

# LA CIENCIA DE FRONTERA COMO MOTOR DE INNOVACIÓN EN INVESTIGACIÓN MÉDICA

**Alejandra Guerra-Castellano**

Doctora por la Universidad de Sevilla en Biología Molecular y Biomedicina  
Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ)  
Centro de Investigaciones Científicas Isla de la Cartuja (cicCartuja)  
Universidad de Sevilla  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)  
Real Academia de San Dionisio de Jerez

## 1. INTRODUCCIÓN

En el presente artículo abordaremos cómo la integración de diversas disciplinas científicas permite afrontar los retos de la investigación médica contemporánea desde perspectivas complementarias, ampliando así la efectividad y profundidad de los estudios. Esta aproximación transdisciplinar se ha convertido en un pilar fundamental para avanzar en el conocimiento biomédico, optimizar los procesos diagnósticos y terapéuticos, y desarrollar nuevas tecnologías médicas capaces de transformar la práctica clínica actual.

Tradicionalmente, se ha tendido a establecer una dicotomía entre la ciencia básica y la aplicación clínica, asignando a la primera un carácter teórico, alejado de la práctica médica inmediata. Sin embargo, esta visión resulta incompleta. La de-

nominada ciencia de frontera –término empleado en este trabajo para referirse a la ciencia básica avanzada que explora los mecanismos fundamentales de la biología y la medicina– constituye, en realidad, la plataforma desde la cual emergen numerosas innovaciones biomédicas actuales. A través del estudio profundo de los mecanismos moleculares, celulares y fisiológicos subyacentes, la ciencia de frontera permite identificar nuevas dianas terapéuticas, comprender las bases etiopatogénicas de enfermedades complejas y diseñar intervenciones más precisas y seguras (Goldman, 2013).

El desarrollo de fármacos ilustra este proceso de manera paradigmática. Todo agente terapéutico debe alcanzar un equilibrio entre su eficacia sobre la diana patológica y su seguridad para los tejidos sanos.



**Figura 1. La investigación básica como motor del desarrollo terapéutico.**

El diagrama muestra cómo la investigación básica constituye el origen y principal impulsor del proceso terapéutico, al proporcionar el conocimiento esencial que orienta la investigación preclínica y la investigación clínica. Entre la investigación básica y la preclínica se encuentra la fase de descubrimiento de fármacos, que actúa como puente traslacional, incluyendo la identificación de dianas moleculares, el diseño y optimización de compuestos y las pruebas in vitro, conectando el conocimiento fundamental con la aplicación terapéutica. Lejos de ser lineal, este proceso se organiza en un ciclo continuo, donde los hallazgos preclínicos y clínicos retroalimentan a la investigación básica, favoreciendo el refinamiento constante del conocimiento. En el centro se destaca la balanza que simboliza el equilibrio entre eficacia terapéutica y seguridad para los tejidos sanos.

Este delicado balance sólo puede lograrse mediante el conocimiento detallado de los procesos celulares involucrados, conocimiento que emana de la investigación básica. Además, es importante destacar que el desarrollo terapéutico no sigue un recorrido lineal; las etapas de investiga-

ción preclínica y clínica a menudo retroalimentan la investigación básica, generando un ciclo continuo de refinamiento y descubrimiento (Juffermans et al., 2020; Drews J, 1999) (Figura 1).

Como afirmaba el fisiólogo húngaro Albert Szent-Györgyi: “Investigar es ver

lo que todos han visto, y pensar lo que nadie más ha pensado”. Esta premisa refleja la esencia de la innovación biomédica: reinterpretar fenómenos conocidos a la luz de nuevos enfoques y tecnologías, permitiendo afrontar enfermedades que, pese a acompañar a la humanidad durante siglos, siguen desafiando nuestras capacidades terapéuticas. Algunas patologías han sido erradicadas, otras cronificadas, y muchas siguen exigiendo nuevas soluciones adaptadas a su complejidad biológica (Kidenya & Mboowa, 2024; Natterson-Horowitz et al., 2023).

