

SEBBM

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española de
Bioquímica y Biología
Molecular

Nº 228 | Marzo 2026

medes Premio MEDES 2025 a la promoción del español en la divulgación biomédica



SEXO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Sexo y género en investigación biomédica: claves para una medicina de precisión eficaz y equitativa

El sexoma del metabolismo: ¿Las mitocondrias son un factor clave?

Ejemplos de dimorfismo sexual biológico: cáncer de hígado y sistema inmunitario

Abordaje de las enfermedades neurológicas con perspectiva de sexo a lo largo del ciclo vital: desarrollo y envejecimiento

Aspectos regulatorios y éticos relativos al sexo en la investigación biomédica con humanos y modelos animales



The Bench-Size Microplate Imaging and Analysis Workhorse

Agilent BioTek Cytation C10 confocal imaging reader

From confocal, widefield, and live cell imaging to multimode reading, the Agilent BioTek Cytation C10 confocal imaging reader delivers crisp, high-resolution images and the ability to image and analyze 3D samples. Plus, without having to schedule time at a core lab, you'll have more control over your workflow. Small and powerful – a perfect fit in any lab.

Discover more: <https://explore.agilent.com/BioTekCytation>





Número 228 MARZO 2026

SEBBM es una publicación periódica de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular
© SEBBM. Los artículos y colaboraciones reflejan la opinión de sus autores y no necesariamente la opinión de la SEBBM. Se autoriza la reproducción del contenido, siempre que se cite la procedencia.

Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular
C/ Ramiro de Maeztu, 9
28040 Madrid
Telf.: +34 681 916 770
e-mail: sebbm@sebbm.es
sebbm.es

Directora: Inmaculada Yruela Guerrero

Directora adjunta: María del Mar Orzáez

Consejo editorial: Antonio Ferrer Montiel, Isabel Varela Nieto, Vicente Rubio, Federico Mayor-Menéndez, Miguel Ángel de la Rosa, Ana M^a Mata.

SECCIONES:

Entrevista y Política científica: Lola Delgado

Investigación: Joaquim Ros

Educación universitaria: Marina Lasa

Reseñas de libros: Juli Peretó

Sociedad: Carmen Aragón

Empresas: Marina García Macía

Coordinación del número 228: Malu Martínez-Chantar

Diseño: Filo Estudio

Depósito legal: M-13490-2016
ISSN: 1696-4837

TRIBUNA

- 04 **¿Peligra la inversión en nuestra I+D+I?**
Antonio Ferrer

EDITORIAL

- 06 **¿Tercera revolución verde?**
Inmaculada Yruela Guerrero

DOSIER CIENTÍFICO

- 08 **Sexo y género en investigación biomédica: claves para una medicina de precisión eficaz y equitativa**
Malu Martínez-Chantar y Naroa Goikoetxea-Usandizaga
- 10 **El sexoma del metabolismo: ¿Las mitocondrias son un factor clave?**
José García Consuegra y Sara Cogliati
- 16 **Ejemplos de dimorfismo sexual biológico: cáncer de hígado y sistema inmunitario**
Magdalena Leiva y Francisco Javier Cubero
- 20 **Abordaje de las enfermedades neurológicas con perspectiva de sexo a lo largo del ciclo vital: desarrollo y envejecimiento**
Ander Matheu, Jon Landa, Daniela Grassi y María-Ángeles Arévalo
- 24 **Aspectos regulatorios y éticos relativos al sexo en la investigación biomédica con humanos y modelos animales**
Juan Anguita

ENTREVISTA

- 28 **Talento, estrategia y futuro científico: la voz de los centros distinguidos Severo Ochoa y María de Maeztu**
Lola Delgado

POLÍTICA CIENTÍFICA

- 40 **De la suma de talentos a una voz colectiva: el papel de Somma en la transformación del sistema científico español**
Lola Delgado

A FONDO

- 46 **FOXP3: la clave maestra de la tolerancia inmunológica**
José M. Bautista

EDUCACIÓN UNIVERSITARIA

- 50 **Molecular Games: una estrategia gamificada de aprendizaje autónomo para el refuerzo de conceptos en Biología Molecular**
Bernat García-Adán, Eulàlia Martí, Tomàs Santalucía y Josep Saura

INVESTIGACIÓN

- 58 Joaquim Ros

IN MEMORIAM

- 61 **Ismael Gaona Pérez (1970-2025), Antonio García-Bellido y García de Diego (1936-2025), Luis Alfonso del Río Legazpi (1943-2025), Enrique Cerdá (1942-2025), James D. Watson (1928-2025)**

SOCIEDAD

- 68 **48º Congreso Internacional de la SEBBM**
Anna Ardévol y Gerard Aragonès
- 69 **Premios SEBBM**
- 70 **II Edición de la Semana Severo Ochoa**
César Nombela Arrieta
- 72 **IV Conferencia Severo Ochoa**
Miguel Ángel Blázquez y María Ángeles Serrano
- 73 **Homenaje a Joan J. Guinovart**
- 74 **Noticias de actualidad**

RESEÑA DE LIBROS

- 76 **Ser científico: La ciencia como vocación y profesión**
LLuís Montoliu

PUBLIRREPORTAJES

- | | | | | | |
|----|----------------|----|--------------------|----|---------------------|
| 02 | Agilent | 27 | Proquinorte | 78 | CymitQuimica |
| 15 | BioRad | 57 | Cultek | | |

¿Peligra la inversión en nuestra I+D+I?



Antonio Ferrer

Presidente SEBBM

Al observar las noticias recientes y de meses anteriores, resulta inevitable reflexionar sobre el efecto que pueden ejercer en conjunto sobre la inversión científica, especialmente en relación con el Plan Nacional. Por un lado, la recurrente ausencia de presupuestos nos deja otro año más sin asignaciones claras para los programas, quedando sometidos a posibles cambios inesperados durante el año. Además, esta carencia presupuestaria impide cualquier actualización relativa a la inflación y dificulta todavía más el aumento progresivo necesario para acercarnos a los estándares de países europeos más avanzados. Sin duda, es preocupante que quienes gobiernan sigan priorizando sus intereses y votos antes que las verdaderas necesidades nacionales. Esto resulta aún más lamentable considerando que cifras y organismos nacionales e internacionales recalcan que España lidera el crecimiento del PIB en Europa.

Resulta asombroso que la riqueza generada año tras año, en parte gracias a los fondos del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia, no haya incentivado una inversión más decidida en I+D+I para acercarnos al 2% del PIB, como ocurre en las economías más avanzadas. Surge la incertidumbre sobre qué sucederá cuando estos fondos se agoten: ¿Contará el país con los recursos suficientes para impulsar la ciencia? ¿Volverán los recortes habituales? ¿Regresaremos a la política del «más por menos» que nos impusieron anteriormente?

Personalmente, deseo creer que esto no ocurrirá y espero que nuestros líderes y políticos sean capaces de mirar más allá de sus intereses particulares, planteando estrategias que aseguren un crecimiento sostenido y sostenible, cimentado en el desarrollo científico-tecnológico como fundamento del bienestar social.

En términos claros, considero fundamental que los responsables gubernamentales, las fuerzas políticas y los representantes científicos se reúnan para establecer un pacto de Estado destinado a sentar las bases y garantizar los recursos necesarios para una I+D+I competitiva, capaz de afrontar eficazmente los retos sociales. El sistema cuenta con suficiente talento, masa crítica y excelencia para sostener una investigación sólida y de calidad; sin embargo, carece de los recursos imprescindibles para aprovechar plenamente estas fortalezas, ampliamente reconocidas por la sociedad, pero frecuentemente desatendidas por quienes ostentan capacidad de decisión. Cuando hago referencia a gobernantes y políticos, incluyo a todas las formaciones, ya que esta responsabilidad no recae únicamente sobre el partido en el Gobierno, sino también sobre la oposición. La ciencia no debe ser objeto de disputa partidista, pues su impulso es una necesidad social que afecta a toda la ciudadanía, independientemente de sus afinidades políticas. Se ha constituido la Oficina Nacional de Asesoramiento Científico (ONAC), aunque no resulta del todo claro cuál es su papel en el fomento de la I+D+I. No pongo en duda su relevancia, pero no he tenido conocimiento de iniciativas concretas al respecto. En ocasiones, la creación de nuevas oficinas responde a objetivos legítimos, si bien con el tiempo sus acciones resultan discretas, enfocándose más en el ámbito internacional que en ejercer presión interna para favorecer el progreso científico nacional.

Al inicio de esta tribuna abordaba la insuficiencia presupuestaria como un obstáculo significativo para la inversión en I+D+I. A esta problemática se suma la presión internacional para aumentar el gasto en defensa al 5%, lo que representa un considerable desafío debido a la magnitud de los recursos requeridos, los cuales deben provenir de fondos ya existentes. Paralelamente, el déficit creciente del sistema de Seguridad Social exige una asignación cada vez mayor de recursos para atender las obligaciones relativas a pensiones. La combinación de estas dos partidas supone ya un porcentaje sustancial del presupuesto nacional. La Seguridad Social constituye un compromiso prioritario e ineludible que absorberá progresivamente más fondos, situación difícilmente sostenible con el actual nivel de riqueza económica. Por otra parte, el incremento del gasto en defensa, de concretarse, se convertiría asimismo en una prioridad debido a sus implicaciones internacionales. Además, el aumento del gasto público durante periodos electorales, orientado a captar votos, dificulta aún más que en 2026 o 2027 la inversión en ciencia figure entre las prioridades gubernamentales, corriendo el riesgo de quedar relegada.

Pese a que el colectivo científico tenemos una presencia e influencia limitadas, resulta fundamental seguir manifestando y defendiendo que el crecimiento sostenido y sostenible del país no debe apoyarse únicamente en el incremento de impuestos, sino también en el fortalecimiento de la inversión en I+D+I. Esta inversión es esencial para fomentar el desarrollo económico y el bienestar social. Por tanto, resulta imprescindible que los responsables políticos reconozcan y valoren adecuadamente el papel estratégico de la ciencia como motor fundamental para el progreso de España. ¡Abran los ojos!

¿Tercera revolución verde?



**Inmaculada
Yruela Guerrero**

Directora *Revista*
SEBBM

El año 2025 nos dio una noticia muy esperada en el ámbito de la biotecnología vegetal, la agricultura y la alimentación: el Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea alcanzaron un acuerdo provisional, el 4 de diciembre, sobre las normas que regularán el uso de las Nuevas Técnicas Genómicas (NTG) en el sector agroalimentario para el cultivo y la comercialización de plantas modificadas con estas técnicas, su propiedad intelectual, patentes y licencias de explotación. Pero aún tendremos que esperar unos años hasta ver su aplicación. El reglamento acordado tiene que ser aprobado formalmente por el Consejo y el Parlamento Europeo a lo largo de 2026 y no entrará en vigor hasta 2028.

La práctica legislativa en la UE es lenta, la propuesta inicial se presentó el 5 de julio de 2023, pero las negociaciones se han alargado más de lo deseado. Un largo camino aún por recorrer para que sea efectivo.

La regulación de las NTG pretende garantizar un uso seguro, mejorar la competitividad en el sector y hacer frente a los retos que se presentan. Se alinea con los objetivos del [Pacto Verde Europeo](#). Los nuevos materiales vegetales obtenidos con NTG habrán de ser más resilientes a las condiciones ambientales y climáticas adversas, como inundaciones, sequías, plagas o enfermedades, requerir menos fertilizantes y plaguicidas, y tener mejores características nutricionales y alimentarias. La nueva normativa llega después de muchos años de presión e intentos para convencer a la Comisión Europea de que los productos obtenidos mediante NTG -incluida la edición genética por CRISPR/Cas- no sean considerados de igual modo que los Organismos Modificados Genéticamente (OMG). La industria y la comunidad científica han presionado para revisar las normas comunitarias en este campo. España es uno de los países que más ha apoyado los cambios legislativos en el entorno europeo desde diferentes frentes.

Las NTG no existían en 2001 cuando la UE legisló los OMG, por ello la necesidad de regular de manera diferencial su uso. La nueva regulación plantea clasificar el material vegetal editado genéticamente en dos categorías: NTG de categoría 1 (equivalentes a los materiales no editados) y NTG de categoría 2 (con modificaciones genómicas más complejas sujetos al mismo régimen que los OMG actualmente). Para explicar en qué consisten las NTG, su potencial para la innovación en agricultura y su regulación, se ha puesto en marcha en España el proyecto [nGENIA](#) de asesoría científica, liderado por el Centro de Investigación en Agrigenómica (CRAG) y el MAPA.

¿Estamos ante una nueva *revolución verde*? En los años 40-70 del siglo XX, se produjo la llamada «Revolución verde» que aumentó la productividad de los cultivos con los avances tecnológicos que introdujeron las semillas de alto rendimiento -obtenidas con los programas de mejora genética clásica-, los fertilizantes y pesticidas, y los sistemas de riego optimizados. La «segunda revolución verde» introdujo a mediados de los años 90 del pasado siglo los OMG para paliar los efectos contaminantes de los pesticidas y la dependencia de los agroquímicos. Se pretendía virar hacia una agricultura más sostenible. Pero los beneficios fueron desiguales. Aunque la investigación en Europa ha estado a la vanguardia en este sector, la muy estricta regulación de la UE ha hecho que importemos semillas modificadas genéticamente cultivadas en EE.UU. y otros países con menor regulación. Actualmente, sólo está permitido cultivar en la UE (incluida España) el maíz modificado genéticamente MON810 o maíz Bt-, pero importamos maíz y soja, y en menor proporción colza, algodón, patata o remolacha azucarera, entre otros, para alimentación humana y animal.

Cada decisión sobre los OMG en la UE ha sido muy controvertida. La primera regulación de los OMG se aprobó en la UE en 2001, y en España en abril de 2003, después de intensos debates y negociaciones, y con fuerte oposición de asociaciones y consumidores; y el camino para aprobar el uso de las NTG en agroalimentación tampoco está siendo fácil.

¿Llegamos de nuevo tarde? Con el retraso se pierden oportunidades de desarrollo y competitividad. Algunos países ya están apostando por ello. En 2024, China autorizó trigo editado con CRISPR. En 2025, Chile dio luz verde al primer trigo editado en el continente americano, y Brasil ha lanzado los trámites para aprobar el primer eucalipto editado genéticamente con alto impacto productivo y ambiental. En EE.UU. y África también se están introduciendo plantas con NTG. La carrera está abierta, no ha hecho más que comenzar.

Este escenario contrasta con la mejor aceptación que tiene la aplicación de las terapias de edición genética en el ámbito de la salud. La técnica CRISPR ya se aplica en numerosos ensayos clínicos. La Agencia Europea del Medicamento autorizó, en 2024, la terapia *Casgevvy*-basada en CRISPR- para tratar dos enfermedades hereditarias: la beta talasemia y la anemia de células falciformes; y las terapias avanzadas CAR-T para algunos tipos de cáncer han sido autorizadas por el Sistema Nacional de Salud en España.

La aprobación definitiva del uso de las NTG en agroalimentación en 2028 se ve lejos en el horizonte. Esperemos que no se dilate tanto para no seguir perdiendo oportunidades.

El final de año nos sorprendía con la muy triste noticia del fallecimiento de nuestro querido colaborador Ismael Gaona Pérez. En las páginas de esta revista le dedicamos una reseña glosando su trayectoria profesional y trabajo para la SEBBM.

También damos la bienvenida a nuestra socia Marina Lasa como coordinadora de la sección «Educación universitaria» y a la periodista Lola Delgado en las secciones «Entrevista» y «Política científica».

SEXO Y GÉNERO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA: CLAVES PARA UNA MEDICINA DE PRECISIÓN EFICAZ Y EQUITATIVA

Malu Martínez-Chantar y Naroa Goikoetxea-Usandizaga

Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, CIC bioGUNE,
Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, Bizkaia
Centro de Investigación Biomédica en Red para el estudio de Enfermedades Hepáticas
y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

<https://doi.org/10.18567/sebbmrev.228.202603.dc1>



Durante años, la medicina se ha construido sobre una base implícita: el modelo biológico masculino como referencia universal. Sin embargo, la evidencia científica acumulada en las últimas décadas ha puesto de manifiesto que el sexo biológico y el género influyen de forma profunda en la salud y la enfermedad, desde las bases moleculares hasta la manifestación clínica. En un momento en que la medicina de precisión avanza con fuerza, la consideración del sexo y el género en el diseño, análisis e interpretación de la investigación biomédica ya no es una opción, sino una necesidad.

La investigación básica proporciona ejemplos claros de esta

influencia. En el ámbito del metabolismo celular y la oncología, estudios recientes han demostrado que factores mitocondriales como la desregulación de SIRT4, una sirtuina que modula la homeostasis energética y el estrés oxidativo, tienen efectos diferenciados en función del contexto hormonal y del sexo. En modelos murinos de cáncer hepático, la pérdida de SIRT4 potencia rutas oncogénicas específicas como FOXM1, lo que podría explicar diferencias observadas en la agresividad tumoral entre hombres y mujeres. Este tipo de hallazgos subraya la importancia de diseñar estudios preclínicos que incluyan ambos sexos y analicen las posibles

interacciones con el entorno endocrino.

El hígado, como órgano clave en el metabolismo energético y hormonal, también muestra una notable sensibilidad al sexo biológico. Las enfermedades hepáticas metabólicas, como la esteatosis hepática (MASLD), no solo presentan prevalencias distintas entre hombres y mujeres, sino que su evolución clínica y respuesta al tratamiento difieren significativamente. A pesar de ello, muchos ensayos clínicos siguen sin desglosar los datos por sexo ni controlar las variables asociadas al género, como el acceso a cuidados, la dieta o los estilos de vida.

Además del ámbito hepático, el



Imagen 1
Malu Martínez-Chantar

sistema nervioso central representa otro ejemplo paradigmático. El cerebro femenino y masculino presentan diferencias no solo en estructuras anatómicas, sino también en rutas moleculares y mecanismos epigenéticos modulados por las hormonas sexuales. Estas diferencias condicionan la vulnerabilidad diferencial a enfermedades neurodegenerativas: las mujeres presentan mayor prevalencia de Alzheimer, mientras que los hombres son más propensos a la enfermedad de Parkinson. Además, el envejecimiento cerebral y la neuroinflamación progresan de forma distinta en ambos sexos, lo que debería tener implicaciones en el desarrollo de terapias personalizadas.

El impacto de estas diferencias va más allá de la biología. El género, entendido como construcción social que determina roles, comportamientos y acceso a recursos, también influye en la salud. Por ejemplo, las mujeres tienden a ser más infradiagnosticadas en

enfermedades cardiovasculares o neuropsiquiátricas, y sus síntomas a menudo se interpretan de forma sesgada. Asimismo, el impacto del trabajo nocturno sobre la salud metabólica o el riesgo oncológico podría diferir entre sexos, tanto por factores hormonales como por la carga desigual de tareas reproductivas y de cuidado.

Afortunadamente, el marco normativo y las políticas científicas han comenzado a incorporar estas evidencias. Las principales agencias financiadoras, tanto a nivel nacional como europeo, ya exigen la inclusión del sexo como variable biológica en los diseños experimentales. Iniciativas como *Horizon Europe* o el Instituto de Salud Carlos III en España, así como las nuevas regulaciones de la Agencia Española del Medicamento y de la EMA, promueven un enfoque de equidad en la investigación que prioriza la transparencia, la reproductibilidad y la aplicabilidad clínica. Se espera que estos cambios se traduzcan, a medio plazo, en

mejores resultados en salud para toda la población.

No obstante, el reto ahora es pasar del marco normativo a la práctica real. La integración del sexo y género en la investigación biomédica requiere una transformación cultural, metodológica y formativa. Es necesario que quienes diseñan y ejecutan los experimentos incorporen estas variables desde el inicio, y que los comités evaluadores y las revistas científicas adopten criterios claros para exigir y valorar esta inclusión.

En última instancia, no se trata solo de equidad, sino de calidad científica. Ignorar el sexo y el género conduce a conclusiones sesgadas, terapias menos eficaces y una medicina menos precisa. Por el contrario, integrar estas variables permite avanzar hacia un modelo de salud más personalizado, riguroso y justo, que atienda a la diversidad real de los pacientes. La investigación biomédica del siglo XXI no puede permitirse mirar hacia otro lado.

EL SEXOMA DEL METABOLISMO: ¿LAS MITOCONDRIAS SON UN FACTOR CLAVE?

José García Consuegra y Sara Cogliati

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM), CSIC-UAM, Madrid
 Instituto Universitario de Biología Molecular (IUBM),
 Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid

<https://doi.org/10.18567/sebbmrev.228.202603.dc2>



Nota: en este artículo se presentan y discuten resultados e hipótesis considerando únicamente el efecto del sexo biológico, no del género. Por esta razón, generalmente no se hace referencia a hombres y mujeres, sino a machos y hembras, abarcando así los dos sexos biológicos de los mamíferos.

Es evidente que en el reino animal, machos y hembras presentan características biológicas distintas definidas como caracteres sexuales primarios (gónadas y órganos reproductores, normalmente presentes desde el nacimiento) y secundarios (vello, estructura esquelética, distribución de grasa corporal, normalmente visibles a partir de la pubertad) (Figura 1).

Durante mucho tiempo se ha asumido que los estudios con mujeres y modelos animales hembra presentaban una mayor variabilidad debido a las fluctuaciones hormonales, lo que dio lugar a su

exclusión de estudios preclínicos y clínicos. Como resultado, entre el 68 % y el 76 % de los estudios preclínicos utilizan únicamente machos como modelos animales subestimando así el significado fisiológico de las diferencias sexuales.

Hoy en día, un número cada vez mayor de estudios evidencian que las diferencias dependientes del sexo biológico se extienden más allá de la función reproductiva: las mujeres viven, en promedio, más que los hombres, pero son más propensas a desarrollar Alzheimer, osteoporosis y enfermedades autoinmunes. Por su parte, los

hombres tienen mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes tipo 2, Parkinson y accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, tras la menopausia, el pronóstico de las mujeres después de un primer infarto de miocardio empeora, y su incidencia de diabetes tipo 2 se iguala a la de los hombres. Además, las mujeres suelen experimentar más efectos secundarios a los tratamientos farmacológicos. La falta de estudios que analicen específicamente los efectos de las diferencias sexuales en el metabolismo ha impedido, hasta el momento, la identificación de los mecanismos subyacentes a estas diferencias.

El sexoma

Las diferencias fisiológicas entre machos y hembras son definidas por el *sexoma*, un concepto ideado por Arnold and Lusis en 2012, definido como la suma de los efectos de la expresión génica, programación epigenética y activación de los receptores de las hormonas sexuales que define dos sistemas fisiológicos distintos en machos y hembras. Los componentes principales del sexoma son los cromosomas sexuales (XX y XY) y las hormonas sexuales, y su interacción es fundamental para el desarrollo y funcionamiento de los sistemas fisiológicos de hombres y mujeres.

El cromosoma X contiene aproximadamente 1.000 genes esenciales para funciones generales del organismo. En las hembras, dotadas con dos cromosomas X, uno de ellos se inactiva para equilibrar la expresión de los genes, mediante un proceso llamado inactivación del cromosoma X (XCI, por sus siglas en inglés). Como no todas las células apagan el mismo cromosoma, las mujeres presentan mosaicismo celular, lo que significa que diferentes células pueden expresar distintos genes

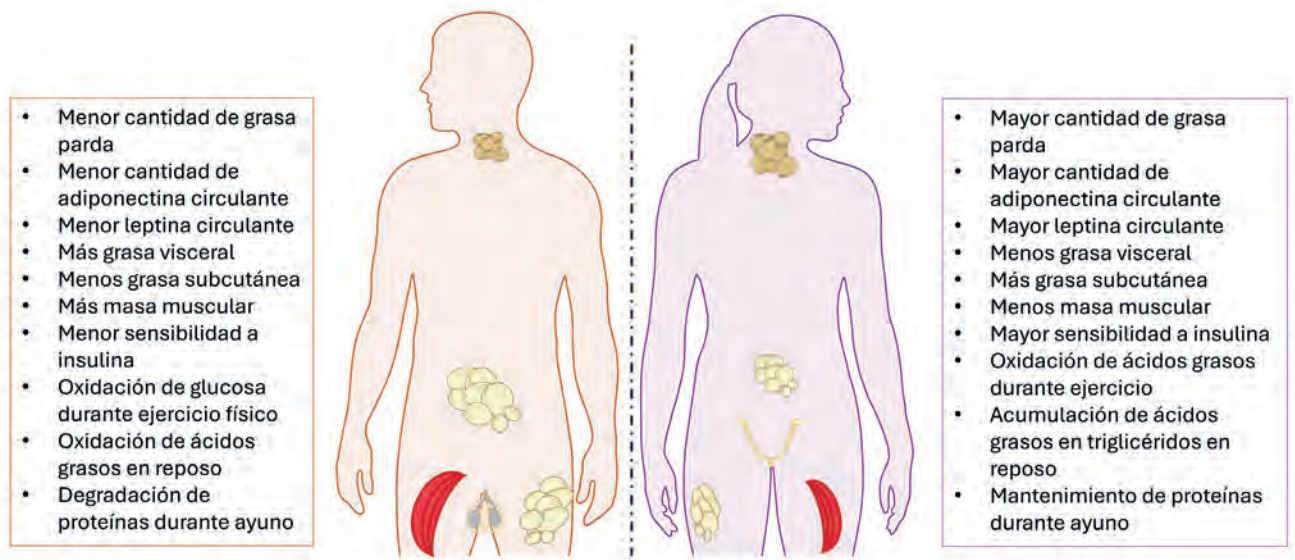


Figura 1

Hombres y mujeres presentan diferencias sexuales en el metabolismo energético. El sexo biológico influye en la distribución de grasa, en el eje insulina-leptina, en la preferencia de las reservas energéticas durante el ejercicio físico y en la masa muscular. Adaptado del artículo doi: 10.1186/s13293-015-0033-y.

del X. Aunque este mosaicismo podría aportar mayor diversidad funcional se han relacionado con una mayor predisposición a enfermedades autoinmunes.

En los hombres, el cromosoma Y contiene el gen *SRY*, que inicia una cascada de señales que activa el desarrollo de los testículos y la producción de andrógenos, las hormonas sexuales masculinas. En ausencia de este gen, como en las mujeres, se desarrollan ovarios y se producen estrógenos, las hormonas sexuales femeninas. Un modelo interesante para estudiar la contribución de los cromosomas sexuales independientemente de los efectos de las hormonas sexuales es el modelo de ratón *Four Core Genotype (FCG*, por sus siglas en inglés), donde el gen *SRY* se traslada a un cromosoma autosómico, permitiendo crear ratones XX con testículos y ratones XY con ovarios. Usando este modelo, se ha demostrado que la dotación cromosómica XX se asocia con mayor acumulación de grasa, además de evidenciar diferencias en sistemas como el

inmune, cardiovascular y nervioso, independientemente de las gónadas.

Las hormonas sexuales esteroideas, los estrógenos y los andrógenos actúan mediante receptores específicos en casi todos los tejidos del cuerpo. Los estrógenos activan los receptores ER α , ER β y GPER, mientras que los andrógenos actúan a través del receptor de andrógenos (AR, por sus siglas en inglés). El mecanismo más conocido comienza cuando las hormonas se unen a estos receptores, que dimerizan, translocan al núcleo y regulan la expresión de genes específicos, pero también se sabe que estos receptores también pueden activar efectos no genómicos como la modulación de las vías AKT o MAPK (Figura 2).

Estudios en animales *knock-out* de estos receptores, específicos de tejidos, han mostrado que las hormonas sexuales tienen un papel crucial en sistemas como el cardiovascular, nervioso, muscular e inmune, siendo los desequilibrios hormonales un factor de riesgo para diversas enfermedades.

La metilación del ADN es otro elemento clave del sexoma. Se ha identificado que existen patrones dimórficos sexuales de metilación del ADN. En hígados de ratones macho, se ha observado que el aumento posnatal de testosterona induce la desmetilación de elementos *enhancer* marcados con H3K4me1, generando una memoria epigenética estable y la activación de genes masculinos en la edad adulta, incluso en ausencia posterior de testosterona.

Por lo tanto, la integración de los elementos del sexoma generan diferencias fisiológicas que se traducen en respuestas distintas frente a estímulos externos y en una predisposición diferencial a ciertas patologías.

El metabolismo: resultado del dimorfismo sexual adaptativo

En general, estudiar los mecanismos biológicos bajo la luz de la teoría de la evolución, nos permite entender su significado funcional y su importancia. En 1859, Darwin en su *El origen de las especies*, demostraba con la teoría de la

selección sexual que ciertas características son seleccionadas cuando confieren una ventaja reproductiva al individuo. O sea, las diferencias en los efectos de la selección natural en hembras y machos surgen de sus roles reproductivos, llevando al dimorfismo sexual adaptativo. Un ejemplo importante es el metabolismo.

Si simplemente observamos la distribución de grasa en machos y hembras, no es difícil ver cómo su distribución es distinta: las hembras generalmente almacenan grasa en regiones gluteofemorales y subcutáneas, mientras que los machos en la parte intraabdominal. Estas diferencias están conservadas en todas las etnias, y estudios genómicos han identificado genes implicados, revelando así un programa genético específico que se activa de forma distinta en los dos sexos. El acúmulo de grasa no es sólo un rasgo sexual secundario, sino que también desempeña un papel biológico relevante. El trabajo pionero de Rose Frisch en los años 70 demostró que, en las mujeres, es necesaria una cantidad mínima y suficiente de grasa para mantener la capacidad reproductiva.

Además, se ha demostrado que existe una relación crítica entre las reservas energéticas en el tejido adiposo (reflejadas por leptina), la disponibilidad de alimento (reflejada por insulina-IGF1) y la capacidad reproductiva de las hembras y este mecanismo es conservado en la mayoría de las especies, desde gusanos hasta humanos.

