodélicos induce una desintegración temporal de la red neuronal por defecto (Default Mode Network, DMN) y una mayor conectividad entre regiones cerebrales. La desactivación de la DMN se asocia con la disolución del ego, que puede facilitar procesos terapéuticos profundos al permitir una ruptura de patrones mentales rígidos, un aumento en la flexibilidad cognitiva y la emergencia de experiencias subjetivas profundas y terapéuticas [4]. En conjunto, los psicodélicos no solo activan el receptor 5-HT_{2A} de manera más prolongada y selectiva que la serotonina, sino que también promueven una señalización intracelular y de red que subyace a sus efectos psicodélicos y potencial terapéutico.

A diferencia de los antidepresivos clásicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que ejercen su efecto terapéutico aumentando gradualmente la concentración extracelular de serotonina mediante el bloqueo de su recaptación en la hendidura sináptica, como se ve en la Figura 1, los psicodélicos clásicos actúan como agonistas directos sobre los receptores 5-HT_{2A}. Los ISRS requieren una administración diaria y su mecanismo de acción depende de la acumulación progresiva de serotonina en el espacio sináptico, lo que produce una modulación indirecta y lenta de la neurotransmisión serotoninérgica. Este proceso se traduce en una mejora tardía, y no todos los pacientes responden adecuadamente al tratamiento [13], [14].

En contraste, los psicodélicos clásicos se unen directamente al receptor 5-HT_{2A} y lo activan de manera rápida [4], [5]. Esta activación directa y sostenida de los receptores 5-HT_{2A} no solo produce efectos subjetivos intensos y agudos, sino que también se ha asociado con una rápida

reducción de los síntomas depresivos y ansiosos, a menudo tras una o pocas sesiones, en contextos clínicos controlados [15]. Esta diferencia fundamental en el modo de acción y la temporalidad de los efectos terapéuticos ha llevado a considerar a los psicodélicos como una alternativa innovadora para el tratamiento de trastornos psiquiátricos resistentes, especialmente en pacientes que no responden a los antidepresivos convencionales [4], [13].

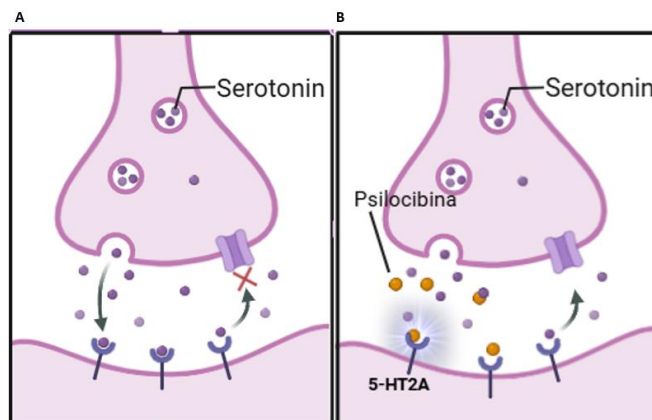


Figura 1. Diferencias entre la acción de los antidepresivos clásicos y los psicodélicos. (a) Efecto de los inhibidores de la recaptación de serotonina sobre la concentración de serotonina en el espacio sináptico. (b) Efecto de la psicodélica sobre los receptores 5-HT_{2A} [31].

Además de los psicodélicos clásicos, existen compuestos denominados psicodélicos modernos o atípicos, como la MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina) y la ketamina. Aunque no actúan principalmente sobre el receptor 5-HT_{2A}, también producen estados alterados de conciencia con potencial terapéutico. La MDMA, también conocida como "éxtasis", actúa principalmente aumentando la liberación de serotonina, dopamina y noradrenalina en el cerebro, mediante la reversión de los transportadores de estos neurotransmisores y la inhibición de su recaptación, lo que resulta en un aumento de su concentración en la sinapsis [16]. Este mecanismo explica los efectos de euforia, empatía y apertura emocional que caracterizan a la MDMA, así como su utilidad en psicoterapia asistida para el trastorno de estrés posttraumático (TEPT), donde ha demostrado mejorar la alianza terapéutica y facilitar la exposición emocional [17]. Además, la MDMA promueve la liberación de oxitocina, una hormona relacionada con el vínculo social y la confianza, lo que potencia sus efectos prosociales [18].

Por otro lado, la ketamina es un antagonista no competitivo del receptor NMDA del glutamato, lo que reduce la excitabilidad neuronal y desencadena una rápida cascada de señalización que promueve la liberación de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y la potenciación de la neuroplasticidad [20]. A diferencia de los antidepresivos convencionales, la ketamina puede inducir una mejora significativa de los síntomas depresivos en cuestión de horas, incluso en pacientes con depresión resistente al tratamiento, y sus efectos pueden mantenerse durante días o semanas tras una única administración [19], [20]. Aunque tanto la MDMA como la ketamina presentan riesgos y efectos secundarios, en contextos clínicos con-

trolados han mostrado un perfil de seguridad aceptable y un potencial terapéutico relevante para trastornos psiquiátricos refractarios.

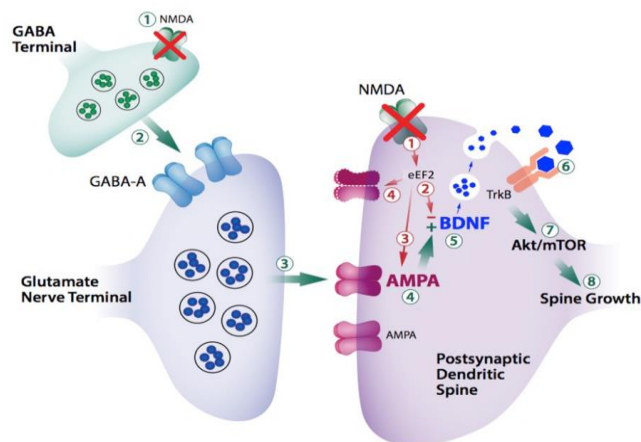


Figura 2. Mecanismos celulares y moleculares implicados en el efecto antidepressivo de la ketamina. La ketamina bloquea los receptores NMDA, facilitando la liberación de glutamato. El glutamato activa los receptores AMPA, liberando BDNF, que activa la vía mTOR, promoviendo plasticidad y crecimiento sináptico [20].

3. APLICACIONES CLÍNICAS

3.1. Depresión resistente al tratamiento (DRT)

Los psicodélicos clásicos, en particular la psilocibina, han demostrado eficacia en el tratamiento de la depresión resistente (DRT), definida como la falta de respuesta a al menos dos antidepressivos convencionales. La psilocibina es un compuesto triptamínico presente en hongos alucinógenos. Tras su ingestión, es rápidamente desfosforilada en el tracto gastrointestinal y el hígado por fosfatasa alcalinas, convirtiéndose en psilocina, que es el metabolito activo y principal responsable de los efectos psicodélicos. La psilocina, debido a su alta lipofilia, atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y se distribuye en el sistema nervioso central. La vida media de la psilocina es de entre 4 a 6 horas, lo que explica la duración limitada de los efectos psicodélicos, aunque los efectos terapéuticos pueden perdurar mucho más tiempo debido a los cambios neuroplásticos y psicológicos que inducen. Finalmente, la psilocina es metabolizada principalmente en el hígado por la monoamino oxidasa y la aldehído deshidrogenasa, y sus metabolitos son excretados por vía urinaria [10], [15].

En un ensayo clínico de fase 2 con 233 participantes con DRT, una sola dosis de 25 mg de psilocibina combinada con psicoterapia produjo una reducción media del 62% en la puntuación de la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) a las 3 semanas, con un 37% de los pacientes en remisión completa, comparado con un 14% en el grupo placebo. Estos efectos se mantuvieron durante 12 semanas en el 54% de los respondientes, sugiriendo beneficios sostenidos [21].

3.2. Trastorno de estrés postraumático (TEPT)

La MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina), clasificada como entactógeno, ha mostrado resultados revolucionarios en TEPT grave. Su mecanismo principal consiste en la liberación masiva de serotonina, dopamina y noradrenalina mediante la reversión de los transportadores presinápticos de monoaminas (SERT, DAT y NET), lo que produce un aumento agudo de estos neurotransmisores en la sinapsis. Estos se asocian a efectos estimulantes y eufóricos, diferenciándose de los psicodélicos clásicos. La MDMA también inhibe la recaptación de serotonina y estimula la liberación de oxitocina, lo que contribuye a sus efectos prosociales y de apertura emocional. En el contexto terapéutico, la MDMA facilita la reducción del miedo y la apertura emocional, lo que es especialmente útil en la psicoterapia asistida para el trastorno de estrés postraumático (TEPT) [16], [18].

En un ensayo (Figura 3) de fase 3 con 104 participantes, tres sesiones de terapia asistida por MDMA lograron una tasa de remisión del 71.2% a las 18 semanas, frente al 47.6% en el grupo placebo [22]. La mejora se midió mediante reducciones de 23.7 puntos en la Escala CAPS-5 (vs. 14.8 en placebo; $p < 0.001$) y un tamaño del efecto de $d=0.7$. Estos resultados se atribuyen a la capacidad de la MDMA para reducir el miedo al trauma mediante la liberación de serotonina y oxitocina [18], [23].

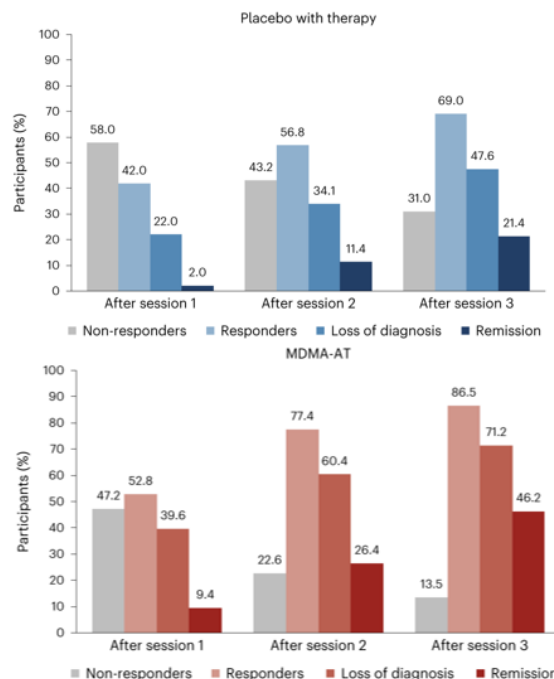


Figura 3. Resultados clínicos del uso de terapia asistida con MDMA frente a con TEPT. En el eje Y el porcentaje de participantes y en el X la evolución tras cada sesión. Los colores se dividen (de izquierda a derecha) en "no respondedores", "respondedores" (mejora clínica, "pérdida de diagnóstico" (no cumplen criterios TEPT) y "Remisión". (Arriba) Resultados del grupo placebo + terapia. (Abajo) Resultados grupo MDMA + terapia [22].

3.3. Ansiedad

En pacientes con cáncer avanzado, la psilocibina ha demostrado reducir significativamente la ansiedad relacionada con la mortalidad. Un ensayo doble ciego controlado con placebo en 51 pacientes mostró que una sola dosis de psilocibina (0.3 mg/kg) produjo una reducción del

78% en la Escala de Ansiedad por la Muerte (DAS) a los 6 meses, comparado con el 42% en el grupo placebo. El 83% de los participantes reportaron mejoras duraderas en la calidad de vida y la aceptación espiritual [24].

3.4. Adicciones

Los psicodélicos han mostrado potencial para interrumpir patrones adictivos mediante la modulación de circuitos de recompensa y la inducción de “insights” psicológicos. En un ensayo con 95 pacientes con dependencia al alcohol, dos sesiones de psilocibina (30 mg/70 kg) combinadas con terapia cognitivo-conductual lograron una tasa de abstinencia del 58% a las 32 semanas, frente al 28% en el grupo control [25]. Similarmente, en fumadores crónicos, una sola dosis de psilocibina (30 mg) produjo una tasa de abstinencia del 67% a los 12 meses, comparado con el 14% en terapia estándar [26].

4. LIMITACIONES Y FUTURO

Aunque los psicodélicos presentan un perfil de seguridad favorable cuando se administran bajo supervisión clínica y en entornos controlados, existen riesgos y limitaciones que deben ser considerados. Los efectos adversos agudos más frecuentes incluyen confusión, náuseas y, en ocasiones, reacciones de pánico. Estos eventos suelen ser transitorios y se resuelven en pocas horas, especialmente cuando hay acompañamiento terapéutico y preparación previa [27], [29]. Tampoco son despreciables los riesgos psiquiátricos. En personas con antecedentes de psicosis, esquizofrenia o trastorno bipolar, los psicodélicos pueden agravar episodios psicóticos. Por ello, la mayoría de los ensayos clínicos excluyen a estos pacientes y recomiendan una cuidadosa evaluación previa a la administración [28]. Otro aspecto relevante es el riesgo de interacciones con otros medicamentos, especialmente con fármacos serotoninérgicos como ISRS o IMAO, que pueden aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico [27].

A nivel social y regulatorio, persisten importantes barreras, ya que el estigma asociado al uso de estas sustancias, la falta de protocolos estandarizados y la regulación legal restrictiva en la mayoría de países dificultan su acceso y aplicación clínica [30].

En cuanto a los riesgos a largo plazo, los estudios clínicos no han encontrado evidencia de efectos graves o aumento del consumo tras el uso terapéutico de psicodélicos en entornos controlados. Sin embargo, los datos siguen siendo limitados y se necesitan más investigaciones para establecer su seguridad a largo plazo. Es imprescindible continuar la investigación básica y clínica para comprender mejor los mecanismos de acción, identificar posibles riesgos a largo plazo y optimizar las estrategias terapéuticas [27], [30].

5. CONCLUSIONES

Los psicodélicos representan una de las líneas más innovadoras y disruptivas en la farmacología psiquiátrica contemporánea. Su capacidad para inducir cambios rápidos y duraderos en trastornos mentales graves se ha demostra-

do en múltiples ensayos clínicos, donde se han observado tasas de remisión y mejoras sintomáticas superiores a las obtenidas con tratamientos convencionales [21], [22].

El mecanismo de acción de los psicodélicos, basado en la modulación directa de la neuroplasticidad y la reorganización de redes cerebrales, abre nuevas perspectivas sobre la fisiopatología y el abordaje de los trastornos psiquiátricos, permitiendo intervenciones más personalizadas y profundas que las ofrecidas por los psicofármacos tradicionales [4], [8]. Además, la experiencia subjetiva intensa y la integración psicoterapéutica parecen ser elementos clave para el éxito terapéutico, lo que subraya la importancia de un enfoque holístico y multimodal [13].

No obstante, aún presenta limitaciones metodológicas y requiere estudios a mayor escala y seguimiento a largo plazo para consolidar la seguridad y eficacia de estas terapias. Las barreras regulatorias, el estigma social y la necesidad de formación específica para los profesionales de la salud mental son obstáculos que deben ser superados antes de que los psicodélicos puedan integrarse plenamente en la práctica clínica habitual [13], [29].

En conclusión, los psicodélicos ofrecen una oportunidad única para transformar el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, especialmente en pacientes resistentes a los tratamientos actuales. Su potencial terapéutico, respaldado por la investigación más reciente, justifica el interés creciente y la necesidad de continuar investigando.

Referencias

- [1] Metaxa, A.-M., & Clarke, M. (2024). Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 385, e078084. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078084>
- [2] Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *American Journal Of Psychiatry*, 163(11), 1905-1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- [3] World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: WHO; 2017
- [4] Vollenweider, F.X., & Preller, K.H. (2020). Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Natural Reviews Neuroscience*, 21(11), 611-624. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0367-2>
- [5] Nichols, D.E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- [6] Carhart-Harris, R.L., et al. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)
- [7] Johnson, M.W., Griffiths, R.R., & Hendricks, P.S. (2018). The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*, 142, 143-166. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.012>
- [8] Ly, C., et al.(2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports*, 23(11), 3170-3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- [9] Domínguez-Millán, R. (2025). Psychedelics & Plastic Surgery.

https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0376-78922025000100002&script=sci_arttext&tlng=en

- [10] Dodd, S., Norman, T. R., Eyre, H. A., Stahl, S. M., Philips, A., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2022). Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. *CNS Spectrums*, 28(4):416-426. <https://doi.org/10.1017/S1092852922000888>
- [11] Cameron, L. P., Benetatos, J., Lewis, V., Bonniwell, E. M., Jaster, A. M., Moliner, R.I., Castrén, E., McCorvy, J. D., Palmer, M. & Aguilar-Valles, A. (2023). Beyond the 5-HT_{2A} Receptor: Classic and Non-classic Targets in Psychedelic Drug Action. *Journal of Neuroscience*. 43 (45) 7472-7482; <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1384-23.2023>
- [12] Zhang, G., & Stackman Jr., R. W. (2015). The role of serotonin 5-HT_{2A} receptors in memory and cognition. *Frontiers in Pharmacology*. 6:225 <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00225>
- [13] Carhart-Harris, R., Goodwin, G. (2017). The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacol* 42, 2105–2113 (2017). <https://doi.org/10.1038/npp.2017.84>
- [14] Cipriani, A., et al. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 391 (10128), 1357 – 1366. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7
- [15] Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2020). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
- [16] Green, A.R., Mehan, A.O., Elliott, J.M., O'Shea, E., & Colado, M.I. (2003). The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacological Reviews*, 55(3), 463–508. <https://doi.org/10.1124/pr.55.3.3>
- [17] Mitchell, J.M., et al. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, 27, 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>
- [18] Hysek, C.M., et al. (2014). MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(11), 1645–1652. <https://doi.org/10.1093/scan/nst161>
- [19] Berman, R.M., et al. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47(4), 351–354. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9)
- [20] Krystal, J.H., et al. (2019). Ketamine: A Paradigm Shift for Depression Research and Treatment. *Neuron*, 101(5), 774–778. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.005>
- [21] Goodwin, G.M., et al. (2022). Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *New England Journal of Medicine*, 387, 1637–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>
- [22] Mitchell, J.M., et al. (2023). MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, 29, 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02565-4>
- [23] Feduccia, A.A., et al. (2019). Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 650. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00650>
- [24] Ross, S., et al. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial.

Journal of Psychopharmacology, 30(12), 1165–1180.

<https://doi.org/10.1177/0269881116675512>

- [25] Bogenschutz, M.P., et al. (2022). Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 79(10), 953–962. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2096>
- [26] Johnson, M.W., et al. (2014). Pilot study of the 5-HT_{2A} agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology*, 28(11), 983–992. <https://doi.org/10.1177/0269881114548296>
- [27] Yao, Y., Guo, D., Lu, T., Liu, F., Huang, S., Diao, M., Li, S., Zhang, X., Kosten, T. R., Shi, J., Bao, Y., Lu, L., & Han, Y. (2024). Efficacy and safety of psychedelics for the treatment of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*. 335:115886. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115886>
- [28] Freitas, R. R., Gotsis, E. S., Gallo, A. T., Fitzgibbon, B. M., Bailey, N. W., & Fitzgerald, P. B. (2024). The safety of psilocybin-assisted psychotherapy: A systematic review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 59(2):128–151. <https://doi.org/10.1177/00048674241289024>
- [29] Roscoe, J., & Lozy, O. (2022) Can psilocybin be safely administered under medical supervision? A systematic review of adverse event reporting in clinical trials. *Drug Science, Policy and Law*. <https://doi.org/10.1177/20503245221085222>
- [30] Van der der Meer, P. B., et al. (2023). Therapeutic effect of psilocybin in addiction: A systematic review. *Front. Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1134454>
- [31] Figura de elaboración propia con la herramienta digital Biorender (www.biorender.com).



Silvia Etayo Escanilla. Recibió el título de Biología por la Universidad de Sevilla en 2024. Estudiante del Máster de Biotecnología Sanitaria de la Universidad Pablo de Olavide, Especialidad en Nuevos Fármacos.



María Rivero Portal. Recibió el título de Biología por la Universidad de Sevilla en 2024. Estudiante del Máster de Biotecnología Sanitaria de la Universidad Pablo de Olavide, Especialidad en Nuevos Fármacos.

ALGAS Y HUESOS: UNA CONEXIÓN INESPERADA

Paula Moreno Álvarez, Celia Roldán Lozano

Resumen—Desde el descubrimiento del polímero sulfatado fucoidán extraído de algas pardas en 1913, se han identificado numerosos efectos biológicos del mismo: antitrombótico, antiinflamatorio, antioxidante, antitumoral, regulador del metabolismo lipídico, entre otros. En el entorno clínico de las enfermedades óseas *in vitro*, se han descrito diferentes mecanismos por los que el compuesto podría controlar la progresión de la osteoporosis: por un lado, promoviendo la diferenciación osteoblástica por activación de rutas como MAPK o el incremento de la expresión de BMP; y, por otra parte, inhibiendo la resorción ósea al reprimir la expresión de genes inducidos por RANKL, como *NFATc1*, *DC-STAMP*. En este contexto, el polisacárido podría convertirse en un agente bioactivo prometedor para el tratamiento de una de las enfermedades óseas más comunes como lo es la osteoporosis.

Palabras Claves—Alga, Fucoidán, Osteoporosis, Osteoblastos, Resorción ósea, Review.

1. INTRODUCCIÓN

El polisacárido denominado “fucoidán”, se aisló y descubrió por primera vez hace poco más de un siglo por el profesor Harald Kylin (1913), en la Universidad de Uppsala, Suecia, a partir de algas pardas: *Ascomyllum nodosum*, *Fucus vesiculosus*, *Laminaria digitata* y *Laminaria saccharin*, entre otras [1]. Actualmente se le conoce como “fucoidán” según las normas de la IUPAC, pero algunos expertos también lo llaman fucosano, fucano o fucano sulfatado. Y desde las pasadas décadas, se han encontrado multitud de actividades biológicas sobre esta sustancia proveniente de algas marinas [2].

Los fucoidanes son un grupo de polisacáridos sulfatados, compuestos principalmente de L-fucosa como es el caso de la especie *Fucus vesiculosus* (la de composición química más simple). Pero, también, pueden contener ácido urónico, proteínas, grupos acetilos y menos del 10% de otros monosacáridos (manosa, galactosa, glucosa, xilosa, etc.) [3]. Por ende, la complejidad estructural del polisacárido varía en el número de sustituyentes, el grado de ramificación, sulfatación y el tipo de enlaces (figura 1). Su composición varía dependiendo de la especie y del origen geográfico, algunos ejemplos son mostrados en la **tabla 1**.

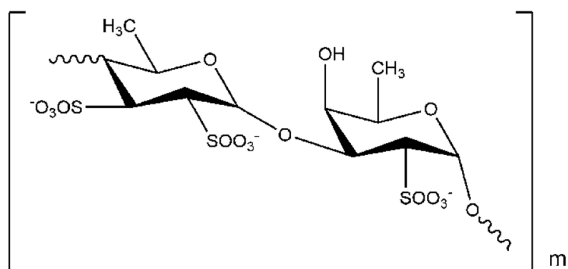


Fig. 1. Estructura molecular fucoidán.