Este esfuerzo innovador requiere, por tanto, una integración efectiva de saberes científicos. La Biología, la Bioquímica, la Biofísica, la Física, las Ingenierías, la Química y otras ciencias naturales y aplicadas deben colaborar estrechamente. El abordaje multidisciplinar posibilita diseñar estrategias terapéuticas más sofisticadas, técnicas diagnósticas más sensibles y específicas, y tecnologías médicas que optimicen tanto la prevención como el tratamiento de enfermedades complejas. Un claro ejemplo es el diseño de fármacos dirigidos, donde la colaboración entre químicos, biólogos moleculares, ingenieros y médicos permite no solo sintetizar nuevas moléculas, sino también desarrollar los sistemas de liberación que aseguren su acción selectiva sobre los tejidos afectados.

Particular atención se dedicará en esta revisión a mecanismos celulares fundamentales como la muerte celular programada (o apoptosis, que proviene del griego antiguo *ἀπόπτωσης* (apóptosis) y que significa «caída» o «desprendimiento») y al

desarrollo de biomarcadores moleculares, ejemplificados en proteínas mitocondriales clave como el citocromo *c*. Estas moléculas no solo desempeñan funciones esenciales en la regulación de la muerte celular programada, sino que además emergen como herramientas prometedoras para el diagnóstico temprano y el diseño de nuevas estrategias terapéuticas en diversas patologías (Bodaghi et al., 2023; Smith et al.; 2021).

En este contexto, este artículo se estructura en torno a tres grandes bloques temáticos que reflejan los principales ejes de aplicación de la ciencia de frontera en biomedicina:

- Desarrollo de Nuevos Enfoques Terapéuticos
- Diagnóstico de Enfermedades Raras
- Desarrollo de Nuevas Tecnologías Médicas

A través de estos apartados se expondrán casos concretos que ilustran cómo la convergencia de disciplinas potencia la capacidad de innovación y mejora los resultados en salud.

## 2. DESARROLLO DE NUEVOS ENFOQUES TERAPÉUTICOS

En la medicina contemporánea, el desarrollo de nuevas terapias exige no solo el descubrimiento de principios activos, sino también una comprensión profunda de los mecanismos celulares y moleculares que determinan tanto la eficacia como la seguridad de los tratamientos. Este enfoque es especialmente relevante en aquellas patologías donde los tejidos afectados presentan una elevada vulnerabilidad, como ocu-

re en el sistema nervioso central. En este contexto, los avances de la ciencia de frontera permiten identificar rutas fisiopatológicas complejas que ofrecen nuevas oportunidades terapéuticas (Rosa et al., 2020).

Un ejemplo ilustrativo de este tipo de investigaciones lo encontramos en el estudio de la isquemia cerebral aguda, una patología neurológica de gran impacto clínico, caracterizada por la interrupción repentina del flujo sanguíneo cerebral, lo que priva a las neuronas de su suministro esencial de oxígeno y glucosa. Al ser células con una alta demanda energética, las neuronas son particularmente sensibles a estos episodios, lo que conduce rápidamente a disfunción sináptica, muerte celular y discapacidad neurológica severa si no se restablece el flujo sanguíneo de forma inmediata.

Frente a esta situación, la investigación básica ha explorado diversas estrategias para proteger el tejido cerebral durante la fase aguda del ictus. Uno de los abordajes más prometedores ha sido el estudio del papel neuroprotector de la insulina, tradicionalmente conocida por su papel en la regulación metabólica de la glucosa, pero cada vez más reconocida por su acción pleiotrópica a nivel cerebral (Shaughness et al., 2020). Diversos modelos experimentales han demostrado que la administración de insulina tras un episodio isquémico puede modular la respuesta celular al daño, aumentando la supervivencia neuronal.