Otro órgano interesante para su relación con la fertilidad es el hígado. Los trabajos del grupo de Adriana Maggi han demostrado que el hígado femenino se convirtió en un auxiliar del sistema reproductivo, adquiriendo la capacidad, bajo control de los estrógenos, de producir y transportar al sistema gonadal precursores hormonales (como colesterol) y nutrientes (proteínas, ácidos grasos y colesterol)

que servirán para la maduración del óvulo. Estos mecanismos, están coordinados por el receptor de estrógenos, que actúa como un sensor del estado nutricional al activarse cuando hay niveles adecuados de aminoácidos circulantes.

Frente a estas evidencias, se plantea la hipótesis de que se ejerció una presión evolutiva sobre el hígado de las hembras para perfeccionar estos mecanismos tan complejos, lo que determinó una marcada divergencia del metabolismo hepático entre hembras y machos. Estudios en ratones sometidos a restricción calórica respaldan esta teoría, demostrando que, durante periodos de ayuno, el hígado de las hembras mantiene la síntesis de moléculas de almacenamiento energético (lípidos) a expensas de los aminoácidos, mientras que los machos simplemente reducen las vías anabólicas. Este mecanismo, mediado por el receptor hepático de estrógenos, confiere no sólo una ventaja de supervivencia, sino también la preservación de la fertilidad. Estudios de poblaciones humanas sometidas a hambruna extrema respaldan los datos en ratones y sugieren que las mujeres han evolucionado para conservar energía de forma más eficiente que los hombres y para resistir mejor la pérdida de reservas energéticas y proteínas durante escasez alimentaria o ejercicio prolongado. Este mecanismo se define como partición energética y permite a las hembras sanas ser resistentes a la pérdida de reservas energéticas y mantener su capacidad reproductora. Sin embargo, la resistencia a la escasez de alimentos dificulta la pérdida de grasa mediante el ejercicio y exige una mayor restricción calórica para alcanzar un descenso de peso equivalente, lo que incrementa el riesgo de obesidad, una condición que es efectivamente más prevalente en mujeres en todos los continentes.

La prevalencia de diabetes tipo 2 también muestra dimorfismo sexual: más niños que niñas la padecen antes de la pubertad, pero más mujeres que hombres después de la menopausia.

El sexoma del metabolismo

Las diferencias sexual metabólicas son el resultado fisiológico de las interacciones de los elementos del sexoma.

Varios estudios evidencian que desde los primeros estadios del desarrollo, los cromosomas sexuales ya marcan diferencias: el cromosoma Y acelera el metabolismo de glucosa en los embriones, y los embriones XY crecen más rápido que los XX. Estudios con ratones del modelo FCG muestran que los ratones con cromosomas XX, independientemente de ovarios o testículos, ganan peso más rápido y acumulan más grasa que los XY, probablemente por la mayor ingesta de comida. Esto sugiere que los cromosomas sexuales influyen en el control del apetito.

Las hormonas sexuales también son cruciales. En las mujeres, un nivel adecuado de estradiol mantiene la sensibilidad a la insulina, pero esta puede disminuir en la menopausia o en el síndrome del ovario poliquístico, cuando hay exceso de andrógenos. En los machos, la conversión de testosterona a dihidrotestosterona o a estradiol es necesaria para mantener esa misma sensibilidad, pero niveles bajos de testosterona en machos se relacionan con resistencia a la insulina y aumento de grasa. La testosterona también tiene un efecto de programación temprana: una exposición breve a andrógenos poco después del nacimiento puede «masculinizar» el metabolismo en hembras, aumentando el riesgo de acumular grasa visceral y desarrollar resistencia a la insulina en edad adulta, incluso sin cambios hormonales posteriores. Esto demuestra que el metabolismo

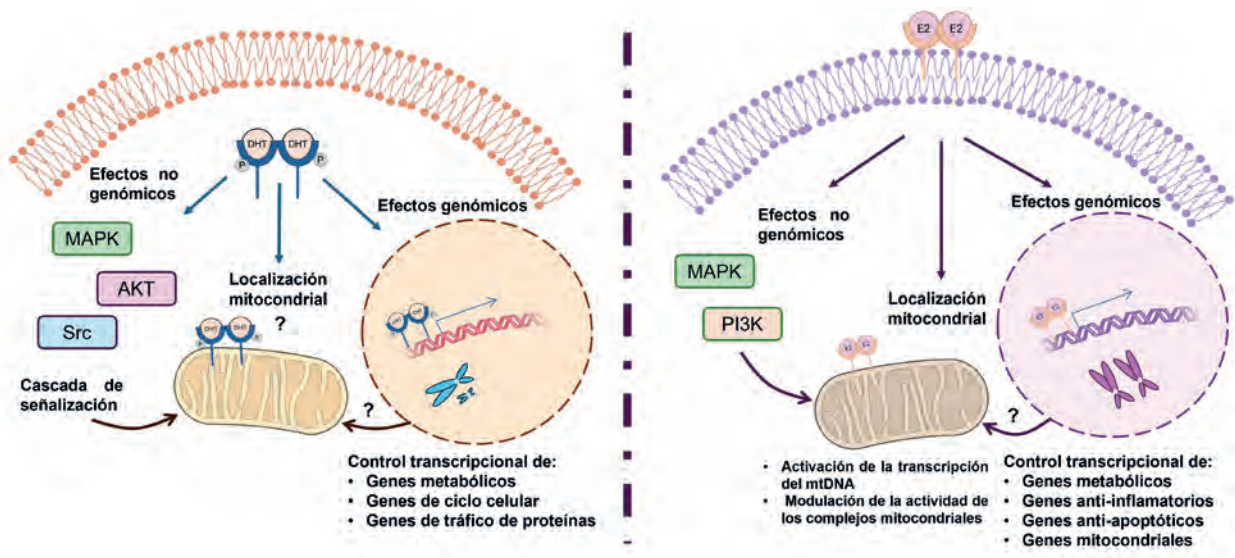


Figura 2

Representación esquemática de las rutas de señalización mediadas por las hormonas sexuales. En el panel izquierdo izquierdo se muestran las rutas activadas por la unión de la dihidrotestosterona (DHT) al receptor de andrógenos, mientras que en el panel derecho se representan las rutas inducidas por la unión del estradiol (E2) al receptor de estrógenos. Las interrogaciones señalan aspectos que aún no han sido esclarecidos.

masculino y femenino está regulado por ventanas hormonales específicas y proporciones hormonales precisas, que son clave para mantener la salud metabólica.

Ratones sin ER α desarrollan obesidad y resistencia a la insulina, y esto se puede revertir activando este receptor. La falta de ER α en el hígado provoca resistencia hepática a la insulina, y su ausencia en células beta del páncreas aumenta la muerte celular. Ratones sin AR tienen resistencia a la leptina y a la insulina, y sus células beta producen menos insulina ante la glucosa. Además, el AR regula genes esenciales para el metabolismo de la glucosa en el músculo.

¿Las mitocondrias son determinantes biológicos del sexoma?

Cuando hablamos de metabolismo y de los elementos moleculares que lo regulan, no podemos dejar de mencionar a las mitocondrias, donde convergen numerosas reacciones catabólicas y anabólicas. Surge entonces una pregunta clave: ¿pueden estos orgánulos, con su propio ADN, ser considerados

una parte integrante y activa del sexoma? Y ¿las mitocondrias presentan diferencias funcionales dependientes del sexo biológico?

Se podría afirmar que la asimetría sexual metabólica más evidente reside en la herencia uniparental materna de la mitocondria. Este fenómeno podría reflejar una presión evolutiva que ha actuado exclusivamente sobre el sexo femenino, asegurando que sólo las mitocondrias más eficientes se transmitan y, con ello, se reduce el riesgo de enfermedades metabólicas. Esta herencia podría explicar también por qué, con las mismas mutaciones patológicas en el ADN mitocondrial, los individuos femeninos muestran una menor prevalencia de ciertas enfermedades mitocondriales, lo que sugiere que los estrógenos podrían mitigar su impacto sobre el metabolismo celular.

Por otra parte, las mitocondrias participan activamente en la producción de hormonas sexuales, las cuales, a su vez, podrían regular sus propias funciones. No podemos olvidar que tres genes que

codifican subunidades de la cadena de transporte de electrones (NDUFA1, NDUFB11 y COX7B) se localizan en el cromosoma X; por lo tanto, una inactivación incompleta de este cromosoma en células femeninas podría generar un desequilibrio en su expresión génica. En los últimos años, un número creciente de estudios ha descrito diferencias dependientes del sexo en su capacidad oxidativa, captación de calcio y resistencia al estrés oxidativo, convirtiéndola en un objetivo terapéutico sexo-específico de gran interés.

Por ejemplo, en el hígado de ratón hembra, la respiración estimulada por ADP es más rápida, mientras que en el cerebro esta diferencia parece además relacionada con las fases del ciclo estral. En el tejido adiposo se han identificado diferencias respiratorias asociadas al sexo, con inducción del gen *POLG* por estrógenos. Dado este dimorfismo, se espera que la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés *reactive oxygen species*) también

varíe entre sexos. Asimismo, tanto en el sistema nervioso como en el hígado, la señalización mediada por activación del receptor de estrógenos induce la expresión de enzimas antioxidantes. Esto ha llevado a la hipótesis de que la mayor capacidad antioxidante de las mitocondrias femeninas podría contribuir al aumento de la longevidad observado en hembras, desde gusanos hasta humanos, aunque los mecanismos moleculares exactos aún no están claros.

El estrés oxidativo y la señalización mediada por calcio son elementos clave en la regulación de la muerte celular. En el cerebro de ratón, las mitocondrias de machos y hembras difieren en el manejo del calcio, y las mitocondrias aisladas de corazón de hembras parecen más resistentes a la sobrecarga de calcio, lo que podría explicar una mayor tolerancia al daño por isquemia-reperusión. Además, la cantidad de ADN mitocondrial varía según el sexo y el tejido, siendo mayor en el corazón de machos que en hembras, un factor recientemente relacionado con el riesgo de disfunción diastólica en hembras. El estrógeno también activa la transcripción del ADN mitocondrial, probablemente aumentando su interacción con TFAM.

Algunos estudios han identificado receptores de estrógeno y testosterona en mitocondrias de líneas celulares tumorales y de hígado de ratón, aunque estas observaciones son controvertidas y no está claro si se mantienen en condiciones fisiológicas. Por otra parte, se ha demostrado que el estrógeno puede intercalarse directamente en la membrana mitocondrial del músculo, modificando su fluidez y la eficiencia de la respiración y mejorando la sensibilidad a la insulina.

Finalmente, uno de los efectos más relevantes de las hormonas sexuales es la activación de patrones de transcripción específicos

que incluyen genes mitocondriales relacionados con el metabolismo lipídico, la capacidad antioxidante (genes diana de NRF2) y la morfología mitocondrial. Los efectos específicos de la testosterona son menos estudiados, aunque también representan un factor relevante. Si bien se han descrito funciones y características mitocondriales dependientes del sexo, aún se conoce poco acerca de los mecanismos moleculares que las regulan y del impacto que estas diferencias pueden tener en distintas situaciones fisiopatológicas. Su papel en enfermedades metabólicas, cáncer, patologías cardiovasculares con dimorfismo sexual y en procesos como el envejecimiento y la menopausia sigue siendo en gran medida inexplorado.

Este vacío de conocimiento es particularmente relevante, ya que en un recién metaanálisis se señala que, hasta la fecha, se sabe muy poco sobre cómo el sexo influye en la biología mitocondrial en humanos. Aunque los modelos animales nos permiten estudiar

estas diferencias, en humanos pocos estudios están diseñados para analizar diferencias de sexo. Por ello, se requieren estudios adicionales con mayor especificidad biológica (tipos celulares, tejidos y variables sexuales) y cohortes con un número suficiente y que diesen informaciones sobre el estado hormonal (ej. menopausia).

En este contexto, la pregunta si las mitocondrias pueden considerarse parte integrante del sexoma sigue abierta. No obstante, la evidencia actual sugiere que poseen características dependientes del sexo, especialmente relacionadas con cromosomas y hormonas sexuales, y que su papel en el metabolismo es lo suficientemente relevante como para definir y modular situaciones fisiopatológicas. Reconsiderar cómo abordamos el sexo en la investigación, junto con medidas moleculares, bioquímicas y funcionales precisas en tejidos y tipos celulares específicos, permitirá avanzar en la comprensión de los determinantes de la biología mitocondrial que influyen en la fisiología de los dos sexos.

Para leer más

Junker A, Wang J, Gouspillou G, Ehinger JK, Elmér E, Sjövall F, Fisher-Wellman KH, Neuffer PD, Molina AJA, Ferrucci L, Picard M. *The FASEB Journal* 36 (2022) e22146. <https://doi.org/10.1096/fj.202101628R>

Maggi A, Della Torre S. Sex, metabolism and health. *Molecular Metabolism*. 15 (2018) 3-7. doi: 10.1016/j.molmet.2018.02.012

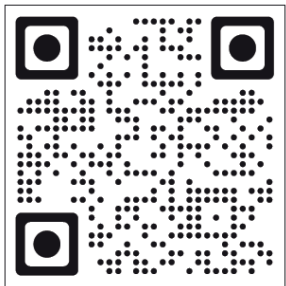
Mauvais-Jarvis F. Sex differences in energy metabolism: natural selection, mechanisms and consequences. *Nature Reviews Nephrology* 20 (2024) 56-69. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00781-2>

Ventura-Clapier R, Moulin M, Piquereau J, Lemaire C, Mericskay M, Veksler V, Garnier A. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies. *Clinical Sciences (Lond)* 131 (2017) 803-822. <https://doi.org/10.1042/CS20160485>

Meet the **Next Evolution** of ddPCR Solutions



Sensitivity. Simplicity. Performance.



Scan to
learn more

BIO-RAD

EJEMPLOS DE DIMORFISMO SEXUAL BIOLÓGICO: CÁNCER DE HÍGADO Y SISTEMA INMUNITARIO

Magdalena Leiva^{1,2,3} y Francisco Javier Cubero^{1,2,3,4}

¹Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

²Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica (IUIIN), Universidad Complutense de Madrid

³Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red para el estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid

<https://doi.org/10.18567/sebbmrev.228.202603.dc3>



El carcinoma hepatocelular (CHC) es el cáncer de hígado más frecuente y el quinto tipo de cáncer más común, siendo una de las enfermedades oncológicas más graves a nivel mundial con una elevada mortalidad. Su aparición está relacionada con múltiples factores como las hepatitis virales, el consumo excesivo de alcohol, la obesidad y otras enfermedades hepáticas crónicas. Sin embargo, un aspecto que ha pasado desapercibido durante décadas es el incremento en riesgo y mortalidad asociado al sexo, y que hace que los hombres sean más proclives al desarrollo de este tipo de cáncer.

De hecho, numerosos estudios han demostrado que el CHC es mucho más frecuente en hombres que en mujeres. Esta diferencia no se debe únicamente a hábitos de vida distintos, sino también a factores biológicos propios de cada sexo. En particular, las hormonas sexuales así como la expresión diferencial de determinadas enzimas o proteínas que desempeñan un papel importante en este dimorfismo sexual. A nivel hormonal está ampliamente descrito que, los andrógenos, predominantes en varones, pueden favorecer procesos inflamatorios y de crecimiento celular en el hígado, mientras que los estrógenos, más abundantes

en mujeres, ejercen un efecto protector frente al daño hepático y al desarrollo tumoral. Por si esto fuera poco, la respuesta inmunitaria también es género-dependiente, jugando la disparidad hormonal un papel fundamental que afecta a la respuesta hepática tanto a insultos crónicos como a su capacidad de regeneración.

Comprender cómo el sexo influye en el desarrollo del cáncer hepático no sólo permite explicar mejor las desigualdades observadas en el desarrollo de la enfermedad, sino que también abre la puerta a estrategias de prevención y tratamientos más personalizados, mejorando así el abordaje global de esta patología. Para ello, es necesario disponer de modelos preclínicos que nos permitan reproducir la fisiopatología en humanos y que nos ayuden a identificar los mecanismos moleculares implicados en este dimorfismo sexual.

En Biomedicina, la investigación preclínica se ha llevado a cabo principalmente en animales macho durante décadas. Sin embargo, el empleo de machos y hembras, principalmente en roedores, ha aumentado de manera muy significativa en los últimos años. Tradicionalmente, se pensaba que el uso de hembras en modelos animales aumentaba de manera significativamente la dispersión de los resultados experimentales debido a las hormonas sexuales. No obstante, se ha demostrado que tanto machos como hembras presentan niveles similares de variabilidad. Numerosos estudios en los que se han testado agentes quimioterapéuticos no han tenido en cuenta el sexo de los animales empleados en modelos de cáncer y, más concretamente, en CHC. En efecto, ha existido discrepancia entre los datos clínicos y preclínicos que erróneamente se ha atribuido a la especie y no al sexo de los animales empleados. Las

diferencias ligadas al sexo entre humanos y modelos animales tienen un impacto muy importante en el resultado de los estudios llevados a cabo. El cáncer hepático ocurre más frecuentemente en machos que hembras premenopáusicas, tal y como sucede en humanos. En las distintas disciplinas científicas que abordan este tipo de tumor, como es el campo del desarrollo de fármacos quimioterapéuticos, el empleo de modelos animales con condiciones fisiológicas extrapolables al humano, es decir, la inclusión de machos y hembras con el fin de reproducir distintas condiciones hormonales, resulta esencial. Esto incluye el uso de animales adultos y peri- o menopáusicos.

Las hormonas sexuales, junto con su papel en la reproducción y en el desarrollo sexual, afectan al riesgo de desarrollar enfermedad hepática y de manera más general enfermedades metabólicas. En particular, los estrógenos reducen la susceptibilidad al desarrollo de esteatosis en las células parenquimatosas hepáticas, uno de los factores de riesgo del desarrollo de cirrosis y CHC. De hecho, el papel protector de los estrógenos que contribuye al dimorfismo sexual en CHC se ha demostrado en numerosos estudios. La ovariectomía en modelos preclínicos de ratón, es decir, la inducción de menopausia precoz de manera quirúrgica favorece la aparición de tumores hepáticos. Por otra parte, la administración de estrógenos de manera exógena a estas hembras protege significativamente frente al desarrollo del CHC.

Un efecto similar se ha observado en ratonas hembras genéticamente deficientes para el receptor de estrógenos. El efecto antitumoral de los estrógenos también se ha verificado en roedores machos, ya que la administración de esta hormona disminuye la hepatocarcinogénesis inducida por agentes

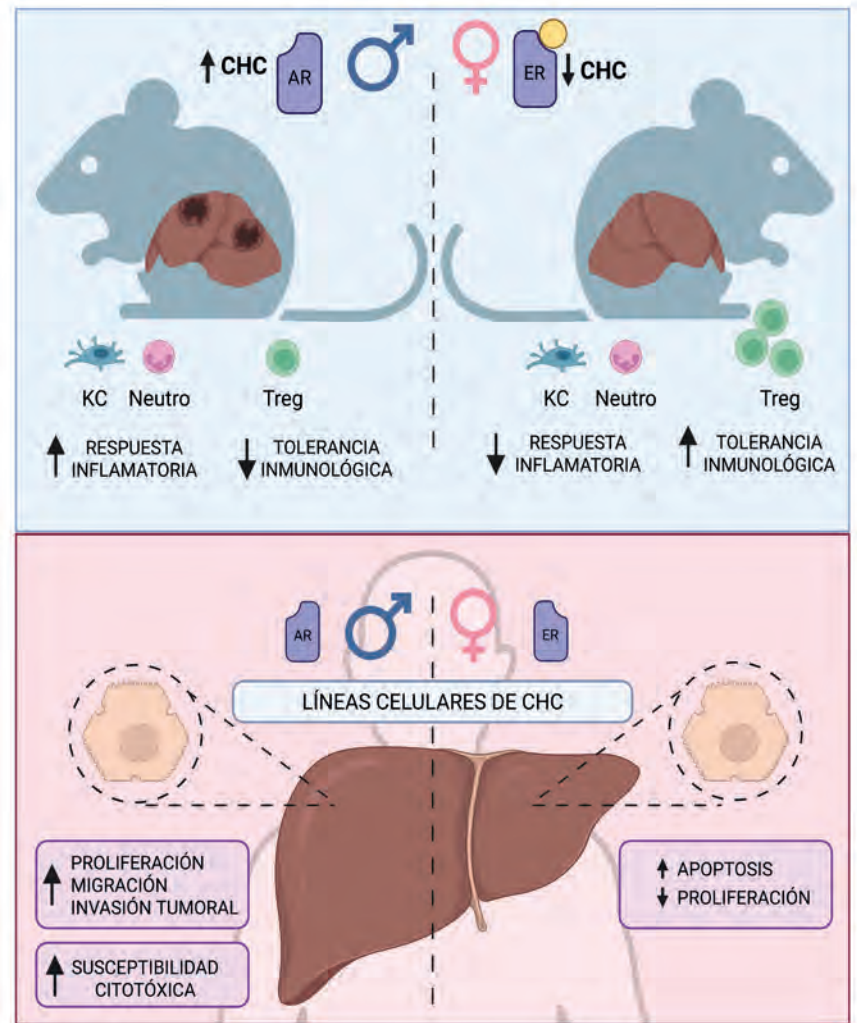


Figura 1

Dimorfismo sexual en la progresión del carcinoma hepatocelular (CHC) y en la modulación de la respuesta inmunitaria. En modelos de roedor, los machos presentan mayor incidencia de CHC asociada a un aumento de la respuesta inflamatoria por células de Kupffer (KC) y neutrófilos (Neutro) y a una disminución de la tolerancia inmunológica mediada por células T reguladoras (Treg). En contraste, las hembras muestran una menor carga tumoral, asociada a la activación del receptor de estrógenos (ER), una reducción de la inflamación y un aumento de la tolerancia inmunológica. A nivel celular, las líneas de CHC derivadas de varones exhiben mayor proliferación, migración e invasión tumoral, así como mayor susceptibilidad a mecanismos citotóxicos, mientras que las líneas derivadas de hembras presentan mayor apoptosis y menor proliferación.

químicos como la dietilnitrosamina (DEN). Resulta también importante destacar que el dimorfismo sexual afecta igualmente a modelos como el de xenotrasplante de cáncer hepático, ampliamente utilizado en medicina personalizada, en el que se ha observado que tanto la eficacia terapéutica como la toxicidad asociada a fármacos quimioterapéuticos varía entre

machos y hembras.

Sin embargo, el dimorfismo sexual en CHC no puede simplificarse al papel que ejercen las hormonas sexuales en el hepatocito. La respuesta inmunitaria en el hígado es clave para la progresión del CHC, y hembras y machos presentan diferencias importantes en la respuesta innata y adaptativa. Esto es debido a que tanto

la expresión genética ligada a los cromosomas sexuales, como el impacto de las hormonas sexuales influyen en gran medida en la función del sistema inmunitario. Diversos tipos de células inmunitarias, incluyendo linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, neutrófilos y células Natural Killers (NK), expresan el receptor de estrógenos, lo que sugiere que sus funciones van a estar moduladas, al menos en parte, por los niveles de estos esteroides.

Prueba de ello es que existen diferencias inmunitarias ligadas al dimorfismo sexual que se aprecian principalmente tras la pubertad y en la perimenopausia, cuando existen más variaciones en los niveles de estrógenos. En general, la respuesta del sistema inmunitario innato en machos promueve la inflamación hepática y la progresión de ésta a CHC, mientras que en hembras los estrógenos reducen la producción de citocinas proinflamatorias en neutrófilos y en macrófagos hepáticos, también células de Kupffer (KC). De hecho, un ejemplo importante es la actividad inhibitoria de los estrógenos en la producción de la citocina proinflamatoria interleukina 6 (IL-6) por KC en un modelo de CHC inducido por carcinógeno. De manera interesante, la reducción en los niveles de IL-6 reduce el riesgo de CHC en hembras. En cuanto a la inmunidad adaptativa, los estrógenos aumentan el tamaño de la población de células T reguladoras (Treg), un tipo de leucocito crucial para frenar las respuestas inmunitarias excesivas, entre ellas la autoinmunidad. Estos resultados sugieren claramente el enorme impacto de los estrógenos en la respuesta inmunitaria, creando microambientes menos proinflamatorios y con mayor tolerancia inmunológica.

Otro factor a tener en cuenta son las proteínas ligadas al cromosoma X con funciones

inmunitarias como el ligando CD40 (CD40L) y diversas proteínas asociadas a la vía de señalización del factor nuclear- κ B (NF- κ B), esenciales en la activación de la respuesta inmunitaria. Aunque uno de los dos cromosomas X en las hembras se inactiva de forma aleatoria mediante mecanismos epigenéticos como la metilación; alrededor del 15 % de los genes escapan a la inactivación en cierto grado, mostrando una expresión parcial o variable, lo que origina diferencias inmunitarias adicionales ligadas al sexo. Todas estas diferencias inmunológicas no sólo van a afectar a la incidencia y desarrollo de CHC, sino también al diseño de ensayos terapéuticos como la inmunoterapia.

Es importante poner de manifiesto que, hasta el momento, la mayor parte del conocimiento disponible en cuanto al dimorfismo sexual en CHC procede de modelos animales, mientras que los estudios *in vitro*, centrados en las diferencias entre sexo en humanos siguen siendo limitados. Los modelos *in vitro* basados en el sexo para el estudio del CHC se limitan principalmente a cultivos celulares bidimensionales, incluyendo líneas celulares de cáncer hepático, hepatocitos primarios y modelos derivados de células madre.

Las líneas celulares de cáncer hepático son los modelos más utilizados, ya que reflejan muchas de las alteraciones genéticas y epigenéticas presentes en los tumores originales. Sin embargo, cada línea celular procede de un único donante masculino o femenino, lo que limita su capacidad para representar la complejidad biológica real del CHC. Además, estas líneas no reproducen completamente la diversidad que existe dentro de un mismo tumor ni entre distintos pacientes. Este problema puede mitigarse parcialmente utilizando paneles de líneas

celulares masculinas y femeninas, pero sorprendentemente se han publicado pocos estudios comparativos entre líneas procedentes de ambos sexos. En la actualidad, existen menos de treinta líneas celulares de cáncer hepático disponibles para el estudio del CHC y la mayoría son de origen masculino, mientras que los modelos femeninos siguen siendo escasos. De hecho, en muchos trabajos científicos ni siquiera se especifica el sexo de las células utilizadas, lo que dificulta enormemente la interpretación de los resultados desde una perspectiva de género y su posterior aplicación clínica.

Algunos estudios *in vitro* han aportado información valiosa sobre el papel de las hormonas sexuales en el CHC. Por ejemplo, estudios comparativos entre líneas celulares masculinas y femeninas han demostrado que los estrógenos, especialmente el estradiol, ejercen un efecto protector frente al desarrollo del cáncer de hígado. Este efecto se debe, en parte, a la activación de vías moleculares que favorecen la muerte celular por apoptosis y limitan la proliferación celular. Otros trabajos han descrito que los andrógenos, como la dihidrotestosterona, aumentan la proliferación, la migración y la invasión de las células tumorales portadoras del receptor de andrógenos. En conjunto estos datos refuerzan la noción de que las diferencias hormonales son clave para explicar el sesgo sexual en el CHC.

Otro aspecto a tener en cuenta es que las líneas celulares hepáticas también se utilizan para evaluar la eficacia y toxicidad de fármacos antitumorales. En este contexto, se ha observado que algunos quimioterápicos, como la doxorubicina, presentan efectos citotóxicos dependientes del sexo, siendo más marcados en modelos masculinos que en femeninos. Estos resultados ponen de

manifiesto que el sexo biológico es una variable esencial que debe tenerse en cuenta en el desarrollo y cribado de nuevos tratamientos, ya que un fármaco puede comportarse de forma distinta según el modelo celular utilizado.

Los modelos bidimensionales, aunque son los más utilizados por su bajo coste y facilidad de uso, no reproducen adecuadamente el microambiente tumoral del hígado. Actualmente, no se han descrito modelos tridimensionales (3D) específicos que incorporen la variable sexo para el estudio del CHC. La introducción de modelos 3D podría permitir una representación más realista de la interacción entre las células tumorales y su entorno, acercándose más a lo que ocurre *in vivo*. Estos modelos permitirían conocer las diferencias asociadas al sexo desde una perspectiva más real incluyendo a la célula tumoral y a las células del sistema inmunitario. No obstante, estos modelos presentan desafíos importantes, como su mayor coste, la complejidad técnica y una menor estabilidad en cultivo.

En conjunto, aunque los modelos *in vitro* actuales han permitido avanzar en la comprensión del cáncer de hígado, siguen siendo insuficientes para captar plenamente las diferencias entre hombres y mujeres. En vista a la remarcable disparidad sexual en cáncer de hígado, y a pesar de los esfuerzos considerables que se han realizado en las últimas décadas, se necesita diseñar nuevos modelos experimentales relacionados con el dimorfismo sexual en investigación básica y traslacional para explorar el papel del dimorfismo sexual en el cáncer hepático. Utópicamente, el modelo ideal debería proporcionar un alto grado de confianza, ser muy reproducible, técnicamente sencillo, y de coste reducido. Además, el modelo ideal debe recapitular los eventos clave observados durante

la iniciación y la progresión de CHC en machos y hembras con vistas a establecer estrategias preventivas o terapéuticas personalizadas eficaces, identificar adecuadamente efectos adversos de nuevos fármacos y desenmascarar nuevos marcadores de pronóstico o predictivos ligados al sexo.