TABLA 1
COMPOSICIÓN QUÍMICA DE ALGUNOS FUCOIDANES

Alga parda	Composición química
<i>F. vesiculosus</i>	Fucosa, sulfato
<i>F. evanescens</i>	Fucosa / sulfato / acetato (1/1.23/0.36)
<i>Ascomyllum nodosum</i>	Fucose (49%), xilosa (10%), GlcA (11%), sulfato
<i>Laminaria angustata</i>	Fucosa / sulfato / acetato (9/1/9)
<i>Macrocystis pyrifera</i> [3]	Fucosa / galactosa (18/1), sulfato

2. EFECTOS BIOLÓGICOS DEL FUCOIDÁN

En las pasadas décadas el fucoidán ha sido ampliamente estudiado en ratones por la gran variedad de efectos biológicos que presenta, destacando: la actividad antitrombótica y anticoagulante, fundamentalmente por la inhibición de la trombina y fuertemente influenciada por su estructura molecular y grado de sulfatación; actividad antiviral, por su baja citotoxicidad en comparación con otros fármacos antivirales; efecto antitumoral, potenciando las actividades inmunomoduladoras del organismo; antioxidante, neutralizando radicales libres; hipolipemiente, disminuyendo el colesterol total en suero, entre otros [3], [4], [5], [6], [7].

Además, numerosos estudios han demostrado que el compuesto presenta actividad frente a la osteoporosis, promoviendo tanto la diferenciación osteogénica como la modulación de la actividad osteoclástica [8], [9], [10]. Y debido a las limitaciones de los tratamientos de la osteoporosis [11], el resto del artículo se focalizará en el potencial terapéutico del fucoidán para abordar esta enfermedad.

3. POTENCIAL DEL FUCOIDÁN EN OSTEOPOROSIS

3.1. Osteoporosis

La osteoporosis es una de las enfermedades óseas progresivas más comunes, que se caracteriza por una reducción sistémica de la masa ósea, incrementando el riesgo de fracturas y, como consecuencia, el incremento de los costos de atención médica, deterioro de la calidad de vida y aumento de la mortalidad. Desafortunadamente, el uso prolongado de medicamentos antiosteoporóticos se asocia con efectos secundarios graves. Así, la búsqueda de tratamientos más eficaces y seguros en este campo se convierte en una tarea esencial en el ámbito clínico.

3.2. Efecto osteogénico

En el desarrollo óseo existe un equilibrio entre la resorción y la formación, y estos procesos lo llevan a cabo los osteoclastos y los osteoblastos, respectivamente. Al respecto, algunos estudios exponen que los polisacáridos sulfatados influyen en la diferenciación de los osteoblastos [12].

En este contexto, estudios *in vitro* usando células madre mesenquimales (MSC) de médula ósea alveolar humana (hABM-MSC), proponen diferentes mecanismos por los cuales se promueve el efecto osteogénico del fucoidán a través de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), muchas de las cuales juegan un papel importante en este proceso de diferenciación. Este polisacárido promueve tanto la proliferación como la diferenciación de las células madre mesenquimales mencionadas hacia el linaje osteoblástico. Los resultados de los experimentos revelan este efecto, por el aumento en la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP), la expresión de genes osteogénicos como *Runx2*, *Col1α1*, *osteocalcina* y *ALP* además de la promoción de la mineralización de la matriz extracelular por acumulación de calcio en la misma. Como mecanismo de acción se expone la activación de las vías de señalización JNK y ERK del sistema MAPK, la fosforilación de Smad 1/5/8, así como el incremento de la expresión de BMP2 (figura 2) [8]. De forma que, todos estos resultados relacionados con la modulación de la diferenciación osteoblástica *in vitro*, muestran cómo el fucoidán puede convertirse en una posible estrategia para abordar los problemas vinculados a la regeneración ósea.

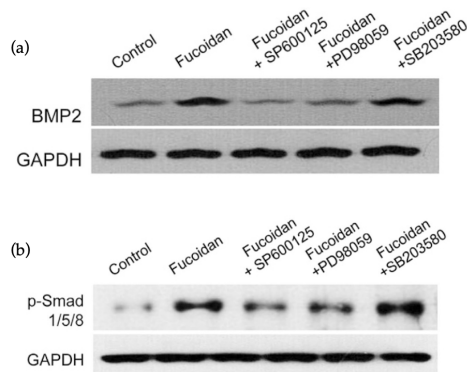


Fig. 2. Expresión de la proteína fosforilada Smad 1/5/8 (a) y la proteína BMP2 (b) mediante Western blot [8].

3.3. Inhibición de la resorción ósea.

La homeostasis del hueso está constantemente regulada a través de la osteogénesis mediada por osteoblastos y la osteolisis mediada por osteoclastos. En personas sanas, ambos procesos se encuentran en equilibrio, pero en pacientes con osteoporosis, la resorción ósea u osteolisis está más activa que la regeneración ósea causando un desbalance en el proceso. Los osteoclastos se fijan a la superficie del hueso y disuelven la matriz ósea mediante la liberación de enzimas catabólicas y enzimas ácidas [14].

El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el ligando del receptor activador del factor nuclear- κ B (RANKL) son esenciales para la diferenciación osteoclástica a partir del linaje celular monocitos/macrófagos. Se ha observado que la unión del ligando RANKL con su receptor RANK desencadena la activación de factores de transcripción como NF- κ B o NFATc1 (activador de las células T). En concreto, NFATc1 juega un papel importante en el desarrollo de los osteoclastos ya que regula genes relacionados con ellos. El principal rol del factor M-CSF es inducir en los pre-osteoclastos la expresión de RANK [13], [14], [15].

Actualmente, la mayoría de los tratamientos utilizados para tratar la osteoporosis se basan en interferir en la diferenciación de los osteoclastos o en su función. El problema reside en que muchos de estos fármacos presentan efectos secundarios negativos, por ejemplo, los fármacos denosumab o los bisfosfonatos se asocian con necrosis ósea en la mandíbula y/o daños en el riñón. El fucoidán aparece como una respuesta a estos problemas, ya que se ha observado que el fucoidán de bajo peso molecular (LMWF) activa la expresión de la enzima fosfatasa alcalina y colágeno tipo I en modelos de ratones ovariectomizados u OVX (figura 3) [13].

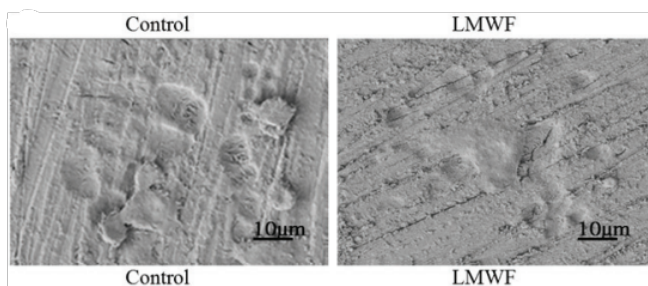


Fig. 3. Análisis de la superficie de reabsorción ósea en ratones OVX. Se observa que los tratados con LMWF tienen menor superficie de resorción

Además, a través de estudios de expresión de ARNm, PCR semicuantitativas y PCR en tiempo real (qPCR) se ha observado el efecto inhibitor del polisacárido en los osteoclastos en cultivos celulares. Concretamente, tratamientos con fucoidan reprimen de forma drástica la expresión de genes inducidos por RANKL, como *NFATc1*, *DC-STAMP*, *MMP-9*, *cathepsina K* y *TRAP*. Esto demuestra que el fucoidán inhibe a los factores de transcripción como NFATc1 y c-Fos (figura 4) [16].

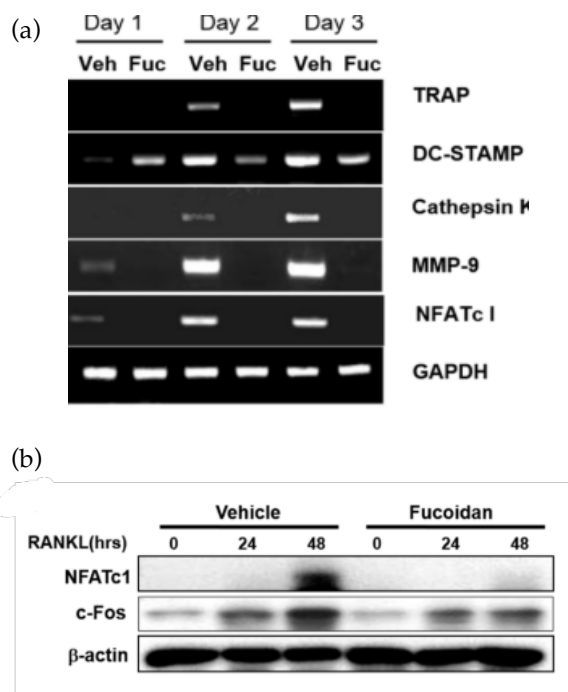


Fig. 4. Efecto del fucoidán en la expresión de factores de transcripción para la diferenciación de osteoclastos mediados por RANKL. (a) niveles de c-Fos y NFATc1. (b) RT-PCR para analizar la expresión génica de los genes indicados

4. CONCLUSIONES

La osteoporosis es una enfermedad ósea usualmente causada por bajos niveles de estrógenos y un desequilibrio entre la síntesis de tejido óseo y la resorción del mismo. Los tratamientos hasta ahora se centran en hormonas y bisfosfonatos, ambos inadecuados para prevenir fracturas de huesos futuras y con efectos secundarios. Los tratamientos hormonales tras la menopausia podrían incluso causar cáncer de pecho con el tiempo. La osteoporosis postmenopausia es el principal tipo de osteoporosis asociada con una degradación de la integridad estructural del hueso, reduciendo la calidad de vida de las pacientes. El fucoidán representa una nueva estrategia terapéutica potencial para solventar este problema. Al ser un tratamiento basado en productos naturales, presenta menores efectos secundarios y más seguridad al consumirlo durante largos periodos. Específicamente, este compuesto destaca en el tratamiento contra las enfermedades óseas por su capacidad de promover la diferenciación osteoblástica y prevenir la osteoclastogénesis [14], [17].

A pesar de su potencial terapéutico, cada tipo de fucoidán necesita ser analizado meticulosamente y verificado para su uso particular en medicina. Algunos de los retos futuros que presenta son la comprensión de su farmacocinética, absorción, distribución, relación actividad-estructura y la necesidad de aumentar los ensayos clínicos asociados. Es esencial optimizar el uso clínico del fucoidán en aplicaciones dirigidas para su correcto uso futuro [18].

En conclusión, se observa al fucoidán, componente natural derivado de algas pardas, como candidato prometedor para el tratamiento de la osteoporosis, además de haber demostrado un gran potencial terapéutico en el tratamiento

de otras enfermedades gracias a sus propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias y antimicrobianas [18].

REFERENCIAS

- [1] H. Kylin, *Zur Biochemie der Meeresalgen*, 1913.
- [2] O. Berteau and B. Mulloy, "Sulfated fucans, fresh perspectives: structures, functions, and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide," *Glycobiology*, vol. 13, no. 6, pp. 29R-40R, 2003.
- [3] B. Li, F. Lu, X. Wei, and R. Zhao, "Fucoidan: structure and bioactivity," *Molecules*, vol. 13, no. 8, pp. 1671-1695, 2008.
- [4] J. Wang, Q. Zhang, Z. Zhang, H. Song, and P. Li, "Potential antioxidant and anticoagulant capacity of low molecular weight fucoidan fractions extracted from *Laminaria japonica*," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 46, no. 1, pp. 6-12, 2010.
- [5] X. Zhao, F. Guo, J. Hu, L. Zhang, C. Xue, Z. Zhang, and B. Li, "Antithrombotic activity of oral administered low molecular weight fucoidan from *Laminaria japonica*," *Thromb. Res.*, vol. 144, pp. 46-52, 2016.
- [6] W. Wang, J. Wu, X. Zhang, C. Hao, X. Zhao, G. Jiao, X. Shan, W. Tai, and G. Yu, "Inhibition of Influenza A Virus Infection by Fucoidan Targeting Viral Neuraminidase and Cellular EGFR Pathway," *Sci. Rep.*, vol. 7, p. 40760, 2017.
- [7] G. van Weelden, M. Bobiński, K. Okla, W. J. van Weelden, A. Romano, and J. M. A. Pijnenborg, "Fucoidan Structure and Activity in Relation to Anti-Cancer Mechanisms," *Mar. Drugs*, vol. 17, no. 1, p. 32, 2019.
- [8] B. S. Kim, H. J. Kang, J. Y. Park, and J. Lee, "Fucoidan promotes osteoblast differentiation via JNK- and ERK-dependent BMP2-Smad 1/5/8 signaling in human mesenchymal stem cells," *Exp. Mol. Med.*, vol. 47, no. 1, p. e128, 2015.
- [9] Y. W. Kim, S. H. Baek, S. H. Lee, T. H. Kim, and S. Y. Kim, "Fucoidan, a sulfated polysaccharide, inhibits osteoclast differentiation and function by modulating RANKL signaling," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 15, no. 10, pp. 18840-18855, 2014.
- [10] J. Ohmes, Y. Xiao, F. Wang, M. D. Mikkelsen, T. T. Nguyen, H. Schmidt, A. Seekamp, A. S. Meyer, and S. Fuchs, "Effect of Enzymatically Extracted Fucoidans on Angiogenesis and Osteogenesis in Primary Cell Culture Systems Mimicking Bone Tissue Environment," *Mar. Drugs*, vol. 18, no. 9, p. 481, 2020.
- [11] K. A. Kennel and M. T. Drake, "Adverse effects of bisphosphonates: implications for osteoporosis management," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 84, no. 7, pp. 632-638, 2009.
- [12] K. J. Manton, D. F. Leong, S. M. Cool, and V. Nurcombe, "Disruption of heparan and chondroitin sulfate signaling enhances mesenchymal stem cell-derived osteogenic differentiation via bone morphogenetic protein signaling pathways," *Stem Cells*, vol. 25, no. 11, pp. 2845-2854, 2007.
- [13] X. Jin, Y. Zhang, L. Li, J. Liu, and Y. Wang, "Low-molecular weight fucoidan inhibits the differentiation of osteoclasts and reduces osteoporosis in ovariectomized rats," *Molecular Medicine Reports*, vol. 15, pp. 890-898, 2017.
- [14] B. Park, J. Kim, S. Kim, et al., "Inhibitory Effect of Biotransformed-Fucoidan on the Differentiation of Osteoclasts Induced by Receptor for Activation of Nuclear Factor- κ B Ligand," *Journal of Microbiology and Biotechnology*, vol. 32, no. 2, pp. 1017-1025, 2022.
- [15] S.H. Lu, Y.C. Hsieh, C.C. Chou, et al., "Fucoidan Prevents RANKL-Stimulated Osteoclastogenesis and LPS-Induced Inflammatory Bone Loss via Regulation of

Akt/GSK3 β /PTEN/NFATc1 Signaling Pathway and Calcineurin Activity," *Marine Drugs*, vol. 17, p. 345, 2019.

- [16] Y.W. Kim, S. Kim, J. Kim, et al., "Fucoidan, a Sulfated Polysaccharide, Inhibits Osteoclast Differentiation and Function by Modulating RANKL Signaling," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 15, pp. 18840-18855, 2014.
- [17] B. Yizhong, Y. Yujie, Z. Xue, et al., "Sulfated galactofucan from *Sargassum fusiforme* protects against postmenopausal osteoporosis by regulating bone remodeling," *Communications Biology*, vol. 7, p. 1471, 2024.
- [18] H.I. Hamouda, A. El-Fakharany, A.F. El-Baz, et al., "Advances in fucoidan and fucoidan oligosaccharides: Current status, future prospects, and biological applications," *Carbohydrate Polymers*, vol. 358, p. 123559, 2025.

Celia Roldán Lozano recibió el título de Farmacia por la Universidad de Granada en 2023. Estuvo de estancia el curso completo del 2022 en *Faculty of Pharmacy*, Liubliana, Eslovenia. Realizó el Trabajo Fin de Grado sobre Terapia Génica en Enfermedades Mitocondriales en el Centro de Investigación Biomédica de Granada.



Actualmente estudia el Máster de Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide. Como futura investigadora presenta alto interés en las bases genéticas y moleculares de las enfermedades raras, así como la búsqueda de nuevas

estrategias terapéuticas para el tratamiento de las mismas.

Paula Moreno Álvarez. Recibió el título de Bióloga por la Universidad de Sevilla en 2024, y actualmente está cursando el Máster de Biotecnología Sanitaria (2025-2026) por la Universidad Pablo de Olavide. Su interés académico incluye seguir formándose en el análisis de expresión genética, generación de fármacos y ahondar en el mundo de los ensayos clínicos.



LOS GALINDOS: FÓRMULA DE UN CRIMEN

Raúl Torralbo Martín

Resumen— El crimen del cortijo Los Galindos sigue siendo uno de los sucesos más oscuros de la crónica negra española. Cinco cadáveres fueron hallados con signos de violencia extrema, algunos calcinados, en un contexto que imposibilitó una investigación científica rigurosa. Este trabajo analiza cómo la evolución de la química forense podría haber permitido esclarecer los hechos.

Palabras Claves— ADN, autopsia, carboxihemoglobina, crimen, espectrometría de masas,

1. INTRODUCCIÓN

El crimen de Los Galindos [1], ocurrió el 22 de julio de 1975 en el cortijo del mismo nombre, situado en el término municipal de Paradas (Sevilla), sigue siendo uno de los casos más enigmáticos y brutales de la historia criminal española. Aquel día fueron hallados cinco cadáveres, todos ellos víctimas de una violencia extrema. Algunas presentaban traumatismos craneoencefálicos severos, mientras que otras aparecieron calcinadas, lo que hizo pensar que habían sido quemadas tras ser agredidas o asesinadas.

El grado de brutalidad y el caos de la escena del crimen desconcertaron a los investigadores, que se enfrentaron a un caso complejo en un momento en que los medios técnicos y científicos de la criminología forense eran aún muy limitados. Una de las hipótesis más extendidas sostiene que el incendio se provocó con la intención de eliminar pruebas y ocultar cualquier rastro que pudiera vincular a los autores con los asesinatos.

Sin embargo, la falta de análisis químicos avanzados impidió determinar si las víctimas murieron antes del fuego, si inhalaban humo en vida o si existió algún tipo de intoxicación previa. La investigación, marcada por las carencias tecnológicas de la época, quedó envuelta en un halo de misterio que ha perdurado hasta la actualidad.

2. LA QUÍMICA FORENSE COMO CLAVE EN UN CASO IRRESUELTO

Desde una perspectiva actual, resulta evidente que la química forense habría sido una herramienta fundamental para esclarecer los hechos ocurridos en el cortijo Los Galindos. Las técnicas analíticas modernas permiten obtener información detallada a partir de restos mínimos, algo impensable en la España de los años setenta.

En primer lugar, la toxicología forense habría permitido analizar sangre y tejidos para determinar la presencia de carboxihemoglobina (COHb) [2], un marcador esencial para saber si las víctimas respiraron humo antes de morir. Este análisis, posible hoy mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas, habría ayudado a establecer con precisión si las víctimas fueron asesinadas y luego incineradas o si fallecieron a causa del fuego.

En segundo lugar, el estudio químico del incendio podría haber identificado la presencia de acelerantes de combustión, como gasolina o queroseno, que indicarían una acción intencionada.



Del mismo modo, los análisis de microquímica en la escena, residuos metálicos, restos de pólvora o partículas microscópicas en la ropa o el suelo habrían aportado información sobre las armas empleadas y podrían haber vinculado a los autores directamente con el lugar del crimen.

Pero en aquella época, ocurrió algo que en estos entonces sería impensables, ciudadanos y personas de los alrededores entraron en la escena del crimen con el fin de ayudar, alterando pruebas, vestigios y huellas indubitadas.

3. LAS LIMITACIONES DE LA ÉPOCA

La investigación de 1975 se desarrolló en un contexto científico y técnico muy precario. España carecía entonces de laboratorios forenses especializados y de protocolos estandarizados para la recogida y conservación de pruebas. Las autopsias realizadas se basaron en observaciones visuales y carecieron de análisis toxicológicos o químicos que permitieran determinar con exactitud las causas de la muerte.

Estas limitaciones afectaron gravemente al desarrollo del caso. La ausencia de recursos tecnológicos, junto con la falta de formación en criminalística avanzada, impidió reconstruir la secuencia real de los hechos. A ello se sumó una escasa coordinación entre los distintos cuerpos policiales y judiciales, lo que contribuyó a la pérdida de información crucial y, en última instancia, a que el crimen quedara sin resolver.

4. UNA VISIÓN DESDE EL PRESENTE

Si el caso de Los Galindos pudiera reabrirse hoy, la ciencia forense moderna permitiría obtener resultados mucho más concluyentes. [3] El análisis de restos óseos y dentales podría revelar la presencia de tóxicos, fármacos o gases inhalados. Asimismo, las técnicas actuales permitirían detectar trazas de combustibles en suelos o tejidos, determinando si el fuego fue provocado deliberadamente.

Por otra parte, la biología molecular y el estudio del ADN podrían establecer vínculos directos entre víctimas, agresores y objetos presentes en la escena. De este modo, sería posible determinar qué víctimas murieron por traumatismos, cuáles por inhalación de humo y, sobre todo, confirmar si algunas fueron asesinadas antes de ser calcinadas, reforzando así la hipótesis del encubrimiento.

5. CONCLUSIÓN

El crimen de Los Galindos representa un ejemplo paradigmático de cómo la falta de recursos científicos puede condenar a la oscuridad incluso los casos más graves. La crueldad con la que actuaron los agresores, unida a las deficiencias de la investigación, impidió que se hiciera justicia plena.

Hoy, la química forense constituye una herramienta esencial en la búsqueda de la verdad. Gracias a ella, sería posible reconstruir con precisión hechos ocurridos hace décadas, descubrir la causa real de las muertes y, quizás, arrojar algo de luz sobre un crimen que, medio siglo después sigue siendo una herida abierta en la historia criminal española.

PD: Como ciudadano del pueblo de Paradas recalco y seguiremos recalando que nosotros no somos asesinos de tal hecho, como se ha estado inculcando durante años, este desfalco realizado ya sea por asuntos económicos, herencias... como se ha estado sospechando en estos años anteriores vienen de personajes de fuera, y en el pueblo no se encubren a los asesinos ni otras razones, la única verdad es que son no pertenecientes al pueblo de Paradas.

REFERENCIAS

- [1] Fernández de Córdova, J. M. (2019). El crimen de los Galindos: toda la verdad. Editorial Almuzara. ISBN 978-84-18089-07-7.
- [2] DiMaio, V. J. M., & DiMaio, D. (2001). *Forensic pathology* (2ª ed.). CRC Press.
- [3] Gil Chaparro, F. (1999). El crimen de Los Galindos: reportaje sobre uno de los sucesos de la España negra más sobrecogedores y enigmáticos. Grupo de Investigación en Estructura, Historia y Contenidos de la Comunicación. Universidad de Sevilla



Raúl Torralbo Martín
Estudiante de 4 curso del Grado de
Criminología (2025/26)

Nanopartículas como plataformas para la entrega de ARN

Uxue Abarrategi y María Redondo

Resumen—Los ARNs terapéuticos, como los ARNm, siRNA, miRNA y ASO, han emergido como herramientas prometedoras en el tratamiento de diversas patologías, desde enfermedades genéticas hasta cáncer e infecciones. Sin embargo, su aplicación clínica presenta desafíos importantes relacionados con su inestabilidad, baja biodisponibilidad y dificultades para alcanzar las células diana. Para superar estas limitaciones, se han desarrollado sistemas de entrega basados en nanopartículas, entre los que destacan las LNPs y las nanopartículas poliméricas.

Las LNPs han demostrado una eficacia notable, especialmente en vacunas de ARNm, gracias a su alta eficiencia de encapsulación y liberación intracelular. Por otro lado, las nanopartículas poliméricas ofrecen una plataforma más versátil y personalizable, con aplicaciones emergentes en terapia génica, oncología y medicina regenerativa. A pesar de sus ventajas, persisten desafíos como la citotoxicidad, la inmunogenicidad y la producción a gran escala. Los avances actuales en funcionalización y diseño racional abren la puerta al desarrollo de terapias más específicas y seguras en un futuro próximo.