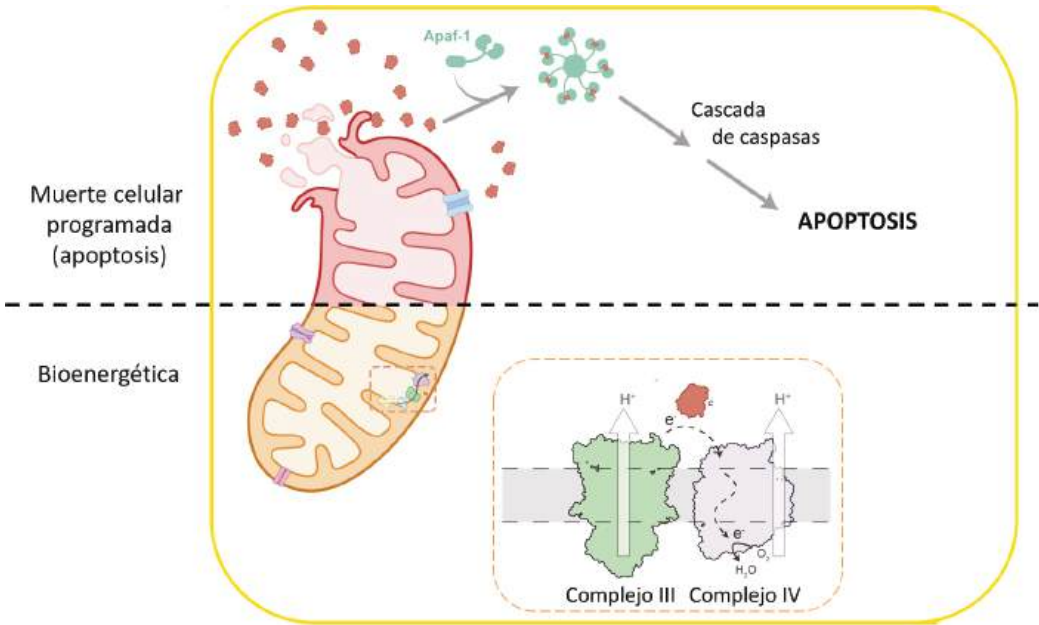
En un estudio experimental realizado en ratas, se establecieron tres grupos de análisis: un grupo control sano, un grupo sometido a isquemia cerebral sin trata-

miento y un grupo isquémico tratado posteriormente con insulina. Los resultados evidenciaron una diferencia sustancial en la supervivencia neuronal: mientras que en los animales no tratados la pérdida neuronal ascendía a un 90%, los animales tratados con insulina mostraban una reducción de dicha pérdida hasta el 50%, lo que demuestra un efecto neuroprotector significativo (Sanderson, et al. 2013).

El análisis adicional de la respuesta glial, incluyendo microglía y astrocitos –dos tipos celulares clave en la respuesta inflamatoria cerebral tras el daño neuronal– mostró también una activación significativamente menor en los animales tratados (Cheng et al., 2026; Gong et al., 2025; Sanderson, et al. 2013). Estos hallazgos sugieren que, además de su acción sobre la viabilidad neuronal directa, la insulina ejerce un efecto inmunomodulador, reduciendo la inflamación secundaria que suele exacerbar el daño cerebral tras un evento isquémico (Sanderson, et al. 2013).

Estos resultados experimentales reflejan la complejidad de los mecanismos protectores mediados por la insulina, que actúan de forma integrada sobre distintos niveles fisiológicos para preservar el tejido cerebral (Ding et al, 2022; Zeng et al., 2016; Garg et al., 2006). Entre los mecanismos descritos destacan:

- Mejora de la perfusión tisular mediante la estimulación de la angiogénesis y la promoción del flujo sanguíneo cerebral.
- Reducción de especies reactivas de oxígeno (efecto antioxidante), limitando el daño oxidativo asociado a la reperusión tras el evento isquémico.



**Figura 2. El doble papel del citocromo c en la vida y muerte celular**

El citocromo c cumple una función esencial tanto en el metabolismo energético como en la regulación de la muerte celular. En la parte inferior de la figura se muestra su papel en la cadena de transporte de electrones, donde actúa como transportador entre el complejo III y el complejo IV de la membrana interna mitocondrial, contribuyendo al mantenimiento del gradiente electroquímico necesario para la síntesis de ATP. En la parte superior se representa su rol en la apoptosis: tras la permeabilización de la membrana externa mitocondrial inducida por proteínas proapoptóticas, el citocromo c es liberado al citosol, donde se asocia con Apaf-1 y favorece la formación del apoptosoma, lo que activa la cascada de caspasas y conduce finalmente a la muerte celular programada.

- Mantenimiento de la estabilidad funcional de las mitocondrias, preservando el metabolismo energético neuronal.
- Modulación de las vías apoptóticas, disminuyendo la activación de los procesos de muerte celular programada.