En este contexto, se deben aplicar las directrices, como las proporcionadas por las guías SAGER (por sus siglas en inglés *Sex and Gender Equity in Research*) o las promovidas por el Ministerio de Ciencia e Innovación, diseñadas específicamente para considerar las diferencias biológicas entre

sexos en Investigación Biomédica. Para ello, resulta necesario incorporar el diseño experimental de estudios *in vitro* e *in vivo* que incluyan células y/o modelos de ambos sexos, analizar resultados específicamente por sexo biológico, indicar el sexo de las células, animales o pacientes en publicaciones y justificar si sólo un sexo es estudiado. Ciertamente, la aplicación de estas sencillas normas ayudará a descubrir mecanismos moleculares específicos de hombres y mujeres, mejorar la traslación clínica de los hallazgos y evitar sesgos en el desarrollo de fármacos.

Para leer más

Heidari S, Babor TF, De Castro P, Tort S, Curno M. Sex and Gender Equity in Research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. *Research Integrity and Peer Review* 1 (2016) 2. <https://doi.org/10.1186/s41073-016-0007-6>

Manieri E, Herrera-Melle L, Mora A, Tomás-Loba A, Leiva-Vega L, Fernández DI, Rodríguez E, Morán L, Hernández-Cosido L, Torres JL, Seoane LM, Cubero FJ, Marcos M, Sabio G. Adiponectin accounts for gender differences in hepatocellular carcinoma incidence. *Journal of Experimental Medicine* 216 (2019) 1108-1119. doi: 10.1084/jem.20181288

Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim K, Elsharkawy AM, Karin M. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 317 (2007) 121-124. doi: 10.1126/science.1140485

Shimizu I, Yasuda M, Mizobuchi Y, Ma YR, Liu F, Shiba M, Horie T, Ito S. Suppressive effect of oestradiol on chemical hepatocarcinogenesis in rats. *Gut* 42 (1998) 112-119. doi: 10.1136/gut.42.1.112

Smiriglia A, Lorito N, Serra M, Perra A, Morandi A, Kowalik MA. Sex difference in liver diseases: How preclinical models help to dissect the sex-related mechanisms sustaining NAFLD and hepatocellular carcinoma. *iScience* 26 (2023) 108363. doi: 10.1016/j.isci.2023.108363

Van Epps H, Astudillo O, Del Pozo Martín Y, Marsh J. The sex and gender equity in research (SAGER) guidelines: implementation and checklist development. *European Science Editing* 48 (2022) e86910. doi: 10.3897/ese.2022.e86910

ABORDAJE DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS CON PERSPECTIVA DE SEXO A LO LARGO DEL CICLO VITAL: DESARROLLO Y ENVEJECIMIENTO

Ander Matheu^{1,2,3}, Jon Landa^{1,3}, Daniela Grassi^{3,4,5} y María-Ángeles Arévalo^{3,5}

¹ Grupo de Oncología Celular, *Biogipuzkoa (Biodonostia) Health Research Institute*, San Sebastián

² IKERBASQUE, *Basque Foundation for Science*, Bilbao

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES)

⁴ Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

⁵ Centro de Neurociencias Cajal, CSIC, Madrid

<https://doi.org/10.18567/sebbmrev.228.202603.dc4>



La investigación científica ha estado históricamente condicionada por la presencia de diversos sesgos estructurales que han limitado tanto el avance del conocimiento como su aplicabilidad clínica y social. Entre ellos, el sesgo relacionado con el sexo biológico constituye una problemática particularmente persistente, ya que compromete la validez, reproducibilidad y generalización de los hallazgos científicos en múltiples disciplinas. En el campo de la Neurociencia, este sesgo se manifiesta en distintos niveles de análisis, desde estudios moleculares y celulares hasta investigaciones sobre circuitos neuronales y comportamiento, conduciendo a una comprensión incompleta y en muchos casos distorsionada, de los mecanismos biológicos que subyacen a la función cerebral.

En el ámbito de la investigación preclínica, ha existido una preferencia histórica por el uso de animales

macho, sustentada en supuestos erróneos, como la creencia de que la variabilidad hormonal en las hembras introduce un mayor «ruido» experimental. Además, se ha asumido de forma implícita que, en ausencia de diferencias conductuales evidentes entre sexos, las bases neurobiológicas subyacentes a dichos comportamientos son equivalentes. Estas presunciones han contribuido a la infrarrepresentación sistemática de las hembras en estudios experimentales y a la omisión del sexo como una variable biológica relevante. Esta discriminación metodológica no se ha restringido al ámbito preclínico, sino que también se ha extrapolado a estudios en humanos, donde históricamente se ha excluido o infrarrepresentado a las mujeres en ensayos clínicos, limitando la comprensión de las diferencias sexuales en salud y enfermedad.

La falta de consideración del sexo biológico ha sido señalada

como uno de los factores que contribuyen a la crisis de reproducibilidad en la ciencia y al limitado éxito traslacional de numerosos hallazgos preclínicos hacia la práctica clínica. Un ejemplo representativo es el caso de la Thalidomida: fármaco comercializado a finales de los 50, calmante de náuseas efectivo en hombres, pero con devastadores efectos sobre los fetos de mujeres embarazadas. El sesgo de sexo puede comprometer la reproducibilidad cuando el sexo de los sujetos experimentales no se reporta, no se incorpora como variable controlada en el diseño experimental o no se tiene en cuenta durante el análisis estadístico, pese a constituir una fuente significativa de variabilidad biológica.

En este contexto, la neurobiología molecular emerge como un campo particularmente ilustrativo de las consecuencias del sesgo de sexo. Investigaciones recientes han puesto de manifiesto la

existencia de dimorfismos sexuales significativos en múltiples niveles de organización cerebral. Estas diferencias abarcan desde variaciones en la anatomía y el volumen de estructuras cerebrales específicas, hasta divergencias en la señalización molecular, la expresión génica, la regulación epigenética y los mecanismos de plasticidad sináptica. Algunas de las áreas diferencialmente desarrolladas, como el sistema corticolímbico, están directamente implicadas en el desarrollo y la sintomatología de psicopatologías como la depresión o ansiedad. En conjunto, estos hallazgos evidencian que el sexo biológico constituye un determinante fundamental de la organización y la función del sistema nervioso.

Las diferencias sexuales en el cerebro se establecen principalmente durante el desarrollo, y aunque numerosos estudios han aportado evidencia sólida sobre la contribución genética a estas diferencias, un conjunto considerable de investigaciones ha demostrado el papel crítico de las hormonas sexuales en el desarrollo del cerebro. Las primeras evidencias datan de 1959, donde cobayas embarazadas fueron inyectadas con testosterona, y la descendencia hembra presentaba conductas sexuales típicamente asociadas a machos. Sin embargo, la investigación sistémica en el campo del desarrollo ha llevado a identificar el estradiol como un señalizador clave del dimorfismo sexual cerebral.

El estradiol es una hormona esteroidea, tradicionalmente considerada de origen ovárico, que actúa no sólo sobre la membrana plasmática celular activando vías de señalización, sino también directamente sobre factores de transcripción nucleares. Durante las etapas tempranas del desarrollo embrionario, las acciones del estradiol sobre el cerebro ocurren en un contexto en el que los órganos periféricos productores de

esteroides sexuales, así como de sus precursores, como la testosterona, aún no han alcanzado su madurez funcional. Esto sugiere que, en dichas fases, los precursores esteroideos necesarios para la síntesis de estradiol se originan principalmente en otros tejidos y órganos entre los cuales destaca el propio tejido nervioso, actuando de manera paracrina. En esta etapa, conocida como fase organizadora, el estradiol deja un *imprinting*, una huella biológica en varias áreas cerebrales que llevarán al desarrollo de características biológicas y conductuales propias de los machos (masculinización del cerebro en muchas especies). Posteriormente, la maduración de las gónadas masculinas da lugar a un pico de producción de testosterona testicular, cuyo metabolismo intracerebral genera estradiol, desempeñando un papel clave en la activación de dichos circuitos cerebrales (fase activacional) y por lo tanto de los mecanismos neurobiológicos y de conducta asociados.

En consecuencia, dependiendo del sexo biológico y del momento específico del desarrollo de cada región cerebral, el estradiol implicado en la regulación de los eventos del neurodesarrollo puede tener un origen diverso: esteroidogénesis cerebral autónoma, metabolismo de la testosterona periférica y/o testicular o una combinación de ambos. Tradicionalmente, las acciones del estradiol durante el desarrollo han sido analizadas casi exclusivamente desde la perspectiva de su función organizadora del cerebro masculino, actuando como metabolito de la testosterona en periodos críticos específicos. Sin embargo, esta visión resulta incompleta, ya que la producción de estradiol a partir del colesterol cerebral no se restringe a dichos periodos ni al cerebro masculino, sino que también ocurre de manera sostenida durante el desarrollo del cerebro femenino.

Adicionalmente, investigaciones recientes han ampliado el marco conceptual de la diferenciación sexual cerebral al reconocer el papel autónomo de los genes localizados en los cromosomas sexuales. Estos genes pueden influir directamente en procesos celulares independientes de las hormonas gonadales, contribuyendo a la generación de diferencias sexuales fenotípicas en el cerebro. Tanto los cromosomas sexuales como las hormonas gonadales modulan la expresión de enzimas epigenéticas, lo que puede conducir a modificaciones estables en la estructura de la cromatina y, en consecuencia, a cambios duraderos en los patrones de expresión génica. Estas modificaciones epigenéticas influyen en la organización y conectividad de los circuitos neuronales, lo que se traduce en diferencias sexuales en el comportamiento, en la susceptibilidad a trastornos neurológicos y psiquiátricos, así como en la respuesta a lesiones o daño cerebral. Además, estas modificaciones epigenéticas perduran a lo largo de toda nuestra vida hasta alcanzar el envejecimiento fisiológico cerebral.

Este envejecimiento se acompaña de una serie de cambios morfológicos y funcionales a nivel celular, así como de alteraciones en las vías de señalización intracelular y en los programas de transcripción génica. Los cambios convergen en la aparición de un estado de neuroinflamación crónica de bajo grado, disfunción sináptica y deterioro progresivo de las capacidades cognitivas. En este contexto, la edad constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de la mayoría de los trastornos neurodegenerativos. Sin embargo, la incidencia, la edad de inicio, la presentación clínica, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento muestran un marcado dimorfismo sexual (Figura 1).

DIFERENCIAS SEXUALES EN LA PATOLOGÍA CEREBRAL



Figura 1

Diferencias sexuales en la patología cerebral. Las diferencias sexuales en la patología cerebral humana implican variaciones en la prevalencia de la enfermedad (por ejemplo, mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer en mujeres, esquizofrenia y Parkinson en hombres), distintas presentaciones de síntomas (ansiedad en mujeres, déficit de atención en hombres), patrones funcionales/estructurales distintos (los hombres suelen tener un volumen cerebral general mayor, mientras que las mujeres pueden tener porcentajes más altos de materia gris en las regiones frontales) y respuestas variadas al tratamiento.

En general, las enfermedades neurodegenerativas que debutan en etapas tempranas de la vida presentan una mayor prevalencia en hombres, mientras que aquellas que emergen en edades más avanzadas son más frecuentes en mujeres. Un ejemplo paradigmático es la enfermedad de Alzheimer, cuyo principal factor de riesgo es la edad avanzada y cuya incidencia es significativamente mayor en mujeres. En contraste, la enfermedad de Parkinson presenta una mayor prevalencia en hombres. A pesar de estas diferencias epidemiológicas, todas las enfermedades neurodegenerativas comparten un componente común: la neuroinflamación, un proceso complejo que implica la activación sostenida de las células gliales, en particular astrocitos y microglía, y que se manifiesta de manera diferencial según el sexo biológico.

Por un lado, tenemos los astrocitos, células residentes en el cerebro clásicamente asociadas con soporte metabólico y estructural, pero cuya investigación en los últimos años los ha consolidado como reguladores de la plasticidad sináptica. Estos desempeñan un papel central en la integración de señales sistémicas, incluidas las hormonales y las derivadas del eje intestino-cerebro, coordinando respuestas inmunitarias específicas del sexo. Las hormonas sexuales circulantes, como el estrógeno y la testosterona, regulan la liberación de citocinas y quimiocinas astrocíticas, modulando de forma indirecta la activación microglial y el tono inflamatorio local. Los avances recientes en tecnologías de secuenciación de célula única han permitido identificar patrones transcripcionales específicos del sexo dentro de los astrocitos, revelando la

existencia de nodos reguladores diferenciales que podrían explicar respuestas neuroinflamatorias divergentes entre hombres y mujeres. Además, la composición de la microbiota intestinal, modulada en parte por las hormonas sexuales, influye en la producción de metabolitos bioactivos y en la señalización inmunitaria cerebral, añadiendo una capa adicional de complejidad a la regulación neuroinmune dependiente del sexo. En este contexto, se ha propuesto que distintas vías celulares, específicas de cada sexo, contribuyen de manera diferencial al desarrollo y progresión de la enfermedad, lo que sugiere que estrategias terapéuticas personalizadas según el sexo del paciente podrían resultar más eficaces.

Por otro lado, tenemos la microglía, un conjunto de células inmunitarias residentes en el sistema nervioso central, que actúa como

principal defensa. Su disfunción relacionada con la edad incluye alteraciones en la migración celular, la vigilancia del entorno y la capacidad fagocítica, lo que favorece respuestas desadaptativas y la instauración de una neuroinflamación crónica. En este sentido, estudios *in vitro* han comparado la actividad fagocítica de microglía masculina y femenina en modelos de envejecimiento inducido, así como en microglía aislada de ratones adultos jóvenes (5 meses) y de edad avanzada (18 meses). En ambos modelos, la fagocitosis de restos neuronales aumentó con la edad tanto en células masculinas como femeninas, siendo significativamente mayor en la microglía femenina envejecida. No obstante, estas células perdieron la capacidad de adaptar su actividad fagocítica frente a estímulos inflamatorios, lo que sugiere una pérdida de plasticidad funcional.

Estos hallazgos indican que la fagocitosis microglial de los restos neuronales podría representar una característica neuroprotectora, que podría contribuir a la generación de diferencias sexuales en la manifestación de enfermedades neurodegenerativas. Cabe destacar que las alteraciones específicas por sexo en la actividad de fagocitosis de la microglía envejecida están asociadas a modificaciones en la respuesta inflamatoria que también difieren entre células masculinas y femeninas, y ocurren en paralelo con una motilidad celular deteriorada, característica de la microglía en varias enfermedades neurológicas. La combinación de todas estas circunstancias probablemente magnificará las consecuencias de los cambios sexualmente dimórficos de la microglía en el cerebro envejecido. En este sentido, la implementación de un marco integrador a nivel de sistemas, que combine el perfilado longitudinal, la biología de redes y el análisis hormonal, será esencial

para desentrañar cómo interactúan el sexo, la dinámica de las células gliales y los factores ambientales en la modulación de respuestas neuroinflamatorias complejas.

Con estos ejemplos, y muchos más que quedan en la literatura, observamos como el impacto del sesgo metodológico relacionado con el sexo biológico se amplifica cuando consideramos cómo la investigación básica fundamenta el desarrollo de intervenciones terapéuticas. La base de conocimiento generada a partir de estudios sesgados puede conducir a una comprensión incompleta o incorrecta de los mecanismos patológicos y, consecuentemente, de las respuestas terapéuticas. Esta limitación metodológica tiene implicaciones significativas en la traslación del conocimiento básico hacia aplicaciones clínicas y refuerza la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas y farmacológicas diferenciadas, que tengan en cuenta el sexo biológico

como una variable fundamental.

No obstante, en los últimos años se ha producido un esfuerzo concertado para reducir el sesgo sexual en la investigación científica. La creciente concienciación sobre esta problemática, junto con la implementación de políticas editoriales y de financiación más estrictas, está contribuyendo a una representación más equilibrada de ambos sexos en los estudios experimentales. Asimismo, la comunidad científica comienza a reconocer los riesgos asociados a la exclusión sistemática de uno de los sexos, promoviendo el diseño de paradigmas experimentales que integren adecuadamente la variable sexo como un componente esencial del análisis biológico. Un conocimiento mecanicista más profundo permitirá guiar el diseño de intervenciones específicas y estrategias preventivas adaptadas a las necesidades neurobiológicas de hombres y mujeres durante el envejecimiento.

Para leer más

Auzmendi-Iriarte J, Moreno-Cugnon L, Sáenz-Antoñanzas A, Grassi D, de Pancorbo MM, Arévalo MA, Wood IC, Matheu A. High levels of HDAC expression correlate with microglial aging. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 26 (2022) 911-922. doi: 10.1080/14728222.2022.2158081

Khan YT, Tsompanidis A, Radecki MA, *et al.* Sex Differences in Human Brain Structure at Birth. *Biology of Sex Differences* 15 (2024) 81. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00657-5>

Liu S, Seidlitz J, Blumenthal JD, Clasen LS, Raznahan A. Integrative structural, functional, and transcriptomic analyses of sex-biased brain organization in humans. *Proceedings of National Academic Science USA (PNAS)* 117 (2020) 18788-18798. doi: 10.1073/pnas.1919091117

Yanguas-Casás N, Crespo-Castrillo A, Arévalo M-A, García-Segura LM. Aging and sex: Impact on microglia phagocytosis. *Aging Cell* 19 (2020) e13182 <https://doi.org/10.1111/acel.13182>

Zhang R, Rolls ET, Cheng W, Feng J. Different cortical connectivities in human females and males relate to differences in strength and body composition, reward and emotional systems, and memory. *Brain Structural and Function* 229 (2024) 47-61. doi: 10.1007/s00429-023-02720-0

ASPECTOS REGULATORIOS Y ÉTICOS RELATIVOS AL SEXO EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA CON HUMANOS Y MODELOS ANIMALES

Juan Anguita

CIC bioGUNE, Derio, Bizkaia

Ikerbasque, *Basque Foundation for Science*, Bilbao

<https://doi.org/10.18567/sebbmrev.228.202603.dc5>

investigación con humanos, la inclusión de ambos sexos está respaldada por normativas legales y éticas vinculantes, mientras que en modelos animales es principalmente una exigencia de buenas prácticas científicas y de las agencias financiadoras. En humanos, la justificación de la exclusión de un sexo debe estar fundamentada y aprobada por el comité de ética; en animales, aunque es posible trabajar con un solo sexo, debe estar motivado científicamente y aprobado por el comité de ética animal. El análisis de resultados por sexo es obligatorio en estudios clínicos con humanos, mientras que en animales se recomienda encarecidamente, aunque su obligatoriedad depende de las políticas editoriales y de financiación.

A continuación, se abordan los principales aspectos regulatorios relativos al sexo en la investigación biomédica, diferenciando entre las normativas aplicables a humanos y las que regulan el uso de modelos animales.

Investigación biomédica con seres humanos

En el ámbito internacional, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial es un pilar básico de los principios éticos a seguir en relación a la ejecución de investigación médica en seres humanos. Este documento establece la participación equitativa y no discriminatoria en la investigación con sujetos humanos. También subraya la inclusión de ambos sexos en los estudios clínicos, a menos que existan razones científicas o éticas que justifiquen la exclusión de uno de ellos. De forma complementaria, el Convenio de Oviedo (Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina) refuerza la prohibición de discriminación por razón de sexo en la investigación biomédica.



Introducción

La investigación biomédica está sujeta a un marco regulatorio complejo, que tiene como objetivo garantizar la seguridad, la ética y la robustez científica de los estudios. En este contexto, la consideración del *sexo como variable biológica* ha adquirido una relevancia creciente en los últimos años, tanto en investigaciones con seres humanos como en modelos animales. La integración del sexo

en el diseño, análisis y exposición de resultados no solo responde a principios éticos, sino también a la necesidad de obtener datos más precisos y representativos de la población a la que pretende beneficiar.

Aunque tanto la investigación con humanos como con animales persigue un uso inclusivo en relación al sexo y el género, existen diferencias entre ambos ámbitos de investigación. Así, en

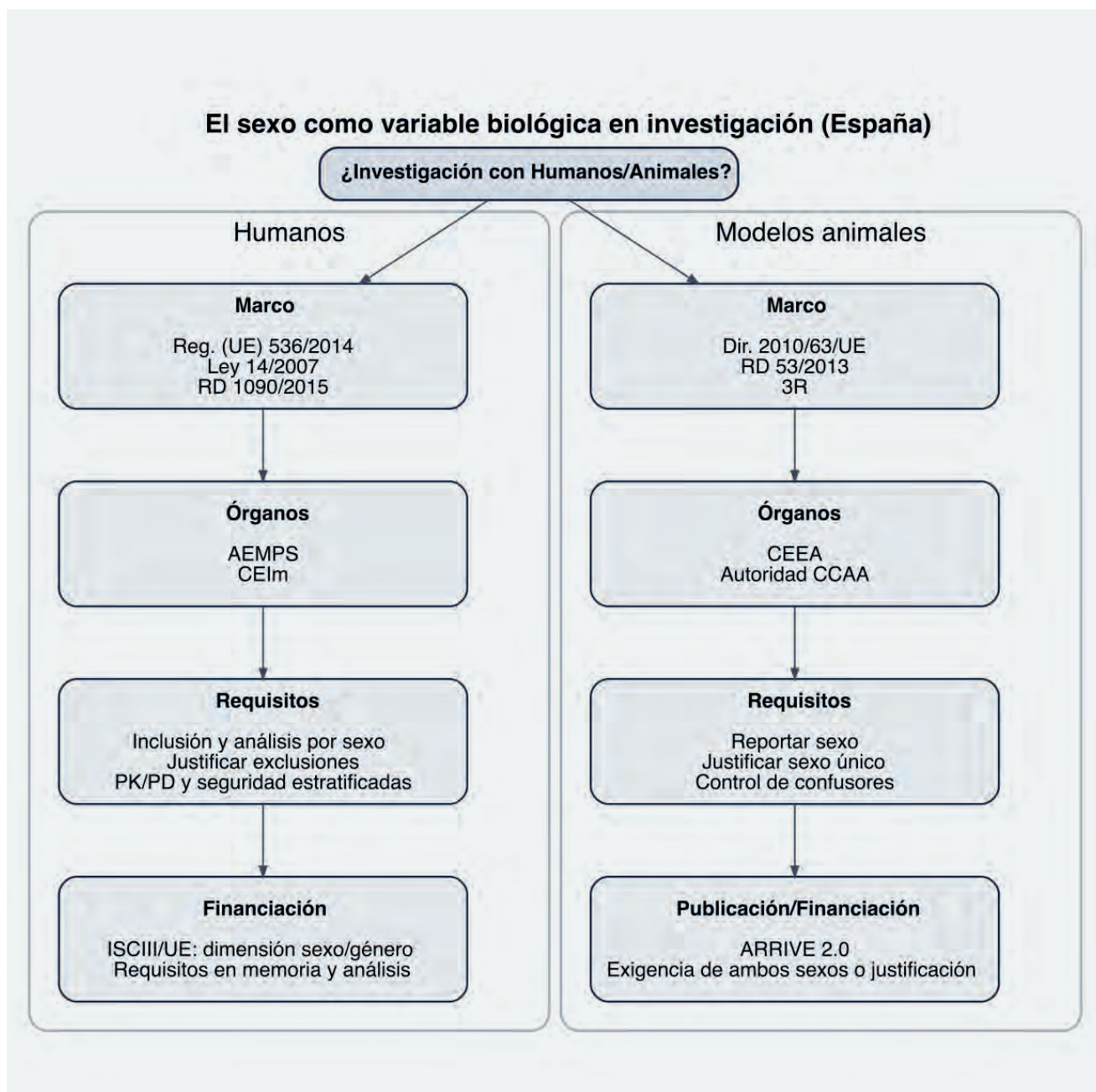


Figura 1

Marco regulatorio y requisitos para contemplar el sexo como variable en investigación con humanos y modelos animales.

UE: Unión Europea; RD: Real Decreto; Dir: Directiva; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; CEIm: Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos; PK/PD: farmacocinética/farmacodinámica; ISCIII: Instituto de Salud Carlos III; 3R: principio de las 3 R (Reemplazar, Reducir, Refinar); CEEA: Comité de Ética de Experimentación Animal; CCAA: Comunidades Autónomas; ARRIVE: *Animal Research (Reporting of In Vivo Experiments)*.

En Estados Unidos, los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), que financian tanto estudios preclínicos como ensayos clínicos, fueron pioneros en la introducción del sexo como variable biológica de obligado estudio. Desde 2016, todos los proyectos financiados por los NIH han de considerar el sexo

como variable biológica. Todas las propuestas de financiación han de incluir una justificación explícita de la integración del sexo en el diseño experimental, el análisis de los datos y la interpretación de los resultados, salvo justificación científica de lo contrario, así como la obligación de reclutar participantes

de ambos sexos en ensayos clínicos. Esta obligación también se aplica a la investigación que utiliza líneas celulares de origen humano, así como a animales. En cuanto a la Unión Europea, el Reglamento (UE) 536/2014 sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, refuerza la

obligación de garantizar la representatividad de ambos sexos en los ensayos clínicos, asegurando que los resultados sean extrapolables. Este reglamento exige que cualquier exclusión basada en el sexo esté debidamente justificada y que los datos se analicen de forma estratificada en la medida de lo posible para la identificación de posibles patrones basados en esta variable. Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) incluye en sus guías de ensayos clínicos el análisis de la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de los medicamentos a testar, estratificados por sexo. Asimismo, los últimos programas marco de investigación de la Comisión Europea, Horizon 2020 y Horizon Europe han consolidado el principio de *gender dimension in research*, a través del cual todo proyecto debe justificar cómo se considera el sexo y el género en la hipótesis de trabajo, el diseño experimental y el análisis de los datos, tanto en estudios con humanos como con modelos animales.

En España, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, establece la obligación de respetar el principio de igualdad, prohibiendo la discriminación por razón de sexo en cualquier fase de la investigación. Asimismo, el Real Decreto 1090/2015, que regula los ensayos clínicos con medicamentos, subraya la importancia de la representatividad de los participantes, incluyendo la variable de sexo, en el diseño y análisis de los estudios. Los Comités de Ética de la Investigación (CEI) y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) exigen que los proyectos de investigación justifiquen la composición por sexo de la muestra y promueven la inclusión equilibrada de hombres y mujeres, salvo causa justificada. Además, la Agencia Española de Medicamentos y Productos

Sanitarios (AEMPS) exige que se publiquen los resultados desglosados por sexo cuando sea relevante. Por su lado, organismos como el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la EMA recomiendan considerar el sexo como un factor clave en el análisis de resultados, y promueven el uso de análisis estadísticos diferenciados por sexo. Estas recomendaciones buscan corregir el sesgo histórico de infrarrepresentación femenina en la investigación biomédica.

Investigación biomédica con modelos animales

El uso de animales en investigación está regulado en la Unión Europea por la Directiva 2010/63/UE, que fue traspuesta en España a través del Real Decreto 53/2013. Aunque la normativa se centra principalmente en el bienestar animal, el diseño experimental debe incluir consideraciones sobre el sexo de los animales empleados, para evitar sesgos y garantizar la validez científica de los resultados, que por lo tanto puede incidir directamente en el principio de las 3R (Reemplazo, Reducción y Refinamiento). En este sentido, la inclusión de ambos sexos en los estudios con animales es fundamental para mejorar la reproducibilidad y la traslación de los resultados a la clínica humana. Los comités de ética en experimentación animal revisan que el diseño experimental contemple esta variable y que la elección del sexo esté justificada científicamente.

El Real Decreto 53/2013 indica que los proyectos de experimentación animal deben describir la estrategia experimental, incluyendo la justificación de la elección del sexo de los animales utilizados. Las autoridades competentes y los comités de ética animal valoran que se empleen ambos sexos, salvo justificación científica clara.

Por otro lado, las principales revistas científicas y agencias

financiadoras, como el *European Research Council*, el NIH, así como la Agencia Española de Investigación (AEI), exigen que los estudios con animales incluyan ambos sexos o justifiquen explícitamente la elección de uno solo. Además, indican que los resultados se deben analizar y reportar diferenciando por sexo, en línea con las directrices ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Las normas ARRIVE consisten en una serie de directrices de información de forma clara, completa y transparente sobre experimentos con animales cuyo objetivo es mejorar la calidad y fiabilidad de la investigación con animales, así como su reproducibilidad, lo que repercute en la maximización de la generación del conocimiento científico mientras se minimiza el sufrimiento animal. Estas normas exigen la justificación de las variables a estudiar, el cálculo estadístico del tamaño de muestra, así como el análisis correcto de los resultados utilizando los tests estadísticos apropiados. También exige el desglose de varios aspectos relacionados con los animales, tales como la especie, cepa, sexo, edad, peso, origen, estado de salud y si han sido sometidos a modificaciones genéticas o tratamientos previos.

En conclusión, el marco regulatorio de la investigación biomédica recoge la importancia de contemplar el sexo como variable fundamental tanto en humanos como en modelos animales. La legislación, tanto internacional como española, así como las recomendaciones de buenas prácticas, exigen la inclusión y el análisis diferenciado por sexo, salvo justificación debidamente motivada. Estas medidas buscan garantizar la validez científica, la equidad y la aplicabilidad de los resultados, contribuyendo a una investigación más inclusiva y representativa.

Tu pipeta, a tu manera

Eppendorf Research® Neo 3 diseñada para adaptarse a ti: más precisión, más comodidad, más control en cada pipeteo.

Nuevo concepto de uso

Selección de volumen y pipeteo con un solo botón y superficie ampliada. Uso cómodo para cualquier tamaño de mano.

Cambio de volumen (Fast / Easy mode)

Cambio de volumen hasta un 40% más rápido o ajuste fino con una sola mano.

Bloqueo de volumen

Bloqueo de volumen para evitar cambios accidentales.

Nuevo diseño de producto

Diseño modernizado, limpio, con botón eyector codificado por color y bordes más suaves.