Palabras Claves—ARN terapéutico, Nanotecnología biomédica, Nanopartículas lipídicas, Nanopartículas poliméricas.

Uxue Abarrategi. Escuela de Postgrado, Universidad Pablo de Olavide. uabagom@alu.upo.es.

María Redondo. Escuela de Postgrado, Universidad Pablo de Olavide. mreds@alu.upo.es.



1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los ARNs (ácidos ribonucleicos) terapéuticos han surgido como unas moléculas con potencial para tratar un amplio espectro de enfermedades, desde trastornos genéticos raros hasta cánceres y enfermedades infecciosas. Este grupo incluye diversas categorías funcionales como los ARN mensajeros (ARNm), utilizados para codificar proteínas terapéuticas o vacunas; los ARN pequeños interferentes (siRNA), que silencian genes específicos mediante la degradación de ARNm; los microARN (miRNA), que regulan la expresión génica postranscripcionalmente; y los oligonucleótidos antisentido (ASO), que bloquean o modifican la expresión génica [1]. Incluso nuevos descubrimientos como los ARN circulares están demostrando estabilidad superior y capacidad funcional [2].

Estas moléculas poseen un enorme potencial como vías terapéuticas para diversas enfermedades, aun así, presentan ciertas limitaciones como su inestabilidad frente a nucleasas, su corta vida media en circulación y baja eficiencia para entrar en las células diana [3]. Las moléculas de ARN son altamente susceptibles a la degradación en el entorno extracelular, lo que reduce significativamente su eficacia. Por ello, desarrollar sistemas de entrega eficaces es imprescindible para su aplicación clínica.

Ante estos desafíos, la nanotecnología ha ofrecido soluciones prometedoras. Las nanopartículas, en especial las basadas en lípidos o polímeros, se han convertido en

vehículos para proteger el ARN, dirigirlo hacia tejidos específicos y facilitar su entrada en las células. Además, estas nanopartículas ayudan a minimizar la activación inmunitaria. Todo ello es esencial para ARNs de mayor tamaño como los ARNm, ya que los más pequeños pueden administrarse con conjugados químicos estables que mejoran su biodisponibilidad sin necesidad de encapsulación [1].

2. TIPOS DE NANOPARTÍCULAS PARA LA ENTREGA DE ARN

El diseño racional de sistemas de entrega es un componente esencial para el éxito de las terapias basadas en ARN. Entre los distintos tipos de nanopartículas desarrolladas con este propósito, las basadas en lípidos y en polímeros destacan por su eficacia, versatilidad y grado de avance hacia aplicaciones clínicas.

2.1. Nanopartículas lipídicas

Las nanopartículas lipídicas (LNPs) constituyen actualmente el sistema más consolidado para la entrega de ARN terapéutico, especialmente en el caso de ARNm, dada su simplicidad, biocompatibilidad y alta eficacia [4]. Las LNPs están compuestas por cuatro componentes fundamentales: lípidos ionizables, fosfolípidos, colesterol, y lípidos conjugados con polietilenglicol (PEG).

Los lípidos ionizables son esenciales para el proceso de encapsulación del ARN y su liberación intracelular. En condiciones fisiológicas, estos lípidos son neutros, lo que

reduce su toxicidad, pero en el entorno ácido del endosoma se protonan, adquiriendo carga positiva. Esta carga facilita tanto la interacción electrostática con el ARN durante la formulación como el escape endosomal, mecanismo crucial para evitar la degradación lisosomal del ARN y permitir su liberación en el citoplasma. Además, estos lípidos permiten dirigir las nanopartículas a órganos específicos. Por ejemplo, se ha observado que LNPs con un pKa entre 6 y 7 tienden a acumularse en el hígado, mientras que valores de pKa más altos o más bajos pueden redirigir las partículas hacia el pulmón o el bazo, respectivamente [4].

Los fosfolípidos, como DOPE (dioleoylphosphatidylethanolamine) o DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine), contribuyen a la estabilidad estructural de la nanopartícula y favorecen procesos de fusión de membranas también importantes para el escape endosomal. El colesterol, por su parte, incrementa la rigidez y la integridad de la bicapa lipídica, haciendo que la nanopartícula sea más estable [5]. Por último, los PEG-lípidos proporcionan una capa hidrofílica externa que reduce la agregación de partículas y evita el reconocimiento por el sistema inmune [4].

El mecanismo de acción de las LNPs comienza con la administración del preparado (por vía intramuscular o intravenosa), seguido de su transporte a través del organismo. Las nanopartículas son internalizadas por las células mediante endocitosis. Una vez en el endosoma, los lípidos ionizables se protonan debido al descenso del pH, desestabilizando la membrana endosomal mediante interacciones electrostáticas y favoreciendo así la liberación del ARN al citosol [6]. En el citosol puede ejercer su acción terapéutica, ya sea mediante traducción proteica (en el caso de ARNm) o silenciamiento génico (en el caso de siRNA o ASO).

2.2. Nanopartículas poliméricas

Las nanopartículas poliméricas representan una forma versátil de entrega de ARN con fines terapéuticos, ya que poseen propiedades adaptables según el tipo de polímero empleado que pueden ser tanto polímeros naturales como sintéticos. Podemos destacar el quitosano (derivado de la quitina), un polisacárido cargado positivamente que se une eficazmente a ácidos nucleicos mediante interacciones electrostáticas, además de presentar buena biocompatibilidad y propiedades mucoadhesivas. Entre los sintéticos, el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) ha sido ampliamente investigado debido a su biodegradabilidad, baja toxicidad y aprobación clínica en sistemas de liberación controlada. También son relevantes la polietilenimina (PEI), altamente eficiente en transfección aunque limitada por su citotoxicidad, y los polímeros β -aminoésteres (PBAE), que combinan una entrega eficiente con degradabilidad controlada y baja toxicidad [7-11].

Una de las principales ventajas de estas nanopartículas es su capacidad de proteger el ARN de la degradación por nucleasas, permitir una liberación sostenida, y ser

modificadas superficialmente con ligandos específicos, como anticuerpos o péptidos, para dirigirlos a células o tejidos diana. Además, su estructura puede modificarse para favorecer el escape endosomal, un paso crucial para que el ARN alcance el citoplasma y ejerza su función terapéutica. En el caso de la PEI, por ejemplo, este proceso se ve facilitado por el denominado “efecto tampón” (proton sponge effect), que favorece la ruptura del endosoma al acumular protones y agua en su interior [10].

3. DISEÑO Y CARACTERIZACIÓN DE PLATAFORMAS NANOESTRUCTURADAS

El diseño de nanopartículas para la entrega de ARN implica una cuidadosa formulación y caracterización. En las LNPs, la formulación mediante técnicas como la microfluídica permite un control preciso sobre el tamaño de partícula (típicamente <100 nm), la polidispersión y la eficiencia de encapsulación [12].

En el caso de las nanopartículas poliméricas, las estrategias de formulación implican ajustar variables como la proporción entre polímero y ARN, el tamaño de partícula, la carga superficial (potencial zeta) y el grado de funcionalización. Asimismo, en el diseño de estas nanopartículas se consideran características del polímero como el peso molecular, la ramificación y la biodegradabilidad, además de la funcionalización superficial con PEG o ligandos específicos que promueven la internalización celular y el escape endosomal [13]. Para la estabilización del ARN encapsulado, se han desarrollado métodos que incluyen la coencapsulación de agentes protectores, como trehalosa o polianiones, o bien el uso de polímeros con propiedades antioxidantes o antiinflamatorias [4], [8].

La caracterización de ambas nanopartículas se realiza mediante técnicas como dispersión dinámica de luz (DLS) para medir tamaño y distribución, potencial zeta para evaluar la carga superficial y estabilidad coloidal *in vivo*, y microscopía electrónica (TEM) para estudiar la morfología [4].

Además de estas propiedades físicas, es fundamental evaluar parámetros funcionales como la eficiencia de encapsulación del ARN, que determina la fracción de molécula terapéutica realmente transportada por las nanopartículas. Asimismo, son importantes la estabilidad frente a la degradación por nucleasas, la capacidad de dispersión en medios fisiológicos y la toxicidad celular, tanto en modelos *in vitro* como en ensayos preclínicos [4].

4. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Las plataformas nanoestructuradas descritas anteriormente tienen diversas aplicaciones terapéuticas, siendo especialmente relevantes como sistemas de entrega de ARN en el desarrollo de vacunas y en terapias génicas

y celulares avanzadas.

4.1. Vacunas

Las nanopartículas lipídicas (LNPs) han revolucionado el desarrollo de vacunas de ARNm, permitiendo una entrega eficiente, segura y adaptable. Su aplicación más destacada ha sido en las vacunas contra la COVID-19 (vacunas de Pfizer y Moderna), donde las LNPs encapsulan ARNm que codifica la proteína spike del SARS-CoV-2, induciendo una respuesta inmune robusta [4].

Además de COVID-19, las LNPs se están utilizando en vacunas de ARNm contra otras infecciones víricas como la gripe, y en vacunas terapéuticas contra el cáncer, como en el caso de plataformas que codifican antígenos tumorales específicos para inducir respuestas T citotóxicas [5].

4.2. Aplicaciones de las nanopartículas poliméricas

Las nanopartículas poliméricas pueden tener diversas aplicaciones. Una de las más estudiadas es la administración de siRNA para inducir el silenciamiento génico en células tumorales. Por ejemplo, nanopartículas basadas en PLGA o PEI han demostrado capacidad para reducir la expresión de oncogenes como Stat-3 y frenar el crecimiento tumoral en cáncer de pulmón, especialmente cuando son combinadas con moléculas que facilitan su direccionamiento y acumulación en el microambiente tumoral (como ácido fólico) [11], [14].

En el ámbito de la terapia génica y la medicina regenerativa, las nanopartículas poliméricas también se han utilizado para la entrega de ARNm. Esto ha permitido expresar proteínas terapéuticas como factores de crecimiento en tejidos dañados, promoviendo la regeneración tisular en tejido muscular, hepático o cardíaco. A diferencia de otros vectores, estas plataformas no integran el material genético en el genoma del receptor, lo que reduce el riesgo de mutagénesis [15].

Además, existen ensayos que estudian su aplicación en enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer o el Parkinson, aprovechando su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. [16].

5. VENTAJAS Y LIMITACIONES ACTUALES

Las nanopartículas poliméricas presentan ventajas como una gran versatilidad estructural, una baja inmunogenicidad y una gran estabilidad en almacenamiento. Sin embargo, lograr una entrega eficiente de ARNm puede llegar a ser costoso [17]. Esto hace que haya dificultades para producirlas a gran escala. Además, existen otros desafíos como la citotoxicidad asociada a algunas nanopartículas de entrega de siARN, por lo que es necesario lograr una alta especificidad celular. Estas limitaciones requieren optimización en su

formulación para facilitar su transición a ensayos clínicos [11], [18].

Por su parte, las LNPs han demostrado una gran capacidad de estimular al sistema inmune permitiendo la expresión de proteínas para neutralizar patógenos o atacar células tumorales, lo que las hace preferentes en ciertos contextos, como se evidenció en las vacunas frente a la COVID-19. Sin embargo, las LNPs se pueden acumular en ganglios linfáticos, lo que aumenta el riesgo de respuestas inmunes exageradas. Además, su distribución por el cuerpo es amplia y no específica, pudiendo provocar efectos adversos [5].

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

Para aplicaciones futuras, se espera poder desarrollar nanomateriales personalizados, diseñados para adaptarse a tipos celulares específicos mediante reconocimiento molecular y funcionalización superficial. El uso de ligandos dirigidos, anticuerpos monoclonales o aptámeros permitirá aumentar la especificidad y reducir efectos *off-target*.

Además, la integración de nanopartículas poliméricas con tecnologías emergentes como CRISPR-Cas podría potenciar enormemente su impacto, al permitir la edición génica directa en tejidos enfermos. De igual manera, su incorporación en vacunas personalizadas (ej., contra antígenos tumorales específicos) y su aplicación en medicina regenerativa abre nuevas posibilidades terapéuticas que podrían extenderse a enfermedades aún sin tratamiento eficaz [5], [15], [19].

7. CONCLUSIONES

Las terapias basadas en ARN han abierto nuevas posibilidades en el tratamiento de enfermedades genéticas, infecciosas y oncológicas. No obstante, su eficacia depende en gran medida del desarrollo de sistemas de entrega adecuados que protejan el ARN y faciliten su entrada en las células. En este sentido, las nanopartículas lipídicas y poliméricas han demostrado ser herramientas clave para superar las limitaciones asociadas al uso clínico del ARN.

Las LNPs ya han mostrado su eficacia a gran escala, como en las vacunas de ARNm contra la COVID-19, mientras que las nanopartículas poliméricas siguen evolucionando como alternativas versátiles y personalizables. Aunque persisten desafíos como la citotoxicidad o la producción a gran escala, los avances en funcionalización y especificidad prometen un futuro para estas plataformas en terapias avanzadas.

REFERENCIAS

- [1] K. Paunovska, D. Loughrey, J.E. Dahlman, "Drug delivery systems for RNA therapeutics", *Nat Rev Genet*, vol. 23, no. 5, pp. 265-280, May 2022, doi:10.1038/s41576-021-00439-4.
- [2] X. Liu, Y. Zhang, S. Zhou, L. Dain, L. Mei and G. Zhu, "Circular RNA: An emerging frontier in RNA therapeutic targets, RNA therapeutics, and mRNA vaccines," *J Control Release*, vol.348, pp. 84-94, Aug 2022, doi:10.1016/j.jconrel.2022.05.043.
- [3] M. L. Hastings and A. R. Krainer, "RNA therapeutics," *RNA*, vol. 29, no. 4, pp. 393-395, Apr 2023, doi: 10.1261/rna.079626.123.
- [4] S. Chen, X. Huang, Y. Xue, E. Álvarez-Benedicto, Y. Shi, W. Chen, S. Koo, D. J. Siegwart, Y. Dong and W. Tao, "Nanotechnology-based mRNA vaccines", *Nat Rev Methods Primers*, vol. 3, no. 63, Aug 2023, doi:10.1038/s43586-023-00246-7.
- [5] X. Hou, T. Zaks, R. Langer and Y. Dong, "Lipid nanoparticles for mRNA delivery," *Nat Rev Mater*, vol. 6, pp. 1078-1094, Dec 2021, doi:10.1038/s41578-021-00358-0
- [6] B. Li, X. Zhang and Y. Dong, "Nanoscale platforms for messenger RNA delivery", *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, vol. 11, no. 2, Mar 2019, doi: 10.1002/wnan.1530
- [7] Makadia HK, Siegel SJ. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. *Polymers* (Basel). 2011 Sep 1;3(3):1377-1397. doi: 10.3390/polym3031377
- [8] Mao S, Sun W, Kissel T. Chitosan-based formulations for delivery of DNA and siRNA. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010 Jan 31;62(1):12-27. doi: 10.1016/j.addr.2009.08.004
- [9] Hofstraat SRJ, Anbergen T, Zwolsman R, Deckers J, van Elsas Y, Trines MM, Versteeg I, Hoorn D, Ros GWB, Bartelet BM, Hendriks MMA, Darwish YB, Kleuskens T, Borges F, Maas RJF, Verhelle LM, Tieleman W, Vader P, de Jong OG, Tabaglio T, Wee DKB, Teunissen AJP, Brechtbühl E, Janssen HM, Fransen PM, de Dreu A, Schrijver DP, Priem B, Toner YC, Beldman TJ, Netea MG, Mulder WJM, Kluza E, van der Meel R. Nature-inspired platform nanotechnology for RNA delivery to myeloid cells and their bone marrow progenitors. *Nat Nanotechnol*. 2025 Apr;20(4):532-542. doi: 10.1038/s41565-024-01847-3
- [10] Lemkine GF, Demeneix BA. Polyethylenimines for in vivo gene delivery. *Curr Opin Mol Ther*. 2001 Apr;3(2):178-82. PMID: 11338931.
- [11] Whitehead KA, Langer R, Anderson DG. Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2009 Feb;8(2):129-38. doi: 10.1038/nrd2742
- [12] Y. Zhang, C. Sun, C. Wang, K. E. Jankovic and Y. Dong, "Lipids and Lipid Derivatives for RNA Delivery", *Chem Rev*, vol. 121, no. 20, pp. 12181-12277, Oct 2021, doi: 10.1021/acs.chemrev.1c00244
- [13] T. H. Cheung and M. S. Shoichet, "The Interplay of Endosomal Escape and RNA Release from Polymeric Nanoparticles", *Langmuir*, vol. 41, no. 11, pp. 7174-7190, Mar 2025, doi:10.1021/acs.langmuir
- [14] Babu A, Muralidharan R, Amreddy N, Mehta M, Munshi A, Ramesh R. Nanoparticles for siRNA-Based Gene Silencing in Tumor Therapy. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2016 Dec;15(8):849-863. doi: 10.1109/TNB.2016.2621730
- [15] Labonia MCI, Estapé Senti M, van der Kraak PH, Brans MAD, Dokter I, Streef TJ, Smits AM, Deshantri AK, de Jager SCA, Schiffelers RM, Sluijter JPG, Vader P. Cardiac delivery of modified mRNA using lipid nanoparticles: Cellular targets and biodistribution after intramyocardial administration. *J Control Release*. 2024 May;369:734-745. doi: 10.1016/j.jconrel.2024.04.018
- [16] Saraiva C, Praça C, Ferreira R, Santos T, Ferreira L, Bernardino L. Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases. *J Control Release*. 2016 Aug 10;235:34-47. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.05.044
- [17] Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Apr;17(4):261-279. doi: 10.1038/nrd.2017.243
- [18] Piotrowski-Daspić AS, Kauffman AC, Bracaglia LG, Saltzman WM. Polymeric vehicles for nucleic acid delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;156:119-132. doi: 10.1016/j.addr.2020.06.014
- [19] Xu X, Wan T, Xin H, Li D, Pan H, Wu J, Ping Y. Delivery of CRISPR/Cas9 for therapeutic genome editing. *J Gene Med*. 2019 Jul;21(7):e3107. doi: 10.1002/jgm.3107



Uxue Abarrategi recibió el título de Biotecnóloga por la Universidad del País Vasco en 2024. Actualmente cursando la mención Nuevos Fármacos en el Máster de Biotecnología Sanitaria por la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.



María Redondo recibió el título de Bioquímica por la Universidad de Sevilla en 2024. Actualmente cursando la mención Nuevos Fármacos en el Máster de Biotecnología Sanitaria por la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

Dispositivos nanotecnológicos para la detección rápida de desequilibrios en la microbiota

Iván Vega Hidalgo, Miguel Pérez Loma

Resumen—En los últimos años, se ha destacado la importancia de la microbiota en la salud humana, debido a su relación con enfermedades como la obesidad, la diabetes o trastornos neurológicos. Detectar a tiempo los desequilibrios microbianos (disbiosis) es clave para prevenir patologías. La nanotecnología, por sus propiedades únicas, permite desarrollar dispositivos de diagnóstico rápidos y precisos. Este trabajo analiza los avances en sensores nanotecnológicos para detectar disbiosis y los desafíos que aún impiden su aplicación clínica segura.

Palabras Claves— Microbiota humana, Biosensores, Inteligencia artificial, Bioética, Medicina personalizada.

1. INTRODUCCIÓN

La microbiota humana, compuesta por billones de microorganismos, desempeña un papel esencial en la salud general, participando en funciones metabólicas, inmunitarias y neurológicas. Su desequilibrio, conocido como disbiosis, se ha vinculado con enfermedades como la obesidad [1], la diabetes tipo 2, ciertos tipos de cáncer [2] y complicaciones respiratorias tras la COVID-19 [3]. Paralelamente, la nanotecnología ha cobrado protagonismo en el ámbito biomédico a través de la nanomedicina, empleando nanomateriales para administrar fármacos o detectar biomarcadores a escala molecular [4,5]. Esta capacidad ha abierto una nueva línea de investigación centrada en la detección rápida y específica de alteraciones en la microbiota, superando las limitaciones de las técnicas tradicionales de secuenciación [6].

Entre las herramientas más prometedoras se encuentran los biosensores nanotecnológicos —ópticos, electroquímicos o basados en nanopartículas funcionalizadas— capaces de reconocer metabolitos o señales específicas de microorganismos [7]. Por ejemplo, ya se han desarrollado nanopartículas de plata modificadas con proteínas que permiten reconocer bacterias específicas con gran precisión [8].

A pesar de su potencial, estas tecnologías enfrentan retos importantes, como la alta variabilidad del microbioma humano, posibles efectos secundarios sobre especies beneficiosas y la necesidad de marcos éticos y regulatorios adecuados [9,10].

2. DISPOSITIVOS NANOTECNOLÓGICOS APLICADOS AL ANÁLISIS DE LA MICROBIOTA

El diagnóstico y seguimiento del estado de la microbiota humana es una necesidad creciente en medicina personalizada, preventiva y nutricional. Tradicionalmente, este análisis se ha basado en técnicas como la secuenciación

del ADN 16S rRNA o metagenómica, que si bien son precisas, requieren tiempo, laboratorios especializados y costes relativamente altos. En este contexto, la nanotecnología emerge como una alternativa revolucionaria al permitir la miniaturización, sensibilidad aumentada y funcionalización específica de dispositivos para el reconocimiento de microorganismos, metabolitos o patrones moleculares asociados a disbiosis.

A continuación, se presentan los principales tipos de dispositivos nanotecnológicos actualmente en desarrollo o uso experimental para el análisis de la microbiota.

2.1. Biosensores ópticos y electroquímicos basados en nanomateriales

Los biosensores son dispositivos analíticos que combinan un elemento biológico de reconocimiento (como enzimas, anticuerpos o ácidos nucleicos) con un transductor físico (óptico, electroquímico, piezoeléctrico, etc.) para generar una señal cuantificable. Cuando se incorporan nanomateriales como nanopartículas metálicas, puntos cuánticos o nanohilos, se potencia la sensibilidad y selectividad del sistema.

Un ejemplo notable son los biosensores ópticos que utilizan **nanopartículas de oro (AuNPs)** funcionalizadas con sondas de ADN complementarias a regiones específicas del genoma bacteriano. Ante la presencia del ácido nucleico diana, las nanopartículas sufren un cambio en su patrón de agregación, lo que altera sus propiedades de dispersión óptica (colorimetría o SPR, Surface Plasmon Resonance), permitiendo la detección visual o instrumental (Figura 1) [11] [21].

Por otro lado, los **biosensores electroquímicos** basados en electrodos modificados con nanocompuestos (como grafeno dopado con metales o nanofibras de carbono), permiten detectar metabolitos microbianos, como ácidos grasos de cadena corta, indoles o aminas biógenas. Algunos estudios han mostrado que es posible distinguir perfiles microbianos mediante la firma electroquímica de sus productos metabólicos en heces u orina [12].