Dentro de este entramado de acciones, las mitocondrias emergen como un nodo crítico en la protección neuronal, constituyendo un punto de convergencia de múltiples procesos celulares influen-

ciados por la insulina (Galizzi & Di Carlo, 2022). Estos orgánulos no solo son responsables de la producción de ATP a través de la fosforilación oxidativa, sino que también participan activamente en la regulación del estrés oxidativo, la homeostasis del calcio intracelular y el control de la muerte celular programada, entre otras funciones esenciales (Indo et al., 2024; Liu et al., 2024; Chakrabarty & Chandel, 2022).

Cuando este equilibrio funcional se rompe, las mitocondrias pasan de ser elementos protectores a convertirse en promotores de la muerte celular programada a través de un actor clave del metabolismo mitocondrial: el citocromo *c* (Cai et al., 1998). Se trata de una pequeña hemoproteína soluble que actúa como transportador redox en la cadena respiratoria mitocondrial. Sin embargo, ante ciertos estímulos, el citocromo *c* es liberado al citoplasma, donde participa como inductor de la apoptosis (Hüttemann et al, 2011; Ow et al., 2008) (Figura 2). Esta doble función, como mediador tanto de la vida como de la muerte celular, está finamente regulada por diversas modificaciones postraduccionales, entre ellas la fosforilación (Zhou et al., 2024; Guerra-Castellano et al., 2020; Kalpage, et al., 2019). En este contexto, se ha observado que, tras un daño por isquemia cerebral, las neuronas supervivientes presentan el citocromo *c* fosforilado en la tirosina 97 (Sanderson, et al. 2013).

Estudios realizados con un mimético de la proteína demostraron que la variante fosforilada del citocromo *c* presentan diferencias significativas tanto en la velocidad de transporte electrónico como en la eficiencia global de la producción de ATP. Esta modificación permite optimizar el uso del oxígeno residual durante el periodo de isquemia, minimizando la producción de especies reactivas de oxígeno y protegiendo así el tejido neuronal (Guerra-Castellano et al., 2018) (Figura 3).

Además, los estudios sobre la activación de la vía apoptótica han evidenciado una reducción de hasta un 70% en los ni-

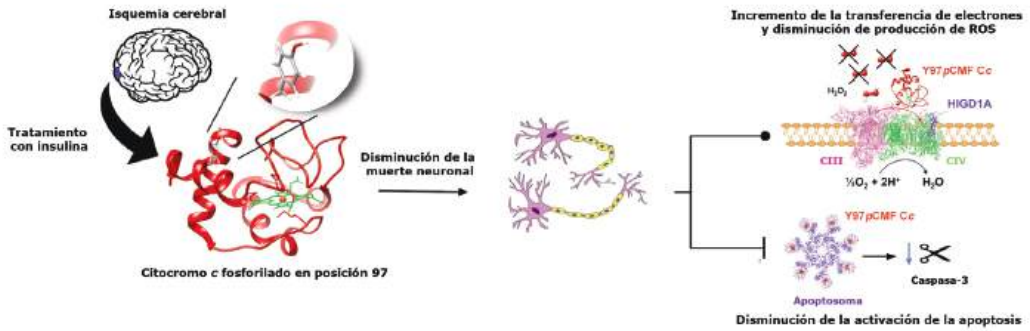
veles de activación en las células que presentaban la fosforilación del citocromo *c*, en comparación con aquellas no modificadas (Morse et al., 2025; Guerra-Castellano et al., 2018). Este resultado refuerza la hipótesis de que la modulación de las vías bioenergéticas mitocondriales constituye un mecanismo esencial de neuroprotección mediado por la insulina (Figura 3).

En conjunto, estos descubrimientos no solo amplían nuestra comprensión de los procesos celulares implicados en la lesión neurológica, sino que también abren nuevas vías para el diseño de estrategias terapéuticas dirigidas. Esta conexión entre mecanismos moleculares y potenciales aplicaciones clínicas pone de relieve el valor de la investigación traslacional como puente entre el laboratorio y la práctica médica.

### 3. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES RARAS

La complejidad inherente de las enfermedades raras exige un enfoque de investigación profundamente interdisciplinario. El bajo número de casos, la heterogeneidad clínica y, en muchos casos, la ausencia de antecedentes familiares claros, dificultan tanto el diagnóstico como el desarrollo de tratamientos efectivos. Sin embargo, es precisamente en este escenario donde la integración de diversas disciplinas científicas puede aportar respuestas innovadoras.