Llévate un Color Tag de regalo



Los primeros pedidos de pipetas realizados en nuestra web se llevan de regalo un **Color Tag** para identificar tu pipeta, sin dramas ni confusiones.

Regístrate en nuestra web y accede a nuestra **tarifa online, precios exclusivos y ventajas** pensadas para tu día a día en el laboratorio.

proquinorte.com | info@proquinorte.com | 900 900 942



TALENTO,
ESTRATEGIA
Y FUTURO
CIENTÍFICO: LA VOZ
DE LOS CENTROS
DISTINGUIDOS
SEVERO OCHOA Y
MARÍA DE MAEZTU

Lola Delgado



Las entrevistas a seis directores y directoras de diferentes centros que han obtenido las distinciones de excelencia Severo Ochoa o María de Maeztu en los últimos años revela un mensaje común: el galardón ha transformado su manera de hacer ciencia. Coinciden en que estos reconocimientos han reforzado la visibilidad internacional, la captación de talento y la capacidad de liderar proyectos competitivos de alto riesgo. La financiación asociada ha permitido profesionalizar la gestión, crear infraestructuras compartidas, impulsar programas de formación y fomentar la transferencia al tejido productivo. Más allá del prestigio reconocido, los responsables del Centro Nacional de Biotecnología, el Instituto de Neurociencias de la UB, el Centro de Regulación Genómica, el Instituto de Neurociencias de Alicante, el Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas y el Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas reconocen que estas acreditaciones han consolidado ecosistemas científicos estables, multidisciplinares y orientados a retos globales. Todo ello ha situado a sus centros como referentes del sistema español de I+D.

Mario Mellado,
director del Centro Nacional de Biotecnología (CNB)

Mabel Loza García,
directora del Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS)

Luis Serrano,
director del Centro de Regulación Genómica (CRG)

Jordi Arberch,
director del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Barcelona (UBneuro)

Isabel Allona Alberich,
directora del Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas (CBGP)

Juana Gallar,
directora del Instituto de Neurociencias de Alicante (IN)

Mario Mellado, director del Centro Nacional de Biotecnología (CNB)

Desde 2013, el CNB ha renovado la acreditación Severo Ochoa en 2017 y 2021 y se ha consolidado como uno de los centros más estables en este programa. ¿Qué factores de gestión interna han permitido mantener esa excelencia?

No puede explicarse por un único elemento, sino por una combinación de factores. Uno de los más relevantes es que el CNB ha contado con estructuras de gestión y dirección bien definidas y con la continuidad necesaria para implementar estrategias a medio y largo plazo.

Otro de los rasgos más característicos de los centros Severo Ochoa consolidados es la evaluación periódica del rendimiento científico interno del centro, incluyendo los departamentos, servicios científicos y grupos de investigación.

Es también muy importante destacar nuestro esfuerzo en la gestión del talento. Gracias al nuevo proyecto Severo Ochoa hemos creado una unidad de gestión científica estratégica que tiene como misión favorecer la captación de recursos internacionales y del sector empresarial por parte de los investigadores/as, y de colaborar con el reclutamiento de nuevo personal. Asimismo, hemos creado una unidad de formación que ha desarrollado un programa de apoyo al personal investigador predoctoral y también posdoctoral.

La tercera renovación, en 2021, premió la competitividad internacional y la transferencia. ¿Cómo ha impactado económicamente y en visibilidad esa triple acreditación en la atracción de financiación competitiva?

La triple acreditación Severo Ochoa actúa como un sello de calidad institucional reconocido por investigadores jóvenes y consolidados que nos eligen para desarrollar su actividad dentro del sistema nacional, así como por agencias financiadoras nacionales e internacionales.

Por iguales motivos también aumenta nuestra capacidad para liderar proyectos, y no solo participar como socio, lo que incrementa retornos económicos indirectos asociados a la gestión, contratación e infraestructuras y refuerza de manera significativa nuestras actividades de transferencia. Este efecto se ve reforzado por la existencia de la Unidad de Gestión Científica Estratégica, que facilita y profesionaliza el acceso de los investigadores a grandes convocatorias competitivas. Desde el punto de vista interno, la estabilidad que aporta la triple acreditación permite la planificación financiera a medio plazo y la realización de inversiones estratégicas en infraestructuras y plataformas.

¿Qué claves le daría a los centros más pequeños para conseguir la distinción?

La clave no es replicar la estructura de los centros consolidados, sino construir un perfil propio de excelencia claro, creíble y evaluable. Para ello deben definir una identidad científica nítida y coherente que contenga un número pequeño de líneas estratégicas, bien definidas (no conviene la dispersión). Hay que apostar por una calidad consistente y verificable, y diseñar un plan estratégico creíble y focalizado, y someterlo a la evaluación del comité científico asesor.

La dotación económica de las distinciones, ¿en qué áreas les han permitido avanzar sus investigaciones y qué resultados han obtenido?

La dotación económica asociada a las distinciones Severo Ochoa ha sido una herramienta clave para avanzar en áreas en las que la financiación competitiva convencional es más limitada. Ello nos permite hacer política científica y apostar por ideas que de otro modo nunca lanzarías. Ha actuado como financiación estratégica y flexible, permitiendo acelerar transformaciones con un impacto claro en los resultados científicos del centro.

Nosotros hemos dedicado recursos de cada acreditación a acciones complementarias, por ejemplo, a reforzar infraestructuras y servicios científicos compartidos, esenciales para el desarrollo de investigación puntera, y a incorporar nueva tecnología y dotarla de personal especializado.

Asimismo, la dotación Severo Ochoa nos ha permitido la estabilización de la gestión administrativa del CNB y apoyar a los jóvenes en etapas críticas de consolidación, evitando la pérdida de talento en periodos de transición y facilitando su progresión hacia el liderazgo de grupos de investigación.

Como institución del CSIC, ¿cómo diseña el CNB programas de doctorado y postdoctorado que preparen a los investigadores para liderar en biología molecular, más allá de la publicación en *Nature* o *PNAS*?



«La dotación económica asociada a las distinciones Severo Ochoa ha sido una herramienta clave para avanzar en áreas en las que la financiación competitiva convencional es más limitada».

Pronto nos dimos cuenta que el CNB debía dotar a nuestros doctorandos y posdoctorales de una visión amplia del liderazgo científico. Para ello, hemos diseñado programas de asesoramiento transversal, complementarios al programa de doctorado, y formación posdoctoral. El objetivo es formar investigadores capaces de dirigir personas, proyectos y definir ideas. Precisamente con la última acreditación Severo Ochoa hemos lanzado un programa no académico de formación a los jóvenes predoctorales que incluye charlas sobre aspectos de ética y honestidad científica, cómo comunicar los resultados, cómo escribir un trabajo científico y un proyecto, o la igualdad en el mundo científico.

Mirando al futuro, con retos como la edición genética ética, la bioeconomía verde o la IA en biología de sistemas, ¿qué área de la biotecnología molecular cree que debería priorizar el CNB para mantener su liderazgo en la próxima década?

El CNB es un centro marcadamente multidisciplinar y quizás en ello está nuestra fortaleza. Por eso es muy difícil apostar por un área concreta. Hace relativamente poco nuestro centro apostó por la Biología de Sistemas porque pensábamos que el salto conceptual clave del futuro era pasar de una biología fundamentalmente descriptiva a una biología capaz de generar

modelos predictivos. Por otro lado, en el CNB siempre se ha apostado por el medioambiente, y en ese sentido sería importante hacer crecer la biotecnología molecular orientada a la sostenibilidad, sin renunciar a la excelencia básica. De igual modo, el CNB apuesta por retos actuales de salud, como la resistencia bacteriana, los virus emergentes, los procesos inflamatorios y sus efectos en salud humana.

Además, las nuevas tecnologías de imagen están experimentando una beneficiosa transformación gracias a la inteligencia artificial, y por ello nuestra apuesta en esas tecnologías nos sitúa en la frontera de la investigación científica futura.

Mabel Loza García,

directora del Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS)



El CiMUS acaba de ser reconocido como Unidad de Excelencia María de Maeztu. ¿Qué significa en términos concretos para el centro y qué objetivos se han marcado para no quedarse solo en el sello de calidad?

Nuestro objetivo es consolidar al CiMUS como un *hub* de medicina traslacional en enfermedades crónicas de referencia a nivel internacional. Para esto, contamos con varias líneas estratégicas que desarrollaremos gracias al reconocimiento de la Agencia Estatal de Investigación: por un lado, seguiremos apoyando la excelencia científica de nuestras investigaciones atrayendo talento senior y emergente, nacional e internacional, asegurándonos de construir un ambiente de investigación vibrante, diverso y de mutua confianza. Por otro lado, queremos reforzar nuestra estructura y capacidad para convertir descubrimientos básicos en soluciones terapéuticas reales, conectándolos con la traslación y la transferencia. Por último, nos gustaría fortalecer y difundir la «marca CiMUS» globalmente.

¿Qué aspectos concretos han llevado al CiMUS a ser centro de excelencia?

La fortaleza de CiMUS reside en su comunidad investigadora, formada por varios grupos de investigación de primer nivel que trabajan para generar conocimiento científico de frontera, en un entorno distendido y una atmósfera de mutua confianza. Ese es un logro extraordinario de nuestro primer director, Carlos Díez, que queremos conservar.

En la presentación del CiMUS se insiste en conectar ciencia básica y aplicada en biomedicina. ¿Cuál diría que es hoy el «sello de identidad» del centro frente a otros institutos biomédicos del sistema español?

El sello de identidad del CiMUS es haber consolidado un modelo propio de biomedicina molecular orientada a enfermedades crónicas, donde la ciencia básica de excelencia está conectada con la traslación y la transferencia.

El CiMUS parte del estudio profundo de los mecanismos moleculares, abordando de forma integrada cáncer, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y metabólicas, y lo conecta con capacidades propias en cribado de fármacos, *nanodelivery*, medicina genómica y *teragnóstica*. Esto permite que el conocimiento generado tenga más viabilidad y potencial de lograr un recorrido exitoso hacia patentes, *spin-offs* y ensayos clínicos.

Además, el CiMUS actúa con la vocación de ser un nodo de conexión entre la investigación básica, el sistema sanitario, especialmente a través del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS) y el ecosistema gallego de biotecnología, manteniendo siempre al paciente como centro.

El CiMUS trabaja tanto en mecanismos moleculares de enfermedades crónicas como en el desarrollo de nuevas terapias y medicina de precisión. Si tiene que elegir dos áreas donde espera que el centro haga una contribución transformadora en los próximos diez años, ¿cuáles serían y por qué?

El CiMUS lleva tiempo realizando contribuciones transformadoras: además de los indicadores mencionados, dos empresas promovidas por nuestros IPs figuran entre las más innovadoras del país, tenemos dos fármacos de reposicionamiento listos para entrar en ensayos clínicos para validar las hipótesis relacionadas con dos nuevos mecanismos terapéuticos en cáncer metastásico y en la enfermedad de Parkinson, etc. El gran reto en cuanto a contribución transformadora es maximizar la conexión con la ciencia española e internacional, para multiplicar este impacto en la conexión investigación/terapéutica y compartir también redes de infraestructuras e IA en la frontera del conocimiento: porque nos permitiría escalar y multiplicar, colaborativa y sinérgicamente, las contribuciones mencionadas. Que el CiMUS esté integrado en SOMMa es clave para lograrlo.

¿Qué indicadores concretos (patentes, contratos, spin offs) muestran mejor el impacto que han tenido las colaboraciones público privadas del CiMUS en la transferencia de resultados?

Por ejemplo, en los últimos cinco años se han licenciado siete patentes desarrolladas en el centro,

existen nueve *spin-offs* activas surgidas de resultados de investigación del CiMUS. Además, el centro mantiene múltiples colaboraciones público-privadas con empresas biotecnológicas y farmacéuticas, tanto nacionales como internacionales, a través de contratos y proyectos de I+D que han permitido avanzar resultados desde la investigación preclínica hacia fases de validación avanzada. Me gustaría resaltar que llevamos hasta ensayos clínicos, en una colaboración público-privada, el primer fármaco oral producido en España para el tratamiento etiológico de la Covid-19.

Ha sido reconocida como «Gallega del año» y hoy ocupa puestos de responsabilidad en la Real Academia de Farmacia de Galicia. Desde esa doble mirada, científica e «institucional», ¿qué le pediría al sistema político para que centros como el CiMUS puedan competir al nivel de los grandes polos biomédicos europeos?

Este es para mí el objetivo: competir colaborando con los grandes polos biomédicos europeos. Para lograrlo, necesitamos ampliar nuestros recursos, atrayendo inversión privada e internacional. Y esto requiere confianza y estabilidad. Por eso, yo le pediría al sistema político que haya un consenso de una política, sostenida en el tiempo, de apoyo decidido al liderazgo científico de nuestros centros.

Luis Serrano,
director del Centro de
Regulación Genómica (CRG)

El CRG ha renovado el sello Severo Ochoa cuatro veces desde la primera convocatoria en 2008 (2012, 2017 y 2021), ¿qué beneficios clave ha aportado esta distinción continua en competitividad internacional y recursos para proyectos de alto riesgo en regulación génica?

Nos ha permitido fortalecer nuestras actividades en formación, comunicación, obtención de financiación internacional y transferencia de tecnología, y nos ha ayudado a definir planes estratégicos cada cuatro años. Todo ello ha servido para reforzar la visibilidad y el prestigio internacional del CRG, que ahora mismo es un centro reconocido a nivel mundial.

Mantener la excelencia Severo Ochoa durante 17 años exige evaluaciones rigurosas. ¿Qué estrategias de gestión ha implementado el CRG para sostener ese nivel y qué lecciones ha aprendido de las renovaciones sucesivas?

El CRG tiene evaluaciones cada cuatro años, por un panel internacional y un miembro del Comité Científico Asesor (SAB, por sus siglas en inglés *Scientific*



«Evaluar es importante porque obliga a los investigadores y a los miembros de la administración a analizar lo que han hecho en los últimos cuatro años y plantearse los retos del siguiente cuatrienio».

Advisory Board), de cada uno de sus programas de investigación (cuatro), de sus servicios científico-técnicos y de su administración. Cada uno de ellos se evalúa en un periodo diferente. Además de eso, el centro y el director se evalúan cada cinco años. Las evaluaciones negativas tienen como consecuencia la terminación del contrato con el CRG en un plazo determinado. Evaluar es importante porque obliga a los investigadores y a los miembros de la administración a analizar lo que han hecho en los últimos cuatro años y plantearse los retos del siguiente cuatrienio. El CRG ha sido el primer centro europeo en implementar una evaluación de administración por un panel internacional siguiendo las normas de los grupos de investigación.

Algunos investigadores participan en un consorcio internacional para estudiar mecanismos fundamentales de una enfermedad. ¿Qué rol juega el CRG en estos grandes consorcios y cómo financian colaboraciones transfronterizas más allá del Severo Ochoa?

Tenemos una oficina denominada *Scientific and Strategic Affairs* (SaF) que identifica oportunidades de financiación y busca a los investigadores del centro que puedan liderarlas. El CRG es el primer centro español en biomedicina por financiación europea en los últimos cuatro años.

Jordi Arberch,

director del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Barcelona (UBneuro)

El instituto ha sido reconocido dos veces como Unidad de Excelencia María de Maeztu. ¿Qué cambió realmente en el día a día del centro entre la primera y la segunda acreditación, más allá de los recursos adicionales? ¿Dónde cree que estuvo la clave para obtener la distinción en dos convocatorias?

La acreditación María de Maeztu es una gran oportunidad de mejora cualitativa para los centros de investigación, no solo por la dotación económica, sino también por la visibilidad y reconocimiento. Las acciones que hemos realizado han sido principalmente de promoción y apoyo a nuestros investigadores para mejorar la captación de recursos económicos en convocatorias competitivas y fundaciones estatales e internacionales.

También, con la acreditación hemos podido crear un entorno científico de prestigio que ha permitido incorporar nuevos investigadores principales y aumentar la atracción de talento tanto a nivel de investigadores predoctorales y posdoctorales.

La segunda acreditación ha sido muy importante para consolidar y reforzar las acciones realizadas en la primera etapa.

Esta distinción reconoce competitividad internacional, planes estratégicos sólidos y gran capacidad de atraer talento. ¿Qué indicadores concretos vigila usted para asegurarse de que UBneuro siga siendo un polo de referencia?

Los principales indicadores son la productividad científica en revistas de alto impacto internacional

y el éxito en convocatorias de proyectos estatales e internacionales. Obtener una buena financiación permite atraer talento y participar en consorcios internacionales. Además, una parte importante en nuestro instituto es la transferencia del conocimiento y la innovación. El desarrollo y creación de nuevos datos científicos y tecnológicos deben transferirse a la sociedad. Por ello, un indicador relevante es la interacción público-privada considerando los contratos con empresas, patentes y creación de *spin-offs*.

UBneuro reúne cerca de 450 investigadores de áreas que van de la neurobiología básica a la psiquiatría y la psicología clínica. ¿Qué aporta esta diversidad disciplinar que no podría lograrse con grupos más homogéneos?

La investigación del cerebro es uno de los retos científicos más apasionantes y complejos. Actualmente se está produciendo una revolución en la investigación en neurociencias debido al desarrollo de nuevas neurotecnologías que nos permiten hacer abordajes dentro del sistema nervioso que anteriormente eran inalcanzables. Esto ha provocado un cambio en las estrategias y los diseños experimentales en neurociencias hacia una investigación inter- y multidisciplinar con la participación, no solo de médicos, psicólogos o biólogos, si no también físicos, ingenieros, matemáticos o investigadores computacionales.

UBNeuro se ha adaptado perfectamente a esta nueva «era», hacia una investigación multidisciplinar. Además, las características del instituto nos permiten hacer una investigación traslacional dirigida hacia el paciente con enfermedades neurológicas y psiquiátricas con un fuerte impacto económico y social en nuestra sociedad.

Usted dirige el Institut de Neurociències desde 2017 y, al mismo tiempo, lidera grupos en IDIBAPS y CIBERNED, además de haber tenido responsabilidades de gobierno en la propia UB. ¿Qué ha aprendido sobre cómo dirigir un instituto complejo sin perder el foco científico?

La dirección de un instituto de investigación se basa en el foco científico con retos biomédicos, en nuestro caso. La participación en varias instituciones complementarias abre muchas puertas para realizar investigaciones multidisciplinares y traslacionales, que es el futuro de la ciencia en el siglo XXI.

La Universidad de Barcelona (UB) es generalista e intensiva en investigación. Haber participado en los órganos de gobierno de la universidad me ha permitido tener una visión muy amplia de muchas disciplinas científicas. El liderar grupos en CIBERNED y en IDIBAPS me permite estar en la élite de la investigación biomédica y realizar sinergias con un enfoque claramente traslacional.

UBneuro ha demostrado una notable capacidad para atraer becas de doctorado competitivas. ¿Qué tipo de perfil científico y humano busca el instituto cuando selecciona a sus jóvenes investigadores?

Motivación. El perfil científico y humano que buscamos es de jóvenes investigadores motivados para descubrir cómo funciona el cerebro y cómo podemos encontrar tratamientos para patologías tan devastadoras como las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Para ello, es muy importante que UBneuro crea un buen ecosistema para que los investigadores jóvenes puedan estar motivados y puedan desarrollar su creatividad. La proximidad con la realidad médica que hay en UBneuro, con investigadores clínicos, participación en actividades de asociaciones de pacientes y la utilización de muestras humanas, hace que sientan la utilidad de sus investigaciones para mejorar la calidad de vida de nuestra sociedad.

Ha estado implicado en iniciativas de transferencia y en la creación de una *spin off* biotecnológica. ¿Qué modelo de relación con la industria y el sistema sanitario cree que debería consolidarse para que los avances en neurociencia lleguen antes al paciente?

La transferencia de conocimiento y la biotecnología son una prioridad para UBneuro. Personalmente, en

el 2015 fui cofundador de la *spin-off* de la Universidad de Barcelona BeCytes Biotechnologies. Esta empresa obtenía y distribuía células y tejidos humanos para estudios *in vitro* a compañías farmacéuticas o centros de investigación en Europa y otras partes del mundo. En octubre de 2025, esta empresa fue comprada por una gran empresa americana, siendo un éxito de una empresa universitaria. Desgraciadamente, esto no es muy habitual. Desde UBneuro estamos priorizando acciones para facilitar y potenciar que los investigadores puedan desarrollar colaboraciones con la industria.

«La acreditación María de Maeztu es una gran oportunidad de mejora cualitativa para los centros de investigación, no solo por la dotación económica, sino también por la visibilidad y el reconocimiento».



Isabel Allona Alberich,

directora del Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas (CBGP)

El CBGP ha recibido dos acreditaciones consecutivas como Centro de Excelencia Severo Ochoa (2017 y la renovación en 2022-2025). ¿Qué beneficios concretos ha traído esta distinción en términos de financiación, infraestructuras mejoradas y proyectos ambiciosos, y cómo planean mantener el nivel para futuras renovaciones?

Ha permitido fomentar la colaboración entre diversos grupos del centro que pertenecen a distintas áreas de investigación, facilitando el abordaje de proyectos más ambiciosos que no pueden ser abordados por grupos individuales. También se han mejorado infraestructuras, que nos han proporcionado nuevas capacidades. Con todo ello hemos sentado las bases para abordar problemas biológicos con mayor grado de complejidad mediante aproximaciones de biología integrativa.

Con catorce contratos predoctorales gracias al sello Severo Ochoa y seminarios de expertos, ¿qué estrategias usa el CBGP para atraer y retener talento internacional en biotecnología de plantas, especialmente en áreas emergentes como biología sintética?

Utilizamos nuestras redes de colaboradores en centros de prestigio internacional para identificar investigadores jóvenes prometedores, con interés por unirse a un centro dinámico y que proporciona oportunidades, facilitando la integración de estos investigadores mediante condiciones atractivas para el establecimiento de esos grupos.

¿Cómo fomenta el centro la movilidad posdoctoral y la diversidad de género para que investigadores jóvenes se queden en España?

El programa Severo Ochoa nos ha permitido atraer a veinte posdoctorales que han participado en los proyectos colaborativos lanzados durante el sello de



excelencia. En todos los casos, así como en los contratos predoctorales, se ha favorecido la participación en los procesos de selección de personal con independencia del género. Recientemente, en el CBGP se han consolidado varios grupos emergentes, la mayoría de los cuales estaban liderados por investigadoras, mejorando el balance de género a todos los niveles en el CBGP.

Más allá del Severo Ochoa, ¿qué peso tienen las colaboraciones público-privadas (agrobiológicos, biofertilizantes) y los proyectos europeos en la financiación del CBGP y cómo equilibran ciencia básica con transferencia aplicada?

Un gran peso ya es que el CBGP dispone de Unidades de Investigación Conjunta que facilita la colaboración con empresas y el centro. Además, se ha favorecido la creación de empresas *spin-off*. Estamos preparando un encuentro CBGP-empresas, coordinado por BIOVEGEN, que esperamos incrementará las relaciones entre grupos del CBGP y las empresas del sector. De esta manera, los conocimientos científicos básicos generados en el centro podrán servir para buscar soluciones a los retos del sector agroalimentario.

Frente a recortes presupuestarios en I+D+i, ¿qué vías alternativas de financiación (patentes, *spin-offs*, fundaciones...) está explorando el centro para diversificar sus ingresos?

Animamos a los investigadores del centro a acudir a

programas europeos de financiación en los que hemos tenido un éxito considerable (ejemplos de ERC y programas marco), así como fuentes de financiación privadas (Fundación Gates, que aborda problemas sociales a nivel global). Hemos incorporado recientemente un responsable de proyectos de excelencia e internacionales que ayuda a nuestros investigadores a identificar oportunidades de financiación alternativas a las nacionales. Hemos promovido también programas de colaboración internacional mediante el acuerdo con centros internacionales de excelencia (CEPEI, CEPLAS).

Juana Gallar, directora del Instituto de Neurociencias de Alicante (IN)

El Instituto de Neurociencias de Alicante (IN) ha mantenido el sello de excelencia Severo Ochoa desde 2014 con renovaciones consecutivas. ¿Qué mejoras concretas han implementado en su trabajo investigador gracias a esta distinción y su financiación?

La distinción Severo Ochoa ha sido un verdadero catalizador para el IN. Nos ha permitido dar el salto de ser un conjunto de grupos excelentes a convertirnos en una infraestructura científica integrada, articulada en torno a programas científicos bien definidos. Además, ha reforzado un rasgo que forma parte del ADN del instituto desde su creación: la apuesta por infraestructuras avanzadas de uso común. En la práctica, esto se ha traducido en varias mejoras clave. En primer lugar, la consolidación de unidades de servicio de vanguardia, como -ómicas, microscopía de alta resolución, resonancia magnética o bioinformática. Son plataformas con equipamiento de última generación que ningún grupo podría mantener por sí solo, pero que ahora están al servicio de toda la comunidad investigadora del IN.

Como centro mixto UPM-INIA/CSIC, ¿qué tensiones surgen en la coordinación administrativa diaria entre universidad y organismo público y cómo las resuelven?

La comunicación entre las instituciones que promovieron la creación del CBGP han sido siempre y siguen siendo muy fluidas. La dirección del centro favorece esta colaboración institucional, manteniendo un contacto permanente con ambas instituciones promoviendo un diálogo constante en la toma de decisiones que afectan a la estrategia científica del CBGP. En el funcionamiento diario, las instituciones responden a nuestros llamamientos con implicación y apoyo al centro.

En segundo lugar, la financiación asociada al sello ha permitido atraer nuevo liderazgo científico, mediante convocatorias internacionales para incorporar investigadores jóvenes como *Junior Group Leaders*, ofreciéndoles paquetes de inicio altamente competitivos. Otro impacto fundamental ha sido la internacionalización. El sello Severo Ochoa ha facilitado la puesta en marcha de programas de atracción de talento internacional en el máster y el doctorado en neurociencias, así como la firma de convenios con instituciones de referencia mundial, elevando notablemente el estándar de formación en el IN.

Por último, la distinción nos ha permitido reforzar la comunicación y la relación con la ciudadanía, profesionalizando la divulgación científica mediante una Oficina de Comunicación.

Lograr renovaciones anuales del Severo Ochoa exige excelencia sostenida. ¿Cuáles son las claves de gestión y científicas del IN para conseguirlo año tras año, frente a la competencia nacional?

La capacidad del IN para renovar el sello Severo Ochoa de forma sostenida se apoya en una sólida combinación de excelencia científica y gestión orientada al impacto, siempre con una mirada internacional.

Uno de los pilares fundamentales es la evaluación externa e independiente. Contamos con un Comité Científico Asesor (SAB, por sus siglas en inglés *Scientific Advisory Board*) formado por investigadores de máximo prestigio internacional que revisan periódicamente nuestra estrategia científica, nuestras prioridades y nuestros resultados.

Otra clave es la apuesta decidida por la sinergia disciplinar. En el IN fomentamos activamente una cultura de colaboración entre grupos y áreas que, a priori, podrían parecer alejadas.

Por último, destaca nuestra agilidad estratégica. Hemos demostrado una capacidad real para identificar e integrar áreas emergentes de forma temprana, como la optogenética o la aplicación de la inteligencia artificial a la conectómica y al análisis de circuitos neuronales.



El objetivo del IN es conectar conocimiento fundamental del SNC con tratamientos para trastornos neuropsiquiátricos. ¿Qué avances preclínicos en FASD o enfermedades neurodegenerativas están más cerca de ensayos clínicos?

El IN tiene como objetivo contribuir a cerrar el denominado «valle de la muerte» entre la investigación básica y su aplicación clínica. Para ello, hemos puesto en marcha IN.Pulse, una unidad específica de apoyo a la traslación del conocimiento, financiada mediante convocatorias competitivas de IVACE (Generalitat Valenciana), que nos permite identificar y acompañar aquellos resultados con verdadero potencial traslacional.

Aunque el IN es un centro enfocado fundamentalmente en la creación de conocimiento, parte de nuestros hallazgos puede considerarse innovación tecnológica transferible al ámbito clínico, social o empresarial, en algunos casos incluso mediante la creación de empresas *spin-off*.

En el ámbito del trastorno del espectro alcohólico fetal (FASD, por sus siglas en inglés), hemos identificado biomarcadores epigenéticos en modelos murinos que permiten un diagnóstico temprano y no invasivo, clave para facilitar intervenciones precoces que mitiguen el daño neurológico.

En cuanto a las enfermedades neurodegenerativas, destacan los avances en estrategias de terapia génica orientadas a modular la respuesta inflamatoria cerebral, especialmente la de la microglía, en patologías como el Alzheimer o la ELA.

«La distinción Severo Ochoa ha sido un verdadero catalizador para el IN: nos ha permitido pasar de ser un conjunto de grupos excelentes a una infraestructura científica integrada».

Como centro mixto CSIC-UMH, ¿qué perfil de investigadores (neurobiólogos, genetistas, bioinformáticos) busca el IN y cómo retiene talento ante ofertas europeas?

Como centro mixto CSIC-UMH buscamos perfiles interdisciplinares e híbridos: neurobiólogos experimentales que combinen su *expertise* con habilidades avanzadas en computación, física o matemáticas, capaces de analizar grandes volúmenes de datos. Hoy en día, el análisis de datos masivos es tan crucial como la precisión en los experimentos de laboratorio. En cuanto a la retención de talento, somos muy conscientes de que competir en salarios con Europa es difícil, por lo que ofrecemos calidad de vida científica: un ecosistema de alta especialización, autonomía investigadora y acceso a infraestructuras críticas a un coste muy competitivo.