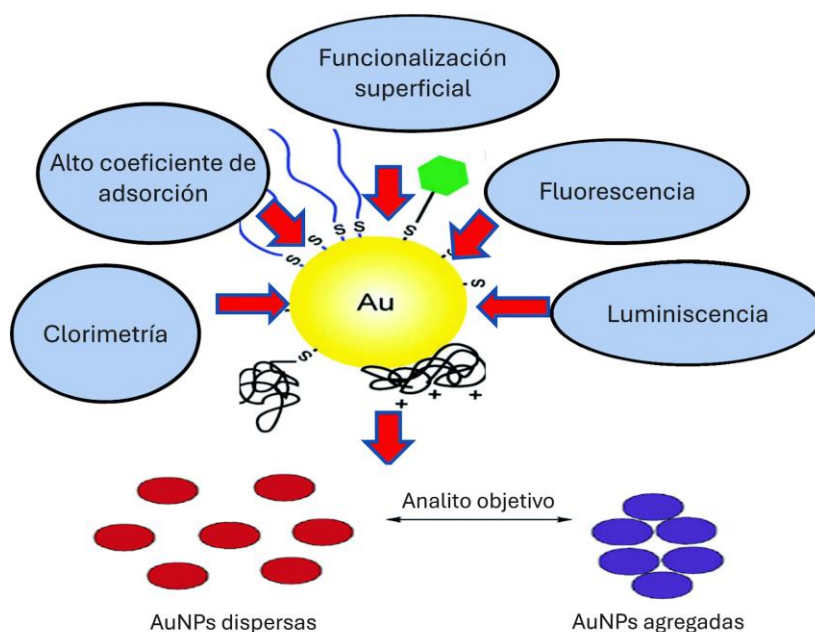


Figura 1. Imagen adaptada de Aldewachi et al., Nanoscale, 2018. Esquema representativo de un biosensor colorimétrico basado en nanopartículas de oro (AuNPs). Estas nanopartículas poseen propiedades ópticas distintivas, como la resonancia de plasmones superficiales (SPR), fluorescencia y luminiscencia, así como un alto coeficiente de adsorción. La superficie de las AuNPs puede ser funcionalizada con diversas biomoléculas (como sondas de ADN o anticuerpos) que permiten la detección específica de analitos diana. En presencia del analito objetivo, las AuNPs inicialmente dispersas (color rojo) se agregan (color azul/púrpura), provocando un cambio óptico que puede ser detectado visual o instrumentalmente.

Además, el uso de **nanotubos de carbono y óxidos metálicos** ha permitido la creación de sensores con tiempos de respuesta de pocos segundos, capaces de detectar compuestos como el butirato o el H_2S con sensibilidad en el rango nanomolar [13], lo cual abre la puerta al desarrollo de dispositivos portátiles para autodiagnóstico doméstico.

2.2. Microarrays funcionalizados con estructuras nanoporosas

Otra aproximación interesante es la incorporación de **materiales nanoporosos** (por ejemplo, sílice mesoporosa o MOFs —metal-organic frameworks—) en chips tipo microarray. Estas estructuras permiten una alta capacidad de adsorción y una organización ordenada de las sondas biológicas en el sensor, aumentando la densidad de información en un espacio reducido.

En un estudio reciente, diseñaron un microarray basado en MOFs recubiertos con sondas de ARN ribosomal específico para distinguir entre cepas patógenas y comensales de *Escherichia coli* en muestras clínicas. Este tipo de sensores tiene la ventaja de ser reutilizable, modular y compatible con plataformas de detección automatizadas [14]. Además, la tecnología **lab-on-a-chip** combinada con sistemas microfluídicos está permitiendo integrar estas superficies funcionalizadas en dispositivos compactos, con aplicaciones potenciales en clínicas, hospitales o incluso entornos rurales sin laboratorios especializados [15].

2.3. Nanopartículas naturales funcionales: exosomas vegetales y liposomas híbridos

Más allá de los nanomateriales sintéticos, las **nanopartículas naturales derivadas de plantas**, conocidas como *exo-*

some-like nanoparticles (ELNs), han sido propuestas tanto como herramientas terapéuticas como diagnósticas. Estas partículas, extraídas de alimentos como el jengibre o la uva, contienen **microARNs y lípidos bioactivos** que pueden interactuar con la microbiota intestinal y modular su composición [16].

En otro estudio exploraron el uso de estas nanopartículas como vectores de microARNs fluorescentes que se unen a especies específicas del género *Bacteroides*, permitiendo no solo una modulación selectiva, sino también su detección mediante sistemas ópticos in vivo. Dado que estos materiales son naturalmente biocompatibles y pueden ser administrados por vía oral, se postulan como plataformas seguras y sostenibles para diagnóstico digestivo [16].

Asimismo, se están desarrollando **liposomas híbridos funcionalizados** con anticuerpos o péptidos que reconocen receptores bacterianos concretos, lo que permite encapsular tintes o trazadores que se activan en presencia de ciertas cepas. Estos sistemas han demostrado eficacia en modelos animales para la detección de infecciones tempranas en intestino delgado o colon [7].

2.4. Inteligencia artificial e integración digital

Un avance reciente y clave en esta área es la integración de la nanotecnología con algoritmos de aprendizaje automático. Estos algoritmos permiten analizar y correlacionar los patrones de señal generados por los dispositivos nanotecnológicos con perfiles de microbiota característicos de enfermedades concretas, como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn o el síndrome metabólico.

Plataformas como **SensoGut** o **GastroAI**, aún en fases experimentales, combinan sensores portátiles con modelos

predictivos entrenados con datos de microbiota y metabolómica [17]. Esta sinergia entre biotecnología y ciencia de datos podría transformar el modo en que entendemos y monitorizamos la salud intestinal.

3. LIMITACIONES, DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Pese al entusiasmo generado, todavía existen barreras importantes que deben superarse antes de que estos dispositivos nanotecnológicos puedan integrarse plenamente en la práctica clínica. En primer lugar, la alta variabilidad interindividual del microbioma complica el diseño de sensores universales. Lo que representa un marcador de disbiosis en un individuo puede ser completamente normal en otro, lo que obliga a considerar enfoques personalizados. Además, la interacción entre nanopartículas y bacterias no siempre es inocua. Algunas nanopartículas, como las de plata o dióxido de titanio, han mostrado efectos antibacterianos no selectivos, lo que podría alterar comunidades beneficiosas y generar disbiosis en lugar de corregirla [18,19]. Es fundamental desarrollar materiales que no solo sean efectivos, sino también seguros y con mínima interferencia en los ecosistemas microbianos del cuerpo.

Otro punto a considerar es la legislación y regulación bioética. Aún no existe un marco normativo específico para el uso clínico de nanotecnología en el diagnóstico del microbioma, lo que dificulta su aprobación y comercialización. También se plantea la necesidad de asegurar la privacidad de los datos generados por estos dispositivos, que podrían revelar información muy íntima sobre la salud de una persona.

De cara al futuro, la tendencia apunta al desarrollo de sensores cada vez más miniaturizados, portátiles y conectados a plataformas digitales (por ejemplo, vía smartphone), lo que facilitaría el monitoreo continuo del estado del microbioma en tiempo real. Estos avances podrían ser clave para anticipar enfermedades, guiar tratamientos y adaptar dietas o terapias probióticas de forma personalizada.

4. CONCLUSIÓN

La detección rápida y precisa de desequilibrios en la microbiota es uno de los retos actuales más importantes en medicina preventiva y personalizada. En este contexto y, en nuestra opinión, la nanotecnología ofrece soluciones innovadoras que combinan sensibilidad, especificidad y potencial de miniaturización. Dispositivos como biosensores ópticos, electroquímicos o basados en nanopartículas funcionalizadas están abriendo nuevas vías para el diagnóstico en tiempo real de estados de disbiosis.

Sin embargo, aún existen obstáculos relevantes, como la alta variabilidad del microbioma humano, los posibles efectos secundarios de los nanomateriales y la falta de regulación específica. Superar estos retos requerirá enfoques multidisciplinarios, colaboración entre investigadores, clínicos e ingenieros, y un enfoque ético riguroso.

Además, integrar estas tecnologías en la práctica médica

no solo mejoraría la detección precoz de enfermedades, sino que permitiría intervenir antes de que aparezcan los síntomas, abriendo así la puerta a una verdadera medicina de precisión basada en el microbioma.

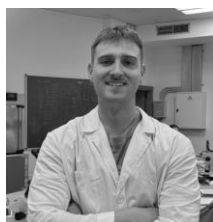
REFERENCIAS

- [1] Torres-Fuentes, C., Schellekens, H., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). *The microbiota-gut-brain axis in obesity. The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(10), 747–756. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30147-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30147-4)
- [2] Song, W., Anselmo, A. C., & Huang, L. (2019). *Nanotechnology intervention of the microbiome for cancer therapy. Nature Nanotechnology*, 14(12), 1093–1103. <https://doi.org/10.1038/s41565-019-0589-5>
- [3] Vestad, B., et al. (2022). *Respiratory dysfunction three months after severe COVID-19 is associated with gut microbiota alterations. Journal of Internal Medicine*, 291(6). <https://doi.org/10.1111/joim.13458>
- [4] Bhattacharya, S., Anjum, M. M., & Patel, K. K. (2022). *Gemcitabine cationic polymeric nanoparticles against ovarian cancer: formulation, characterization, and targeted drug delivery. Drug Delivery*, 29(1), 1060–1074. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2058645>
- [5] Xu, J. J., Zhang, W. C., Guo, Y. W., Chen, X. Y., & Zhang, Y. N. (2022). *Metal nanoparticles as a promising technology in targeted cancer treatment. Drug Delivery*, 29(1), 664. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2039804>
- [6] Turnbaugh, P. J., et al. (2007). *The Human Microbiome Project. Nature*, 449(7164), 804–810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>
- [7] Teng, Y., et al. (2018). *Plant-Derived Exosomal MicroRNAs Shape the Gut Microbiota. Cell Host & Microbe*, 24(5), 637–652.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.10.001>
- [8] Kim, D., et al. (2018). *Selective Killing of Pathogenic Bacteria by Antimicrobial Silver Nanoparticle - Cell Wall Binding Domain Conjugates. ACS Applied Materials & Interfaces*, 10(16), 13317–13324. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b00181>
- [9] Westmeier, D., et al. (2018). *Nanoparticle binding attenuates the pathobiology of gastric cancer-associated Helicobacter pylori. Nanoscale*, 10(3), 1453–1463. <https://doi.org/10.1039/C7NR06573F>
- [10] Brunet, L., Lyon, D. Y., Hotze, E. M., Alvarez, P. J. J., & Wiesner, M. R. (2009). *Comparative photoactivity and antibacterial properties of C60 fullerenes and titanium dioxide nanoparticles. Environmental Science & Technology*, 43(12), 4355–4360. <https://doi.org/10.1021/es803093t>
- [11] Vikesland, P. J. (2018). *Nanosensors for water quality monitoring. Nature Nanotechnology*, 13(8), 651–660. <https://doi.org/10.1038/s41565-018-0209-9>
- [12] Justino, C. I. L., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. A. P. (2015). *Recent progress in biosensors for environmental monitoring: A review. Sensors*, 15(5), 11539–11571. <https://doi.org/10.3390/s150511539>
- [13] Vidal, J. C., Bonel, L., & Castillo, J. R. (2021). *Electrochemical biosensors for gut metabolite analysis: current challenges and future perspectives. TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 135, 116146. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.116146>
- [14] Chen, J., Zhang, H., Chen, Z., et al. (2021). *A MOF-based microarray biosensor for multiplexed detection of pathogenic bacteria in gut microbiota. Biosensors and Bioelectronics*, 179, 113090.

- <https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113090>
- [15] Shao, Y., et al. (2020). *Recent advances in microfluidic biosensors for rapid and on-site detection of bacterial pathogens. Biosensors and Bioelectronics*, 169, 112622. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112622>
- [16] Lee, M. K., Zhang, Y., & Li, H. (2022). *Oral delivery of fluorescent liposomes for in vivo tracking of gut microbiota dynamics. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 38, 102508. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2021.102508>
- [17] Gao, Y., Li, X., Wu, Q., et al. (2023). *Machine learning-powered microbiota diagnosis using integrated wearable sensors. Advanced Functional Materials*, 33(12), 2211842. <https://doi.org/10.1002/adfm.202211842>
- [18] Bruna, T., Maldonado-Bravo, F., Jara, P., & Caro, N. (2021). *Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications. International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 7202. <https://doi.org/10.3390/ijms22137202>
- [19] Choi, O., & Hu, Z. (2008). *Size dependent and reactive oxygen species related nanosilver toxicity to nitrifying bacteria. Environmental Science & Technology*, 42(12), 4583–4588. <https://doi.org/10.1021/es703238h>
- [20] Fatma Kurul, Hasret Turkmen, Arif E. Cetin, Seda Nur Topkaya (20025), *Nanomedicine: How nanomaterials are transforming drug delivery, bio-imaging, and diagnosis, Next Nanotechnology*, 7, 100129. <https://doi.org/10.1016/j.nxnano.2024.100129>
- [21] Aldewachi, H., Chalati, T., Woodroffe, M. N., Bricklebank, N., Sharrack, B., & Gardiner, P. (2018). *Gold nanoparticle-based colorimetric biosensors. Nanoscale*, 10, 18–33. <https://doi.org/10.1039/C7NR06367A>



Miguel Pérez Loma es estudiante del Máster en Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide. Previamente cursó el Grado de Biología en la Universidad de Sevilla (2020 - 2024).



Iván Vega Hidalgo, estudiante del Máster Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide. Estudios previos en el Grado de Biología en la Universidad de Sevilla (2019-2024).

Nanopartículas: ¿El futuro en el tratamiento y diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas?

Cristina García Gutiérrez

Resumen— Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un grave problema de salud a nivel mundial tanto en el presente como en el futuro próximo, especialmente debido al envejecimiento de la población y a la alta heterogeneidad de su etiología. Actualmente, las intervenciones clínicas tradicionales son insatisfactorias y el desarrollo de nuevas terapias es un proceso lento y difícil, limitado por la presencia de la barrera hematoencefálica. Ante esta problemática, la aparición de la nanomedicina ha brindado varios enfoques terapéuticos alternativos e innovadores basados en el uso de las nanopartículas para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Palabras Claves— Enfermedades neurodegenerativas, Barrera hematoencefálica, Nanopartículas.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas (ENDs) engloban a un amplio grupo de trastornos cerebrales caracterizados por un proceso progresivo de degeneración y muerte neuronal en el sistema nervioso central (SNC). La neurodegeneración conduce a la pérdida funcional (ataxia) o a la disfunción sensorial (demencia), que se presenta en forma de disfunción locomotora, deterioro de la memoria, defectos cognitivos, problemas de comportamiento, y otras capacidades, derivando a una progresiva pérdida de la autonomía. Las principales causas de estas enfermedades son las mutaciones genéticas, los factores ambientales y el envejecimiento cerebral, así como otros eventos celulares tales como el aumento del estrés oxidativo, la apoptosis, la respuesta inflamatoria o el depósito de proteínas agregadas, entre otros [1], [2]. Las ENDs se distinguen entre ellas en función de los diferentes grupos neuronales o áreas cerebrales afectadas. Así pues, por ejemplo, en la enfermedad del Alzheimer (EA) se afecta la corteza y unas neuronas concretas del hipocampo, en la enfermedad del Parkinson (EP) desaparecen las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra compacta, en la enfermedad de Huntington (EH) se afecta el núcleo estriado y ciertas interneuronas, y en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), se afectan las neuronas motoras de la médula espinal y el tronco encefálico [3].

Según informa la Organización Mundial de la Salud [4], el número de sujetos con ENDs se triplicará en los próximos 30 años, convirtiéndose en uno de los mayores problemas de salud del siglo XXI. Desgraciadamente, pese a la intensa labor científica, actualmente no existe un tratamiento efectivo para estas enfermedades, estando las terapias disponibles solo enfocadas al tratamiento paliativo de la enfermedad. El factor limitante de este hecho es la barrera hematoencefálica (BHE), encargada de proteger al SNC de las partículas circulantes en la sangre. Ante esta

problemática se están explorando nuevos enfoques para el desarrollo de fármacos cerebrales en los que se incluyen moléculas pequeñas, anticuerpos monoclonales, ácidos nucleicos/genes y/o péptidos. Sin embargo, tan sólo unos pocos se encuentran en ensayos clínicos [5]. No obstante, en los últimos años, el avance de la tecnología y, en especial, la expansión de la nanotecnología nos ha brindado varias soluciones para superar las limitaciones de la BHE y desarrollar fármacos eficaces para el tratamiento de las ENDs mediante la utilización de las nanopartículas (NPs) [6].

Esta revisión pone de manifiesto las ventajas de la utilización de las NPs como estrategia terapéutica y recoge los últimos estudios llevados a cabo en relación con el diagnóstico y el tratamiento de las ENDs.

2. VENTAJAS DE LAS PROPIEDADES DE LAS NANOPARTÍCULAS

Una de las principales ventajas que presentan las NPs y que le confieren su capacidad para ser utilizadas en la formulación de fármacos es su tamaño y área superficial. En general, en el término NPs se engloban partículas con un rango de tamaño desde 1 hasta 1000 nm. Debido a su pequeño tamaño y gran área superficial, las NPs de fármacos muestran una mayor solubilidad, biodisponibilidad, estabilidad, toxicidad reducida, y lo que es más importante, capacidad adicional de cruzar la BHE. Según la literatura, una NP con un tamaño inferior a 100 nm podría atravesar la BHE y suministrar suficiente cantidad de fármaco antes de ser eliminada [6], [7].

Otra de las ventajas que presentan las NPs es la posibilidad de revestir sus superficies con ligandos específicos, lo cual reduce la toxicidad y favorece el reconocimiento, la internalización y la permeación a través de la BHE [8]. También se puede modificar la superficie de las NPs para que respondan a un estímulo biológico, como

un cambio de pH, la temperatura o la presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS). De hecho, se podrían utilizar NPs sensibles al pH para el tratamiento de las ENDs, pues la producción anormal de ROS, característica de estos trastornos, está relacionada con cambios de pH en los cerebros de los pacientes [9].

La carga superficial de las NPs también juega un papel fundamental, pues regula la adsorción celular, la integridad de la BHE y la toxicidad. Se sabe que las NPs cargadas positivamente tienen una mayor capacidad de permeabilidad, sin embargo, alteran la integridad de la BHE causando efectos tóxicos en el endotelio cerebral. Por su parte, aunque las NPs neutras o cargadas negativamente presentan una menor capacidad de permeabilidad, son mucho más seguras, pues muestran un tiempo de circulación sanguínea más prolongado [7], [8].

En definitiva, se pueden ajustar las propiedades fisicoquímicas de las NPs, como el tamaño, la carga superficial o su superficie para mejorar su estabilidad, biodisponibilidad y permeación a través de la BHE.

3. NANOPARTÍCULAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

3.1. Nanopartículas de óxido de hierro

Las NPs de óxido de hierro son benignas, no tóxicas, biológicamente toleradas y pueden inyectarse en el cuerpo humano e incorporarse a los procesos naturales del metabolismo. Esto las convierten en nanomateriales idóneos para ser utilizados como agentes de contraste en las imágenes de resonancia magnética. Dado que el β -amiloide ($A\beta$) se ha identificado como un biomarcador de imagen ideal de la EA, se han desarrollado múltiples estrategias empleando estas NPs para detectar el $A\beta$. Entre estas, se puede mencionar el uso de las NPs de óxido de hierro coloidales, como el óxido de hierro superparamagnético ultrapequeño y el óxido de hierro superparamagnético, que revestidos de ligandos específicos son capaces de atravesar con éxito la BHE y unirse con gran afinidad a las placas de $A\beta$ [10].

Las NPs de óxido de hierro también se pueden utilizar en el diagnóstico de la EP. Se han descrito estudios en los que se conjugan con rodamina-B y se marcan con células madre mesenquimales de cordón umbilical, lo que permite rastrear las células marcadas de manera eficiente en resonancia magnética T2 [11].

3.2. Nanoanticuerpos

Los nanoanticuerpos son un tipo especial de anticuerpos derivados de camélidos que se caracterizan por presentar un único dominio variable de la cadena pesada de un anticuerpo. Su pequeño tamaño, del orden de 2-4 nm, baja toxicidad, alta biodisponibilidad y solubilidad, y capacidad para atravesar la BHE a través del transporte activo y unirse con una alta afinidad a fragmentos específicos, le convierten en posibles NPs potenciales para el diagnóstico de ENDs mediante el análisis de las imágenes cerebrales. En este sentido se han desarrollado nanoanticuerpos para el $A\beta$, los cuales actúan como sondas altamente específicas

capaces de reconocer epítomos del péptido $A\beta$ con una alta afinidad. Esto podría mejorar significativamente los métodos diagnósticos tradicionales, pues mediante la implementación de estas NPs en técnicas biofísicas estándar, como la RMN, se podría detectar y analizar la presencia y distribución de oligómeros $A\beta$ en pacientes con EA [12].

4. NANOPARTÍCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

4.1. Nanopartículas poliméricas basadas en PLGA

Las características propias que presentan las NPs poliméricas basadas en ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) como su biocompatibilidad, biodegradabilidad, bioseguridad y versatilidad, las convierten en una de las estrategias más estudiadas como plataformas de administración de fármacos para la terapia de las ENDs. El rendimiento biológico de estas NPs puede variar en función de sus características fisicoquímicas, por lo que es muy importante tener en cuenta varios factores en su diseño (Figura 1).

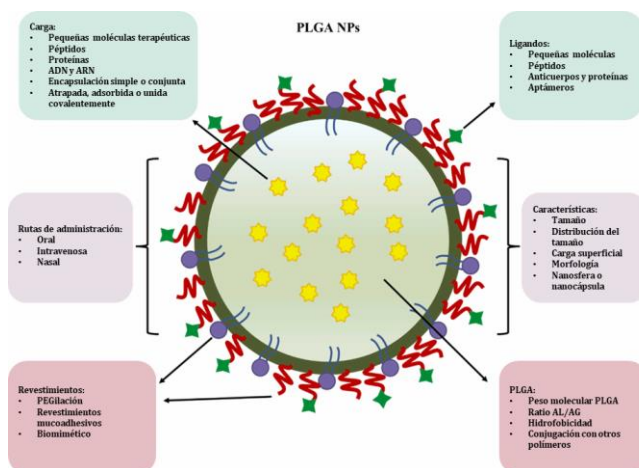


Fig. 1. Esquema resumen de los factores más relevantes para tener en cuenta en el diseño de NPs de PLGA (modificado de [8]).

En el tratamiento de la EA se han desarrollado varias estrategias. Una de ellas es la encapsulación del fármaco galantamina en NPs de PLGA revestidas en su superficie de polietilenglicol (PEG). Esto facilitó el transporte del fármaco al cerebro y aumentó tanto su biodistribución como su acción terapéutica. Otro ejemplo es la encapsulación del fármaco memantina en NPs de PLGA-PEG, en cuyo caso se observó una mejora en el deterioro de la memoria y una reducción de la formación de placas de $A\beta$. Se siguió esta misma estrategia para encapsular antioxidantes con los que reducir el estrés oxidativo, así como otros fármacos con capacidad de reducir los efectos de la EA, como estradiol, dexibuprofeno o pioglitazona, entre otros, y pequeños péptidos y proteínas con actividad terapéutica. Todos estos nanosistemas demostraron una mejora significativa de los síntomas de la enfermedad y una disminución de los niveles de $A\beta$ y ROS en comparación con las terapias convencionales.

En el tratamiento de la EP también se han desarrollado diversos sistemas basados en NPs de PLGA. Por ejem-

plo, la encapsulación de L-DOPA, la cual además de mejorar las funciones motoras mostró un efecto mucho más prolongado en comparación con su administración libre. Otro ejemplo es la encapsulación del fármaco deferoxamina, un quelante de hierro, en NPs de PLGA funcionalizadas con la glicoproteína-29 del virus de la rabia. Este sistema permitió reducir el estrés oxidativo de la sustancia negra y restaurar los déficits de comportamiento. También se probó la encapsulación de agonistas del receptor de dopamina, así como fármacos implicados en la reducción del metabolismo de este neurotransmisor, en cuyos casos se obtuvieron resultados positivos.