Uno de los casos más ilustrativos de este enfoque corresponde al estudio de un paciente de 40 años diagnosticado inicialmente con atrofia muscular espinal tipo 2 (AME2) asociada a apraxia oculofacial y



**Figura 3. Efectos neuroprotectores de la fosforilación del citocromo c durante la isquemia.**

El diagrama esquemático muestra un cerebro con daño isquémico y una neurona que sobrevive gracias a la presencia del citocromo c fosforilado. La variante mimética fosforilada Y97pCMF se utiliza para estudiar los cambios inducidos por la fosforilación in vivo. La carga negativa en la posición 97 incrementa la transferencia de electrones del citocromo c hacia sus dianas fisiológicas, el complejo III (CIII) y el complejo IV (CIV), reduciendo la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y optimizando el uso del oxígeno residual durante la isquemia. Esta modificación también limita la activación de la cascada de caspasas, reduciendo hasta un 70% la apoptosis en comparación con células no modificadas. HIGD1AD: proteína que contribuye a la estabilización del supercomplejo respiratorio representado.

disartria. La AME es un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por la degeneración progresiva de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, resultando en debilidad muscular y atrofia (Cancès et al., 2020). En este paciente, los primeros signos clínicos aparecieron tras un desarrollo motor inicial normal, con pérdida progresiva de la capacidad deambulatoria desde los 12 meses de vida, que culminó en una movilidad completamente reducida y la necesidad de asistencia con silla de ruedas en la edad adulta. Además, presentaba marcada apraxia orofacial, dificultades en la movilidad lingual y alteraciones de la masticación y el habla, evidenciando un compromiso neuromuscular más amplio (Mavillard et al., 2024).

Clásicamente, la base genética de la AME reside en mutaciones del gen SMN1 (*Survival Motor Neuron 1*), y en menor medida en el gen modulador SMN2, que condiciona la gravedad del fenotipo (Cancès et al., 2020). Sin embargo, en este caso particular, el análisis genético inicial reveló la ausencia de mutaciones patogénicas en estos genes, planteando un desafío diagnóstico que exigió una aproximación más profunda.

El equipo investigador, conformado por neuropatólogos, genetistas, bioquímicos, biofísicos y biólogos computacionales, emprendió un exhaustivo análisis familiar y funcional. Las biopsias musculares del paciente mostraban alteraciones características de un déficit en el metabolismo energético mitocondrial, en particular una

reducción significativa en la actividad de la citocromo *c* oxidasa (complejo IV de la cadena respiratoria mitocondrial), con una actividad residual de tan solo 18,32 nmol/min/mg proteína frente a los valores normales (34-180 nmol/min/mg) (Mavillard et al., 2024).

El análisis genético extendido identificó una mutación previamente no descrita en el gen COX18, implicado en el ensamblaje y mantenimiento estructural del complejo IV. Mientras que los familiares portadores heterocigotos no desarrollaban síntomas, la condición homocigota del paciente explicaba la expresión clínica completa, evidenciando un patrón de herencia autosómica recesiva. La mutación ocasionaba una interrupción de la secuencia proteica que comprometía la estructura normal de la proteína COX18, reduciendo sus seis módulos funcionales a solo tres, interfiriendo así críticamente en su función como mediadora del ensamblaje del complejo IV mitocondrial (Mavillard et al., 2024) (Figura 4A).

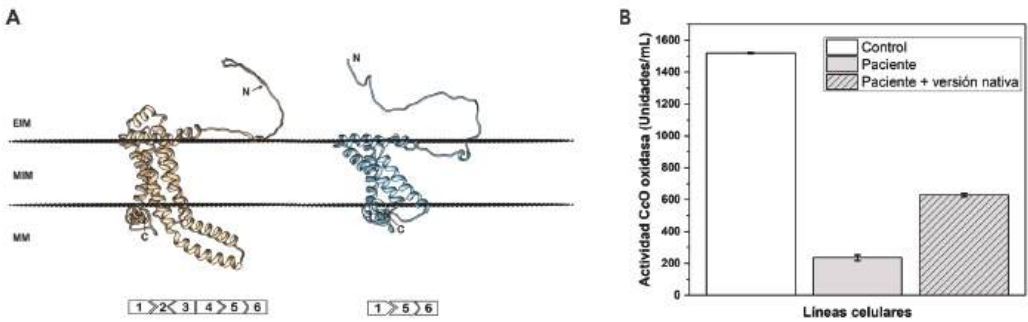
El uso de herramientas de modelado estructural computacional permitió visualizar la región ausente en la variante mutada, identificando la pérdida de dominios esenciales para la interacción con sus proteínas diana en la maquinaria de ensamblaje mitocondrial (Kamenova et al., 2024; Mavillard et al., 2024). Para confirmar la relevancia funcional de esta alteración estructural, se desarrollaron primero modelos celulares en los que se expresó la forma truncada de COX18. Las células modificadas mostraron una marcada reducción en la actividad de citocromo *c* oxidasa, pasando de valores