DE LA SUMA DE TALENTOS A UNA VOZ COLECTIVA: EL PAPEL DE SOMMA EN LA TRANSFORMACIÓN DEL SISTEMA CIENTÍFICO ESPAÑOL

Lola Delgado

SOMMa nació en 2017 para convertir la excelencia científica dispersa de los centros Severo Ochoa y unidades María de Maeztu en una voz colectiva capaz de influir en la política científica española. La alianza agrupa a unos 14.000 investigadores y actúa como interlocutor con gobiernos y agencias financiadoras. Su papel es fundamental a la hora de promover mejoras en la gestión, atracción de talento, transferencia, ciencia abierta y simplificación administrativa y su impacto se percibe más en el cambio cultural y estratégico del debate público que en los indicadores cuantitativos.



La ciencia española ha convivido con una paradoja persistente durante décadas: producir investigación de altísimo nivel en múltiples disciplinas y, al mismo tiempo, carecer de estructuras suficientemente fuertes para proyectar esa excelencia de forma coordinada, influyente y sostenida en el tiempo.

En ese contexto surgió SOMMa, la Alianza de Centros Severo Ochoa y Unidades María de Maeztu, una iniciativa singular que no responde al modelo clásico de institución científica, pero que se ha convertido con el tiempo en uno de los actores más relevantes del ecosistema investigador español contemporáneo y que tiene un objetivo muy claro y definido: trabajar para articular, reforzar y vertebrar el sistema español de ciencia de excelencia.

SOMMa no es un centro, ni una agencia financiadora, ni una fundación al uso. Es, ante todo, una alianza estratégica de la excelencia, una plataforma colectiva creada para fortalecer y representar a los centros y unidades de investigación más competitivos del país. Su importancia no reside solo en quiénes la forman, sino en por qué deciden organizarse juntos y qué papel aspiran a desempeñar en la transformación del sistema científico.

Evaluar el impacto de SOMMa no se limita a contabilizar publicaciones o proyectos, aunque estos indicadores son notables. Su influencia se percibe, sobre todo, en la manera en que ha cambiado la conversación sobre la ciencia en España.

La existencia de una voz colectiva de la excelencia ha introducido mayor profundidad en el debate público: se habla más de estrategias institucionales, de evaluación cualitativa, de liderazgo científico y de impacto a largo plazo.

Además, SOMMa ha contribuido a normalizar la idea de que la cooperación entre centros no debilita la competitividad, sino que la refuerza. En un sistema históricamente fragmentado, este cambio cultural es especialmente relevante.

Para entender qué es SOMMa hay que retroceder más de una década, hasta la creación de los programas Severo Ochoa y María de Maeztu. Estas acreditaciones, impulsadas por la administración española para identificar y financiar centros de investigación de excelencia internacional, introdujeron un cambio sustancial en la manera de evaluar la ciencia: se pasaba de analizar proyectos aislados a valorar estrategias científicas institucionales, liderazgo, impacto y visión a medio y largo plazo.

Los centros y unidades que obtuvieron estas distinciones compartían rasgos comunes: alta competitividad internacional, atracción de talento extranjero, fuerte producción científica y una gobernanza orientada a estándares globales. Sin embargo, durante los primeros años, estos nodos de excelencia operaban de manera relativamente aislada entre sí, conectados solo de forma informal.

La creación de SOMMa en 2017 responde precisamente a la necesidad de convertir esa suma de excelencias individuales en una fuerza colectiva. La alianza nació como un espacio de cooperación, pero también como un instrumento político en el mejor sentido del término: un actor capaz de dialogar con administraciones, influir en debates estratégicos y proyectar una imagen coherente de la ciencia de alto nivel que se hace en España.

Antonio Molina, su actual presidente, director científico del programa Severo Ochoa del Centro de

Biología y Genómica de Plantas (CBGP, UPM-INIA/CSIC), nos explica con detalle con qué finalidad nació SOMMa y qué asuntos concretos de política científica han cambiado en España gracias a la interlocución que ejerce esta alianza: «La alianza SOMMa nació con el objetivo de agrupar a Centros de Excelencia Severo Ochoa y Unidades de Excelencia María de Maeztu muy diferentes (actualmente son 70, 24 de Ciencias de la Vida, 7 de Ciencias Sociales y Humanidades y 39 de Matemáticas, Ciencias Experimentales e Ingeniería). Estos centros de disciplinas tan distintas -continúa- tienen el objetivo común de hacer ciencia de excelencia e innovación de vanguardia, pero sus necesidades para alcanzar este objetivo son muy diversas. Tienen marcos legales muy diferentes (centros mixtos, fundaciones, centros de universidades, centros del CSIC, de las comunidades autónomas, etc.) y estructuras administrativas y organizativas muy variadas. Esta diversidad permitió a SOMMa y a sus centros y unidades asociados analizar las mejores prácticas de funcionamiento en la gestión de la I+D, de atracción de talento, de financiación, etc.».

Por este motivo, SOMMa creó cinco grupos de trabajo (Gerencia; Gestión de Proyectos; Transferencia del Conocimiento e Innovación; Equidad, Inclusión y Diversidad; y Ciencia Abierta) integrados por personal de los diferentes centros y unidades. Estos grupos de trabajo analizan todos los aspectos de la gestión de la ciencia y las mejores prácticas, y a partir de este análisis se elaboran propuestas de mejora del sistema en todos los ámbitos que se trasladan a los políticos, las administraciones y las agencias financiadoras de la I+D de España, para tratar entre todos de mejorar el SECTI (Sistema Español de Ciencia, Tecnología e Innovación) y así hacerlo más eficiente y atractivo para el talento nacional e internacional.

«La alianza pretende ejercer un efecto tractor sobre la sociedad y el sistema científico, promoviendo la atracción y formación de talento investigador, la transferencia de conocimiento, la innovación y la creación de valor. Asimismo, pretende reforzar el diálogo con la sociedad y con los ámbitos de decisión política, fomentando políticas basadas en la evidencia científica y contribuyendo al reconocimiento del papel estratégico de la investigación de excelencia y el conocimiento científico en el desarrollo social, cultural y económico de España», añade.

Pero para entender todo esto mejor es muy interesante convertirlo en cifras: SOMMa agrupa a unos 14.000 investigadores/investigadoras que publican unos 13.000 artículos anualmente. En 2024 se defendieron más de 900 tesis doctorales y más de 1.800 trabajos de fin de master y de grado. Actualmente, 35 centros tienen la distinción Severo Ochoa (la primera

convocatoria abierta fue en 2011) y 29 unidades, la distinción María de Maeztu (la primera convocatoria abierta fue en 2014). Se han llevado a cabo más de 2.200 nuevas contrataciones de investigadores/personal de gestión y más de 270 solicitudes/registros de Propiedad Intelectual (patentes, *software*, etc.) en 2024, y se han creado más de 120 empresas *spin-off* en los últimos años, 19 de ellas solo en 2024.

«En estos años de existencia de la alianza, consideramos que nuestra interlocución con todos los Gobiernos (nacional o de Comunidades Autónomas) y con los gestores de las agencias financiadoras (Agencia Estatal de Investigación, el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, y de las Comunidades Autónomas) ha sido excelente, y esto creemos ha contribuido a mejorar algunos temas concretos del funcionamiento y gestión de la ciencia y la innovación en España», explica Molina. Y detalla cómo son los niveles de interlocución: «A nivel normativo/legal SOMMa elaboró un conjunto de enmiendas en 2019 para que se incluyeran en los Presupuestos Generales del Estado, pero al final se incluyeron en el Real Decreto-ley 36/2020 de 30 de diciembre de 2020. Algunas de estas propuestas, que se aceptaron por el Legislativo, han mejorado la gestión de proyectos de investigación, la estabilidad de los convenios en el caso de centros/institutos mixtos de I+D y otros aspectos muy importantes relacionados con la gestión del personal dedicado a la I+D en el sector público. Sin embargo, seguimos necesitando cambios importantes en determinadas normativas que no hemos llegado a conseguir que se realicen y son enmiendas de modificación de la legislación vigente que consideramos pendientes de implementar».

El segundo nivel de interlocución que tiene SOMMa se lleva a cabo con las agencias financiadoras (Agencia Estatal de Investigación, el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial o con las Comunidades Autónomas) a las que se les han aportado propuestas para mejorar las órdenes de bases y características de las convocatorias de I+D, así como propuestas de simplificación administrativa.

«Creo que nuestro impacto en este segundo nivel ha sido mayor, y estamos muy orgullosos de ello y de la receptividad hacia nuestras propuestas. Por el contrario, las sugerencias que SOMMa ha trasladado, en fase de audiencia pública, para contribuir a mejorar los borradores de reformas legales importantes para la I+D en España, como la reforma laboral, la Ley de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, la Ley Orgánica del Sistema Universitario, etc. no se han considerado en muchos de los casos. Nuestro objetivo es poner la ciencia y la innovación en el centro de las prioridades del país a corto y largo plazo y para



Figura 1

Acto de entrega de acreditaciones a centros «Severo Ochoa» y unidades «María de Maeztu» 2024. Aula Magna del Edificio Paraninfo, Zaragoza, 16 de julio de 2025.

ello se necesita un mayor compromiso político-social y, sobre todo, no caer en la complacencia», explica Antonio Molina.

En la última convocatoria 2024, los centros acreditados como Severo Ochoa recibirán 4,5 millones de euros y las unidades María de Maeztu, de menor tamaño, 2,25 millones, ambos en un periodo de cuatro años. Entre los primeros están el Institut de Física d'Altes Energies (IFAE), el Institut Català d'Investigació Química (ICIQ), el Barcelona School of Economics (BSE) o el Instituto de Ciencias del Mar (ICM-CSIC) hasta completar una lista de nueve centros. Por otro lado, la distinción como Unidades de Excelencia María de Maeztu ha sido concedida a ocho unidades, entre ellas el Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida (MELIS) de la Universidad Pompeu Fabra, el Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS) de la Universidad de Santiago de Compostela o el Instituto de Ciencia Molecular (ICMOL) de la Universidad de Valencia.

La alianza reúne centros de disciplinas diferentes: biomedicina, física, matemáticas, ciencias sociales y humanidades. Tal vez eso podría hacer pensar que gestionarlas para generar agendas comunes sin diluir las prioridades específicas de cada área puede ser una dificultad para SOMMa. «SOMMa no puede

dar indicaciones de qué tipo de áreas son las prioritarias para la inversión en I+D. Esto se establece en la Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación 2021-2027, a la que haremos nuestras aportaciones cuando se abra la fase de audiencia pública. Tampoco damos indicaciones sobre convocatorias específicas, que por desgracia se deciden por cuestiones políticas la mayoría de las veces. En el caso de los fondos *Next-Generation* y sus diferentes instrumentos y convocatorias no se ha dado la posibilidad de proporcionar opinión. La agenda común de los miembros de SOMMa es promover e implementar mejoras de la I+D en España y que estas mejoras beneficien a todas las disciplinas científicas y estructuras de investigación, independientemente de que sean de SOMMa o no», explica su presidente.

Sin embargo, sí que existen reformas regulatorias que Antonio Molina considera prioritarias a pesar de que haya obstáculos políticos que impidan su avance. Y en esto SOMMa tiene mucho que decir: «En el tema de la simplificación administrativa necesitamos que se implementen las reformas que se incluyeron en la Ley de Ciencia, Tecnología e Innovación, y que hemos transmitido en un documento de propuestas recientemente al director de la Agencia Estatal de Investigación, José Manuel Fernández de



Labastida. La principal simplificación del sistema de financiación de la I+D que necesita España es que esta financiación no se encuentre en el marco de la Ley de subvenciones ni bajo el paraguas de la Ley de Contratación del Sector Público. En otros países europeos la financiación de la I+D ya no está bajo el marco legal de subvenciones. Hay aspectos relevantes de simplificación que creemos son sencillos de implementar: por ejemplo, no entendemos que si se exige auditoría al finalizar un proyecto se le pidan también cientos de documentos a las administraciones gestoras de los mismos, y a los investigadores datos adicionales en los informes técnicos finales, lo que supone una gran carga de trabajo».

El asunto de la atracción de talento es capital para SOMMa y para el SECTI. Los centros/unidades de SOMMa son un foco de atracción de talento de nuevos grupos de investigación, ya que los fondos proporcionados por la ayuda a los centros de excelencia permiten una mejor financiación (incluida la cofinanciación de sus salarios) de los/las investigadores/as que se incorporan al sistema. SOMMa colabora activamente con las entidades financiadoras para tratar de mejorar la estrategia de atracción de talento a nivel global, no solo para los centros y unidades de excelencia, sino para todo el sistema.

Antonio Molina confirma que España es ahora muy atractiva para la incorporación tanto de investigadores jóvenes (que inician su grupo de investigación) como consolidados, pero este talento tiene que tener claro los pasos que hay que ir cumpliendo en el sistema español. «La Ley de la Ciencia ha clarificado aspectos de la carrera investigadora, pero el sistema español sigue teniendo un problema, con algunas excepciones, que es el carecer en la carrera del investigador de una figura real de *Tenure-track* (un modelo de carrera académica muy común en universidades y centros de investigación, sobre todo en EE. UU. y

Europa, que ofrece a un investigador/a o profesor/a una ruta clara hacia un puesto permanente, tras un periodo de evaluación). Esta carencia genera incertidumbre. El principal problema de algunos de los programas de atracción de talento es que ocurre cuando se va acercando el final del contrato (contratos de 3 a 5 años), dado que al carecer de sistema *Tenure-track* los investigadores deben presentarse a un proceso de selección y nunca puedes proporcionar garantías de los plazos de estos procesos, que son muy largos. Aunque la Ley de Ciencia reserva un cupo de plazas para investigadores/as con certificado de excelencia R3, nos estamos encontrando con problemas de estabilización».

Como toda estructura emergente, SOMMa enfrenta desafíos. Mantener el equilibrio entre diversidad disciplinar y coherencia estratégica, evitar la auto-complacencia y seguir siendo relevante en un entorno cambiante son tareas complejas.

Además, su influencia dependerá en gran medida de su capacidad para seguir aportando valor real a sus miembros y para mantener una relación constructiva —pero crítica— con las políticas públicas de ciencia.

Sin embargo, su trayectoria hasta ahora sugiere que la alianza ha sabido ocupar un espacio necesario, articulando una visión de la ciencia basada en la excelencia, la cooperación y la responsabilidad social.

En un momento en que la ciencia se enfrenta a desafíos globales sin precedentes, iniciativas como SOMMa muestran que la excelencia no es solo una cuestión de resultados, sino también de organización, valores y visión colectiva.

La alianza no sustituye a las instituciones que la componen; las potencia. Y en esa lógica de cooperación estratégica reside, probablemente, una de las claves para el futuro de la investigación científica y la innovación de vanguardia en España.



50th

FEBS CONGRESS



Maastricht • The Netherlands

4-8 July 2026

Biochemistry for the
next 50 years



Save the Date

REGISTER NOW

Website: febscongress.org



FOXP3: LA CLAVE MAESTRA DE LA TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

José M. Bautista

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular & Instituto de Investigación Biomédica del Hospital 12 de Octubre imas12 – Universidad Complutense de Madrid

Artículo con motivo del Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2025 para Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell y Shimon Sakaguchi.

El dilema del sistema inmunitario: *horror autotoxicus*

El sistema inmunitario conlleva por sí mismo una paradoja conceptual. Debe ser suficientemente agresivo para combatir patógenos, pero al mismo tiempo, absolutamente tolerante con los tejidos propios. A principios del siglo XX, el premio Nobel Paul Ehrlich acuñó el término *horror autotoxicus* para describir la catástrofe que se produciría si este equilibrio se rompiera. Durante décadas se consideró que el pilar principal de la autotolerancia era la eliminación de los linfocitos T autorreactivos durante su maduración en el timo. El desarrollo de modelos experimentales en los años 80 y 90 hizo evidente que el mecanismo era funcional pero incompleto, pues un número apreciable de linfocitos T con potencial autorreactivo escapa al timo y es controlado -o

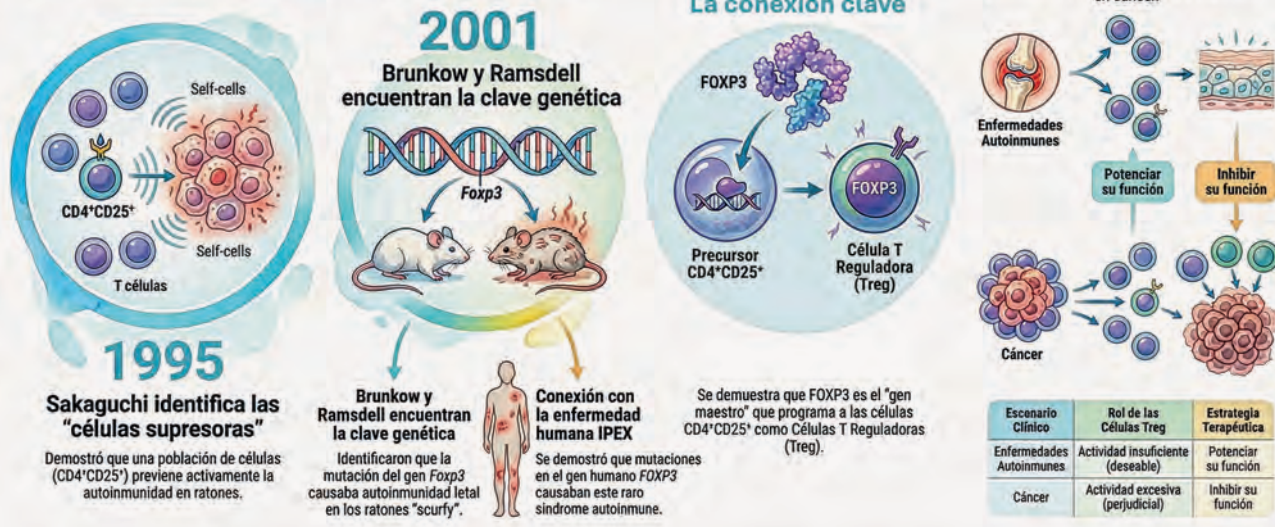
silenciado- por mecanismos de tolerancia periférica.

Durante mucho tiempo fue un enigma cómo se controlaban estas células autorreactivas. En la década de 1970 surgió el concepto de los «linfocitos T supresores», que supuestamente mantenían limitaban las respuestas inmunitarias no deseadas. La idea fue aceptada durante unos años, pero en los 80 se desmoronó por la falta de marcadores específicos y demostrarse que el *locus I-J*, propuesto como región genética que codificaría las moléculas clave para la supresión, no existía. Así, la idea de una supresión activa quedó sumida en el escepticismo.

Fue en este contexto donde el trabajo de los laureados con el Premio Nobel de 2025, Shimon Sakaguchi, Mary E. Brunkow y Fred Ramsdell, provocó un cambio de paradigma. A través de

La llave maestra de la tolerancia inmunológica

El sistema inmunitario debe atacar a los patógenos sin dañar al propio cuerpo, un equilibrio llamado tolerancia. Durante décadas, el mecanismo que prevenía la autodestrucción fue un misterio. El descubrimiento de las células Treg y el gen FOXP3 resolvió este enigma, demostrando que la tolerancia es un proceso activo y genéticamente programado.



descubrimientos secuenciales y convergentes, no solo resucitaron el concepto de supresión inmunitaria, sino que lo establecieron sobre una base molecular irrefutable. Su investigación definió un nuevo linaje celular, los linfocitos T reguladores (Treg), y descifró el control genético que gobierna su existencia: el gen maestro *Foxp3*.

Renacimiento de la supresión con el fenotipo CD4⁺CD25⁺

El trabajo pionero de Shimon Sakaguchi se centró en la pregunta de si ¿existía una subpoblación de linfocitos T dedicada activamente a mantener la autotolerancia en la periferia? Si tal población existía, su eliminación debería desencadenar la autoinmunidad.

En una serie de experimentos publicados en 1995¹, Sakaguchi puso a prueba esta hipótesis transfiriendo linfocitos T CD4⁺

de ratones normales a ratones atímicos que carecen de linfocitos T propios. Cuando transfería la población completa de células CD4⁺, los ratones receptores permanecían sanos. Sin embargo, si antes de la transferencia eliminaba una pequeña fracción (5-10%) de estas células, específicamente las que expresaban el marcador de superficie CD25, los ratones desarrollaban espontáneamente enfermedad autoinmune sistémica.

La evidencia fue concluyente pues la reintroducción de la población CD4⁺CD25⁺ prevenía por completo el desarrollo de la enfermedad. Este fue el primer descubrimiento sólido que demostró que una subpoblación celular fenotípicamente definible era esencial para la supresión activa de la autoinmunidad.

La aportación de Sakaguchi fue rompedora pues demostró que la

autotolerancia no es un proceso meramente pasivo, sino un proceso activo y dominante mediado por un linaje celular concreto. Su trabajo proporcionó el primer fenotipo estable y reproducible (CD4⁺CD25⁺) para una célula reguladora, precisamente lo que había faltado en la era de las «células supresoras». Con este hallazgo, el concepto de supresión resurgió con una base experimental sólida, pero dejó una pregunta crítica sin respuesta: ¿cuál es el mecanismo molecular que define a estas células y les confiere su extraordinaria capacidad supresora?

Una pista genética del ratón *scurfy* al síndrome IPEX humano

Mientras Sakaguchi definía el fenotipo de las células reguladoras, una línea de investigación complementaria estaba a punto de desvelar su base genética mediante

el estudio del ratón *scurfy*, un modelo natural de autoinmunidad. Estos ratones, portadores de una mutación espontánea en el cromosoma X, desarrollaban una enfermedad autoinmune multisistémica y letal en los machos.

Mary E. Brunkow y Fred Ramsdell se embarcaron en el proyecto de identificar el gen responsable del fenotipo *scurfy* mediante clonación posicional. Acotaron la región candidata en el cromosoma X a un segmento que contenía varios genes, que fueron comparando con las secuencias de ratones sanos, hasta identificar una mutación en un gen desconocido. Hallaron una inserción de 2 pares de bases que provocaba un cambio en el marco de lectura con un codón de parada prematuro, que resultaba en una proteína truncada disfuncional. Por su homología con otros factores de transcripción de la familia «forkhead/winged-helix», nombraron al gen *Foxp32*.

Para demostrar de manera concluyente que la disfunción de *Foxp3* era la causa de la enfermedad, realizaron un experimento de rescate genético. Introdujeron una copia funcional (*wild-type*) del gen *Foxp3* en ratones *scurfy* mediante transgénesis. Los ratones *scurfy* macho que portaban el transgén se desarrollaron normalmente y no mostraron signos de la enfermedad autoinmune letal, señalando así a *Foxp3* como el gen defectuoso².

Casi de inmediato conectaron su hallazgo con una enfermedad humana. Identificaron que mutaciones en el gen homólogo humano, *FOXP3*, eran la causa del raro pero fatal síndrome IPEX (Inmunodisregulación Poliendocrinopatía Enteropatía ligada al X). Esta conexión validó la importancia fundamental de *FOXP3* para la tolerancia inmunológica no solo en ratones, sino también en humanos³.

FOXP3 como gen maestro de los linfocitos T reguladores (células Treg)

En 2003 se produjo el punto de convergencia en la historia de las células Treg. Dos líneas de investigación independientes, una funcional y otra genética, se unieron para generar un cambio de paradigma que redefinió los fundamentos de la inmunología. Los laboratorios de Sakaguchi y Ramsdell publicaron de forma casi simultánea los hallazgos que conectaban definitivamente las dos piezas del rompecabezas^{4,5}.

Sus investigaciones demostraron dos puntos clave. El primero fue la expresión del factor de transcripción FOXP3 de forma selectiva y masiva precisamente en la población de células T reguladoras CD4⁺CD25⁺ que Sakaguchi había identificado años antes, mientras que las células T convencionales (CD4⁺CD25⁻) no expresaban este gen⁵. El segundo fue la función instructiva, aún más importante, pues FOXP3 no era un mero producto de estas células, sino su causa. Mediante transferencia retroviral, introdujeron el gen *Foxp3* en linfocitos T CD4⁺ convencionales (CD25⁻) y observaron que esta manipulación genética era suficiente para convertirlos en células con potente capacidad supresora, es decir, en Treg funcionales⁴.

Estos hallazgos fueron corroborados de forma independiente por el laboratorio de Alexander Rudensky, que demostró que la anulación del gen *Foxp3* en ratones recapitulaba el fenotipo letal de la cepa *scurfy*⁶. FOXP3 no era simplemente un marcador más de las Treg; era el gen maestro, el factor de transcripción de linaje que programa activamente el desarrollo y la función de estas células. Este hallazgo proporcionó por fin una identidad molecular inequívoca a las Treg.

Biología de las Treg y horizontes terapéuticos

El descubrimiento de FOXP3 como gen maestro de las células Treg catalizó una explosión de investigación sobre su biología y su potencial clínico. Rápidamente se hizo evidente que estas células desempeñan un papel dual en la salud y la enfermedad. Su presencia es vital para prevenir la autoinmunidad, pero su actividad también puede ser perjudicial en contextos como el cáncer. La población Treg FOXP3⁺ está especializada en mantener la homeostasis del sistema inmunitario mediante mecanismos que incluyen la supresión dependiente del contacto celular, la secreción de citoquinas inmunosupresoras como TGF- β e IL-10 y un alto consumo de IL-2⁷.

Este papel central sitúa a las Treg en un doble perfil terapéutico. En trastornos donde el sistema inmunitario está hiperactivo, potenciar su función es un objetivo deseable (enfermedades autoinmunes, alergias, rechazo de órganos trasplantados). En oncología, el objetivo es el contrario ya que las Treg se infiltran de forma natural en los tumores y crean un microambiente inmunosupresor que protege a las células cancerosas, de modo que suprimir o eliminar las Treg intratumorales se ha convertido en una estrategia clave para potenciar la inmunoterapia. A partir de estas observaciones surgen dos grandes aproximaciones terapéuticas. Por una lado, la potenciación de Treg (expansión *ex vivo*, CAR-Tregs dirigidas a tejidos específicos, administración de dosis bajas de IL-2) y por otro su inhibición selectiva con anticuerpos monoclonales frente a marcadores como CCR8, expresado con alta especificidad en las Treg infiltradas en tumores. Ambas estrategias dirigidas permiten modular la función reguladora y apuntan a una medicina personalizada de mayor precisión.

Legado para la inmunología y la medicina

El viaje científico que culminó con la identificación de las células T reguladoras y su gen maestro *Foxp3* representa un hito en la biología moderna. La travesía comenzó con las observaciones funcionales de Sakaguchi, continuó con la expedición genética de Brunkow y Ramsdell, que identificaron a *Foxp3* como el gen responsable de una enfermedad autoinmune, y culminó con la síntesis de ambos campos que consagró a FOXP3 como el director de orquesta molecular de la tolerancia inmunológica periférica.

El trabajo de Sakaguchi, Brunkow y Ramsdell transformó un concepto impreciso y controvertido en un campo de investigación con una base molecular sólida y una relevancia clínica innegable. Hoy, gracias a su legado, nos encontramos en el umbral de poder afinar el sistema inmunitario con una precisión sin precedentes. La capacidad de potenciar o inhibir selectivamente la función de las células Treg abre la puerta al tratamiento de una vasta gama de enfermedades, desde la autoinmunidad y las alergias hasta el cáncer y el rechazo de trasplantes, cumpliendo así la promesa de una investigación básica en beneficio de la humanidad.

Déjenme culminar con una breve acotación de encargo sobre la relevancia de este descubrimiento también en la infección. En estos tiempos de postpandemia no hay como tener miedo a una enfermedad emergente para buscar la oportunidad de añadir a un artículo de encargo como este, el colofón que sigue por sugerencia de la editora.

Así, estas últimas líneas pretenden abrir la perspectiva a cómo este mismo eje FOXP3⁺-Treg puede ser también relevante en infecciones víricas potencialmente zoonóticas (como la gripe aviar) o de alto impacto en producción

animal (como la peste porcina africana), donde la infección y su propagación no solo depende de la capacidad de eliminar el virus, sino de modular con precisión la frontera entre defensa e inmunopatología. Hoy sabemos que los circuitos reguladores mediados por linfocitos Treg FOXP3⁺ contribuyen a amortiguar la inflamación desbocada, pero, al mismo tiempo, pueden ser explotados

por algunos virus para favorecer la persistencia, limitar la memoria protectora o comprometer la eficacia de ciertas vacunas. Es razonable anticipar que las estrategias vacunales de próxima generación frente a diversas zoonosis víricas no solo intentarán inducir linfocitos T efectoros y anticuerpos más potentes, sino también modular las Treg, según convenga, para contener daños colaterales.

Referencias

- 1 Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *Journal of Immunology* 155 (1995) 1151-1164. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.155.3.1151>
- 2 Brunkow M E, *et al.* Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfin, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nature Genetics* 27 (2001) 68-73. <https://doi.org/10.1038/83784>
- 3 Bennett C L, *et al.* The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nature Genetics* 27 (2001) 20-21. <https://doi.org/10.1038/83713>
- 4 Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 299 (2003) 1057-1061. <https://doi.org/10.1126/science.1079490>
- 5 Khattri R, Cox T, Yasayko S A, Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells. *Nature Immunology* 4 (2003) 337-342. <https://doi.org/10.1038/ni909>
- 6 Fontenot J D, Gavin M A, Rudensky A Y. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nature Immunology* 4 (2003) 330-336. <https://doi.org/10.1038/ni904>
- 7 Sakaguchi S, *et al.* Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunological Reviews* 212 (2006) 8-27. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2006.00427.x>

MOLECULAR GAMES: **UNA ESTRATEGIA GAMIFICADA** **DE APRENDIZAJE AUTÓNOMO** **PARA EL REFUERZO DE** **CONCEPTOS EN BIOLOGÍA** **MOLECULAR**

Bernat García-Adán¹, Eulàlia Martí¹,
Tomàs Santalucía² y Josep Saura¹

1. Grupo de Innovación Docente «Noves Estratègies per a la Docència de Bioquímica i Biologia Molecular en Biomedicina», Departamento de Biomedicina, Facultad de Medicina y Ciencias la Salud, Universidad de Barcelona.
2. Grupo de Innovación Docente «Innovació Docent en Ciències Fisiològiques», Departamento de Enfermería Fundamental y Clínica, Facultad de Enfermería, Universidad de Barcelona





Una de las preocupaciones más frecuentes en el profesorado universitario es cómo conseguir que los estudiantes trabajen de forma continuada a lo largo del curso. El aprendizaje significativo requiere constancia (Smolen *et al.*, 2016) y los ejercicios de memorización masiva para preparar las pruebas de evaluación de fin de curso dan lugar a aprendizajes superficiales, especialmente cuando no llueve sobre mojado.