Dada la efectividad observada en el uso de NPs de PLGA en ambas enfermedades, se aplicó esta estrategia en otras ENDs como la EH y la ELA. Pese a que se encontraron otras dificultades, también se han desarrollado nanosistemas potenciales con alta efectividad que resultan ser una gran propuesta para el futuro tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, la encapsulación de tres inhibidores peptídicos de la agregación de poliglutamina en NPs de PLGA-PEG para la terapia de la EH, ya que este evento es uno de los mecanismos patológicos de la enfermedad. Esta combinación no solo consiguió atravesar la BHE y aumentar su biodisponibilidad en el cerebro, sino que también mostró mejoras significativas en el rendimiento motor. Otro ejemplo es la utilización de NPs de PLGA-PEG como vía de transporte para la administración de fármacos en el tratamiento de la ELA [8].

4.2. Nanopartículas de oro

El interés generado en los últimos años por el uso de NPs de oro en el campo de la biomedicina, ha impulsado su aplicación en la terapia de las ENDs. Sus características físicas, químicas y biológicas les confieren la capacidad de transportar fármacos a través de la BHE, mejorando así los efectos terapéuticos aportados por la administración de los fármacos libres. Una de las últimas propuestas para el futuro tratamiento de la ELA consiste en cargar NPs de oro con FM19G11, un modulador del factor inducible por hipoxia, que induce la autorrenovación y proliferación de las células madre progenitoras endometriales. Se ha demostrado que esta estrategia puede retardar la neurodegeneración y la progresión de la enfermedad en modelos de ratón con una mayor efectividad que cuando FM19G11 se administra libremente [13].

Gracias a sus características antiinflamatorias y antioxidantes, las NPs de oro también podrían utilizarse por sí solas, sin ningún fármaco o conjugación, como tratamiento para las ENDs. De hecho, se ha demostrado en modelos de ratón con EA que el tratamiento con NPs de oro reduce la neuroinflamación y el estado hiperfosforilado en el hipocampo y la corteza, modula la función mitocondrial, restaura el estado antioxidante y previene el deterioro cognitivo. De esta forma se consigue retardar la progresión de la enfermedad de una forma más segura y eficaz, algo que pocos medicamentos tradicionales pueden conseguir [14].

4.3. Liposomas

Los liposomas constituyen otro gran grupo de nanosistemas terapéuticos para el tratamiento de las ENDs. Debido a la presencia de un núcleo a base de agua, se usan comúnmente para encapsular moléculas hidrofílicas. Una de las estrategias más empleadas es la encapsulación de moléculas antioxidantes, pues como se ha comentado anteriormente, el estrés oxidativo está íntimamente relacionado con la etiología de estas enfermedades. Dada la dificultad que supone para la mayoría de las moléculas antioxidantes llegar al cerebro, este mecanismo permite aumentar su biodisponibilidad y favorecer eficazmente su paso a través de la BHE. Se han descrito multitud de estudios en los que se pone de manifiesto el uso de este nanosistema como tratamiento de trastornos cerebrales. Un ejemplo reciente es la encapsulación de extractos de orujo de uva ricos en polifenoles con alta capacidad antioxidante para el tratamiento de la EP. Este nuevo enfoque rescató por completo los niveles de ROS, evitó la agregación de fibrillas de α -sinucleína y restauró la viabilidad celular en un modelo *in vitro* [15]. Otro ejemplo destacado es el uso de inmunoliposomas, liposomas que incorporan anticuerpos en su superficie para localizar de manera más eficaz y específica. En este sentido, se han utilizado liposomas PEG que incorporan anticuerpos anti-A β para el tratamiento de la EA en modelos de ratón. Estos redujeron los niveles de A β circulantes y cerebrales, y mostraron una mayor eficacia terapéutica en comparación con la administración de anticuerpos libres [16].

4.4. Nanocristales

Ginkgolide B (GB) es uno de los compuestos más potentes propuestos para el tratamiento del parkinsonismo, sin embargo, presenta una baja solubilidad en agua y una alta permeabilidad que le conducen a una biodisponibilidad deficiente e incapacidad para cruzar la BHE. Para mejorar su biodisponibilidad y captación neuronal, se prepararon nanocristales GB. Esta estrategia mejoró los déficits de comportamiento en modelos de ratones con EP y disminuyó la deficiencia de dopamina, lo que resultó en un aumento de los niveles de metabolitos de dopamina [17]. Otra de las estrategias basadas en nanocristales que está causando un enorme éxito en los últimos años es el uso de CNM-Au8, una suspensión de nanocristales de oro de aproximadamente 13 nm de diámetro. Se caracterizan por mejorar los procesos de neuroreparación y resistencia neuronal. Dada su eficacia y baja toxicidad, este tratamiento ha recibido aprobación para pasar a estudios clínicos de fase 2 en pacientes con esclerosis múltiple, ELA y EP [9].

4.5. Otras NPs alternativas

Los dendrímeros y los nanotubos de carbono son otras NPs que, sumadas a las citadas anteriormente, también se han estudiado para el tratamiento de las ENDs. De hecho, se han desarrollado nanosistemas basados en dendrímeros de poliamidoamina para el tratamiento de la EP. Estos inhibieron de forma eficaz la fibrilación de α -sinucleína y

promovieron la descomposición de las fibrillas preexistentes. Dada la capacidad de estas NPs de actuar eficazmente sobre las fibrillas, se propuso su uso en el tratamiento de la EA con el objetivo de eliminar los depósitos de A β [18]. También se han descrito estudios en los que se utilizan nanotubos de carbono de pared simple para la terapia de las ENDs. En modelos de ratón con EA se vio que tenían un efecto neuroprotector, pues eran capaces de restaurar la actividad de la autofagia normal cuando la función lisosomal estaba alterada [19]. En el caso de la EP, se utilizaron como nanosistema de transporte para transportar y administrar dopamina al cerebro de ratones. De esta forma se aumentó la biodisponibilidad de dopamina y su permeación a través de la BHE, lo cual permitió aliviar el estrés oxidativo y las respuestas inflamatorias [20].

5. CONCLUSIONES

La búsqueda de nuevos métodos diagnósticos y tratamientos farmacológicos efectivos para las ENDs es un desafío aun sin resolver. No obstante, la entrada de la nanotecnología en la medicina ha traído cierto optimismo dejando atrás las limitaciones de la BHE a la que se han enfrentado las terapias tradicionales. Los hallazgos aquí expuestos muestran evidencias de que es posible controlar los síntomas y la progresión de las ENDs mediante el uso de diferentes estrategias basadas en NPs, con una eficacia notable en términos de resultados terapéuticos en comparación con las terapias tradicionales. Estos resultados resultan ser bastante prometedores y podrían representar una gran oportunidad para curar las ENDs en un futuro próximo.

REFERENCIAS

- [1] S. Amor, F. Puentes, D. Panadero and P. Van Der Valk, "Inflammation in neurodegenerative diseases", *Immunology*, vol. 129, no. 2, pp. 154-169, 2010, doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x
- [2] K.A. Jellinger, "Cell death mechanisms in neurodegeneration." *Journal of cellular and molecular medicine*, vol. 5, no. 1, pp. 1-17, 2001, doi: 10.1111/j.1582-4934.2001.tb00134.x
- [3] F. Hongjun, J. Hardy and K.E. Duff, "Selective vulnerability in neurodegenerative diseases", *Nature neuroscience*, vol. 21, no. 10, pp. 1350-1358, 2018, doi:10.1038/s41593-018-0221-2
- [4] Web de la Organización Mundial de la Salud (OMS). <https://www.who.int/es>
- [5] W.M. Pardridge, "Blood-brain barrier delivery", *Drug discovery today*, vol. 12, no. 1-2, pp. 54-61, 2007, doi: 10.1016/j.drudis.2006.10.013
- [6] S.A.A. Rizvi and A.M. Saleh, "Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology", *Saudi pharmaceutical journal*, vol. 26, no. 1, pp. 64-70, 2018, doi: 10.1016/j.jsps.2017.10.012
- [7] M.A. Gatoo, S. Naseem, M.Y. Arfat, A.M. Dar, K. Qasim and S. Zubair, "Physicochemical properties of nanomaterials: implication in associated toxic manifestations." *BioMed research international*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/498420
- [8] M. Pinto, V. Silva, S. Barreiro, R. Silva, F. Remiao, F. Borges and C. Fernandes, "Brain drug delivery and neurodegenerative diseases: Polymeric PLGA-based nanoparticles as a forefront platform", *Ageing research reviews*, vol. 79, 2022, doi:10.1016/j.arr.2022.101658
- [9] M. Mistretta, A. Farini, Y. Torrente and C. Villa, "Multifaceted nanoparticles: emerging mechanisms and therapies in neurodegenerative diseases" *Brain: a journal of neurology*, 2023, doi:10.1093/brain/awad014
- [10] S. Luo, C. Ma, M.Q. Zhu, W.N. Ju, Y. Yang and X. Wang, "Application of iron oxide nanoparticles in the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases with emphasis on Alzheimer's disease", *Frontiers in cellular neuroscience*, vol. 14, pp. 21, 2020, doi: 10.3389/fncel.2020.00021
- [11] T.T. Sibov, L.F. Pavon, L.A. Miyaki, J.B. Mamani, L.P. Nucci, L.T. Alvarim, P.H. Silveira, L.C. Marti, and L. Gamarra, "Umbilical cord mesenchymal stem cells labeled with multimodal iron oxide nanoparticles with fluorescent and magnetic properties: application for in vivo cell tracking", *International journal of nanomedicine*, 9, 337-350, 2014, doi: 10.2147/IJN.S53299
- [12] G. Hassanzadeh-Ghassabeh, N. Devoogdt, P. De Pauw, C. Vincke and S. Muyldermans, "Nanobodies and their potential applications", *Nanomedicine*, vol. 8, no. 6, pp. 1013-1026, 2013, doi: 10.2217/nnm.13.86
- [13] S. Marcuzzo, D. Isaia, S. Bonanno, C. Malacarne, P. Cavalcante, A. Zacheo, V. Laquintana, N. Denora, B. Sanavio, E. Salvati, P. Andreozzi, F. Stellacci, S. Krol, M. Mellado-López, R. Mantegazza, V. Moreno-Manzano, and P. Bernasconi, "FM19G11-Loaded Gold Nanoparticles Enhance the Proliferation and Self-Renewal of Ependymal Stem Progenitor Cells Derived from ALS Mice", *Cells*, vol. 8, no. 3, pp. 279, 2019, doi: 10.3390/cells8030279
- [14] N. Dos Santos Tramontin, S. da Silva, R. Arruda, K. S. Ugioni, P.B. Canteiro, G. de Bem Silveira, C. Mendes, P.C. Lock Silveira and A.P. Muller "Gold Nanoparticles Treatment Reverses Brain Damage in Alzheimer's Disease Model", *Molecular neurobiology*, vol. 57, no. 2, pp. 926-936, 2020, doi:10.1007/s12035-019-01780-w
- [15] A. Marino, M. Battaglini, A. Desii, C. Lavarello, G. Genchi, A. Petretto, and G. Ciofani, "Liposomes loaded with polyphenol-rich grape pomace extracts protect from neurodegeneration in a rotenone-based in vitro model of Parkinson's disease", *Biomaterials Science*, vol. 9, no. 24, pp. 8171-8188, 2021, doi: 10.1039/D1BM01202A
- [16] L. Ordóñez-Gutiérrez, A. Posado-Fernández, D. Ahmadvand, B. Lettieri, L. Wu, M. Antón, O. Flores, S.M. Moghimi and F. Wandosell, "ImmunoPEGliposome-mediated reduction of blood and brain amyloid levels in a mouse model of Alzheimer's disease is restricted to aged animals", *Biomaterials*, vol. 112, pp. 141-152, 2017, doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.07.027
- [17] Y. Liu, W. Liu, S. Xiong, J. Luo, Y. Li, Y. Zhao, Q. Wang, Z. Zhang, X. Chen, and T. Chen, "Highly stabilized nanocrystals delivering Ginkgolide B in protecting against the Parkinson's disease", *International journal of pharmaceutics*, vol. 577, pp. 119053, 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119053
- [18] A. Rekas, V. Lo, G.E. Gadd, R. Cappai and S.I. Yun, "PAMAM dendrimers as potential agents against fibrillation of alpha-synuclein, a Parkinson's disease-related protein" *Macromolecular bioscience*, vol. 9, no. 3, pp. 230-238, 2009, doi: 10.1002/mabi.200800242
- [19] X. Xue, L.R. Wang, Y. Sato, Y. Jiang, M. Berg, D.S. Yang, R.A. Nixon and X.J. Liang, "Single-walled carbon nanotubes alleviate autophagic/lysosomal defects in primary glia from a mouse model of Alzheimer's disease", *Nano letters*, vol. 14, no. 9, pp. 5110-

5117, 2014, doi: 10.1021/nl501839q

- [20] Q. Guo, H. You, X. Yang, B. Lin, Z. Zhu, Z. Lu, X. Li, Y. Zhao, L. Mao, S. Shen, H. Cheng, J. Zhang, J. Deng, J. Fan, Z. Xi, R. Li, and C.M. Li, "Functional single-walled carbon nanotubes 'CAR' for targeting dopamine delivery into the brain of parkinsonian mice", *Nanoscale*, vol. 9, no. 30, pp. 10832–10845, 2017, doi: 10.1039/c7nr02682j



Cristina García Gutiérrez Graduada en Bioquímica por la Universidad de Sevilla y Universidad de Málaga. Actualmente cursando el máster de biotecnología sanitaria por la Universidad Pablo de Olavide.

La correspondencia de policromías en el Pórtico de la Gloria: un modelo de análisis para la documentación y reconstrucción cromática

Nicole Distl

Resumen—Este artículo expone cómo el estudio de la correspondencia de policromías, una técnica de identificación que combina estudio histórico y análisis científico, permitió documentar y recrear virtualmente las capas cromáticas del Pórtico de la Gloria en la Catedral de Santiago de Compostela. Los resultados obtenidos indican que esta técnica de análisis ofrece una base científica desde la que orientar futuras restauraciones patrimoniales respetuosas con la materialidad de las policromías.

Palabras Claves— SEM-EDX, GC/MS, HPLC, FTIR, Policromía, Recreación virtual.

1. INTRODUCCIÓN: ORIGEN Y PROBLEMÁTICAS DE ESTUDIO DEL PÓRTICO DE LA GLORIA

En el siglo IX, se identificó en la ciudad de Compostela un templo romano que albergaba la tumba del apóstol Santiago y Alfonso II ordenó construir allí una iglesia, convirtiendo esta ciudad en un gran centro de peregrinación junto a Roma y Jerusalén.

En 1075 comenzó la construcción de la catedral románica, incluido el famoso Pórtico de la Gloria, que finalizó en 1211 bajo la dirección del Maestro Mateo [1], [2].



Fig. 1. Recreación de la policromía original del Pórtico [3]

Desde un punto de vista artístico, el Pórtico de la Gloria culmina un ambicioso programa teológico iniciado junto a las otras portadas del transepto: la Francigena que muestra el mundo antes de Cristo; la de Platerías que

muestra su encarnación y misión; y la del Pórtico con su triunfo final. Esta obra innovadora crea una poderosa escenografía sacra, uniendo la cripta (símbolo del mundo terrenal) con la tribuna (que representa la gloria divina). [1], [2].

Durante siglos, la policromía del conjunto escultórico sufrió un deterioro progresivo, debido a factores ambientales, biológicos y humanos. Las pérdidas de capas pictóricas, la acumulación significativa de suciedad, la presencia de eflorescencias, así como grietas y disgregaciones ocultaron la riqueza cromática que caracterizó originalmente al Pórtico [2].

Entre 2006 y 2018, en el marco del *Programa Catedral*, se llevó a cabo un riguroso proceso de conservación y restauración desarrollado en tres fases: estudio previo, intervención y divulgación. El objetivo fue ampliar el conocimiento sobre los materiales, técnicas y patologías, recuperar su esplendor y fomentar la concienciación de la sociedad sobre su valor patrimonial [2]. Herramientas clave en este proceso han sido las cartas de correspondencia de policromías y las recreaciones virtuales, posibles gracias a los estudios y análisis de laboratorio realizados previamente [3].

Este artículo propone como objetivo describir las técnicas de análisis empleadas para desarrollar estas cartas y reflexionar sobre las posibilidades que ofrecen para com-

prender y difundir la evolución cromática del Pórtico a lo largo del tiempo.

2. EL USO DE LA CORRESPONDENCIA DE POLICROMÍAS EN EL PÓRTICO DE LA GLORIA

2.1. Qué es la correspondencia de policromías

La correspondencia de policromías consiste en la identificación de las distintas capas de policromía mediante el estudio histórico y análisis científicos, cuyo resultado se representa en forma de cartas de correspondencia o gráficas con el orden cronológico y, en caso de policromías parciales, la extensión. Esta información permite reconstruir el proceso de creación y modificación de la obra y valorarla en su contexto histórico-artístico [3].

El método se empleó por primera vez en 1967 en el Instituto Real del Patrimonio Artístico (IRPA) en Bruselas (Bélgica) y desde los años ochenta se aplica también en España, aunque aún no de manera generalizada [3].

El marco teórico que sustenta este método de análisis parte del hecho de que las policromías añadidas a lo largo de los siglos forman parte de la historia del Bien Cultural y deben preservarse [3].

Los estudios de policromías y las cartas o imágenes virtuales derivadas de ellos, sirven para representar la gran complejidad que pueden presentar las policromías. Más aún cuando los Bienes Culturales presentan modificaciones estructurales o de volumen en la obra, como sucede en el caso de la Virgen del Rosario de Santibáñez de la Sierra (Salamanca), una escultura de madera que experimentó transformaciones significativas debidas a los cambios de gusto a lo largo del tiempo (Fig. 2) [4], [5].



Fig. 2. Recreación de policromías y volumen de la Virgen en las diferentes épocas. [5]

Su uso en el Pórtico de la Gloria, caso de estudio tratado en este artículo, muestra un ejemplo especialmente

complejo debido al estado desigual de la policromía original, parcialmente oculta y alterada, que impedía su recuperación. En esta obra, el estudio de correspondencias de policromías hizo posible generar recreaciones virtuales correspondientes a las policromías de diferentes épocas, para transmitir de manera efectiva los resultados de los estudios realizados sin necesidad de eliminar ninguna policromía [3].

Puesto que esta técnica de estudio requiere de un enfoque interdisciplinar que integre diversos métodos de investigación, en los siguientes apartados se explicaran las técnicas empleadas en el caso del Pórtico de la Gloria y principales resultados obtenidos [2].

2.2. Estudios histórico-artísticos y trabajos preliminares de diagnóstico

El estudio de la documentación histórica conservada en el archivo catedralicio aportó información valiosa sobre las fases constructivas y modificaciones realizados a lo largo de los siglos. Fue identificado el cierre del Pórtico con puertas en el año 1541, el repinte de algunas figuras en el 1651, el vaciado en yeso del conjunto en 1866, documentado fotográficamente, así como intervenciones más modernas, como la de 1960, centrada en la consolidación con cera de la capa pictórica, y otra posterior, que incluyó un estudio de policromías, limpieza química y consolidación puntual con resina acrílica [2].

El examen y registro de las grietas y bordes de lagunas sirvió para determinar la extensión de las diversas capas de policromía y seleccionar las zonas más adecuadas para la observación microscópica de la secuencia estratigráfica.

El diseño de una herramienta de gestión de datos instalada en el equipo local permitió a los especialistas registrar, clasificar y codificar cada elemento del Pórtico [3]. El uso de este software junto a la elaboración de fichas con los datos recopilados, que se fueron ampliando a medida que avanzaban los análisis y la intervención, no solo facilitó la labor técnica de los restauradores, sino que también ofreció una vía eficaz para visualizar y comprender la complejidad de las policromías [3].

2.3. Análisis de las capas de policromía mediante el uso de técnicas de laboratorio

El estudio preliminar de las capas pictóricas se llevó a cabo mediante microscopio estereoscópico en zonas previamente seleccionadas, complementada con documenta-

ción fotográfica, incluyendo macrofotografía y fotografía con luz rasante.

Para la caracterización de pigmentos y cargas se aplicaron diversas técnicas analíticas de laboratorio con toma de micromuestras:

➤ **Microscopía Electrónica de Barrido con Espectroscopía de Energía Dispersiva de Rayos X (SEM-EDX).**

El análisis estratigráfico permitió observar el número de capas, su grosor y la morfología de los granos de pigmento. Además, permitió identificar los componentes de las capas de imprimación y los pigmentos inorgánicos. La fig. 3 muestra el espectro EDX correspondiente a una primera capa pictórica azul.

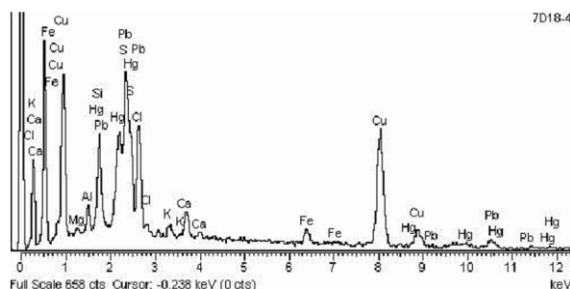


Fig. 3. Espectro EDX correspondiente a una capa azul: azurita (Cu), albayalde (Pb), bermellón (Hg, S), tierras (Si, Fe, K, Al, Mg), Carbonato cálcico (Ca) y Cloro [3]

➤ **Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (GC/MS).** Se identificaron los ácidos grasos ácido azelaico, ácido palmítico y ácido esteárico en proporciones compatibles con el aceite de lino, que habían sido empleados como aglutinantes. Estos resultados se pueden observar en el cromatograma de la fig. 4.

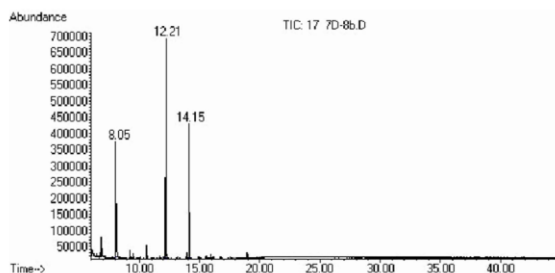


Fig. 4. Cromatograma del aceite de lino con sus picos característicos [3]

➤ **Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).**

Técnica eficaz para la identificación de compuestos orgánicos solubles y de bajo peso molecular como los colorantes. Permite identificar laca roja a tra-

vés del ácido lacaico del insecto *Laccifer lacca* (véase fig. 5) y quermes mediante la detección del ácido quermésico del insecto *Kermes Vermilia*.

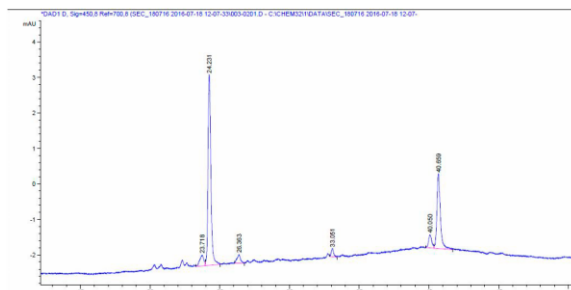


Fig. 5. Cromatograma del colorante rojo de la primera capa, con el pico característico del ácido lacaico.

➤ **Espectroscopía IR por Transformada de Fourier (FTIR).**

Esta técnica permitió identificar el uso de la cera de abeja en una de las restauraciones de la policromía. La fig. 6 muestra las bandas características de dicha cera.