normales de aproximadamente 1.600 unidades/mL a menos de 350 unidades/mL, reflejando así el compromiso bioenergético observado en las muestras del paciente (Mavillard et al., 2024) (Figura 4B).

Posteriormente, con el fin de validar estos hallazgos en un organismo completo y evaluar el impacto sistémico de la mutación, se recurrió a modelos animales (*Caenorhabditis elegans*), donde se expresó la variante truncada de COX18. Estos nematodos presentaron un fenotipo concordante con el deterioro neuromuscular: severa atrofia muscular, alteraciones significativas en la motilidad –con algunos individuos mostrando movimientos erráticos o inmovilidad completa–, así como anomalías en la organización gonadal, evidenciando la disfunción global de los procesos bioenergéticos a nivel multicelular (Mavillard et al., 2024).

Con el objetivo de corregir la expresión de la forma truncada de COX18 observada en las células del paciente, se introdujo una variante funcional del gen. No obstante, esta estrategia resultó en una recuperación parcial de la actividad enzimática, lo que indicaba un fenómeno de competencia funcional entre la forma sana y la forma mutada de la proteína. Esta interferencia limitaba la restauración completa de la función mitocondrial, lo que sugiere que la coexistencia de ambas variantes en el mismo entorno celular impedía un ensamblaje eficiente del complejo IV ((Mavillard et al., 2024) (Figura 4B).

Este caso, recientemente publicado en *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular*



**Figura 4. Análisis estructural de COX18 y consecuencias funcionales de su forma truncada**

**A.** Comparación de los modelos estructurales tridimensionales de COX18 en su forma completa (izquierda, ID Uniprot: Q8N8Q8) y de la proteína truncada ( $\Delta$ COX18) (derecha), ambos embebidos en la membrana mitocondrial interna. La estructura 3D de  $\Delta$ COX18 se obtuvo mediante el servidor Robetta (Baek et al., 2021), utilizando como plantilla la estructura de COX18 de longitud completa. La orientación en la membrana fue determinada con el servidor PPM 3.0 (Lomize et al., 2022). EIM: espacio intermembrana; MIM: membrana interna mitocondrial; MM: matriz mitocondrial. En la parte inferior de cada representación se muestra un esquema de los módulos que conforman cada proteína, donde se aprecia la ausencia de los módulos 2–4 en la proteína truncada identificada en el paciente.

**B.** Actividad de la citocromo c oxidasa (CcO) medida en mitocondrias aisladas de fibroblastos de individuos sanos (barra blanca), del paciente (barra gris) y de fibroblastos del paciente infectados con un lentivirus que expresa COX18 de longitud completa (barra gris con líneas).

*Basis of Disease* en 2024, constituye el primer reporte de implicación directa de mutaciones en COX18 en cuadros clínicos de AME tipo 2 con características atípicas (Mavillard et al., 2024; Sacconi et al., 2009). A pesar de la imposibilidad actual de ofrecer un tratamiento curativo, el conocimiento de la base molecular de la enfermedad permitió establecer un diagnóstico genético preciso y abre la puerta a protocolos de cribado precoz en familias de riesgo. De hecho, la identificación de mutaciones similares en estudios de abortos espontáneos sugiere que alteraciones en la biogénesis mitocondrial pueden te-

ner un papel más amplio en patologías neuromusculares y trastornos del desarrollo temprano (Finsterer et al., 2023).

#### 4. DESARROLLO DE NUEVAS TECNOLOGÍAS MÉDICAS Y EL CITOCROMO C COMO BIOMARCADOR

El avance en la ciencia de frontera impulsa la creación de nuevos sistemas de diagnóstico, donde el diagnóstico temprano constituye un factor clave para prevenir el desarrollo avanzado de enfermedades, en muchos casos sin alternativas terapéuticas eficaces. En este contexto, es fundamental destacar que la prevención

es siempre preferible a la curación, principio que subyace en múltiples estrategias médicas contemporáneas.