Pocos años después de la implementación del nuevo plan de estudios del Grado de Medicina de la Universidad de Barcelona en el curso 2009-2010, detectamos la necesidad de incorporar actividades para fomentar el trabajo continuado en la asignatura de Biología Molecular, una asignatura obligatoria de primer curso con dos grupos de 90 alumnos. Con el objetivo de cubrir esta necesidad iniciamos en el curso 2016-17 los *Molecular Games*, una actividad de trabajo autónomo en la que los estudiantes revisasen conceptos importantes de la asignatura, vistos en clase, pero también profundizasen en aspectos concretos y trabajasen algún aspecto nuevo no visto en clase. Consideramos que esta actividad podía ser un espacio adecuado para el trabajo con bases de datos, artículos y vídeos científicos. Para aumentar el interés en la actividad introducimos aspectos clínicos, algo por lo que suspiran los estudiantes de primer curso de Medicina, así como elementos de gamificación, de donde surge el nombre de *Molecular Games*.

Descripción de la actividad

A partir del curso 2016-17 implementamos los *Molecular Games* en la asignatura de Biología molecular. Cada año creamos una nueva edición (Figura 1), de modo que los estudiantes no puedan obtener las respuestas a partir de los apuntes de cursos anteriores. La actividad se realiza en inglés con la siguiente mecánica:

- **Número de pruebas.** Cada edición de los *Molecular Games* consta de 4 a 9 pruebas, que se abren en el campus virtual a razón de una prueba por semana. Actualmente, consideramos que 5-6 es el número óptimo de pruebas. La actividad se inicia en las primeras semanas del curso con el objetivo de que los estudiantes adquieran desde el principio el hábito del trabajo continuado en la asignatura.
- **Desarrollo temporal de las pruebas.** Cuando se abre una prueba en el campus virtual, los estudiantes disponen de una semana para responderla, de forma autónoma. Pasado este tiempo, se cierra la prueba, se muestran las respuestas correctas y los resultados de cada estudiante, y se abre la siguiente prueba que estará disponible también durante una semana.
- **Hilo conductor.** Las pruebas de cada edición de los *Molecular Games* siguen una historia (ver, por ejemplo, Figura 2). A menudo se inician con un juego que permite descubrir el símbolo oficial de un gen humano sobre el que versarán las pruebas. A veces se profundiza en el mARN de este gen o en su función

DATOS BÁSICOS									
Edición de Molecular Games (año)	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2024	2025	2026
Gen	CALM2	LRRK2	PPP1CB	ATP7B	PRPN	SCL19A3	DDB2	PSEN1	TK2
Enfermedad	Paro cardíaco súbito	Parkinson	NSLH2	Enfermedad de Wilson	Enfermedades priónicas	THMD2	Xeroderma pigmentosum	Alzheimer	Síndrome deleción mtDNA
Duración en semanas	5	5	4	9	7	7	5	7	5
Sesión presencial de clausura	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Utilización de IA por los estudiantes	Muy limitada						Frecuente y en aumento		
ARTÍCULOS Y VÍDEOS TRABAJADOS EN LA ACTIVIDAD									
Artículos	1		1	4	2	2	2	1	3
Videos		1			1		1	1	
CONCEPTOS Y COMPETENCIAS REFORZADOS EN LA ACTIVIDAD									
Nucleótidos	✓		✓		✓		✓		✓
Estructura del DNA			✓	✓	✓				
NCBI, Blast	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Mutaciones (tipos, nomenclatura)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Estructura del mRNA				✓	✓	✓			✓
Código genético	✓			✓	✓				
Metilación, recombinación, daño y reparación del DNA	✓			✓	✓		✓		
Estructura y tipos de artículos			✓	✓	✓	✓	✓	✓	
CONCEPTOS NUEVOS o AMPLIADOS									
Listado de conceptos		Penetrancia		Splicing	Penetrancia	Ratones KO/KI	Reparación del DNA (NER)	Penetrancia	Terapia génica
						Secuenciación rápida	Estructuras génicas	AlphaFold	mtDNA

Figura 1

Características de las ediciones de los *Molecular Games* realizadas hasta ahora. No se muestra la edición del año 2023 porque en ese curso se repitió la edición del año 2020 con pequeños cambios.

biológica. Más adelante se trabaja sobre alguna mutación en este gen y muy frecuentemente los estudiantes deben consultar un artículo que describe un caso clínico con mutaciones en este gen.

- **Tipos de pruebas.** La mayoría de las pruebas de los *Molecular Games* son preguntas similares a las que aparecen en las pruebas de evaluación: opción múltiple, verdadero/falso, relacionar elementos, numéricas... Con menor frecuencia se incluyen pruebas con un carácter gamificado, que pueden adoptar un formato que recuerda a un juego de pistas en el que, a partir de una serie de preguntas o datos, los estudiantes encuentran el símbolo oficial de un gen, un artículo o un vídeo científico (Figura 3).
- **Contenidos de Biología Molecular.** En bastantes pruebas los estudiantes repasan contenidos trabajados en

la asignatura. Pueden aparecer con menor frecuencia conceptos no vistos en clase, pero importantes, como por ejemplo heterocigosis compuesta o penetrancia incompleta, o se puede profundizar en algún aspecto concreto trabajado más superficialmente en clase. Finalmente, en cada edición de los *Molecular Games*, se trabaja a fondo un gen, su función biológica, y una enfermedad asociada. En este caso, consideramos que lo más relevante no es el caso concreto, sino el haberlo trabajado en profundidad, a partir de información de fuentes diversas.

La sesión presencial

Después de varios cursos realizando la actividad de forma autónoma, nos pareció interesante incluir una sesión presencial final para revisar y profundizar

los puntos principales, y resolver dudas. Esta sesión se introdujo por primera vez en el curso 2023-24, y la hemos mantenido desde entonces al resultar la experiencia muy positiva. Esta sesión presencial, denominada *Ceremonia de clausura*, por analogía con la ceremonia final de los Juegos Olímpicos, se realiza entre tres y cuatro semanas después de la finalización del trabajo autónomo. Tiene una duración de 50 minutos y se lleva a cabo con el grupo completo en dos sesiones con 90-100 estudiantes cada una. En ella se revisan las pruebas que han aparecido en el Campus virtual, deteniéndonos en los aspectos más importantes y en aquellos que pueden generar más dudas. En la segunda parte de la sesión, se plantean y discuten preguntas en profundidad a partir de alguno de los hilos abiertos en los *Molecular Games*.

CAMPUS VIRTUAL (Aprendizaje autónomo, 5 Semanas)

Game 1. FIND the GENE

Los estudiantes han de resolver cuatro preguntas sobre nucleótidos y DNA. Por cada respuesta correcta obtienen una letra con la que formar el símbolo oficial de un gen humano. Finalmente, han de encontrar datos sobre este gen (DDB2) como cromosoma, tamaño, función, enfermedad por mutación, o nombre alternativo.

Game 2. FIND the FUNCTION of the GENE

Los estudiantes han de resolver preguntas sobre el mecanismo de reparación del DNA por escisión de nucleótidos (NER)

Game 3. A DEFICIENT FUNCTION CAN CAUSE A GENETIC DISEASE

Se inicia con una historia extraída de un artículo de revisión donde se describe como unos padres en el siglo XIX observan los síntomas que aparecen progresivamente en su hijo (hipersensibilidad al sol, lesiones en la piel, tumores, sordera, problemas neurológicos...). Los estudiantes han de encontrar el artículo y responder a una serie de preguntas sobre la enfermedad Xeroderma pigmentosum, causada por deficiencia en NER.

Game 4. DIGGING DEEPER into NER

Los estudiantes han de utilizar la letra de unos determinados aminoácidos en la proteína DDB2 para, en una especie de juego de pistas, descubrir la dirección de un vídeo de buena calidad científica sobre NER. Han de ver el vídeo, de 6-7 mins, y responder a preguntas sobre NER (antigüedad evolutiva, papel funcional de XPC, XPF, XPG, DDB1, DDB2...). Al final se les explica que no se pretende que memoricen todos los elementos moleculares de NER, pero sí que sean conscientes de la complejidad molecular de este sistema, que no es más que uno de los varios sistemas de reparación el DNA de la célula.

Game 5. A novel mutation in DDB2 causes XP: a case report

A partir de unos pocos datos han de encontrar un artículo tipo Case Report que describe una nueva mutación que causa Xeroderma pigmentosum. Los estudiantes han de responder una serie de 6-7 preguntas sobre el caso y la mutación

Objetivos de aprendizaje

- Repasar conceptos sobre:
 - Estructura de nucleótidos,
 - Metabolismo de nucleótidos,
 - Organización del genoma humano
- Revisar el mecanismo y la función del NER
- Revisar los tipos de artículos científicos, en este caso un artículo de revisión
- Familiarizarse con el trabajo con artículos científicos
- Conocer el concepto de enfermedades asociadas a la reparación deficiente del DNA (DNA repair diseases).
- Conocer la enfermedad Xeroderma pigmentosum.
- Trabajar con una secuencia de una proteína
- Profundizar en el mecanismo y la función del NER
- Ser conscientes de la complejidad molecular de los procesos biológicos
- Revisar los tipos de artículos científicos, en este caso un Case Report
- Familiarizarse con el trabajo con artículos científicos
- Repasar el tamaño del genoma, exoma, y genes humanos
- Revisar los tipos de mutaciones
- Revisar la estructura génica trabajando con el gen DDB2

SESION PRESENCIAL (1 h)

En la primera parte de la sesión, se repasan las pruebas realizadas autónomamente en los Molecular Games y se resuelven dudas. En la segunda parte, se plantean nuevas preguntas, de más profundidad. Por ejemplo: "La mutación en DDB2 descrita en el Case Report es recesiva y de pérdida de función. Averigua si las mutaciones de pérdida de función acostumbran a ser dominantes o recesivas. Formula una hipótesis para explicarlo". Se dejan unos minutos para su discusión en pequeño grupo y se hace una puesta en común.

- Repasar los conceptos más importantes trabajados en las pruebas de forma autónoma
- Resolver dudas
- Profundizar en los mecanismos moleculares de dominancia y recesividad
- Conocer el concepto de heterocigosis compuesta

Figura 2

Esquema resumen de una edición de los *Molecular Games*. En la columna izquierda se describe la actividad de forma resumida y en la derecha se formulan los objetivos de aprendizaje asociados. Concretamente, esta edición corresponde al curso 2023-24 y consta de cinco pruebas semanales de trabajo autónomo en el campus virtual y de una sesión presencial de una hora.

Evaluación y evidencias de aprendizaje

Como hemos comentado, el principal objetivo de esta actividad es fomentar el trabajo continuado y autónomo. Somos conscientes de que, para conseguir una alta participación, es necesario que ésta tenga un peso en la nota final. De hecho, en una encuesta, la mayoría de los estudiantes estuvo totalmente (62 %) o bastante de acuerdo (32 %) con la afirmación: «Si los *Molecular Games* no contasen para nota, la participación sería mucho más baja». Por tanto, las respuestas en los *Molecular Games* se evalúan, y suponen un 5 % de la nota de la asignatura. En estas condiciones la participación es alta: el 70 % de los estudiantes completan todas las pruebas, un 20 % realiza alguna prueba, y un 10 % no participa. Por otro lado, las respuestas a estas pruebas son mayoritariamente correctas.

Además de la evaluación directa de su participación en los *Molecular Games*, en la prueba final de evaluación de la asignatura incluimos una pregunta relacionada con contenidos trabajados exclusivamente en los *Molecular Games*, y varias preguntas sobre contenidos trabajados en clase y reforzados en esta actividad. En general, las respuestas a estas preguntas son mayoritariamente correctas sugiriendo que los *Molecular Games* han sido útiles en su aprendizaje. Hemos observado además una alta correlación entre el grado de participación en los *Molecular Games* y las calificaciones en la prueba de evaluación final.

Valoración de los estudiantes

En 2019 realizamos una encuesta anónima para conocer el grado de satisfacción de los estudiantes con la actividad (n=109) y los resultados fueron alentadores. El 66 % consideró que los *Molecular Games* deberían ampliarse en futuros cursos, el 32 % que

deberían mantenerse como ese año y sólo el 1 % prefirió que no se realizaran.

Sobre el grado de dificultad, la gran mayoría (92 %) lo consideró adecuado; un 6 % demasiado fáciles y un 2 % demasiado difíciles. Con respecto a la afirmación «los *Molecular Games* sirven para aprender Biología molecular», la gran mayoría estuvo totalmente (44 %) o bastante de acuerdo (52 %) y un 4 % estuvo bastante en desacuerdo. Resultados similares se obtuvieron para las afirmaciones «los *Molecular Games* son más divertidos que estudiar» (95 % totalmente o bastante de acuerdo) y «me gustaría que se realizaran actividades similares en otras asignaturas» (94 % totalmente o bastante de acuerdo).

Desde entonces no hemos repetido la encuesta, pero la percepción sigue siendo buena. En las encuestas institucionales sobre las asignaturas de la Universidad de Barcelona, todos los comentarios recibidos hasta la fecha en el apartado de comentarios libres han sido favorables.

Los *Molecular Games* en tiempos de inteligencia artificial

La reciente irrupción de aplicaciones de inteligencia artificial (IA) generativa está llevando a los docentes a un replanteamiento de las actividades y de los objetivos de aprendizaje. Cuestiones como si estas actividades siguen teniendo sentido, si las competencias asociadas continúan siendo relevantes o si la IA puede integrarse como apoyo al aprendizaje están cada vez más presentes en la reflexión docente. Por su carácter autónomo y de búsqueda de información, es previsible que los estudiantes utilicen la IA para resolver los *Molecular Games*. No obstante, en las tres ediciones realizadas desde la aparición de ChatGPT en noviembre de 2022, no creemos que su uso haya desvirtuado de

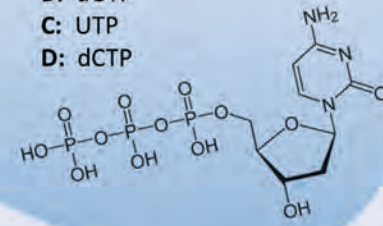
forma significativa la actividad. Por un lado, en los últimos años, antes de iniciar la actividad, comprobamos cómo respondían distintas aplicaciones de IA a las preguntas de los *Molecular Games*, y observamos que, si bien la mayoría de las preguntas eran contestadas correctamente, no todas lo eran, especialmente las relacionadas con artículos muy recientes o con la interpretación de figuras. Por otro lado, el tiempo dedicado por los estudiantes a resolver las pruebas, una información extraída del campus virtual, es el esperado en el caso de una resolución reflexiva, lo que sugiere que los estudiantes pueden haber usado la IA de forma puntual, como un apoyo, pero en general no de forma mecánica y como sustituto del razonamiento.

En la edición creada para 2026, aún no implementada con los estudiantes, si bien la IA sigue cometiendo errores en algunas preguntas, muestra una mejora pues responde correctamente a cuestiones que en ediciones anteriores resolvía de forma incorrecta. Esta evolución hace necesaria una reflexión. Por un lado, es importante remarcar que un aspecto clave de los *Molecular Games* – el trabajo continuado – no se pierde con el uso de la IA: los estudiantes siguen dedicando un tiempo semanal a solucionar las pruebas, y en este tiempo consolidan aprendizajes de Biología molecular. Por otro lado, el uso de la IA puede reducir mucho el trabajo de búsqueda de información a partir de fuentes primarias. Es probable que muchos estudiantes sustituyan la consulta de artículos científicos por preguntas a la IA, lo que puede conducir a un proceso más pasivo y a un aprendizaje más superficial.

Nos encontramos pues en una encrucijada, como tantos docentes hoy en día. Consideramos que la opción más sensata es observar

This molecule is...

A: ATP
B: dGTP
C: UTP
D: dCTP



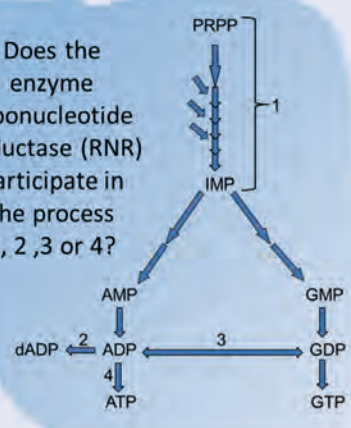
Which fraction of the human genome is occupied by protein-coding genes?

A: 5-10%
B: 25-30%
C: 50-60%
D: 70-80%
E: >90%

The size of the haploid human genome is ...

A: 3,2 kb
B: 32 kb
C: 320 kb
D: 3,2 Gb
E: 32 Gb

Does the enzyme Ribonucleotide Reductase (RNR) participate in the process 1, 2, 3 or 4?



<https://www.youtube.com/watch?v=0d0b0hfkZi0>

Find the amino acid in position 17 in human DDB2 and write here its one-letter symbol (capital letter)

Find the amino acid in position 9 in human DDB2 and write here its one-letter symbol (capital letter)

Find the amino acid in position 101 in human DDB2 and write here its one-letter symbol (capital letter)

Figura 3
Dos ejemplos de pruebas gamificadas utilizadas en los *Molecular Games* para obtener el símbolo oficial de un gen, y el código de un vídeo científico en YouTube.

la evolución de la actividad en la edición de 2026. Queremos analizar el tiempo dedicado por los estudiantes a la resolución de las pruebas, así como el porcentaje de respuestas correctas en los *Molecular Games* y en las preguntas relacionadas incluidas en la evaluación final. Asimismo, será relevante repetir la encuesta realizada en 2019. ¿Seguirán considerando los estudiantes la actividad interesante y útil?

A corto plazo, seguiremos transmitiendo el mensaje a los estudiantes de que las aplicaciones de IA son herramientas con gran potencial que hay que conocer, siendo conscientes del efecto negativo sobre el aprendizaje que puede derivarse de un uso poco ético o irresponsable, así como de su impacto ambiental. Lo que no tiene ningún sentido es copiar y pegar una afirmación generada por IA sin haberla entendido. Observaremos con atención cómo evoluciona la situación y, si comprobamos que el uso de la IA supone una pérdida relevante del sentido o de los objetivos de los *Molecular Games*, transformaremos o eliminaremos la actividad. No será la primera vez que un avance tecnológico obliga a replantear las actividades docentes. Debemos estar abiertos a adaptar nuestra práctica docente a la realidad, y no al revés.

La aplicación *Molecular Games*

La preparación de cada edición de los *Molecular Games* requiere un esfuerzo considerable, por lo que nos pareció relevante que otros profesores y estudiantes pudieran beneficiarse de esta iniciativa y exploramos la posibilidad de transformar ediciones de los *Molecular Games* a un formato accesible a docentes externos. Con el apoyo del Programa de Investigación, Mejora e Innovación en la Docencia y

el Aprendizaje (RIMDA) de la Universidad de Barcelona y la participación de la empresa X-Games, creamos la aplicación (*app*) *Molecular Games*, en la que adaptamos al formato *app* una de las ediciones de los *Molecular Games* para el campus virtual. La *app* se lanzó en noviembre de 2019 y desde entonces la hemos utilizado cada año como parte de un seminario presencial de 2 horas en grupo de 45-50 estudiantes, en la asignatura de Biología molecular del grado de Medicina.

En la primera parte del seminario los estudiantes trabajan en parejas resolviendo las pruebas de la *app*. Ésta tiene la misma dinámica de los *Molecular Games* en el campus virtual, pero visualmente resulta mucho más atractiva. En la *app* los estudiantes trabajan uno de los genes humanos de la calmodulina y mutaciones asociadas a paro cardíaco súbito en edad infantil. En la segunda parte del seminario, una vez que los estudiantes se han familiarizado con el gen, la mutación y la patología asociada, se analiza, ya sin la *app*, un caso muy impactante relacionado con el gen y la mutación que han trabajado. Se trata del caso de una mujer australiana condenada por la muerte de sus cuatro hijos, cuyas sentencias fueron posteriormente anuladas tras identificarse mutaciones raras, incluida una en el gen CALM2, asociada a arritmias cardíacas y muerte súbita (Brohus *et al.*, 2021).

Como puntos fuertes del uso del formato *app* en una actividad presencial, destacamos la consecución de los objetivos de aprendizaje, el fomento de la discusión en pequeños grupos y, muy especialmente, la motivación que se alcanza gracias a los elementos lúdicos y los aspectos visuales de la *app*. Como principal limitación, señalamos la rigidez del formato, de manera que, para cualquier

modificación de la actividad, dependemos de la intervención de un especialista en programación de *app*.

Conclusión

En resumen, los *Molecular Games* son una actividad que potencia el trabajo continuado y autónomo, la consolidación de aprendizajes en Biología molecular y la familiarización de los estudiantes con artículos y vídeos científicos y bases de datos biomédicas. Al presentar elementos gamificados y aspectos clínicos, es bien valorada por los estudiantes y aumenta su interés por la asignatura. El uso cada vez más frecuente de IA puede representar la pérdida de relevancia de alguno de los objetivos planteados, especialmente el fomento de las habilidades en la búsqueda de información biomédica. A partir de esta actividad hemos desarrollado una *app* de acceso gratuito, que ha mostrado buenos resultados en actividades presenciales.

Agradecimientos

A RIMDA (Universitat de Barcelona) por la financiación de la App Molecular Games (2018PID-UB/028)

Referencias

Brohus M, Arsov T, *et al.* Infanticide vs. inherited cardiac arrhythmias. *Neuropace* 23 (2021) 441-450. doi: 10.1093/europace/euaa272

Smolen P, Zhang Y, Byrne JH. The right time to learn: mechanisms and optimization of spaced learning. *Nature Reviews Neuroscience* 17 (2016) 77-88. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.18>

SOLUCIONES PARA PCR Y ELECTROFORESIS



AptaFi™ Hot Start Master Mix 2X

Alta sensibilidad y alta fidelidad en PCR.
Tecnología Hot Start para una amplificación específica y reproducible.
Formato listo para usar que simplifica el trabajo diario en el laboratorio.



EmeraldDye Safe Stain

Coloración fluorescente verde, segura y eficaz.
Alternativa no mutagénica al bromuro de etidio.
Visualización clara en geles bajo luz azul, azul-verde o UV.



dNTPs Mix

dNTPs de alta pureza para reacciones enzimáticas exigentes.
Libres de actividades contaminantes.
Resultados consistentes y reproducibles.



Marcadores listos para usar

Marcador de ADN con bandas definidas y lectura inmediata.
Marcador de proteínas preteñido tricolor para una identificación rápida.
Uso directo, sin pasos adicionales.



Agarosa

Agarosa fiable para electroforesis analítica y preparativa.
Libre de DNasa y RNasa.
Disponible para una resolución estándar o mejorada de fragmentos de ADN.





Inhibidores de tirosina-quinasas como nueva estrategia terapéutica en la anemia de Diamond-Blackfan

Juan M Lozano-Gil, Lola Rodríguez-Ruiz, Manuel Palacios, Jorge Peral, Susana Navarro, José L Fuster, Cristina Beléndez, Andrés Jérez, Laura Murillo-Sanjuán, Cristina Díaz-de-Heredia, Guzmán López-de-Hontanar, Josune Zubicaray, Julián Sevilla, Francisca Ferrer-Marín, María P Sepulcre, María L Cayuela, Diana García-Moreno, Alicia Martínez-López, Sylwia D Tyrkalska, Victoriano Mulero. 2026. TKI-mediated inhibition of NLRP1 inflammasome restores erythropoiesis in DBA syndrome. *EMBO Molecular Medicine*. doi: 10.1038/s44321-025-00368-3

La anemia de Diamond-Blackfan (DBA) es una enfermedad rara causada por mutaciones en genes ribosómicos que provocan un fallo en la producción de glóbulos rojos a partir de las células madre hematopoyéticas. Los tratamientos actuales —corticoides, transfusiones o trasplante de médula ósea— presentan importantes limitaciones, lo que hace necesaria la identificación de nuevas estrategias terapéuticas. En un nuevo estudio dirigido por el Dr. Victoriano Mulero, realizado en el contexto CIBERER y publicado recientemente en *EMBO Molecular Medicine*, mediante una aproximación traslacional basada en modelos de pez cebra, células humanas editadas mediante CRISPR y muestras de pacientes con DBA, se demuestra que el estrés ribosómico activa de forma aberrante el inflammasoma NLRP1 a través de la quinasa ZAKα. Esta activación conduce a la degradación del factor maestro de la eritropoyesis GATA1 e impide la diferenciación eritroide. Basándose en este mecanismo, el estudio evalúa el potencial terapéutico de varios inhibidores de tirosina-quinasas (TKIs) ya aprobados para uso clínico. Los resultados muestran que dasatinib, nilotinib e imatinib bloquean la activación del inflammasoma NLRP1 y restauran la eritropoyesis de manera consistente en todos los modelos analizados, incluidos progenitores hematopoyéticos derivados de pacientes. Este trabajo constituye un ejemplo de reposicionamiento farmacológico en enfermedades raras y abre la puerta al desarrollo de ensayos clínicos con fármacos ya disponibles, acelerando la traslación de estos hallazgos a la práctica clínica.



Los macrófagos inmunosupresores determinan el efecto de la senescencia celular en la progresión tumoral

Marta Lalinde-Gutiérrez, Sandra Pérez-Ramos, Verónica Rodilla, Pau García-Baucells, Júlia Perera-Bel, Pau Berenguer-Molins, Lara Nonell, Irene Agustí-Barea, Christopher George, Joaquín Arribas. 2026. Immunosuppressive macrophages determine the effect of cellular senescence on tumor progression. *Science Advances* 12(1): eadx2988. doi: 10.1126/sciadv.adx2988

La senescencia celular es un programa que culmina en la detención permanente del ciclo celular y una intensa actividad inflamatoria, y tiene efectos aparentemente contradictorios sobre la progresión del cáncer. En el trabajo publicado en *Science Advances* por el grupo liderado por J. Arribas en Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, describen un nuevo modelo murino, denominado SuSe (*suicidal senescence*), que permite identificar y eliminar de forma selectiva células senescentes *in vivo* combinando dos de sus características fundamentales: la expresión de p16, que induce la detención del ciclo celular, y de IL-6, que tiene actividad inflamatoria. Cruzando estos ratones con el modelo de cáncer de mama MMTV-PyMT, analizan de forma funcional el papel de la senescencia durante la progresión tumoral mostrando que el impacto de eliminar células senescentes depende del estadio tumoral. La eliminación temprana acelera el crecimiento tumoral y aumenta de forma drástica la carga metastásica, mientras que su eliminación en estadios avanzados tiene efectos antitumorales. Los análisis de célula única demuestran que el efecto protumoral de la senólisis temprana está mediado por la expansión de macrófagos inmunosupresores, que desplazan a los linfocitos T y generan un microambiente tolerogénico. Destacan el papel central de CCL2 (C-C Motif Chemokine Ligand 2), ya que los propios macrófagos producen CCL2 y la usan de forma autocrina. En resumen, la senescencia actúa como un modulador del sistema inmune tumoral y subraya que las terapias senolíticas deben considerar cuidadosamente el contexto tumoral y evitar la expansión de macrófagos inmunosupresores.



El peróxido de hidrógeno mitocondrial regula la neurogénesis durante el desarrollo de la corteza cerebral

Regina Mengual, Verónica Bobo-Jiménez, Cristina Rodríguez, Rebeca Lapresa, Darío García-Rodríguez, Daniel Jiménez-Blasco, Elisa Cabiscol, Joaquim Ros, María Delgado-Esteban, Juan P Bolaños, Ángeles Almeida. 2025. Endogenous mitochondrial hydrogen peroxide regulates neurogenesis during cortical development. *Redox Biology* 88:103940. doi: 10.1016/j.redox.2025.103940

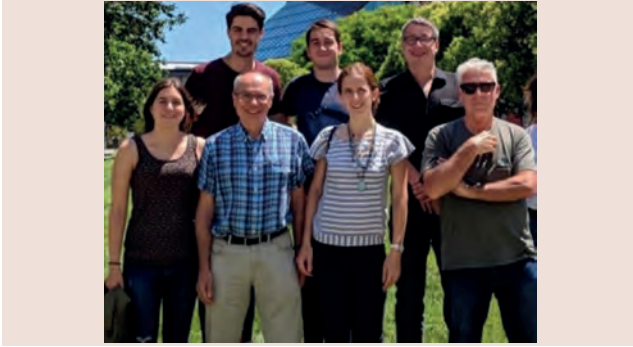
Las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) originadas en la mitocondria (mROS) han sido consideradas subproductos tóxicos del metabolismo. Sin embargo, hoy sabemos que desempeñan una función esencial como mediadores en la señalización fisiológica y función celular. En el cerebro adulto, las mROS, en concreto el H_2O_2 mitocondrial, modula el metabolismo neuronal, la plasticidad sináptica y el estado cognitivo. Sin embargo, su función en el cerebro en desarrollo es aún desconocido. Un estudio realizado por el equipo de Ángeles Almeida, en el Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG, CSIC-USAL, Salamanca), publicado en *Redox Biology*, demuestra que el H_2O_2 mitocondrial es esencial para el correcto desarrollo de la corteza cerebral durante la gestación. Se ha utilizado un modelo murino *knock-in* que expresa constitutivamente la catalasa en la mitocondria (mCAT). Cultivos primarios de neuroesferas mCAT revelan que la reducción del H_2O_2 mitocondrial altera la activación de la vía de Nrf2, la homeostasis redox del glutatión y el metabolismo glucídico, provocando un desequilibrio entre la glucólisis y el ciclo de las pentosas fosfato. Todo ello culmina en la supresión de la proliferación de precursores neurales (NPC), sin comprometer su viabilidad. *In vivo*, se confirma la reducción de la proliferación de NPC y una activación prematura de la neurogénesis, lo que resulta en la alteración de la estratificación de la corteza cerebral, desde el día 15 de gestación. Por tanto, una dinámica redox mitocondrial equilibrada es crucial para el desarrollo cerebral, lo que sitúa a los mROS en la fisiopatología de los trastornos del neurodesarrollo.