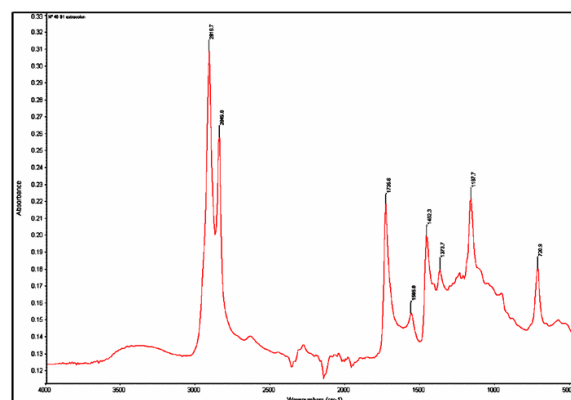


Fig. 6. Espectro FTIR de la cera de abeja

➤ **Espectroscopía RAMAN.** Se empleó para analizar capas pictóricas azules y verdes. El espectro del pigmento azul confirmó la presencia de azurita, mientras que el pigmento verde mostró una composición muy similar, como se observa en la fig. 7.

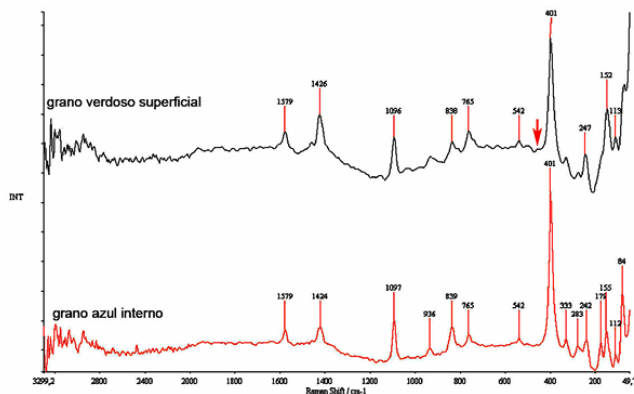


Fig. 7. Espectro RAMAN de pigmento azul y verde

Estas técnicas no solo permitieron identificar los materiales constitutivos, sino también reconstruir la secuencia de las distintas policromías (Tabla 1). Asimismo, evidenciaron alteraciones químicas en los pigmentos, daños mecánicos y residuos de intervenciones anteriores [2], [3].

TABLA 1
POLICROMÍAS DEL PÓRTICO DE LA GLORIA

Policromía	Características	Pigmentos principales
Entre 1188 y 1211	1-4 capas de imprimación gruesa de albayalde con carbonato cálcico y silicatos, láminas gruesas de oro puro a la sisa (estampillado: triple punto, flor de cuatro pétalos, roseta, media-luna, rombo, disco y banda dorada), cabujones en coronas.	Lapislázuli , albayalde, bermellón, tierras, minio, resinato de cobre, cardenillo, negro carbón vegetal y laca roja (goma laca). Todo de muy buena calidad.
Tardogótica	Sobre zonas deterioradas imprimación de color naranja con minio y albayalde. Mucho pan de oro a la sisa de una aleación de oro y plata y poco pan de plata. Aplicación de estofados y brocados en relieve de estaño.	Azurita, muy deteriorada; albayalde, bermellón, tierras, mucho minio, verde cromo, cardenillo, laca roja (quermes y granza), bermellón, negro de huesos.
Ca. 1520		
Principios s. XVII	Parcial, pero muy extendida. Imprimación muy irregular pardo-anaranjado con tierras ricas en óxido de hierro, albayalde, minio, carbonato cálcico y carbón vegetal en diversas proporciones que hace de base para los metalizados con oro y plata o repintes. Encarnaciones sin imprimación. Brocados nuevos con elementos góticos.	Azurita, en buen estado de conservación, albayalde, negro de carbón vegetal y de huesos, tierras, bermellón, laca roja, cardenillo, amarillo de plomo y estaño.
S. XVII) o XVIII	Parcial. Separada de la anterior por capas de cola y suciedad. Sobre todo, sobre encarnaciones. Capa muy gruesa. Es la que más se conserva.	Albayalde, tierras, minio, bermellón.
1651 (?)		
S. XIX	Parcial. Intervención de restauración después del vaciado en yeso (?). Cera de abeja como material de restauración. Sin pan de oro, en su lugar pintura color ocre.	Albayalde, azurita, cardenillo, oropimente, tierras, minio, bermellón, laca roja, carbón vegetal, verde de cromo.
Posterior a 1866		

El aglutinante en todas las policromías es el aceite de lino. Las policromías no originales son de menor calidad material y técnica que la original. [2], [3], [6], [7], [8]

2.4. Elaboración de las cartas y difusión de resultados

A partir del conjunto de datos recopilados se elaboraron las cartas de correspondencia y una paleta digital de colores, que reproducía con la mayor fidelidad posible los tonos reales asociados a los pigmentos, colorantes y técnicas pictóricas identificadas en los análisis histórico-artísticos y de laboratorio (fig. 8).

Estas cartas sirvieron para reconstruir virtualmente las distintas fases cromáticas del Pórtico de la Gloria sobre

ortofotografías obtenidas con técnicas de fotogrametría [3].

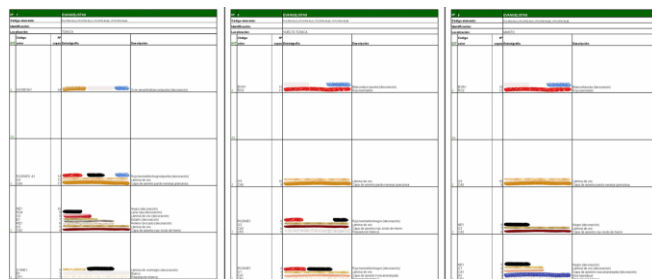


Fig. 8. Cartas de correspondencia de policromía [3]

Además de servir a los restauradores como una guía en su trabajo, la correspondencia de policromía y, especialmente, las recreaciones virtuales, ofrecen una valiosa oportunidad para difundir la historia artística de este patrimonio singular. Permiten proporcionar una visión completa de su evolución material a través de ilustraciones, reproducciones (fig. 9) o proyecciones lumínicas, facilitando una comprensión más profunda del Pórtico de la Gloria y facilitan el acceso a la información levantada a otros investigadores [3].



Fig. 9. Reconstrucción de cuatro policromías [3]

5. CONCLUSIONES

Este artículo analiza la técnica de correspondencia de policromías aplicada al Pórtico de la Gloria de la Catedral de Santiago de Compostela, describiendo las técnicas de análisis empleadas y los resultados obtenidos.

El estudio muestra que la correspondencia de policromías, basada en un enfoque interdisciplinario y en documentación analítica e histórica rigurosa, constituye un modelo útil para intervenciones futuras en bienes patrimoniales, especialmente en aquellos con policromías complejas.

El método, cuya utilidad ha quedado más que demostrado en el caso del Pórtico de la Gloria, debe ser considerado para su inclusión en la normativa nacional para ga-

rantizar su aplicación generalizada, siempre que el estado de conservación y la información que las piezas puedan ofrecer, lo permitan.

Aunque las intervenciones respetan cada vez más las policromías históricas, aún persiste la práctica de remover capas sin conocer lo que se oculta debajo, una práctica que podría evitarse gracias a la aplicación de este método.



Nicole Distl es graduada de la Escuela Superior de Conservación y Restauración de Bienes Culturales de Cataluña. Actualmente cursa el Máster en Diagnóstico del Estado de Conservación del PH de la UPO y desarrolla su actividad en diversos proyectos en Barcelona.

5. REFERENCIA

- [1] R. Yzquierdo Perrín, «Intervenciones en el Pórtico de la Gloria» in La restauración del patrimonio en el siglo XXI, M. C. Lacarra Ducay, Ed. Zaragoza: Instituto "Fernando el Católico", 2023, pp. 49-114. [En línea]. Disponible en <https://ifc.dpz.es/recursos/publicaciones/39/96/03yzquierdo.pdf>. [Consultado: 10-abr-2025].
- [2] C. Cirujano Gutierrez, A. Laborde Marqueze y F. Prado Villar, «La restauración del Pórtico de la Gloria en la Catedral de Santiago de Compostela», Patrimonio cultural de España, vol. 6, pp. 183-195, 2012. [En línea]. Disponible en <https://www.academia.edu/download/30332178/CirujanoLabordePradoPorticoGloria.pdf>. [Consultado: 8-abr-2025].
- [3] M. Cortázar García de Salazar y A. Sánchez Ledesma, «Estudio de la secuencia de policromías y de la composición de los materiales empleados en las decoraciones del conjunto escultórico del Pórtico de la Gloria de la Catedral de Santiago de Compostela», *Inf. Trab.*, n.o 15, pp. 114-170, 2017. [En línea]. Disponible en https://dialnet.unirioja.es/servlet/ejemplar?codigo=453824&info=open_link_ejemplar. [Consultado: 28-abr-2025].
- [4] R. García Ramos, «Examen material de la obra de arte. La correspondencia de policromías», *Rev. PH*, n.o 12, p. 52, sep. 1995, doi: 10.33349/1995.12.242. [Consultado: 1-may-2025].
- [5] A. Del Barrio Luna, «El criterio de "correspondencia de policromías" como fuente primaria para la historia del arte. La Virgen del Rosario de Santibáñez de la Sierra, Salamanca», *Norba Rev. Arte*, n.o 43, pp. 233-259, ene. 2024, doi: 10.17398/2660-714x.43.233. [Consultado: 29-abr-2025].
- [6] A. Laborde Marqueze, «El proyecto de conservación y restauración del Pórtico de la Gloria», *Rudesindus*, n.o 12, 2019, pp. 111-118. [En línea]. Disponible en <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7705727.pdf>. [Consultado: 8-abr-2025].
- [7] A. Laborde Marqueza, M. A. García Rodríguez, C. Imaz Villar, N. Yanquas Jiménez, y L. Ferrazza, «Protocolo de evaluación del riesgo en la intervención de limpieza en conjuntos escultóricos en piedra policromada», *Cienc. El Arte VII*, pp. 504-515, 2018. [En línea]. Disponible en https://libreria.cultura.gob.es/libro/laciencia-y-el-arte-vii-ciencias-experimentales-y-conservacion-del-patrimonio_4554/ [Consultado: 18-abr-2025].
- [8] M. Taín Guzmán, «Aproximación histórica a las policromías del Pórtico de la Gloria», *Rudesinu*, n.o 12, pp. 119-128, 2019. [En línea]. Disponible en <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7705728.pdf> [Consultado: 8-abr-2025].

Principales Nanomateriales Antimicrobianos en la Conservación del Patrimonio Cultural: Retos y Perspectivas

Alba Ibort Gracia

Resumen— En este artículo se abordan los principales nanomateriales antimicrobianos: TiO_2 , Ag, ZnO y CuO, que se utilizan en la conservación del patrimonio cultural. Se estudian sus propiedades, mecanismos de acción y aplicaciones. Además, se analizan sus ventajas y desventajas, así como su impacto en el medioambiente y en los propios bienes culturales. Los resultados indican que, aunque su uso resulta prometedor, todavía es necesario analizar estos materiales en profundidad, ya que su desarrollo y aplicación en el patrimonio cultural son muy recientes.

Palabras Claves— Antimicrobiano, Biodeterioro, Nanopartículas, Patrimonio

1. INTRODUCCIÓN

EL patrimonio cultural está expuesto continuamente a diversos procesos de degradación causados por, entre otros agentes, la actividad biológica. El biodeterioro, entendido como cualquier alteración no deseada en las características de un material provocada por la actividad vital de organismos, constituye un desafío constante en la conservación del patrimonio cultural [1], [2].

Los métodos tradicionales de conservación, a menudo, no son suficientes para prevenir este biodeterioro o pueden ser tóxicos y dañinos para el medio ambiente [3]. Esto ha impulsado la búsqueda de alternativas más innovadoras y ecológicas.

El uso de algunos de estos nanomateriales antimicrobianos se alinea con los principios de la "conservación verde" o "conservación sostenible", que se centra en la búsqueda de estrategias no destructivas, reversibles y seguras tanto para el medioambiente como para los restauradores [4], aunque no todos cumplan esta condición.

Los nanomateriales antimicrobianos emergen, en este contexto, como una solución prometedora para proteger el patrimonio cultural del deterioro microbiano. Gracias a sus propiedades únicas, como su pequeño tamaño, alta reactividad y baja toxicidad, los nanomateriales pueden inhibir el crecimiento de microorganismos y prevenir la formación de biopelículas en las superficies de los bienes culturales [5].

La nanotecnología ofrece la posibilidad de diseñar capas protectoras transparentes, hidrofóbicas y biocidas en dichas superficies [5]. Los nanomateriales, como las nanopartículas de plata (Ag), óxido de cinc (ZnO) y dióxido de titanio (TiO_2), han demostrado ser eficaces contra una amplia gama de microorganismos que deterioran el patrimonio cultural [1]. Estas propiedades únicas y su eficacia han puesto en el foco este tipo de tratamientos durante los últimos años en el sector de la conservación del patrimonio cultural.

2. PRINCIPALES NANOMATERIALES ANTIMICROBIANOS

En este apartado se desarrollan los principales nanomateriales antimicrobianos empleados en la conservación del patrimonio cultural, destacando sus propiedades específicas, mecanismos de acción y aplicaciones concretas.

2.1. Nanopartículas de Dióxido de Titanio (TiO_2)

Las nanopartículas de TiO_2 son un nanomaterial económico, químicamente estable y respetuoso con el medioambiente [2], [6].

Sus propiedades antimicrobianas se basan en su fotoactividad. El TiO_2 es un semiconductor que libera especies reactivas de oxígeno (ROS) al exponerse a la luz UV o a la radiación solar, este material libera especies como aniones superóxido O_2^- , radicales hidróxidos $\text{OH}^\cdot$ y peróxido de hidrógeno H_2O_2 .

Estas especies liberadas dañan las membranas celulares de los microorganismos, mediante un ataque de estrés oxidativo que causa la peroxidación de la membrana lipídica [2]. Las nanopartículas de TiO_2 pueden entrar en las células de los microorganismos una vez sus membranas están dañadas, y de esta forma, atacar directamente a los componentes intracelulares, acelerando la muerte celular [7].

Se utiliza principalmente en recubrimientos para prevenir el crecimiento de cianobacterias y algas en morteros [2] y soporte pétreo [7], para proteger al soporte de papel frente al crecimiento de hongos sin alterar la apariencia de estos objetos [3], e incluso para proporcionar propiedades antimicrobianas a los tejidos [8].

Finalmente, respecto a sus limitaciones, hay que tener en cuenta que el uso excesivo de nanopartículas de TiO_2 puede repercutir en el desarrollo de organismos resistentes.

tes a los biocidas [3]. Además, respecto a su rango de actuación, al activarse principalmente absorbiendo fotones en la región UV, su actividad en interiores o en condiciones de luz visible se ve bastante mermada [2], para mejorar esta carencia, estas nanopartículas pueden doparse con la presencia de plata, que desplaza la absorción de fotones hacia la región del espectro visible [2].

2.2. Nanopartículas de Plata (AgNPs)

Las nanopartículas de plata (AgNPs) son conocidas por su alta estabilidad y baja volatilidad. En la conservación de patrimonio cultural, destacan debido a su eficaz actividad antimicrobiana de amplio espectro [7].

Las AgNPs tienen actividad antimicrobiana debido a su capacidad para liberar iones de plata (Ag^+), que son tóxicos para los microorganismos. Estos iones pueden dañar las membranas celulares y el ADN de los microorganismos, lo que conduce a su eliminación [8].

Las principales ventajas del uso de las AgNPs son su amplio espectro antimicrobiano, siendo eficaces contra una gran gama de bacterias, hongos y virus [7] y su eficacia a bajas concentraciones [3].

Respecto a sus desventajas y limitaciones, como ocurría con las nanopartículas de TiO_2 , su uso prolongado puede desencadenar resistencia microbiana [2], [3]. Cabe señalar que otro de los inconvenientes que puede tener su uso, es que las AgNPs pueden ser tóxicas para las células humanas, especialmente aquellas de tamaño inferior o igual a 10 nm [6].

Por último, estas nanopartículas se utilizan mayoritariamente para proteger el papel contra microorganismos implicados en el biodeterioro de documentos gráficos. [8] También se utilizan en hidrogeles para la limpieza de superficies de distintos bienes culturales [2] e incluso para prevenir el biodeterioro de materiales pétreos en zonas arqueológicas [7]. En combinación con otros nanocompuestos como el TiO_2 , las AgNPs proporcionan propiedades antifúngicas a la madera [7] y previenen el crecimiento de algas y levaduras en vidrio moderno [7].

2.3. Nanopartículas de Óxido de Cinc (ZnO)

El ZnO es un semiconductor no tóxico que puede formar nanoestructuras con diferentes morfologías. Se usa mayormente por su poder para inhibir el crecimiento de bacterias y reducir la formación de biopelículas [5].

Sus propiedades antimicrobianas, eficaces incluso en bajas concentraciones, se deben a su actividad fotocatalítica [6]. El mecanismo biocida por el que suele actuar es la agresión mecánica en las paredes celulares de los microorganismos [3]. Esto sucede tras la formación de especies ROS, lo que ocurre en presencia de oxígeno y al ser activado por la luz UV, esto daña la pared celular y el interior de las células microbianas, produciendo la muerte celular de las mismas [7]. Cabe destacar que la formación de ROS es inversamente proporcional al área de la super-

ficie del ZnO [7]. De forma complementaria, la liberación de iones Zn^{2+} contribuye a su actividad antimicrobiana [2], [6].

Las nanopartículas de ZnO son buenas candidatas para su uso en la restauración de patrimonio cultural debido a su bajo coste, su alta eficacia contra una amplia gama de microorganismos [5] y al tratarse de un material respetuoso con el medio ambiente [6].

Estas nanopartículas se utilizan, en mayor medida, para proteger pinturas al óleo contra la suciedad, el ataque de hongos y el envejecimiento por rayos UV [8]. Además, combinado con otros materiales, como las nanoplaquetas de grafeno recubiertas con nanobarras de óxido de cinc, mejora sus propiedades antimicrobianas y foma películas antimicrobianas [5].

2.4. Nanopartículas de Óxido de Cobre (CuONPs)

Los tratamientos basados en CuONPs/ SiO_2 son nanocompuestos multifuncionales que combinan las propiedades antimicrobianas del óxido de cobre (CuO) con las propiedades consolidantes y protectoras de la sílice (SiO_2) [3], [7].

Estos nanocompuestos se sintetizan mediante la ruta sol-gel, donde las nanopartículas de CuO se inmovilizan en una matriz de SiO_2 . Su actividad antimicrobiana se basa en la liberación de iones Cu^{2+} , liberados por las CuONPs inmovilizadas, que actúan como agentes microbiocidas [3]. Estos iones de cobre generan especies reactivas de oxígeno, y estas, a su vez, actúan dañando la membrana lipídica, produciendo oxidación de proteínas y degradación del ADN [2].

Además de sus propiedades antimicrobianas, estos nanocompuestos mejoran la resistencia mecánica de la piedra y aumentan la durabilidad de los materiales pétreos [7], por lo que es frecuente su uso en este tipo de materiales en el ámbito de la conservación del patrimonio cultural. La matriz de SiO_2 proporciona hidrofobicidad, reduciendo el tiempo de reacción para la formación de gel de sílice, lo cual es útil como consolidante de piedra [7].

Con todo, a pesar de su potencial, es importante considerar que el cobre puede oxidarse rápidamente y presentar nanotoxicidad [2].

3. VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL USO DE ESTAS NPs EN PATRIMONIO CULTURAL

El uso de nanopartículas en la conservación del patrimonio cultural ofrece diversas ventajas y desventajas que varían según el tipo de soporte tratado.

De forma general, las principales ventajas del uso de estos materiales reside en su eficacia a bajas concentraciones, lo que reduce el riesgo de alterar las propiedades del material original [3]; su fácil aplicación, lo que facilita

su uso en diferentes situaciones [3] y su buena penetración, debido a su pequeño tamaño [4].

Por otro lado, de forma générica, su uso presenta las siguientes desventajas: algunas nanopartículas pueden ser tóxicas [2], [3]; no son totalmente selectivas, por lo que no actúan contra organismos específicos [3]; su coste suele ser más elevado que el de los tratamientos tradicionales [3], y al tratarse de técnicas que todavía se hallan en vías de desarrollo, faltan estudios bien documentados sobre su estabilidad a largo plazo y sobre su interacción con las propiedades y los materiales originales de los propios bienes culturales. [3], [8].

La Tabla 1, describe una clasificación de las distintas ventajas y desventajas específicas que presenta la aplicación de estas nanopartículas en los diferentes materiales / soportes del patrimonio cultural, desde el punto de vista de la acción antimicrobiana.

TABLA 1

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO DE NPS ANTIMICROBIANAS EN DISTINTOS MATERIALES / SOPORTES PATRIMONIALES

Mate- rial	Ventaja	Desventaja	Ejemplos de Especie Atacada
Piedra	Las nanopartículas de TiO ₂ , Ag, MgO y ZnO pueden inhibir el crecimiento de bacterias, hongos y algas que causan biodeterioro en soporte pétreo [1]. Las NPs de CuO, tienen actividad microbiana y, a su vez, mejoran algunas de sus propiedades como la resistencia mecánica [7].	Su uso puede alterar el color o la textura de la piedra [3]. Además, la aplicación desigual puede provocar tensiones internas y daños [3].	<i>Aspergillus niger</i> ; <i>Penicillium oxalicum</i> ; <i>Paraconiothyrium sp.</i> ; <i>Pestalotiopsis maculans</i> ; <i>Pectobacterium carotovorum</i> ; <i>Alternaria alternata</i> ; <i>Bacillus subtilis</i> ; etc. [8].
Pintura	Las nanopartículas pueden proteger contra el crecimiento de hongos y bacterias en capas pictóricas [3].	Se puede ver alterado el color original o la apariencia de la pintura. Una penetración excesiva, podría ocasionar daños en las capas subyacentes [3].	<i>Streptomyces spp.</i> ; <i>Aspergillus spp.</i> ; <i>Penicillium spp.</i> ; <i>Cladosporium spp.</i> ; <i>Alternaria spp.</i> ; <i>Staphylococcus spp.</i> ; <i>Bacillus spp.</i> ; etc. [3].
Textil	Las AgNPs y las NPs de ZnO actúan como agentes antimicrobianos sobre tejidos históricos [8].	Su aplicación puede alterar la flexibilidad o la textura de las fibras textiles y la durabilidad del tratamiento puede ser limitada debido a la abrasión [3].	<i>Staphylococcus aureus</i> ; etc. [8].
Papel	Las AgNPs y las NPs de	Pueden causar	<i>Bacillus subtilis</i> ;

	ZnO pueden prevenir el crecimiento microbiano en este material [3], [8].	cambios de color o manchas. Asimismo, la distribución no uniforme puede provocar tensiones y deformaciones [3].	<i>Penicillium chrysogenum</i> ; <i>Aspergillus niger</i> , <i>Cladosporium cladosporioides</i> ; <i>Trichoderma reesei</i> ; etc. [8].
Madera	Las NPs de MgO, ZnO, TiO ₂ pueden prevenir el crecimiento de hongos en acción combinada con las AgNPs [1], [3], [8].	Pueden alterar la apariencia natural de la madera, además de provocar daños adversos en caso de que penetre demasiado, al tratarse de un material generalmente poroso [2].	<i>Hypocrea lixii</i> ; <i>Mucor circinelloides</i> ; etc. [8] Bacterias Gram-positivas (<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Arthrobacter aurescens</i>) y Gram-negativas (<i>Escherichia coli</i> , <i>Achromobacter spanius</i>) [3].
Vidrio	Las AgNPs y las NPs de TiO ₂ proporcionan protección contra el ataque microbiano de algas y levaduras [7].	Pueden alterar el índice de refracción o la transmisión de luz. En ocasiones, una aplicación desigual puede provocar tensiones y fracturas [7].	/

4. CONCLUSIONES

Las nanopartículas han demostrado ser efectivas en el control microbiano gracias a sus mecanismos de acción y alta eficacia, aunque su aplicación requiere considerar factores como toxicidad, impacto ambiental y compatibilidad con los materiales tratados. A pesar de los avances, sigue siendo fundamental establecer metodologías estandarizadas, evaluar la eficacia de los tratamientos a largo plazo y realizar investigaciones en condiciones reales, pues aún queda mucho por explorar y desarrollar en este campo.