Un nuevo regulador de la respuesta al estrés por peróxido

Eva Bastida-Martínez, Irene Del Rey-Navalón, Naïke Ye, Catherine L Drennan, S Padmanabhan, Montserrat Elías-Arnanz. PexR is a noncanonical regulator of the peroxide stress response in bacteria. 2025. *Nucleic Acids Research* 53(22). DOI: 10.1093/nar/gkaf1408

Los procesos redox son esenciales en todos los organismos aerobios, pero conllevan la formación de especies reactivas de oxígeno, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que provocan estrés oxidativo cuando superan los niveles fisiológicos. Las células combaten el H_2O_2 mediante peroxirredoxinas y catalasas, cuya expresión en bacterias suele estar controlada por OxyR o PerR. El estudio sobre cómo una bacteria del suelo responde al H_2O_2 ha revelado un mecanismo regulador novedoso, dependiente de PexR, una proteína de tipo «*bacterial enhancer binding protein*» muy extendida entre las mixobacterias, que posiblemente opera también en otras bacterias. El trabajo, publicado en *Nucleic Acids Research*, ha sido realizado por Eva Bastida e Irene del Rey, bajo la dirección de los Profs. Montserrat Elías (UMU) y S. Padmanabhan (IQF-CSIC), con la colaboración de la Prof. Catherine Drennan (MIT, USA) y Naïke Ye. Mediante análisis genéticos, transcriptómicos, bioquímicos y estructurales se ha demostrado que PexR une ATP, forma oligómeros y ejerce una regulación dual esencial para la viabilidad celular. Sin estrés por H_2O_2 , PexR reprime la expresión de una peroxirredoxina a partir de un promotor dependiente del factor σ primario. El H_2O_2 provoca la expulsión del metal unido al dominio N-terminal de PexR, liberándola de la autoinhibición por dicho módulo y permitiendo que active la expresión de la peroxirredoxina y de una catalasa, a partir de promotores dependientes de σ_{54} . PexR ejemplifica un mecanismo de respuesta a H_2O_2 más allá de los paradigmas establecidos, y amplía el conjunto de herramientas para generar biosensores de H_2O_2 .



Papel de las prohibitinas en la homeostasis proteica mitocondrial y la supervivencia celular

Ismael Sánchez-Vera, Ana M. Cosialls, Nekane Maritorea-Hualde, Max-Hinderk Schuler, Rodolfo Lavilla, Gabriel Pons, Lucas T. Jae, Daniel Iglesias-Serret, Joan Gil. 2025. Targeting prohibitins activates the ISR through DELE1-HRI by impairing protein import into the mitochondrial matrix. *Cell & Death Differentiation*. doi: 10.1038/s41418-025-01618-0

En 2014, el grupo Joan Gil (UB-IDIBELL) en colaboración con el grupo de Rodolfo Lavilla (UB) desarrolló la molécula sintética fluorizolina, capaz de inducir apoptosis en diversas líneas celulares cancerosas y neoplasias hematológicas primarias. El estudio de su mecanismo de acción demostró que fluorizolina se une selectivamente a las prohibitinas (PHBs), proteínas localizadas en la membrana mitocondrial interna que están sobreexpresadas en diferentes tipos de cáncer contribuyendo a la resistencia a la apoptosis y a la progresión tumoral. Fluorizolina activa la apoptosis mediante la respuesta integrada al estrés (ISR), a través del eje HRI-ATF4-NOXA vinculando la disrupción de las PHBs con el estrés mitocondrial. En este contexto, un reciente estudio del equipo dirigido por Joan Gil y Daniel Iglesias-Serret (UB) ha sido publicado en *Cell & Death Differentiation*, describiendo la importancia de las PHBs en el mantenimiento de la maquinaria de importación mitocondrial y la viabilidad de las células tumorales. En este artículo se investiga la vía responsable de la activación de la proteína quinasa HRI tras la inhibición farmacológica o genética de las PHBs. Los resultados demuestran que las PHBs regulan la localización del sensor de estrés mitocondrial DELE1, promoviendo la activación de la ISR y la apoptosis. Además, la disrupción de las PHBs compromete la importación de proteínas mitocondriales, afectando a múltiples proteínas más allá de DELE1. Estos resultados revelan una función fisiológica previamente desconocida de las PHBs en el mantenimiento de la importación mitocondrial y refuerzan su potencial como diana terapéutica en cáncer.



La reparación de los cortes en el ADN está relacionada con el ritmo circadiano

Amador Romero-Franco, Cintia Checa-Rodríguez, Sonia Jimeno, Maikel Castellano-Pozo, Paula Aguilera, Héctor Miras, Amadeo Wals, Silvia Jimeno-González, Andrés Joaquín López-Contreras, Pablo Huertas. 2025. Circadian regulation of homologous recombination by cryptochrome1-mediated dampening of DNA end resection. *Nature Communications* 16(1):10802. doi: 10.1038/s41467-025-65854-1

Los cortes de doble cadena son una de las lesiones más citotóxicas que pueden ocurrir sobre el ADN, y es por ello que numerosas terapias antitumorales se basan en la inducción de estos. Para contrarrestarlos existen dos mecanismos: la religación de los dos extremos del corte (Unión de extremos no homólogos, NHEJ por sus siglas en inglés) y la reparación de estas lesiones usando como molde una secuencia homóloga (Recombinación Homóloga, HR por sus siglas en inglés). Una correcta elección entre estas es crucial para la supervivencia celular, y es por ello que está controlada por un sofisticado sistema regulatorio. Un artículo del grupo liderado por el Dr. Pablo Huertas (Universidad de Sevilla, CABIMER) publicado en *Nature Communications*, desvela una nueva función del reloj circadiano en la regulación de la recombinación homóloga. Concretamente, demuestran cómo el miembro del reloj circadiano CRY1 produce oscilaciones circadianas en la resección del ADN, el primer paso de la HR, resultando en oscilaciones de este proceso y afectando a la supervivencia en respuesta a agentes que dañan el ADN en ciclos de 24 horas. A nivel molecular, demuestran cómo CRY1 se recluta al daño en el ADN gracias a la quinasa apical DNA-PK, favoreciendo la retención del factor anti-resección CCAR2, quien contrarresta a CtIP, factor clave en la resección del ADN. Además, en colaboración con el servicio de oncología del Hospital Universitario Virgen de Macarena en Sevilla también describen cómo los niveles de expresión de CRY1 modulan la estabilidad del genoma y la respuesta a la radioterapia, mostrando cómo esto implica una respuesta diferencial a la radioterapia en función de la hora del día en diversos tipos de tumores.

ISMAEL GAONA PÉREZ (1970-2025)

Inmaculada Yruela Guerrero

Directora *Revista SEBBM*

Estación Experimental de Aula Dei, CSIC, Zaragoza



El pasado mes de noviembre nos sorprendió una triste noticia: fallecía el periodista Ismael Gaona Pérez, colaborador de la *Revista SEBBM* desde 2018. Ismael se incorporó al equipo editorial siendo Miguel de la Rosa presidente de la SEBBM y editor jefe de la publicación. Sus primeras contribuciones fueron la entrevista titulada «*Federico Mayor Zaragoza. Presidente de la Fundación Cultura de Paz*» y el artículo «*Hacia la convergencia real con Europa por la vía rápida*», ambas publicadas en el núm. 195 de marzo de 2018. A partir de entonces, Ismael se encargó de las secciones «Entrevista» y «Política científica» continuando la labor iniciada por el periodista Xavier Pujol Gibellí durante la etapa de Joan Guinovart.

Las entrevistas de Ismael se publicaron sin interrupción; los protagonistas fueron altos representantes de las instituciones y entidades científicas, y del organigrama político de ciencia, investigación y universidades español (Rosa Menéndez, Eloísa del Pino, Carmen Castresana, Enrique Playán, José Manuel Pingarrón, Raquel Yotti, Juan Cruz, Eva Ortega Paíno, José Manuel Fernández de Labastida). También entrevistó a directores de publicaciones destacadas como *Science* (Bruce Michael Alberts), directores de centros de investigación (Instituto de Ciencias del Cosmos, Instituto de Salud Carlos III, INIA-CSIC), y de fundaciones como COTEC y FECYT; así como a científicos destacados (Mariano Barbacid, Francisco Martínez Mojica, Alan Fersht, Isabel Sola, Luis Serrano, Federico Morán, Manuel Serrano), y presidentes de IUBMB, FEBS y SEBBM.

Sus artículos tomaban el pulso a las políticas científicas en España y su entorno; trataron los temas más candentes que preocupaban para el avance de la investigación, su ética y su gestión.

Ismael desarrolló una amplia trayectoria periodística en el ámbito de la comunicación institucional y científica en diferentes medios y organismos públicos. Comenzó su carrera profesional en *Huelva Información* y en el *Diario de Sevilla*, y posteriormente trabajó en la Junta

de Andalucía, la Universidad de Huelva, el Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) y en consultoras de comunicación como Atlantic Cooper. Fue reconocido con el Premio Andalucía de Periodismo 2012 por el proyecto «Historias de Luz», con el Premio «El Público» de Canal Sur en la categoría de Ciencias, y la Medalla de Plata en los *Malofiej Awards* de Infografía. En 2015, fue seleccionado por Thomson Reuters para un programa de formación internacional sobre Clima y Desarrollo Sostenible. Los que le conocían y trabajaron con él manifiestan que fue un profesional muy respetado y querido.

En la *Revista SEBBM* echaremos de menos su trabajo y compromiso, profesionalidad y calidad humana. Se ha ido antes de lo esperado. Dedicamos este obituario a su familia, amigos y compañeros a quien trasladamos nuestro profundo pesar. Descanse en paz.

Para saber más

Estos son los temas sobre los que escribió en la *Revista SEBBM* -que preocuparon y continúan preocupando-. Están disponibles en la [revista de la SEBBM](#).

- «*PGE 2018: se estrecha el cuello de botella para la Ciencia*» (núm. 196, 2018)
- «*100.000 millones de razones para investigar e innovar en Europa*» (núm. 197, 2018)
- «*DECIDES... ¡Decidimos! La ciencia española necesita valientes*» (núm. 198, 2018)

- «España se queda sin vocaciones científicas» (núm. 199, 2019)
- «Retorno de la financiación de proyectos del Plan Nacional en las Autonomías» (núm. 200, 2019)
- «España procastrina en I+D+i» (núm. 201, 2019)
- «Estados Unidos-China: la ciencia mundial en el aire» (núm. 202, 2019)
- «El coronavirus y el big data» (núm. 204, 2020)
- «2021: unos presupuestos ‘cienciacionales’» (núm. 206, 2020)
- «La COVID-19 entra de lleno en la Estrategia Española de Ciencia» (núm. 207, 2021)
- «La COVID-19 pone patas arriba la “exclusividad” de la investigación» (núm. 208, 2021)
- «Cuando el resto avanza más rápido» (núm. 209, 2021)
- «La Ley Castells se resiste» (núm. 210, 2021)
- «Diana Morant quiere poner luz a la zozobra investigadora» (núm. 211, 2022)
- «De Leonardo a Leonardo: de Da Vinci a Torres Quevedo» (núm. 212, 2022)
- «Una Ley de las Ciencias sin resistencia» (núm. 213, 2022)
- «LOSU, 800 enmiendas, 176 votos» (núm. 214, 2022)
- «Acto de confesión ante la nueva Ley de Universidades» (núm. 215, 2022)
- «Los petrodólares ponen luz a la picaresca científica en España» (núm. 216, 2023)
- «Nuestro país luce músculo en la presidencia de turno de la UE» (núm. 217, 2023)
- «Puertas abiertas a la Ciencia» (núm. 218, 2023)
- «La LOSU cumple un año en un mar de dudas sobre su financiación» (núm. 219, 2024)
- «Lluvia de millones para la Ciencia y la Tecnología patria» (núm. 220, 2024)
- «Brecha y fuga de talento» (núm. 221, 2024)
- «Vocaciones la crisis silenciosa» (núm. 222, 2024)
- «Ciencia, ética y estética: el equilibrio necesario en la investigación» (núm. 223, 2025)
- «El desajuste entre ciencia e innovación: la brecha en las spin-offs científicas» (núm. 225, 2025)
- «La Agencia Estatal de Investigación: una década transformando la ciencia española» (núm. 226, 2025)
- «INIA-CSIC: vanguardia biológica frente a las crisis climática y alimentaria» (núm. 226, 2025)

ANTONIO GARCÍA-BELLIDO Y GARCÍA DE DIEGO (1936-2025)

José F. de Celis

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa,
CSIC-UAM, Madrid

Profesor de Investigación y Doctor vinculado Ad Honorem del CSIC (2006-2018), fue uno de los fundadores del CBM, donde realizó gran parte de su carrera investigadora. Su contribución científica se realizó en el campo de la Genética del Desarrollo de *Drosophila*, donde implementó el análisis genético como instrumento de exploración, y donde fundó una escuela de amplio reconocimiento internacional.

El inicio de la carrera científica de Antonio coincidió con la época dorada de la Biología molecular (PhD 1962), momento en el que se identificó cómo el flujo de la información genética pasaba del ADN a las proteínas. En este momento la Genética se centraba en el estudio de alelos mutantes como fuentes de variación y herramienta de mapeo genético, y la Biología del desarrollo aún era embriología experimental. Su primera inquietud fue reconstruir el camino que va desde el fenotipo de una mutación a la identificación de la función normal del gen mutado. Este fue uno de los principios que guiarían su carrera investigadora; usar la genética para analizar procesos biológicos complejos. Sus siguientes contribuciones, que ayudaron a establecer el campo que hoy conocemos como Genética del desarrollo, llegarían después de un periodo formativo entre las Universidades de Zúrich (1962-1965) y el Instituto Tecnológico de California (1967-1969). En Zúrich, bajo la dirección del biólogo Ernst Hadorn (1902-1976), Antonio identificó el valor de la identidad celular en procesos de formación de patrón, o, como el solía decir, «las células no son

meros bloques de construcción, sino que tienen mucha personalidad». Para él, esta «personalidad» era el resultado de la acción de genes cuyas funciones estaban dedicadas a regular el desarrollo de un tejido. La estancia en Caltech le reconectó con la genética en el mejor entorno posible, colaborando con grandes investigadores como Alfred Sturtevant (1891-1970), Edward Lewis (1918-2004) y John Merriam y realizando muchas de las aportaciones que le brindaron un merecido reconocimiento internacional. Antonio utilizó la recombinación mitótica inducida por rayos X para generar clones de células marcadas, permitiendo el análisis de linajes celulares y de mutaciones letales. Esta metodología la aplicó al estudio, entre otros, de genes que controlaban la identidad de los segmentos de la mosca. Hay una profunda relación entre lo aprendido en Zúrich y en Caltech. Así, los experimentos de trasplantes y mezclas de células que realizó en Zúrich son un antecedente de los análisis clonales posteriores, y de la misma forma, el estudio de los genes de identidad de segmento (genes «homeóticos») es casi una consecuencia lógica de su interés por los fenómenos de «transdeterminación» que se estudiaban en el laboratorio de Hadorn. En este sentido el trabajo de Antonio permitió una fusión entre la embriología experimental y el análisis de mosaicos genéticos, y de esta fusión o síntesis surgieron sus contribuciones más recordadas. Estas incluyen la identificación de grupos de células relacionadas por linaje que bajo la acción de genes que determinan su identidad genética («genes selectores») dan lugar a los distintos territorios del organismo («compartimentos»), y la proposición de una estructura jerárquica entre genes a los que llamó «reguladores», «selectores» y «realizadores». La carrera de Antonio se extendió durante tres décadas más en las que estas ideas tempranas fueron progresivamente elaboradas y en las que se realizó el análisis de numerosos genes con importantes funciones durante el desarrollo de *Drosophila*. Durante este periodo, que va desde el año 1973 cuando sus primeros estudiantes defendieron sus tesis doctorales, hasta el año 2006, Antonio dirigió 22 tesis, formando a los investigadores que posteriormente, y a modo de linaje celular, darían lugar a lo que conocemos como escuela Española de Biología del desarrollo. A lo largo de su carrera profesional Antonio recibió importantes honores académicos, entre los que destacan los premios Príncipe de Asturias de Investigación Científica (1984) y Premio Nacional de Investigación Científica (1995), y fue nombrado miembro de prestigiosas Academias como la *Royal Society of London* (1986), Academia Nacional de Ciencias USA (1987) y *Pontifical Academy of Science* (2003), entre otras.



Su mayor satisfacción, sin embargo, fue ser testigo de la evolución y éxito de una tradición de pensamiento que el fundó, y que con su personalidad, rigor y entusiasmo impulsó durante toda su carrera profesional. El carácter excepcional de Antonio, su creatividad, rigor y capacidad de estimular la pasión por el conocimiento y la búsqueda de lo relevante frente a lo accesorio son aspectos que todos los que tuvimos la fortuna de trabajar con él difícilmente olvidaremos.

Usar la genética para analizar procesos biológicos complejos fue uno de los principios que guiarían su carrera investigadora

LUIS ALFONSO DEL RÍO LEGAZPI (1943-2025)

José Manuel Palma y
Francisco J. Corpas
Estación Experimental del Zaidín (EEZ),
CSIC, Granada



Luis Alfonso del Río diciendo hasta luego el día de su jubilación.

Con gran tristeza, hemos de comunicar que nuestro compañero, Luis Alfonso del Río Legazpi, falleció en Granada el pasado 18 de noviembre de 2025. Luis Alfonso nació en su querida y añorada Asturias (Campomanes) un 13 de diciembre de 1943, y ejerció la mayor parte de su carrera científica en la Estación Experimental del Zaidín (CSIC) de Granada. El Profesor del Río se licenció en Ciencias Químicas por la Universidad de Oviedo en 1967, y obtuvo su doctorado en Ciencias (Sección de Químicas) cuatro años más tarde por la Universidad de Granada, bajo la dirección del Profesor Federico Mayor Zaragoza.

Entre las mayores contribuciones del Dr. del Río a la ciencia hay que destacar sus trabajos en el metabolismo de los peroxisomas, un componente celular de gran importancia en el crecimiento y el desarrollo de la célula, así como en la respuesta de los seres vivos a situaciones de estrés, ya sean levaduras, plantas o animales. De hecho, sus trabajos a partir de plantas de guisante fueron pioneros y marcaron la ruta de otros laboratorios internacionales en busca de las funciones de los peroxisomas en la respuesta global de la célula, tanto a nivel fisiológico como en condiciones adversas. Por otro lado, el conocimiento de la biología de los radicales libres y los antioxidantes se enriqueció notoriamente tras las aportaciones del Dr. del Río en dicho campo. No es gratuito decir, por tanto, que la relevancia de los trabajos del Profesor del Río permitió que fuera uno de los autores científicos más citados y de más

impacto en la Bioquímica y Biología Vegetal, incluso aún después de haberse jubilado.

El Profesor del Río fue además un miembro destacado y comprometido en las distintas sociedades científicas de las que formó parte. De hecho, era uno de los socios con más antigüedad de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, así como de la Sociedad Española de Biología de Plantas (antes de Fisiología Vegetal), y miembro de otras sociedades internacionales como la *Biochemical Society*, la *American Society of Plant Biologists*, la *Japanese Society of Plant Physiologists*, y la *Society for Free Radical Research*, entre otras.

Si bien la impronta científica del Dr. del Río fue sobresaliente, y así fue confirmada no sólo por numerosos investigadores nacionales, sino también por otros tantos de los laboratorios de la Universidades de Bristol (Reino Unido), Rutgers (New Jersey, EE.UU.), Mississippi (EE.UU.), Tufts (Boston, EE.UU.) y George Washington (Washington D.C., EE.UU.), en los que realizó sendas estancias postdoctorales, no le fue a la zaga la huella que dejó a título personal. Así, Luis Alfonso del Río Legazpi conquistó el corazón de todos los colegas y personas que lo conocieron. Su cortesía, sus formas educadas y también su fino sentido del humor fueron sus cartas de presentación. Su figura con su elegante sombrero es la imagen que permanecerá en el recuerdo de todos los que quedamos atrapados por su personalidad. Descanse en paz.

ENRIQUE CERDÁ (1942-2025)

Carlos Gancedo

Exprofesor de Investigación del CSIC

Isabel López Calderón

Catedrática de Genética Jubilada



La portada del libro de Resúmenes del Congreso de la SEB de 1975, celebrado en Sevilla, mostraba un Erlenmeyer con un clavel rojo. En la documentación entregada había unas hojas ciclostiladas en las que se podía leer «En la FACULTAD DE CIENCIAS tenemos bar... y sala de estar donde se pueden hojear los dos matutinos de Sevilla» o recomendaciones de lugares a visitar «CUANDO ACABAN LAS SESIONES». El clavel rojo y el contenido de las hojas muestran el espíritu de Enrique Cerdá, gran figura de la ciencia española que nos ha dejado a finales del pasado diciembre. El clavel rojo aludía a la Revolución de los Claveles portuguesa del año anterior que tanto ilusionó en la España de entonces; el contenido de las hojas mostraba su afán de ser distinto, de epatar.

Enrique, granadino de nacimiento, se formó como ingeniero agrónomo y como biólogo en Madrid, después marchó a Estados Unidos donde realizó su Tesis doctoral en Biología en Stanford, dirigido por Philip C. Hanawalt, uno de los descubridores de los mecanismos de reparación del ADN. Fue después investigador posdoctoral en *CalTech* con Max Delbrück, premio Nobel de Fisiología y Medicina y gran impulsor de la biología molecular. Hanawalt y Delbrück provenían de la física, disciplina de cuyo método Hanawalt escribió: «aprendemos a reducir las preguntas al modelo más sencillo posible que podamos probar». Enrique se empapó de esa forma de pensar y del rigor experimental y de interpretación de los experimentos de sus maestros.

Al regresar a España en 1969, se incorporó a la Universidad de Sevilla donde fue el primer catedrático del nuevo departamento de Genética que se convirtió en pionero de la enseñanza y la investigación en Genética y Biología molecular en España.

Enrique eligió bacterias y hongos, como modelos «sencillos y baratos, que no requerían infraestructuras ni medios costosos». Con ellos realizó importantes descubrimientos porque supo plantear preguntas y

diseñar abordajes experimentales rigurosos e ingeniosos. Sus trabajos fundamentales los realizó con el hongo *Phycomyces*, organismo propuesto por Delbrück para estudiar, a nivel molecular, fenómenos complejos de comportamiento en respuesta a estímulos externos. Especial relevancia merecen sus estudios sobre biosíntesis de carotenoides y compartimentación metabólica, que le condujeron a interesantes hipótesis sobre la evolución del metabolismo.

Enrique fue también un innovador y magnífico docente, con gran capacidad de entusiasmar a los alumnos. Especial mención merece la famosa asignatura «Biología molecular» en la que los doce alumnos que la cursaban cada año se iniciaban en el trabajo experimental, y en el proceso de la creación y la formación científica. Numerosos alumnos que la cursaron se formaron como investigadores con Enrique y han desarrollado brillantes carreras en centros de investigación de España y el extranjero llevando el mensaje de la importancia de la genética y la biología molecular en el estudio de cualquier fenómeno biológico.

En una conversación con Enrique siempre se aprendía algo, dada su extensa cultura; las discusiones, apasionadas, eran enriquecedoras, sustentadas con datos precisos y sin rodeos. Evolucionista convencido, sostuvo que «la naturaleza juega a los dados continuamente», posiblemente de acuerdo con la idea de Richard Dawkins de que «la evolución no es finalista, aunque la vanidad humana pretenda que nuestra especie es el cénit de la evolución».

Enrique fue distinguido con numerosos premios entre los que cabe mencionar, el Premio Rey Jaime I de Investigación Científica, el Premio Nacional de Genética o la Medalla de Andalucía.

Los que le conocimos guardaremos con admiración su memoria.

JAMES D. WATSON (1928-2025)

J. Lourdes Campos

Departamento de Ingeniería Química,
Universidad Politécnica de Cataluña, Barcelona

Juan A. Subirana

Profesor emérito
Departamento de Ciencias de la Computación,
Universidad Politécnica de Cataluña, Barcelona



James Dewey Watson fue un Zoólogo y Genético, nacido el 6 de abril de 1928 en Chicago, Illinois, Estados Unidos.

En 1962 James Watson obtuvo el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por colaborar en el descubrimiento de la estructura helicoidal del ADN, conjuntamente con Francis Crick y Maurice Wilkins. Murió el 6 de noviembre de 2025 en East Northport, New York, Estados Unidos, a los 97 años.

James Watson terminó sus estudios Universitarios en 1947 en la Universidad de Chicago y su doctorado en 1950 en la Universidad de Indiana, ambos en Zoología. Su trabajo con Salvador Luria le ayudó a obtener una beca para ir al laboratorio Cavendish en Cambridge UK, donde conoció a Francis Crick, físico cristalógrafo, y a un colega de Crick, Maurice Wilkins que trabajaba en el King's College junto con Rosalind Franklin; Wilkins y Franklin estudiaban la estructura del ADN desde 1945. Wilkins quería ser el primero en publicar una estructura del ADN antes que Linus Pauling. Así se inició una gran carrera, donde R. Franklin quedó al margen.

Gracias a la imagen de difracción de rayos X de una fibra de ADN obtenida por Rosalind Franklin, y mostrada a Francis Crick por James Watson, descubrieron como cuatro bases nitrogenadas se organizaban ellas mismas para crear la identidad única de todos los organismos vivos. La doble hélice del ADN, el modelo propuesto, se publicó en *Nature* (1953) y en el mismo número de *Nature* se publicó la estructura cristalográfica de la misma fibra del ADN con menos agua y mejor ordenada, obtenida y resuelta por R. Franklin, a la que llamó la forma A del ADN. Este descubrimiento resaltó el concepto central en un campo nuevo, la Biología Molecular, donde conocer la estructura de una molécula, daría las bases para entender su funcionamiento.

Después de su estancia en Cambridge, Watson estuvo dos años en el Instituto de Tecnología de

California. Luego pasó a la Universidad de Harvard en 1955, donde fue Profesor a partir de 1961.

James Watson estuvo 21 años en la Universidad de Harvard. En 1968, publicó el controvertido libro *La Doble Hélice*. Ese mismo año fue nombrado director del Laboratorio Cold Spring Harbor (CSHL) y en 1976 dejó Harvard para ser director a tiempo completo del CSHL, donde impulsó la investigación del cáncer en un campo nuevo, virología tumoral, sentando las bases de nuestro conocimiento en oncogenes donde se establecieron las bases moleculares del cáncer; también impulsó el estudio de las causas de las enfermedades mentales. De 1994 a 2003 fue presidente del CSHL y nombrado rector (2003-2007).

Del año 1988 al 1992 J. Watson fue director asociado del proyecto Genoma Humano del Instituto Nacional de la Salud (NIH). En 1992 fue nombrado director del Centro Nacional para la investigación del Genoma Humano del NIH. El genoma de Watson fue el primero en descodificarse y hacerse público como parte del proyecto en 2007. Como miembro de la Academia Nacional de Ciencias y de la *Royal Society*, recibió la medalla Nacional de Ciencia y la Medalla presidencial de la Libertad. Después de 45 años como educador y administrador brillante se retiró como rector emérito del CSHL en 2007. Escribió una decena de libros, algunos con polémica por sus desafortunados comentarios racistas y sexistas.

Watson fue un único y ambicioso joven que escogió el estudio de la biología por su amor a observar pájaros, pero pronto se dio cuenta que su verdadera pasión era estudiar la vida a través de los genes. A los 19 años terminó la Universidad, a los 22 su doctorado y a los 25 años había colaborado en uno de los más grandes descubrimientos del siglo XX.

Descanse en Paz.

48^o CONGRESO INTERNACIONAL DE LA SEBBM



SEBBM
SEBBM

Sociedad Española de
Bioquímica y Biología Molecular

#48congresoSEBBM

TARRAGONA

7-10 Septiembre 2026



eurecat



48° CONGRESO INTERNACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR (SEBBM)

Tarragona, 7-10 de septiembre de 2026

Anna Ardévol y Gerard Aragonès
Presidentes del 48° Congreso SEBBM

Es un placer invitar a la comunidad científica al 48° Congreso Internacional de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM), que se celebrará en la ciudad de Tarragona del 7 al 10 de septiembre de 2026. Tarragona, ciudad mediterránea declarada Patrimonio Mundial por la UNESCO, ofrece un entorno excepcional para la celebración del Congreso, combinando un notable legado histórico y cultural con una clara vocación científica y universitaria. Este marco singular favorecerá, sin duda, el intercambio científico y personal que caracteriza los encuentros de nuestra Sociedad. El Congreso reunirá a investigadoras e investigadores de referencia a nivel nacional e internacional y contará con un programa científico de alto nivel, que incluirá conferencias plenarias, simposios temáticos y reuniones de los distintos grupos de trabajo de la SEBBM. Como es tradición, se han convocado los premios y las becas SEBBM, destinados a reconocer la excelencia científica y a impulsar la carrera de jóvenes investigadoras e investigadores. El programa se completará con actividades de divulgación científica en el marco de «Bioquímica en la Ciudad» y con la tercera edición de la exposición de Arte y Ciencia.

El Congreso contará con las siguientes conferencias plenarias:

- **Dr. Isabel Fariñas** (Instituto Universitario de Biotecnología y Biomedicina, Universidad de

Valencia, España), conferencia inaugural: *Falling asleep: the regulation of stem cell quiescence in the adult brain.*

- **Dr. Lorena Lobos-González** (Universidad de Chile, Chile), conferencia H. Niemeyer: *Mammary tumor dynamics: a new view of the tumor microenvironment and therapeutics.*
- **Dr. Eduardo T. Cánepa** (Instituto de Química Biológica y Ciencias Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina), conferencia Luis F. Leloir: *Epigenetic mechanisms mediating the long-term and intergenerational impact of early-life adversity.*
- **Dr. Henrik Oster** (Institute of Neurobiology, University of Lübeck, Alemania), FEBS National Lecture: *Circadian regulation of endocrine functions – from the brain and back.*
- **Dr. John F. Cryan** (APC Microbiome, Irlanda), conferencia de clausura: *Gut Feelings: Mining Microbes for Mental Health.*

Además, el programa científico se articulará en torno a diversos simposios temáticos, entre los que se incluyen:

- *Challenges and opportunities in computational drug design in the AI era*
- *Metabolism on the clock: biological rhythms and molecular nutrition*
- *Microbiota crosstalk with peripheral organs: from liver metabolism to brain function*



- *Transcription-mRNA decay coupling and its impact on gene expression*
- *Advances in extracellular vesicles for therapeutic applications*
- *Fat matters: impact on cancer, obesity, and liver disease*
- *From structural biology to therapy: rediscovering amyloid proteins*
- *Modulating the biology of ageing through nutrition: molecular mechanisms and emerging interventions*

En nombre del Comité Organizador y de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, invitamos a todas las personas socias a participar en el 48° Congreso SEBBM, que aspira a ser un espacio de encuentro y debate científico, diseñado para favorecer el intercambio de conocimientos y el establecimiento de nuevas colaboraciones. Podéis visitar la web del congreso en congresos.sebbm.es/tarragona2026/

VI EDICIÓN DEL PREMIO FUNDACIÓN LILLY A LA MEJOR TESIS DOCTORAL EN BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

La SEBBM, con el patrocinio de la Fundación Lilly, convoca la VI edición del Premio a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular. El premio reconoce los trabajos de iniciación a la carrera investigadora que destaquen por su calidad científica. La convocatoria está dirigida a las/los socias/os de la SEBBM que hayan defendido su Tesis Doctoral en 2025. Se dará preferencia a los trabajos realizados por socias y socios con una antigüedad de al menos dos años y que hayan sido dirigidos por socias/os de la SEBBM. Se concederá un Primer Premio dotado con 2.000 € y dos accésits de 500 €. **El plazo para presentar las candidaturas finaliza el 31 de marzo de 2026.**

El jurado, formado por los miembros de la Comisión de Admisiones de la SEBBM, comunicará los premios a los ganadores antes del 1 de julio de 2026. El jurado se reserva el derecho de declarar desierto el Premio Fundación Lilly a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular, así como los accésits. La entrega del premio tendrá lugar durante el acto de clausura del 48º Congreso de la SEBBM a celebrar en Tarragona del 7 al 10 de septiembre.

Los candidatos deben enviar al correo de la secretaría técnica (sebbm@sebbm.es) la documentación que se detalla en las [bases del premio](#) publicadas en la web de la SEBBM.

PREMIO «MARÍA TERESA MIRAS» AL MEJOR ARTÍCULO DE JÓVENES DE LA SEBBM

La SEBBM ha convocado el premio «María Teresa Miras» al mejor artículo de socias/os jóvenes de la SEBBM en reconocimiento a su trayectoria investigadora en el área de la Bioquímica y la Biología Molecular. Se concederá un primer premio de 1.000 € y un accésit de 500 €. El artículo debe haber sido publicado en el periodo 1 junio 2025 – 1 junio 2026. Los aspirantes al premio deben cumplir ser Socios Adheridos u Ordinarios de la SEBBM con dos años mínimo de antigüedad y haber transcurrido un máximo de diez años desde la defensa de la Tesis Doctoral. En los casos de maternidad o paternidad en este periodo, por cada hija/o se añadirá un año al tiempo máximo requerido para optar al premio desde la defensa de la Tesis Doctoral.

Para optar al premio es necesario cumplimentar el [formulario disponible](#) en la página web de la SEBBM y enviarlo junto con fotocopia del DNI telemáticamente antes del 1 de junio de 2026. Los artículos seleccionados como «Artículos del Mes» en la web de la SEBBM entre junio de 2025 y junio de 2026 serán directamente candidatos al premio sin necesidad de que los respectivos autores envíen sus solicitudes.

PREMIO IBUB-SEBBM

La SEBBM, junto con el Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB), convoca el premio IBUB-SEBBM en reconocimiento a la trayectoria investigadora de los jóvenes socias/as de la SEBBM en el área de la Bioquímica y la Biología Molecular. El premio está dotado con 2.500 €.

Los aspirantes al premio deben ser Socios Adheridos u Ordinarios de la SEBBM, con dos años mínimo de antigüedad y no haber transcurrido más de doce años desde la defensa de la Tesis Doctoral. En los casos de maternidad o paternidad en este periodo, por cada hija/o se añadirá un año al tiempo máximo requerido para optar al premio. Las solicitudes pueden ser presentadas por los propios candidatos o ser propuestas por el Comité Organizador del 48º Congreso de la SEBBM – Tarragona 2026. **El plazo para presentar las candidaturas finaliza el 1 de junio de 2026.**

La concesión del premio será decidida por la Junta Directiva de la SEBBM, que lo comunicará al Comité Organizador del Congreso. El premio podrá quedar desierto si la Junta Directiva lo estima oportuno. El candidato premiado dará una conferencia durante el 48º Congreso de la SEBBM que se anunciará como Conferencia IBUB-SEBBM. La entrega del premio tendrá lugar durante el acto de clausura del 48º Congreso de la SEBBM en Tarragona. Las [bases del premio](#) se pueden consultar en la web de SEBBM.

II EDICIÓN DE LA SEMANA SEVERO OCHOA

César Nombela Arrieta

Vicepresidente de la Fundación Carmen y Severo Ochoa

Más de tres décadas después de su fallecimiento, la figura de Severo Ochoa continúa siendo una fuente de inspiración y un referente indiscutible para la comunidad científica española. Su trayectoria, marcada por una pasión inquebrantable por la investigación y la ciencia, merece sin duda ser recordada y celebrada. Con este objetivo nació la *Semana Severo Ochoa*, organizada conjuntamente por la Universidad Antonio de Nebrija, la Real Academia Nacional de Medicina y la Fundación Carmen y Severo Ochoa. Su segunda edición, celebrada durante la primera semana del mes de noviembre del año pasado, bajo el título *El legado de D. Severo Ochoa*, reunió a lo largo de cuatro intensos días a discípulos directos

del Nobel, académicos, investigadores, autoridades, miembros de la comunidad universitaria y público general, quienes tuvieron la oportunidad de acercarse nuevamente a la personalidad científica y humana de una figura absolutamente singular.

El acto inaugural contó con diversas intervenciones institucionales, seguidas de una conferencia del profesor Federico Pallardó sobre el legado de Severo Ochoa en el Museo de las Ciencias Príncipe Felipe, institución que alberga el mayor archivo documental dedicado al científico. La segunda parte del acto estuvo dedicada a la Semana de la Ciencia de Lluvia, una iniciativa ya emblemática en el Principado de Asturias, iniciada por Margarita Salas en su localidad

natal, que rinde homenaje a ambos científicos mediante numerosas actividades académicas y divulgativas de gran impacto en la comunidad asturiana. El alcalde de Valdés, Óscar Pérez, junto con la Dra. María Berdasco, coordinadora del evento, y la Dra. Isabel Fariñas, en representación de la Fundación Carmen y Severo Ochoa, presentaron los actos que se celebrarían con gran éxito durante el mes de noviembre.

La sesión académica del segundo día ofreció dos destacadas conferencias científicas. Los profesores José Viña Ribes, con una ponencia dedicada al papel de la genisteína en la enfermedad de Alzheimer, y Juan Tamargo Menéndez, que abordó el impacto de los inhibidores de SGLT2 como una auténtica





revolución terapéutica, expusieron con rigor y profundidad temas de gran relevancia científica y clínica. El miércoles tuvo lugar la presentación del libro *Severo Ochoa, una vida por la Ciencia*, coordinado por José Manuel Sánchez Ron y editado por Planeta, con el patrocinio del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, el CSIC y el apoyo de la Fundación Carmen y Severo Ochoa y la SEBBM. La obra fue presentada por la Secretaria General de Investigación, Dña. Eva Ortega, junto con representantes de las entidades colaboradoras. En la sesión de la tarde, el Dr. Damián García Olmo, en representación de la Fundación Jiménez Díaz, ofreció un emotivo relato sobre la estrecha y poco conocida relación entre los matrimonios Ochoa y Jiménez Díaz, mientras que la directora del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC/UAM), la Dra. Paola Bovolenta,

reparó los cincuenta años de historia de esta institución clave en la biología molecular española. La jornada de clausura, incluyó una sesión matinal de lectura continuada de una selección de la obra de Ochoa, que contó con la participación del presidente de la SEBBM, el Dr. Antonio Ferrer Montiel y la Dra. Inmaculada Yruela, directora de la revista de la sociedad, y miembros de la Junta Directiva. Por la tarde, se celebró el acto central de la Fundación Carmen y Severo Ochoa, presidido por la Viceconsejera de Universidades, Investigación y Ciencia de la Comunidad de Madrid, Dña. María Mercedes Zorzalejo. En una ceremonia de gran carga emocional, la presidenta Regina Revilla hizo entrega del Premio Carmen y Severo Ochoa en Biología Molecular al Dr. Juan Valcárcel, investigador del Centro de Regulación Genómica (CRG), en reconocimiento a su contribución excepcional al

desciframiento del espliceosoma humano. El acto concluyó con la Lección Conmemorativa, impartida por el Dr. Witold Filipowicz, profesor emérito del Instituto Friedrich Miescher de Basilea y antiguo discípulo de Ochoa. En su conferencia *In Footsteps of Ochoa: Traversing the RNA World*, Filipowicz recorrió su relación científica y personal con el Nobel español y ofreció un testimonio extraordinario de una vida consagrada al estudio del ARN. Al igual que la Semana Cajal, la Semana Ochoa aspira a consolidarse como una cita imprescindible para la comunidad científica española. El compromiso de la Fundación Carmen y Severo Ochoa es seguir impulsando iniciativas que preserven y difundan la memoria de quienes han contribuido de manera decisiva al progreso científico de nuestro país para que sirvan de ejemplo a las nuevas generaciones.

IV CONFERENCIA SEVERO OCHOA

Evolutionary Strategies in Plant Biotechnology: From Natural Selection to Synthetic Innovation

Miguel Ángel Blázquez

Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (IBMCP), Valencia

María Ángeles Serrano

Universidad de Salamanca

SEBBM SEBBM

Conferencias Severo Ochoa SEBBM - FCySO

FUNDACIÓN CARMEN Y SEVERO OCHOA

IV Severo Ochoa Conference
Evolutionary Strategies in Plant Biotechnology
From natural selection to synthetic innovation

Speakers

Ralph Bock
 Caixia Gao
 Rubén Garrido-Oter
 Jake Harris
 Edwige Moyroud
 Naomi Nakayama
 Diego Orzáez
 Alison Smith
 Roberto Solano
 Matías Zurbriggen

Organizers

Miguel A. Blázquez
 Juan Carbonell
 Cristina Ferrándiz

Jardín Botánico, Valencia
 June 18-19, 2026

La SEBBM, en colaboración con la Fundación Carmen y Severo Ochoa, organiza la IV Conferencia «Severo Ochoa» con el título *Evolutionary Strategies in Plant Biotechnology: From Natural Selection to Synthetic Innovation* que se celebrará los días 18 y 19 de junio de 2026 en el Jardín Botánico de la Universidad de Valencia.

Durante mucho tiempo, Evolución y Biotecnología han sido percibidas como disciplinas paralelas pero independientes. Sin embargo, al mirar más de cerca, emerge una conexión poderosa y llena de potencial. Comprender cómo han evolucionado las rutas metabólicas y de señalización en las plantas no solo nos inspira soluciones biomiméticas para la mejora genética, sino que también revela limitaciones funcionales que podrían frenar nuestros avances. Frente a estos cuellos de botella evolutivos, la Biología Sintética abre nuevas puertas: permite diseñar soluciones que la naturaleza nunca llegó a explorar por sí sola.

Con esta conferencia, se pretende

tender puentes entre dos comunidades científicas —evolucionistas y biotecnólogos— para generar una conversación rica y multidisciplinar que inspire nuevas estrategias de innovación en plantas. Por ello, los ponentes invitados son especialistas en Evolución, como Roberto Solano (CNB, Madrid), Edwige Moyroud (SLCU, Cambridge, Reino Unido), Rubén Garrido-Oter (MPIPZ-Colonia, Alemania) y Alison Smith (Universidad de Cambridge, Reino Unido); en Biología Sintética, como Ralph Bock (MPIMP-Golm, Alemania), Diego Orzáez (IBMCP, Valencia) y Matías Zurbriggen (CEPLAS-Düsseldorf, Alemania); y en el desarrollo de herramientas avanzadas de Biotecnología Vegetal, como Caixia Gao (Instituto de Genética y Biología del Desarrollo, Pekín, China) y Jake Harris (Universidad de Cambridge, Reino Unido). Los ponentes cubren temáticas que van desde cómo las rutas de señalización adoptan arquitecturas distintas durante la evolución, hasta la reconexión de circuitos de forma sintética tanto para

modificar el metabolismo como la señalización, y la aplicación de herramientas epigenómicas para modificar la expresión génica con la máxima precisión.

La Comisión organizadora de las Conferencias «Severo Ochoa» está presidida por María Ángeles Serrano, catedrática de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca y socia SEBBM. La coordinación local corre a cargo de Miguel Ángel Blázquez, Juan Carbonell y Cristina Ferrándiz, investigadores del Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas, centro mixto del CSIC y la Universitat Politècnica de València. Durante las jornadas se exhibirán pósters científicos y una selección de los mismos se presentará en charlas cortas.

La inscripción permanecerá abierta hasta el 30 de abril, con un número limitado de plazas disponibles. Los miembros de SEBBM disfrutarán de una tarifa de inscripción reducida. Más información sobre el evento se puede encontrar en: sebbm.es.

HOMENAJE A JOAN J. GUINOVART

El 16 de enero de 2026, la comunidad científica, líderes institucionales, colegas, amigos y familiares se reunieron en el Auditori Antoni Caparrós del Parc Científic de Barcelona para honrar la vida y el legado del Dr. Joan J. Guinovart, fundador y primer director del IRB Barcelona y expresidente de SEBBM. El acto destacó la amplia trayectoria científica y de liderazgo del Dr. Guinovart, que abarca desde el descubrimiento científico hasta su impacto en la sociedad.

La jornada fue conducida por la Dra. Margarida Corominas, directora de gestión del IRB Barcelona,

y el Dr. Antonio Zorzano, investigador principal en el IRB. Participaron como ponentes: Dña. Núria Montserrat, Consejera de Investigación y Universidades de la Generalitat de Catalunya, Dario Alessi (presidente de IUBMB), Jordi Duran (investigador de IQS), Teresa Garcia-Milà (presidente de Cercle d'Economia), Antonio Ferrer Montiel (presidente de SEBBM), Andreu Mas-Colell (presidente de BIST), Antoni Plasencia (director general de investigación e innovación de la Generalitat de Catalunya), Francesc Posas (director del IRB), Miquel Roca (presidente de la Societat Econòmica

Barcelonesa d'Amics del País), Kei Sakamoto (vicedirector ejecutivo, Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research) y Perla Wahnón Benarroch (presidente de COSCE).

El Dr. Antonio Ferrer Montiel, presidente de la SEBBM, y la Dra. Perla Wahnón Benarroch, presidenta de la COSCE, analizaron su contribución al panorama científico español. El Dr. Dario Alessi, presidente de la IUBMB, subrayó el prestigio global del Guinovart en la comunidad bioquímica.

La grabación completa del acto se puede consultar en: [youtube](#) y en la web de [irbbarcelona](#)



PREMIOS FRONTERAS DEL CONOCIMIENTO

Los Premios Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento, cuya decimonovena edición se ha convocado, reconocen e incentivan la investigación y creación cultural de excelencia, en especial contribuciones de singular impacto por su originalidad y significado. La denominación de estos premios

quiere denotar tanto el trabajo de investigación capaz de ampliar significativamente el ámbito del conocimiento —desplazando hacia delante la frontera de lo conocido— cuanto el solapamiento y la interacción entre diversas áreas disciplinares y la emergencia de nuevos campos.

Área de Biología y Biomedicina

El plazo de presentación de candidaturas estará abierto **desde el día 1 de enero de 2026 hasta las 16 horas GMT del 30 de junio del mismo año.**

[Información y bases - Premios Fronteras](#)



ABIERTO EL PLAZO PARA PRESENTAR CANDIDATOS A LOS PREMIOS REI JAUME I DE 2026

A partir del 8 de diciembre de 2025 y hasta el 16 de marzo de 2026 se abre el plazo de presentación de candidaturas para presentar a los nuevos Premiados con el Rei Jaume I de 2026.

Para hacerlo hay que entrar en la página web de la fundación www.fprj.es y rellenar los documentos situados en el apartado “Convocatoria” de esta web, en Premios RJI. Además, se pueden consultar las bases de estos galardones donde especifican, entre otras cuestiones, que solamente podrán ser candidatos aquellas personas

«que hayan ejercido la mayor parte de su actividad laboral en España» con lo que no podrán ser candidatos aquellos cuyos trabajos se desarrollen fuera de nuestras fronteras. La intención es la de reconocer el trabajo realizado en nuestro país, como punto de inflexión para animar al desarrollo de la Ciencia y el Emprendimiento en España.

El cierre de candidaturas será el próximo 16 de marzo lo que dará comienzo a las deliberaciones que se celebrarán los primeros lunes y martes de junio de cada año y

donde se contará con la presencia de más de una veintena de Premios Nobel, entre otros muchos reconocidos profesionales de la ciencia y la empresa que se reunirán en Valencia en esas fechas.

El próximo 2 de junio se celebrará el acto de proclamación de los siete ganadores y la ceremonia de entrega se realizará en el otoño, según el calendario que marque la Casa Real que como Presidente de Honor ostenta el Rey Felipe VI, encargado de otorgar estos galardones.

<https://fprj.es>

INYECTAN ADN NEANDERTAL Y DENISOVANO EN RATONES Y CONSIGUEN QUE DESARROLLEN ALGUNAS DE SUS CARACTERÍSTICAS

Los ratones desarrollaron cambios morfológicos que recordaban a los fósiles de estos homínidos. Por ejemplo, cráneos de mayor tamaño y vertebras deformadas. La versión arcaica de ello produjo resultados inesperados en los ratones. Investigadores internacionales han conseguido que ratones desarrollen características físicas similares a las de los neandertales y denisovanos tras introducirles una versión ancestral del gen *GLI3*. El estudio, publicado en la revista *Frontiers*, proporciona nuevas claves sobre la influencia de este gen en la evolución de los antiguos homínidos.

El *GLI3* es un gen esencial en la etapa embrionaria de los humanos actuales. Alteraciones en su secuencia pueden provocar malformaciones como la polidactilia o deformidades craneales. Los científicos descubrieron que tanto los neandertales como los denisovanos poseían una variante ligeramente diferente, lo que despertó el interés por estudiar sus posibles efectos en el desarrollo físico de estas especies.

Para investigar el impacto de este gen, los expertos recurrieron a la herramienta de edición genética CRISPR. Mediante esta técnica, insertaron en el ADN de varios ratones la versión arcaica del *GLI3* presente en los antiguos homínidos. Los resultados revelaron cambios morfológicos que recordaban a los de los fósiles encontrados en restos de neandertales.

Los ratones modificados desarrollaron un cráneo de mayor tamaño, vértebras distintas y costillas



retorcidas, características que se asemejan a las descritas en las especies extintas. Algunos ejemplares incluso presentaron asimetrías torácicas vinculadas a la escoliosis, una dolencia detectada en restos arqueológicos. En contraste, los animales con una versión defectuosa del gen mostraron deformaciones graves, confirmando su papel esencial en el desarrollo embrionario.

El valor evolutivo de un gen ancestral

Los autores destacan que la variante antigua del *GLI3* no interrumpía el crecimiento normal, pero sí alteraba la forma corporal. Esta modificación pudo favorecer una estructura ósea más robusta

y adaptada a condiciones de vida extremas, un rasgo que habría proporcionado ventajas a los neandertales y denisovanos frente al entorno adverso en el que habitaban.

«Estas características están relacionadas con los estilos de vida de los neandertales, lo que sugiere que el gen proporcionó rasgos beneficiosos para las especies extintas», señalan los investigadores. El trabajo aporta una nueva perspectiva sobre la forma en que pequeñas variaciones genéticas pudieron influir en la evolución humana y en la diversidad física de los homínidos antiguos.

[Ver noticia.](#)

SER CIENTÍFICO: UNA MIRADA DESDE DENTRO

Cristina Vidal Verdú

Estudiante de doctorado de la Fundación "la Caixa" en el Instituto de Biología Integrativa de Sistemas I2SysBio (CSIC-Universitat de València)



Ser científico: La ciencia como vocación y profesión

Lluís Montoliu | Comares Editorial y Fundación Lilly

Albolote (2025) | 348 p.



Conocí a Lluís Montoliu en septiembre de 2022 durante el Curso de Iniciación a la Investigación en Bioquímica y Biología Molecular, organizado por la SEBBM y dirigido a estudiantes de grado. Recuerdo que nos impartió una charla sobre integridad científica. Durante la conferencia, su presencia y su voz imponían respeto y atención, propios de alguien con una trayectoria consolidada y amplia experiencia en comunicación científica. Sin embargo, a la hora de la comida, con 22 años y el título de Biotecnología recién estrenado, dejando a un lado mi timidez, me senté justo enfrente de él y empezamos a hablar. Aquella figura profesional dio paso a algo más cercano: la de un científico accesible y profundamente humano, interesado en acercarse a quienes dábamos nuestros primeros pasos en la investigación. Volví a pensar en ese primer encuentro al leer *Ser científico* desde mi posición actual como investigadora predoctoral.

Ser científico no es un manual técnico ni una autobiografía al uso. Es una reflexión honesta sobre lo que implica dedicarse a la ciencia a lo largo de toda una vida profesional, contada desde la experiencia de Lluís Montoliu, investigador del CSIC y genetista de referencia en el estudio de enfermedades raras. No es casual que el propio autor describa su trabajo con una definición tan clara como sencilla —«yo investigo sobre enfermedades raras, como el albinismo, y uso modelos animales, ratones modificados genéticamente, para descubrir cómo se origina la enfermedad y qué se puede hacer para curarla»—, una forma de comunicar que refleja el espíritu del libro. Su excelente trayectoria, que combina investigación con una intensa labor de divulgación y compromiso institucional, se traduce en una mirada amplia sobre la práctica y el funcionamiento del sistema científico.

El libro recorre la vía «canónica» de la carrera científica, la misma que ha seguido Montoliu —licenciatura y doctorado en España, estancia posdoctoral en el extranjero y regreso al país para establecer su propio laboratorio—, pero sin presentarla como el único camino posible. Así pues, muestra otras trayectorias —empresa, servicios técnicos, docencia o una carrera desarrollada en el extranjero—, todas ellas distintas, pero igualmente válidas, maneras de «ser científico». A partir de este recorrido, el libro amplía el foco hacia aspectos transversales de la carrera investigadora, como congresos y sociedades científicas, evaluación, integridad y divulgación de la ciencia, sin olvidar una etapa rara vez mencionada: la jubilación, incorporada

con naturalidad como recordatorio de que la carrera científica también tiene, afortunadamente, un final.

Una de las reflexiones más interesantes aborda el sentido mismo de la investigación científica. La pregunta —«¿investigamos para publicar o para aumentar el conocimiento del mundo que nos rodea [...]?»— sirve como punto de partida para cuestionar la lógica del *publish or perish* y denunciar las consecuencias del exceso de publicaciones: la sobrecarga del sistema de revisión por pares, la pérdida de calidad o la proliferación de revistas depredadoras. La comparación entre España y otros países revela un contexto de precariedad que, unido a la presión por publicar, incrementa el riesgo de prácticas poco éticas. Frente a ello, Montoliu apunta vías de cambio como la reforma de la evaluación científica promovida por la *Coalition for Advancing Research Assessment* (CoARA), orientada a repensar los actuales sistemas de evaluación, basados en gran medida en métricas simplistas.

La divulgación ocupa también un lugar central en la obra. Montoliu amplía la conocida afirmación de que «sin ciencia no hay futuro» añadiéndole otra frase, que dice: «y sin divulgación, la sociedad no se entera de los avances científicos, ni de lo que hacemos los investigadores», una preocupación respaldada por la encuesta de percepción social de la ciencia de la FECyT de 2022, según la cual solo un 12,3 % de la población muestra un interés espontáneo por la ciencia. El tono no es resignado, sino exigente, pues divulgar es una responsabilidad inherente a la profesión científica. Esta idea se ve reforzada por el enfoque práctico del libro, repleto de consejos aplicables al día a día del investigador. Entre ellos aparece uno que me resultó inmediatamente reconocible: tener siempre preparada una frase sencilla que defina nuestra investigación. Leerlo fue como volver a aquel primer encuentro durante el curso de la SEBBM, cuando Montoliu compartió con nosotros la frase con la que él mismo define su trabajo —citada más arriba—, una muestra de que comunicar bien también se aprende.

En resumen, *Ser científico* trasciende el relato personal para ofrecer una reflexión profunda sobre los elementos que configuran el sistema y la profesión científica, sin caer en la idealización ni en el desencanto. A lo largo de sus páginas se perciben con claridad la honestidad e integridad de su autor, quien nos invita a ejercer esta profesión con responsabilidad y una pasión que, pese a todo, sigue siendo el mejor motor de la ciencia.

CymitQuimica: Impulsando tu investigación

La investigación en bioquímica y biología molecular se enfrenta a un desafío constante: la necesidad de reactivos específicos y de calidad sin perder tiempo en gestiones. Para ello, CymitQuimica trabaja de forma constante para convertirse en el aliado estratégico de los laboratorios.

Más que un distribuidor: un *Marketplace global*

Fundada en el año 2000, CymitQuimica se ha convertido en un *marketplace* de referencia, conectando a los laboratorios directamente con una gran variedad de productos de reactivos químicos procedentes de una extensa red de fabricantes de todo el mundo.

Con un catálogo de más de 4 millones de productos, un investigador puede gestionar en un solo pedido desde disolventes de rutina hasta los anticuerpos más complejos, simplificando drásticamente el proceso de compra y ahorrando tiempo.

Soluciones integrales para tu laboratorio

Conscientes de la creciente necesidad de disponer de reactivos cada vez más específicos, CymitQuimica trabaja para ampliar su catálogo en sus diferentes familias de productos, como la de *Life Science*. Nuestro catálogo cubre las principales áreas de trabajo del laboratorio biológico:

- **Biología molecular y genómica:** Disponemos de una amplia gama de reactivos para la extracción y purificación de ADN y ARN, así como oligonucleótidos y kits específicos para diversas modalidades de PCR.
- **Inmunología:** Ofrecemos un extenso portafolio de anticuerpos primarios y secundarios, junto con kits ELISA validados para garantizar la sensibilidad en la detección de analitos y metabolitos.
- **Glicobiología y Microbiología:** Suministramos desde oligosacáridos de alta pureza hasta soluciones esenciales para el mantenimiento de cultivos, incluyendo antibióticos, biocidas y desinfectantes para asegurar la asepsia en el laboratorio.
- **Química Fina:** Desde disolventes, ácidos y bases, hasta compuestos orgánicos e inorgánicos necesarios para la preparación de tampones y fases móviles, entre otros.

Tecnología y equipo humano: nuestro valor diferencial

Lo que nos distingue de otros es la amplitud de catálogo, pero también la atención al cliente. Aunque nuestra web permite búsquedas rápidas por CAS o referencia y te ayuda a encontrar el reactivo exacto en poco tiempo, ofreciéndote múltiples opciones para que adquieras la que más se ajusta a tus necesidades, detrás de la pantalla, desde el distrito **22@ de Barcelona**, nuestro equipo multidisciplinar te ofrece soporte real. No solo suministramos; asesoramos sobre logística y alternativas técnicas.

¡Ven a vernos en la 48ª edición del congreso internacional de la SEBBM en Tarragona para que te contemos más sobre nosotros!

SEBBM

Con más de **3.000 socios** y **19 grupos científicos**, la **SEBBM** es la **principal agrupación científica** en su campo.

Contribuimos a que la Bioquímica y la Biología Molecular tengan un papel relevante en nuestra sociedad, favoreciendo el contacto entre investigadores e impulsando a los jóvenes científicos.

Pero no estamos solos...

Los socios protectores contribuyen al progreso de la SEBBM



Porque son de los nuestros*

Más información sobre la figura de socio protector en:
sebbm@sebbm.es o llamando al **+34 681 916 770**

*Serán socios protectores aquellas entidades que quieran contribuir al sostenimiento y desarrollo de la SEBBM y sean aceptadas como tales. Tendrán derecho a voto en las asambleas, pero no podrán ser elegibles para cargos directivos.