La aplicación de nanomateriales antimicrobianos representa un avance significativo en la conservación del patrimonio cultural, ya que permiten enfrentar el biodeterioro con una eficacia notable y con menor impacto sobre el entorno y los propios bienes culturales. Entre los métodos estudiados, las nanopartículas de plata (AgNPs) y dióxido de titanio (TiO₂) se consolidan como las opciones más versátiles y eficaces debido a su amplio espectro de acción antimicrobiana y su capacidad para integrarse en diferentes soportes sin alterar visiblemente los materiales originales. No obstante, su

efectividad depende en gran medida del entorno lumínico, la dosificación y la compatibilidad con los sustratos tratados, lo que hace imprescindible una aplicación controlada.

Las técnicas basadas en óxido de zinc (ZnO) y óxido de cobre (CuO), por su parte, resultan especialmente adecuadas en soportes pictóricos y pétreos respectivamente, por su bajo coste y carácter fotocatalítico. Así, la elección del método más adecuado debe basarse en un equilibrio entre eficacia antimicrobiana, estabilidad del tratamiento, respeto al material original y sostenibilidad, destacando la necesidad de protocolos estandarizados y estudios a largo plazo que garanticen la seguridad y permanencia de estas intervenciones.

REFERENCIAS

- [1] M. Baglioni, G. Poggi, D. Chelazzi, and P. Baglioni, "Advanced Materials in Cultural Heritage Conservation," *Molecules*, vol. 26, no. 13, Art. no. 3967, 2021, doi: 10.3390/molecules26133967.
- [2] I. Franco-Castillo, L. Hierro, J. M. de la Fuente, A. Seral-Ascaso, and S. G. Mitchell, "Perspectives for antimicrobial nanomaterials in cultural heritage conservation," *Chem*, vol. 7, no. 3, pp. 629–669, 2021.
- [3] F. Cappitelli, C. Cattò, and F. Villa, "The Control of Cultural Heritage Microbial Deterioration," *Microorganisms*, vol. 8, no. 10, Art. no. 1542, 2020, doi: 10.3390/microorganisms8101542.
- [4] S. Lo Schiavo, F. De Leo, and C. Urzì, "Present and Future Perspectives for Biocides and Antifouling Products for Stone-Built Cultural Heritage: Ionic Liquids as a Challenging Alternative," *Applied Sciences*, vol. 10, no. 18, Art. no. 6568, 2020, doi: 10.3390/app10186568.
- [5] E. Schifano, D. Cavallini, G. De Bellis, M. P. Bracciale, A. C. Felici, M. L. Santarelli, M. S. Sarto, and D. Uccelletti, "Antibacterial Effect of Zinc Oxide-Based Nanomaterials on Environmental Biodegraders Affecting Historical Buildings," *Nanomaterials*, vol. 10, no. 2, Art. no. 335, 2020, doi: 10.3390/nano10020335.
- [6] A. M. Díez-Pascual, "Recent Progress in Antimicrobial Nanomaterials," *Nanomaterials*, vol. 10, no. 11, Art. no. 2315, 2020, doi: 10.3390/nano10112315.
- [7] P. Ganguli and S. Chaudhuri, "Nanomaterials in antimicrobial paints and coatings to prevent biodegradation of man-made surfaces: A review," *Mater. Today: Proc.*, vol. 45, Part 3, pp. 3769–3777, 2021, doi: 10.1016/j.matpr.2021.01.275.
- [8] A. Carrapiço, M. R. Martins, A. T. Caldeira, J. Mirão, and L. Dias, "Biosynthesis of Metal and Metal Oxide Nanoparticles Using Microbial Cultures: Mechanisms, Antimicrobial Activity and Applications to Cultural Heritage," *Microorganisms*, vol. 11, no. 2, Art. no. 378, 2023, doi: 10.3390/microorganisms11020378.

ción durante su formación académica, como la Campaña de Restauración de las Pinturas Murales de La Cartuja de las Fuentes o la Campaña de Análisis de Sales en la Cárcel de Broto, entre otras. Actualmente, está estudiando el Grado en Química por la UNED y el Máster en Diagnóstico del Estado de Conservación del Patrimonio en la UPO.



Alba Ibor Gracia, galardonada con el Primer Premio Joven Pre-Investigación 2024 (Ge-IIC), se graduó en Conservación-Restauración de Bienes Culturales en ESCYRA, 2024, donde se especializó en Pintura. Ha tenido la oportunidad de colaborar en diversas campañas de restaura-

Preservación de esculturas en jardines: un enfoque sostenible para la biodiversidad

Emilio José Jerez Gómez

Resumen— La conservación de los bienes escultóricos localizados en jardines está condicionada por el ambiente de estos entornos, que pueden favorecer su biodeterioro. De este modo, la restauración de estas esculturas suele incluir el uso de biocidas, que pueden ser nocivos con la vegetación que forma parte del espacio ajardinado. Este estudio, realiza una revisión bibliográfica crítica para recuperar las principales alternativas existentes para la preservación de la biodiversidad durante la intervención curativa de procesos de degradación por biodeterioro.

Palabras Claves— Bioconservación, biodeterioro, escultura, jardín histórico, sostenibilidad.

1. INTRODUCCIÓN

Los bienes escultóricos se ven afectados tanto por factores de deterioro intrínsecos (propios de su naturaleza material) y por factores extrínsecos (derivados de las condiciones medioambientales del entorno en el que se encuentran). En este sentido, los jardines representan un contexto con alteraciones particulares, que son resultado de la convivencia de bienes culturales y recursos naturales (Fig.1) [1]. A pesar de las problemáticas que supongan para su conservación, el hecho de que estos bienes patrimoniales se encuentren en espacios verdes constituye una parte esencial de su contexto. Por ello, resulta necesario buscar un equilibrio que permita su conservación cumpliendo criterios como los establecidos en la Carta de Florencia para la Salvaguardia de Jardines Históricos [2], [3].

Desde esta mirada, el objetivo de este estudio es describir las principales patologías asociadas a procesos de biodeterioro en esculturas [4] y exponer alternativas al uso de tratamientos biocidas tradicionales para garantizar la preservación de la biodiversidad [5], [6]. El interés de este estudio radica en proponer soluciones que permitan conservar la simbiosis que existe entre las esculturas, los jardines y los numerosos organismos biológicos de la pántina natural, que forman parte de su valor cultural [7].

2. FACTORES DEL DETERIORO EN JARDINES

Los factores de deterioro son aquellos parámetros que inducen a los bienes culturales a sufrir cambios perjudiciales en sus propiedades materiales [1]. A continuación, se incluye un listado de las principales patologías que afectan a las esculturas en jardines y los factores de deterioro que motivan su aparición:

- **Erosión:** Se produce por la acción combinada del viento, el polvo/arena en suspensión y la lluvia. Produce el lavado y disolución de los elementos más salientes en esculturas.
- **Cambios de volumen:** Se generan en los materiales

por las tensiones producidas entre la superficie y el interior debido a variaciones de temperatura. Se asocian a grietas, fisuras o desprendimientos.

- **Solución y precipitación de sales:** Las sales generan presiones en las esculturas durante su transporte y recristalización. El posible uso de abonos y la gran presencia de materia orgánica y masas vegetales en el entorno de las esculturas, puede contribuir a una alta concentración de **nitratos** [1].
- **Disolución y transformación química de los materiales:** debida a la acción disolvente del agua, que puede transportar soluciones reactivas. Combinada con contaminantes puede transformar los materiales de las esculturas en otros compuestos [1].



Fig. 1. Fuente del Tritón, Carmen de los Mártires, Granada. Imagen previa a su restauración en 2021. Fuente: Autoría propia [1].

2.1. Agentes de biodeterioro

En un jardín con falta del mantenimiento preciso, los agentes biológicos son agentes catalizadores de los principales factores de deterioro. La tabla 1 muestra los principales agentes biológicos de degradación: bacterias, cia-

nobacterias, hongos, algas verdes, líquenes, musgos y plantas verdes) y los efectos provocados sobre los materiales patrimoniales.

TABLA 1
MECANISMOS DEL BIODETERIORO

Bacterias y cianobacterias	Según las características ambientales de la interfaz sustrato/biofilm/medio y su entorno, pueden inducir a la protección de los metales o potenciar su biocorrosión a través de la eliminación de las películas pasivadoras protectoras que se encuentren sobre las superficies metálica [8]. De igual modo, pueden formar parte de la pátina natural protectora de los materiales pétreos.
Hongos	Determinadas formas de alteración cromática tienen su origen en la presencia de carotenoides y melaninas resultantes de este tipo de colonización biológica [9]. Debido a su naturaleza filamentosos, estos pueden penetrar varios centímetros dentro del sustrato de la escultura.
Líquenes	Resultado de la simbiosis entre hongos y algas, se incrustan en la superficie de los materiales. Sus efectos producen un deterioro físico, químico y estético en las esculturas [9].
Algas verdes	Suelen encontrarse en fuentes o lugares con presencia continua de humedad y en zonas poco expuestas a la radiación UV del sol [9]. Provocan daños mayormente estéticos, aunque su peso puede dañar las esculturas y también pueden actuar como sustrato para la proliferación de otros organismos que pueden ser más destructivos (Fig. 1).
Musgos	Aparecen en lugares con presencia constante de agua, luz solar y sobre sustratos disgregados superficialmente donde puedan fijar sus rizoides (Fig. 1). Pueden aportar acidez, ocultar los volúmenes escultóricos y servir de sustrato para plantas vasculares u otros organismos [9].
Plantas vasculares	Pueden deberse al crecimiento descontrolado de especies en el entorno (Fig. 1). Producen un deterioro de tipo mecánico fuerte por la presión que ejercen sus raíces, además de químico por la actividad biológica y estético [9].

En general, las plantas vasculares, los líquenes y los hongos provocan principalmente erosión; las algas verdes y los musgos favorecen la precipitación de sales; y las bacterias y cianobacterias, junto con líquenes, musgos y plantas vasculares, causan transformaciones químicas de los materiales (tabla 1).

3. NUEVOS TRATAMIENTOS BASADOS EN SOLUCIONES MÁS RESPETUOSAS CON EL MEDIOAMBIENTE

Las principales problemáticas para la protección de biodiversidad en áreas verdes durante trabajos de restauración, tienen que ver con la incompatibilidad química entre productos usados para proteger los bienes culturales y materia vegetal que conforma los valores naturales del contexto en el que se ubican. Por ello en los últimos años hay una tendencia a desarrollar metodologías y productos más sostenibles, aplicados sobre materiales pétreos, y basados en el uso de la biotecnología.

Entre ellos se incluye: el uso de aceites esenciales y extractos vegetales como biocidas naturales, especialmente eficaces frente a algas, bacterias y hongos, aunque pueden generar alteraciones cromáticas (Tabla 2) [12], [13]; la biolimpieza y desalación mediante bacterias específicas y enzimas (Tabla 3) [11], o la bioconsolidación por medio de

TABLA 2
BIOCIDAS NATURALES

Aceites esenciales

Los más utilizados por su **acción biocida** sobre **algas, bacterias, líquenes**, y en menor medida hongos, en materiales pétreos, son los aceites esenciales procedentes de: hinojo, lavanda, árbol del té, orégano, romero, clavo y tomillo [12].

Sin embargo, su aplicación directa podría producir alteraciones cromáticas sobre la superficie escultórica [13].

Extractos vegetales

Algunos de estos extractos, procedentes del eneldo o la citronela, han demostrado tener un **poder antifúngico** de moderado a fuerte [12].

TABLA 3
BIOLIMPIEZA

Limpieza de materiales inorgánicos

Pseudomonas stutzeri: Este tipo de bacterias reductoras de nitratos, combinadas dentro de diversos agentes sustentantes y soportantes, se han empleado principalmente para la eliminación de materiales inorgánicos, como eflorescencias salinas con alto contenido en **nitratos** sobre soportes pétreos [11].

Limpieza de materiales orgánicos

Enzimas: En restauración, ha sido empleado el tratamiento de limpieza con enzimas como **proteasas** y **colagenasas** para eliminar residuos orgánicos de pinturas y materiales pétreos, sin afectar al material de base [11].

TABLA 4
BIOCONSOLIDACIÓN

Inoculación de cepas de bacterias exógenas y aplicación de solución nutritiva

Mixococcus Xanthus, bacteria gamnegativa que aplicada con una solución nutritiva (hidrolizado de proteínas y acetato cálcico), activa la amonificación de los aminoácidos (Fig.2), produciendo un biocarbonato controlado que mejora la resistencia y respeta las características petrofísicas de los materiales pétreos [10]

Activación de la propia microbiota mediante una solución nutritiva

Se está desarrollando la carbonatogénesis bacteriana por la propia comunidad que habita la piedra, evitando introducir microorganismos exógenos [11]. El biocemento producido mejora la resistencia de los materiales pétreos y respeta sus características, aumentando puntualmente la población bacteriana intrínseca que con el tiempo, disminuye hasta valores previos al tratamiento [10].

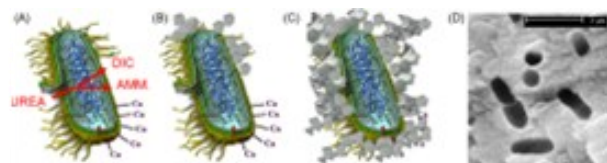


Fig. 2. Bacterias ureolíticas produciendo carbonatogénesis por la liberación de amoníaco (AMM) y CO₂ (DIC). El resultado es la precipitación de calcita o vaterita y la muerte de la célula tras el proceso. Fuente: De Muynck et al. [14].

la carbonatogénesis bacteriana (Fig. 2) (Tabla 4) [5].

4. PAUTAS PARA LA APLICACIÓN DE ENFOQUES SOSTENIBLES EN LA PRESERVACIÓN DE ESCULTURAS EN JARDINES

Antes de aplicar un tratamiento para frenar el biodeterioro en esculturas situadas en jardines, es fundamental

evaluar la superficie escultórica y conocer la composición del biofilm presente. Esto permite identificar los microorganismos patógenos y determinar la microbiota de la pátina [4]. Igualmente, es fundamental determinar la incidencia que la restauración podría tener en la eliminación de patógenos, así como evaluar el grado de preservación de la microbiota protectora de la pátina y del entorno vegetal circundante [8]. Además, es importante valorar la utilización de tratamientos selectivos y sostenibles, como los descritos previamente, y priorizarlos frente a métodos que conllevan un mayor riesgo para el entorno.

En la elaboración de una propuesta intervención y Plan de Conservación Preventiva en jardines [1], resulta de gran utilidad aplicar enfoques propios de la gestión de riesgo. Analizar los principales peligros a los que se ven sometidos los bienes culturales y naturales, documentando para ello: su origen; los posibles efectos; el porcentaje de bienes culturales afectados y la severidad de la afección es esencial. Esto permitirá realizar una valoración de: los riesgos presentes; posibles tratamientos para solventarlos; nuevos riesgos que implica su uso, y la viabilidad de estos a corto y a largo plazo, dependiendo de la dificultad de su aplicación o del presupuesto que requieran. Aplicar este tipo de enfoque es sencillo y económico, y mejoraría mucho la sostenibilidad del mantenimiento de esculturas en jardines [15].

5. CONCLUSIONES

Los resultados de este análisis bibliográfico crítico muestran que, si bien existen tratamientos sostenibles para su uso en escultura al aire libre, es necesario seguir investigando tratamientos alternativos en la vía de la sostenibilidad, para llegar a encontrar las soluciones adecuadas, también para otro tipo de materiales además de la piedra.

La bioconservación parece ser la alternativa para la preservación ética de la biodiversidad, que habita los jardines, y la salud de los trabajadores durante la restauración. Al mismo tiempo, parece disminuir los costes de diferentes procesos por su relativa eficacia, según la casuística.

Finalmente, establecer una serie de medidas para el estudio de los riesgos asociados a determinados tratamientos de intervención del patrimonio, ayudaría a tomar conciencia sobre cuáles son las opciones más sostenibles para preservar las esculturas de estos espacios ajardinados.

REFERENCIAS

- [1] E. J. Jerez Gómez, «Conservación curativa de elementos ornamentales en los jardines históricos granadinos del Palacio de los Córdoba y del Carmen de los Mártires», 2021, doi: 10.30827/Digibug.70451.
- [2] «Charters and other doctrinal texts - International Council on Monuments and Sites». Accedido: 26 de abril de 2023. [En línea]. Disponible en: <https://www.icomos.org/en/resources/charters-and-texts>
- [3] M. Jagiello, «Do We Need a New Florence Charter? The Importance of Authenticity for the Maintenance of Historic Gardens and Other Historic Greenery Layouts in the Context of Source Research (Past) and Taking into Account the Implementation of the Sustainable Development Idea (Future)», *Sustainability*, vol. 13, n.º 9, Art. n.º 9, ene. 2021, doi: 10.3390/su13094900.
- [4] C. N. Zmeu y P. Bosch-Roig, «Risk analysis of biodeterioration in contemporary art collections: the poly-material challenge», *J. Cult. Herit.*, vol. 58, pp. 33-48, 2022, doi: 10.1016/j.culher.2022.09.014.
- [5] K. Elert *et al.*, «Degradation of ancient Maya carved tuff stone at Copan and its bacterial bioconservation», *Npj Mater. Degrad.*, vol. 5, n.º 1, Art. n.º 1, ago. 2021, doi: 10.1038/s41529-021-00191-4.
- [6] K. Hodor, Ł. Przybylak, J. Kuśmierski, y M. Wilkosz-Mamcarczyk, «Identification and Analysis of Problems in Selected European Historic Gardens during the COVID-19 Pandemic», *Sustainability*, vol. 13, n.º 3, p. 1332, ene. 2021, doi: 10.3390/su13031332.
- [7] M. R. Fidanza y G. Caneva, «Natural biocides for the conservation of stone cultural heritage: A review», *J. Cult. Herit.*, vol. 38, pp. 271-286, jul. 2019, doi: 10.1016/j.culher.2019.01.005.
- [8] A. Burgos-Cara, C. V. Putnis, M. Ortega-Huertas, y E. Ruiz-Agudo, «Influence of pH and citrate on the formation of oxalate layers on calcite revealed by in situ nanoscale imaging», *CrystEngComm*, vol. 19, n.º 25, pp. 3420-3429, jun. 2017, doi: 10.1039/C7CE00305F.
- [9] J. M. García de Miguel, *ICOMOS-ISCS: Illustrated glossary on stone deterioration patterns = Glosario ilustrado de formas de deterioro de la piedra*, vol. XV. Paris: ICOMOS, 2011. Accedido: 18 de mayo de 2023. [En línea]. Disponible en: http://www.international.icomos.org/publications/monuments_and_sites/15/pdf/Monuments_and_Sites_15_ISCS_Glossary_Stone.pdf
- [10] M. Marvasi, G. Mastromei, y B. Perito, «Bacterial Calcium Carbonate Mineralization in situ Strategies for Conservation of Stone Artworks: From Cell Components to Microbial Community», *Front. Microbiol.*, vol. 11, 2020, Accedido: 24 de enero de 2023. [En línea]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01386>
- [11] B. O. Ortega-Morales y C. C. Gaylarde, «Bioconservation of historic stone buildings—an updated review», *Appl. Sci. Switz.*, vol. 11, n.º 12, 2021, doi: 10.3390/app11125695.
- [12] F. Palla, M. Bruno, F. Mercurio, A. Tantillo, y V. Rotolo, «Essential Oils as Natural Biocides in Conservation of Cultural Heritage», *Molecules*, vol. 25, n.º 3, Art. n.º 3, ene. 2020, doi: 10.3390/molecules25030730.
- [13] J. Díaz-Alonso, A. Bernardos, J. L. Regidor-Ros, R. Martínez-Mañez, y P. Bosch-Roig, «Innovative use of essential oil cold diffusion system for improving air quality on indoor cultural heritage spaces», *Int. Biodeterior. Biodegrad.*, vol. 162, 2021, doi: 10.1016/j.ibiod.2021.105251.
- [14] W. De Muynck *et al.*, «Influence of Pore Structure on the Effectiveness of a Biogenic Carbonate Surface Treatment for Limestone Conservation», *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 77, n.º 19, pp. 6808-6820, oct. 2011, doi: 10.1128/AEM.00219-11.
- [15] «Guía para la Elaboración e Implantación de Planes de Conservación Preventiva | Centro de Documentación», Ibermuseos. Accedido: 17 de mayo de 2023. [En línea]. Disponible

en: <http://www.ibermuseos.org/recursos/documentos/guia-para-la-elaboracion-e-implantacion-de-planos-de-conservacion-preventiva/>



Emilio José Jerez Gómez es graduado en Conservación y Restauración de Bienes Culturales y máster en Ciencia y Tecnología en Patrimonio Arquitectónico por la Universidad de Granada. Entre 2024 y 2026, desarrolla la Beca Formarte como restaurador en el Taller de Restauración de Escultura del Museo Nacional del Prado, que ha combinado con la realización del Máster en Diagnóstico del

Estado de Conservación del Patrimonio Histórico, en la Universidad Pablo de Olavide, de Sevilla.

Así resuelve la química orgánica los crímenes

Erika Leal Gómez

Resumen– tratamos el porqué, el cómo y el para qué; por qué percibimos el *olor a muerte* por nuestros sentidos, por qué y cómo se identifica la sangre tras un crimen, cómo determinamos qué ha podido pasar, cómo y para qué se emplea la química en la criminología.

Palabras clave– fluidos corporales, necromonas, cromatografía y espectrometría de masas en criminología.

1. INTRODUCCIÓN

Los adjetivos con los que comúnmente se asocia un crimen o una investigación policial suelen ser: misterioso, intrigante, peligroso o incluso emocionante. Se tiende a encasillar el crimen dentro de lo narrativo y psicológico, olvidando que, para que toda esa trama cobre sentido y se resuelva, debe apoyarse en una base sólida: la ciencia. Si bien la resolución de un crimen requiere de ramas como la psicología, tecnología y legislación, cabe introducir a la ciencia como otra de las ramas imprescindibles. Detrás de cada pista, cada prueba y cada descubrimiento, hay disciplinas científicas trabajando. Destacamos la química orgánica como uno de los pilares fundamentales de las ciencias forenses.

La química orgánica puede reconstruir los hechos en un crimen. Identifica, explica y justifica el qué, cuándo, y cómo de los crímenes, convirtiéndose en una herramienta fundamental en la resolución de los mismos.

Este artículo trata de visibilizar a la química orgánica como una disciplina de gran utilidad para esclarecer la verdad, enfocándonos no solo en sus aplicaciones criminológicas, sino en el porqué de los procedimientos y el porqué de lo que percibimos.

2. EL RASTRO DE LOS FLUIDOS CORPORALES

Reconstruir los hechos puede convertir a la escena del crimen en un laboratorio silencioso. Esto se debe, principalmente, a la gran utilidad de los mismos para reconstruir los hechos y obtener respuestas ante el qué, quién y cómo. Sin embargo, conviene primero cerciorarse de si estos son realmente lo que se estima antes de llegar a conclusiones.

2.1. ¿Es verdadero el fluido?

En el caso de la sangre, se realizan pruebas presuntivas que aprovechan la actividad del grupo hemo de la hemoglobina, presente en los glóbulos rojos [1]. Gracias a su anillo de porfirina con hierro (Fe^{2+}), puede comportarse como una peroxidasa, catalizando la reducción del peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Al hacerlo, oxida un reactivo orgánico que actúa como donador de electrones, provocando un cambio de color visible.

Este principio se aplica en pruebas como la de **Kastle-Meyer**, que emplea fenoltaleína, o la de **Adler**, que usa bencidina; sustancias que cambian de color en sus distintos estados de oxidación.

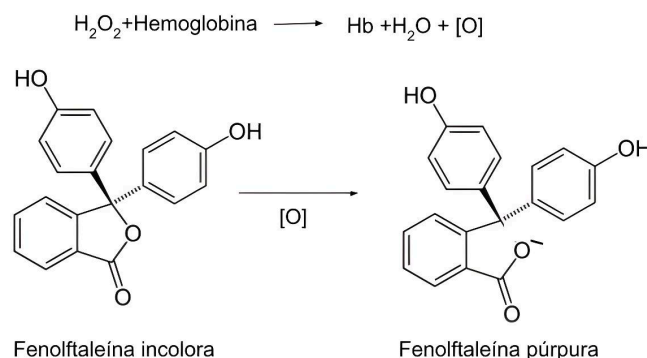


Figura 1. La fenoltaleína ($\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$) en el test de Kastle-Meyer se reduce a su forma incolora, pero al oxidarse por el H_2O_2 (catalizado por el hemo), adopta una estructura quinona rosa brillante. Imagen generada a partir de la estructura química de la fenoltaleína disponible en Wikipedia.[2]

Otro método empleado en la detección de fluidos es la luminiscencia, basada en el principio de que ciertas sustancias biológicas, como el semen o la sangre, poseen fluorescencia o luminiscencia intrínseca.

Algunos compuestos en estos fluidos pueden entrar en estados electrónicamente excitados y, al volver a su estado basal, poseen espectros visibles.

Reactivos como luminol o BLUESTAR son catalizados en su reacción de oxidación por la hemoglobina, lo que les lleva a un estado excitado. La luz ultravioleta a la que se les expone posteriormente les devuelve a su estado basal, emitiendo dicha luz intrínseca. Esta luz puede llegar a verse sobre capas de pintura, como se aprecia en la figura 2.

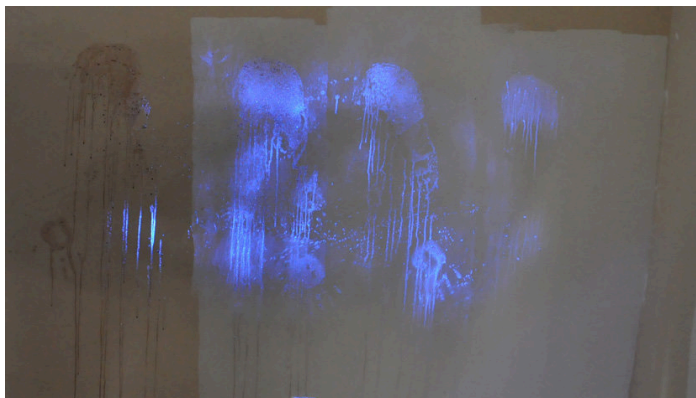


Figura 2. Experimento en el que se aplicó BLUESTAR a paredes ensangrentadas bajo capas de pintura [3].

Estas reacciones químicas son solo el primer paso. La sangre identificada con luminol puede contener rastros de venenos, y el semen detectado con BLUESTAR esconde el perfil genético del agresor, también la saliva, entre infinidad de posibilidades que se detectan con pruebas confirmatorias posteriores [1]. En fluidos como la orina o la saliva pueden encontrarse hormonas como el cortisol y la testosterona, útiles para estudiar un posible dopaje [4]. Partiendo de los fluidos, es posible la identificación de los individuos y la reconstrucción de los posibles hechos.

3. NECROMONAS Y QUÍMICA FORENSE. CÓMO LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS DELATAN UN CUERPO

El método más inmediato para detectar un cadáver es el olfato, pero detrás de este sentido hay una base química orgánica fundamental. Durante la descomposición, las bacterias metabolizan los tejidos corporales, liberando compuestos orgánicos volátiles conocidos como necromonas[5]. Entre ellos, destacan la cadaverina y la putrescina, aminas biogénicas producidas por la descarboxilación de aminoácidos como la lisina y la ornitina.

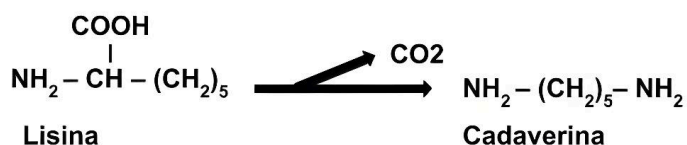


Figura 3. Proceso de formación de la cadaverina mediante la descarboxilación de la lisina.

Dichas sustancias tienen un mal olor característico; el “olor a muerte”, que es fácilmente detectado por perros rastreadores. Cuando estas sustancias entran en contacto con los receptores del epitelio olfatorio, como los TAARs (Trace Amine-Associated Receptors), se genera una respuesta en el organismo cuyo objetivo evolutivo es la supervivencia: alejarnos de posibles focos de infección. Es por esto que los humanos lo perciben repulsivamente.

Pero esta señal química no es la misma en todos los seres vivos. Diversos organismos tienen receptores específicos para necromonas, y en función de la especie, la reacción puede ser diferente. Por ejemplo, parásitos, carroñeros, o insectos como moscas, se sienten atraídos por ellas, lo que puede servir como pista indirecta para localizar un cadáver.

En la escena de un crimen, la detección de estas sustancias no solo revela la presencia de un cadáver, sino que puede indicar el tiempo transcurrido desde la muerte[6]. Por ejemplo, la proporción entre cadaverina y putrescina ayuda a estimar el intervalo post mortem, mediante técnicas que se explicarán más adelante.

4. DETERMINACIÓN DE LOS QUÍMICOS. LAS PISTAS QUÍMICAS

En la búsqueda de lo sucedido, se realiza un análisis químico de las sustancias presentes en las víctimas.

Dado que estamos expuestos constantemente a sustancias químicas, es fundamental contar con técnicas analíticas que permitan identificar las de interés[7].

4.1. Cromatografía

Una de las técnicas analíticas más utilizadas es la cromatografía, una técnica de separación que permite aislar compuestos presentes en una mezcla biológica, que puede extraerse de tejidos biológicos, suelos, agua, etc.

La cromatografía se basa en la distinta afinidad que tienen las sustancias por dos fases: la fase estacionaria (el soporte) y la fase móvil (el disolvente o gas que se desplaza a lo largo de la fase estacionaria). Las sustancias con mayor afinidad por la fase móvil migran más rápido, mientras que aquellas que interactúan más con la fase estacionaria se retrasan.

En las ciencias forenses, una de las cromatografías más destacadas es la cromatografía de gases. La cromatografía de gases (GC), funciona vaporizando un analito y transportando su vapor a través de una columna capilar utilizando un gas portador inerte de alta pureza; en este caso, las diferencias en la volatilidad y las interacciones con la fase estacionaria dan lugar a tiempos de retención variables que facilitan la separación [8]. Por ello, la aplicación de esta técnica requiere de compuestos volátiles.

Cuando se utiliza una fase adherida a un soporte plano como fase estacionaria, que retiene las sustancias por capilaridad y fuerzas intermoleculares, hablamos de cromatografía en capa fina. Esta variante resulta especialmente útil cuando se desea comparar una muestra con otras conocidas: si una sustancia migra hasta la misma altura que un patrón conocido, puede tratarse de la misma sustancia. Se trata de una técnica muy utilizada en la detección de drogas y analitos aunque de baja resolución.[9]

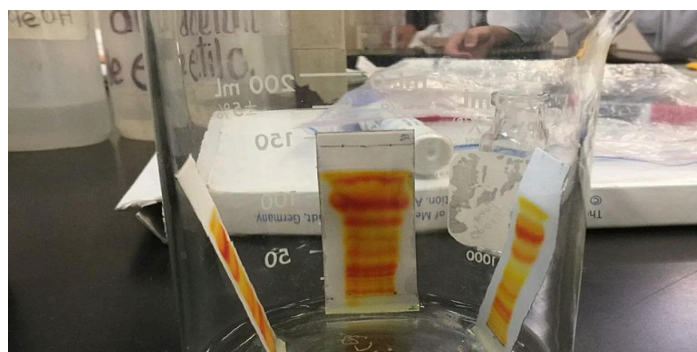


Figura 4. Detección de la cocaína en cromatografía de capa fina[9].

Existen diversas variantes en cromatografía que se adecuan al tipo de mezclas a separar [7]. Hacer mención de algunas como la cromatografía líquida, que funciona con fases móviles líquidas, lo que permite la separación de compuestos no volátiles o térmicamente lábiles basándose en interacciones como la polaridad y la hidrofobicidad[8]; la cromatografía de intercambio iónico (IEC), particularmente eficaz para sustancias iónicas y altamente polares; o la cromatografía de gases bidimensional integral (GC×GC), que amplía estas capacidades mediante el uso de dos dimensiones de separación ortogonales, lo que mejora la resolución para analizar mezclas complejas, como las de la ciencia forense medioambiental o los residuos de huellas dactilares; entre otras técnicas [10].

No obstante, separar las moléculas no es suficiente para determinar de qué compuesto se trata. Es ahí cuando entra en juego otra de las más importantes técnicas aplicadas en la química forense: la espectrometría de masas, MS (*Mass spectrometry*).

4.2. La espectrometría de masas. Introducción a la misma y acoplamiento con la cromatografía

La MS logra determinar con gran precisión el ratio masa-carga de los compuestos una vez estos se ionizan[7]. El propósito de esta última es obtener moléculas ionizadas que tras separarse por carga puedan medirse según su abundancia y frecuencia, para generar espectros de masas.

Estos espectros son característicos de cada sustancia, y tras comparaciones en bases de datos con las ya conocidas, puede reconocerse la misma, y sus concentraciones.

El método de ionización empleado, al igual que en la cromatografía, dependerá de la naturaleza química y propiedades de las sustancias a estudiar. Existen diversas formas, aunque la más empleada es la ionización electrónica, en la que electrones de alta energía inducen la ionización y la fragmentación de las moléculas [7]. Pueden mencionarse otras variantes como la ionización química que forma asignaciones estructurales más fiables, o ambientales como la ionización por electrospray de desorción (DESI) y el análisis directo en tiempo real (DART), que permiten un análisis rápido, a menudo directo, de muestras en superficies con una preparación mínima, aunque más susceptible a supresión de iones [11].

Pese a su precisión, la MS puede presentar limitaciones: interferencias por masas similares (ej. isóbaros o isómeros) y falsos negativos en muestras con baja concentración o alta complejidad matricial. Para superar estas limitaciones, la MS suele acoplarse a técnicas cromatográficas. De esta manera, tras la separación de las muestras complejas, pueden identificarse sus componentes a mejor resolución. La combinación de cromatografía de gases y cromatografía líquida con la espectrometría de masas (GC-MS y LC-MS) son especialmente utilizadas para la detección de venenos, explosivos, drogas o biomarcadores, convirtiéndose en las más destacadas [12]. Un ejemplo de cómo se emplean es para la estimación del intervalo post-mortem, como se ha mencionado previamente. La GC-MS resuelve la concentración de estos biomarcadores, las

necromonas, cuyos altos niveles se relacionan mediante modelos de regresión a casos con datos conocidos sobre la hora de muerte [13].

5. CONCLUSIONES

La química orgánica desempeña un papel esencial en la criminología, al permitir la reconstrucción de los hechos y la verificación de hipótesis a través de métodos analíticos precisos. Constituye así un pilar clave en la búsqueda de una justicia basada en evidencias objetivas y verificables, facilitando el proceso judicial mediante el análisis científico.

Aunque ofrece una amplia gama de técnicas útiles para la resolución de casos, es importante recordar que no deben aplicarse de forma aislada. La confiabilidad de los resultados depende del contraste con otras pruebas, ya que incluso los métodos más avanzados pueden presentar limitaciones.

El futuro de la química forense se orienta hacia técnicas más sensibles, rápidas y específicas, como la espectrometría de masas de alta resolución. No obstante, su efectividad dependerá de la colaboración interdisciplinaria con campos como la genética y la toxicología.

En definitiva, el desarrollo de la química aplicada a la resolución de crímenes promete avances significativos en las investigaciones policiales y en la emisión de sentencias más justas, basadas en pruebas científicas sólidas.

REFERENCIAS:

- [1] F. Figueroa Martínez, V. E. Martínez Romero, and A. Villavicencio Queijeiro, "Pruebas presuntivas y confirmatorias de sangre: enseñanza de la química en la hematología forense," *Educación Química*, vol. 33, no. 4, p. 85, 2022. doi: 10.22201/fq.18708404e.2022.4.83537.
- [2] "Fenolftaleína," *Wikipedia, la enciclopedia libre*. [Online]. Available: <https://es.wikipedia.org/wiki/Fenolftaleína>. [Accessed: Jun. 24, 2025].
- [3] R. Lupica, "Comparing two alternate light sources with bluestar forensic: Locating blood in a manipulated crime scene," *Journal of Forensic Identification*, vol. 67, pp. 190-204, 2017.
- [4] Y. Lood, "Testosterone Use and Abuse: Methodological Aspects in Forensic Toxicology and Clinical Diagnostics," n.d.
- [5] C. Izquierdo et al., "Identifying human diamine sensors for death related putrescine and cadaverine molecules," *PLoS Computational Biology*, vol. 14, no. 1, 2018. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005945.
- [6] A. G. Madboly, Y. A. Hussein, and E. S. Metwally, "Cadaverine and putrescine levels in human brain tissue for postmortem interval estimation," *Egyptian Journal of Forensic Sciences and Applied Toxicology*, vol. 21, no. 1, p. 115, 2021.
- [7] M. M. Mbughuni, P. J. Jannetto, and L. J. Langman, "Mass Spectrometry Applications for Toxicology," *EJIFCC*, vol. 27, no. 4, p. 272, 2016.
- [8] M. L. Smith et al., "Modern Instrumental Methods in Forensic Toxicology," n.d.
- [9] Administración Nacional de Educación Pública, "Metabolismo celular," *Uruguay Educa*. [Online]. Available: <https://uruguayeduca.anep.edu.uy/recursos-educativos/266>.

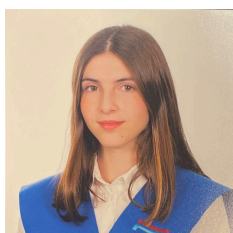
[10] B. Gruber et al., "Comprehensive two-dimensional gas chromatography in forensic science: A critical review of recent trends," *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 105, pp. 292-301, 2018. doi: 10.1016/j.trac.2018.05.017.

[11] N. G. S. Mogollón et al., "New Advances in Toxicological Forensic Analysis Using Mass Spectrometry Techniques," *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, vol. 2018, p. 4142527, 2018. doi: 10.1155/2018/4142527.

[12] S. R. Maji, C. Roy, and S. K. Sinha, "Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS): a comprehensive review of synergistic combinations and their applications in the past two decades," *Journal of Analytical Sciences and Applied Biotechnology*, vol. 5, no. 2, pp. 72-85, 2023. doi: 10.48402/IMIST.PRSM/JASAB-V5I2.40209.

BIOGRAFÍA

Erika Leal Gómez es una estudiante del primer año del grado de Biotecnología en la Facultad de Ciencias Experimentales (Universidad Pablo de Olavide).



Lágrimas de Sangre

Paola Ojeda Fernández

Resumen—Este relato trata sobre una antigua escultura que parece llorar sangre y provoca inquietud entre los lugareños. La ciencia explica el fenómeno por la humedad, la oxidación de los minerales y la bacteria *Serratia marcescens*, que produce un pigmento rojo, pero aquí se sugiere que estas lágrimas son una forma simbólica en la que la piedra expresa la memoria del tiempo.

Palabras Claves— Oxidación, *Serratia marcescens*, humedad, escultura.

1. PRÓLOGO

Hay cosas que el ser humano entiende con fórmulas y otras que solo comprende cuando se detiene a mirar en silencio. Las estatuas pertenecen a ambos mundos. Son materia: piedra, metal, tiempo solidificado, pero también son testigos. Han visto pasar siglos sin moverse, han escuchado oraciones, gritos, risas y despedidas sin poder cerrar los oídos ni los ojos.

Por eso, cuando una estatua parece llorar sangre, el miedo no nace del color rojo, sino de la idea de que algo inmóvil esté sintiendo.

La ciencia ofrece respuestas claras: la humedad que se infiltra, el hierro que se oxida, los microorganismos que con sus subproductos tiñen la superficie. Explicaciones precisas, comprobables, tranquilizadoras. Y aún así, incluso con todos los datos sobre la mesa, algo queda vibrando en el aire. Una incomodidad antigua. Una pregunta sin nombre.

¿Y si la piedra también recuerda?

¿Y si el tiempo, al acumularse, buscara una forma de salir? Este relato no pretende negar la ciencia ni inventar milagros donde hay reacciones químicas. Al contrario: parte de los hechos, de lo que sabemos y podemos demostrar. Pero se permite dar un paso más allá, ese pequeño desvío donde la imaginación acompaña al conocimiento y lo vuelve humano.

Porque tal vez las estatuas no lloren sangre.

Tal vez lloren historia.

Y esta es una de ellas.

2. LÁGRIMAS DE SANGRE

La primera vez que alguien vio llorar a la escultura fue al amanecer, cuando la ciudad todavía respiraba despacio y los pasos resonaban como preguntas en calles vacías. La estatua -una figura antigua de mármol blanco, con el rostro inclinado y las manos abiertas- amaneció con hilos rojizos descendiendo desde sus ojos. Parecían lágrimas de sangre. El vigilante del museo al aire libre se presignó, los

vecinos susurraron presagios y, como siempre ocurre, la noticia creció más rápido que la explicación.

Pero la historia de aquellas lágrimas no empezó esa mañana.

La estatua había sido tallada siglos atrás en un mármol poroso, extraído de una cantera rica en minerales. Entre sus vetas dormían pequeñas cantidades de hierro, invisibles al ojo humano, pacientes como semillas bajo tierra esperando germinar. Con el paso del tiempo, la lluvia, la humedad nocturna y el aire cargado de sales fueron penetrando lentamente en la piedra. El agua, sabia viajera, encontraba caminos diminutos: microfracturas, capilares invisibles, pasadizos que solo existen a escala microscópica.

Cuando el hierro se encuentra con el oxígeno y el agua, ocurre una transformación sencilla y poderosa: se oxida. El mismo proceso que vuelve rojiza una vieja reja o que mancha de ocre las rocas de un río. En la escultura, ese óxido de hierro se disolvía en la humedad y, guiado por la gravedad, buscaba salida. ¿Y qué lugar más simbólico que los ojos?

Los científicos lo explicarían así, con palabras limpias y precisas: capilaridad, oxidación, condensación. Incluso añadirían otro actor posible en el fenómeno: ciertas bacterias como *Serratia marcescens* son capaces de producir un pigmento rojo intenso llamado prodigiosina. Desde el punto de vista químico, la prodigiosina es un compuesto orgánico complejo, un pigmento secundario formado por tres anillos heterocíclicos ricos en carbono y nitrógeno. Su estructura le permite absorber determinadas longitudes de onda de la luz visible, reflejando un rojo intenso, profundo, muy similar al color de la sangre humana oxidada. No es casualidad que durante siglos se haya confundido con ella. En ambientes húmedos, estas bacterias pueden crecer sobre superficies minerales y, con el tiempo, al multiplicarse, el pigmento se acumula y comienza a emerger hacia la superficie, siguiendo el recorrido del agua que se filtra y luego se evapora. No hay milagro en ello, dirían; solo biología y química danzando juntas.

Pero la ciencia, aunque explica el cómo, no siempre satisface el porqué que late en el pecho humano.

Esa noche, cuando el museo quedó en silencio y la luna se posó sobre el mármol, la estatua despertó.

No se movió. No podía. Su despertar era distinto: una conciencia lenta, mineral, hecha de memoria y de tiempo. Recordaba las manos de escultor, el golpe del cincel, el polvo blanco flotando como niebla. Recordaba también las miradas de quienes pasaron frente a ella durante siglos: amantes, soldados, niños, ancianos. Cada emoción observada había dejado una huella imperceptible, como la humedad que se filtra gota a gota.

La estatua sabía que dentro de sí dormía el hierro. Lo sentía como un pulso antiguo, heredado de la montaña. Y sabía que el agua lo despertaba, lo volvía rojo, lo empujaba hacia la superficie. Para los humanos, aquello era una reacción química. Para ella, era otra cosa.

-Son mis recuerdos -pensó, sin palabras-. Mis lágrimas son el tiempo.

Cada gota grana que descendía por su rostro arrastraba siglos de historias: la guerra que vio arder la ciudad, la peste que vació las plazas, la risa de una niña que le puso una flor en las manos. El mármol no olvidó; solo tarda en hablar.

A la mañana siguiente llegó Clara, una joven científica que estudiaba la conservación de materiales históricos. Traía instrumentos, cuadernos y una mirada curiosa, sin miedo. Mientras los demás veían un prodigio o una amenaza, ella veía un mensaje que pedía ser entendido.

Analizó la humedad del ambiente, tomó muestras microscópicas del pigmento rojizo, observó la estructura del mármol. Todo encajaba: hierro oxidado, agua infiltrada, quizás colonias bacterianas favorecidas por el clima cambiante de la ciudad. El fenómeno se repetía en otras esculturas del mundo, en iglesias, cementerios, fuentes antiguas. No era único. No era sobrenatural.

Y, sin embargo, al levantar la vista hacia el rostro de piedra, Clara sintió un escalofrío. No de miedo, sino de una tristeza profunda, como si la estatua la mirara desde un lugar muy lejano.

-No lloras sangre -susurró, casi sin darse cuenta-. Lloras historia.

Esa noche, Clara soñó con montañas rojas de hierro, con ríos que se volvían óxido al tocar el aire, con bacterias diminutas pintando el mundo sin saberlo. Soñó con la estatua, que no hablaba, pero cuya quietud decía más que cualquier palabra.

Con el tiempo, el fenómeno fue comprendido y documentado. Se instalaron sistemas para controlar la hume-

dad, se limpiaron las superficies con cuidado, se protegió el mármol para frenar la oxidación. Las lágrimas de sangre aparecieron cada vez menos, hasta que un día dejaron de hacerlo.

La gente se tranquilizó. El misterio se archivó.

Pero algunas noches, cuando llueve y el aire huele a metal y tierra mojada, Clara pasa por el museo y se detiene frente a la escultura. Jura que, bajo la luz tenue, el mármol parece brillar levemente, como si guardara un secreto que quisiera ser desvelado.

Quizás la ciencia tenga razón y todo sea una cuestión de hierro, agua y microorganismos. O quizás -solo quizás- esas reacciones sean el lenguaje que la materia usa para contar lo que ha visto. Un idioma lento, ocre y silencioso.

Y así, aunque ya no llora sangre, la estatua sigue hablando. Solo hay que saber mirar.

FIN



Paola Ojeda Fernández es una alumna de 4º curso del grado de Biotecnología en la universidad Pablo de Olavide.