Para ilustrar la complejidad y escala de nuestro organismo, consideremos un individuo adulto, varón, que posee aproximadamente 1.200 grupos celulares, 400 tipos celulares distintos y 60 tejidos diferentes. Esto se traduce en cerca de 36 billones de células, número superior incluso al estimado de estrellas en el universo observable.

Numerosas patologías tienen su origen en la desregulación de una única célula. Un tejido sano se caracteriza por un equilibrio dinámico entre la muerte celular programada –apoptosis– y la generación de nuevas células. Cuando este equilibrio se altera, especialmente en la regulación de la apoptosis, por ejemplo, debido a la activación inapropiada de la apoptosis, pueden desarrollarse enfermedades neurodegenerativas, inmunodeficiencias e infertilidad, entre otras, ya que se eliminan células que todavía son funcionales (Park et al., 2023).

La apoptosis es un proceso ordenado y coordinado en el que intervienen proteínas específicas denominadas caspasas, que inician y coordinan la vía apoptótica, fundamental principalmente para la eliminación controlada de células dañadas o innecesarias. La mitocondria es uno de los orgánulos clave que regula este proceso, ya que libera citocromo *c* al citosol. Una vez allí, el citocromo *c* se combina con otras proteínas para formar el apoptosoma, que activa la vía de las caspasas y conduce a la muerte celular programada (Ivarez-Paggi et al., 2017; Reed, 1997) (Figura 2).

En terapias oncológicas como la radioterapia y la quimioterapia, se busca favorecer este mecanismo natural para eliminar células tumorales dañinas. No obstante, esta estimulación debe ser cuidadosamente regulada, ya que una activación inapropiada puede inducir mecanismos de evasión apoptótica y contribuir a la resistencia al tratamiento (Connell y Weichenbaum, 2011). Por ello, el proceso apoptótico debe estar estrictamente controlado, tanto de manera natural como en intervenciones terapéuticas, para garantizar la eliminación eficaz de células dañadas sin provocar efectos adversos.

Una de las consecuencias de la apoptosis es la pérdida de integridad de la membrana celular, lo que provoca la liberación al suero de diversas moléculas mitocondriales, entre ellas el citocromo *c*. Su presencia en fluidos biológicos se ha asociado con diversas patologías (Marenzi et al., 2010; Barczyk et al., 2005; Ahlemeyer et al., 2022) (Tabla 1), y esta observación ha impulsado el desarrollo de tecnologías diagnósticas orientadas a su identificación y cuantificación, consolidándolo como un biomarcador prometedor para la detección precoz de enfermedades.

La detección del citocromo *c* en suero se realiza habitualmente mediante técnicas inmunológicas como ELISA, que, si bien son altamente sensibles, presentan limitaciones en términos de tiempo y complejidad operativa. En respuesta a esta necesidad, se están desarrollando electrobiosensores capaces de detectar esta hemoproteína en tiempos significativamente reducidos, con potencial para im-

plementarse en entornos clínicos y puntos de atención primaria. Estos dispositivos se encuentran actualmente en etapas preclínicas, mostrando perspectivas prometedoras para su futura aplicación clínica.

Desde una perspectiva molecular, el citocromo *c* presenta diversas modificaciones postraduccionales –fosforilaciones, nitraciones, carbonilaciones, homocistinilaciones y glicaciones– que influyen directamente en su función biológica. Estas modificaciones han sido correlacionadas con la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y oncológicas, consolidando su valor como biomarcador no solo de presencia, sino también de estado funcional (Guerra-Castellano et al., 2020).

En este contexto, el análisis del citocromo *c* como biomarcador no se limita únicamente a su detección, sino también a la caracterización de sus modificaciones postraduccionales, que podrían aportar información adicional sobre el estado fisiopatológico del paciente. La integración de estas variables en plataformas diagnósticas avanzadas podría mejorar la especificidad y sensibilidad de los sistemas actuales, permitiendo no solo identificar la presencia del biomarcador, sino las modificaciones de éste, permitiendo evaluar la intensidad o cronicidad de diversas situaciones patológicas. Esta evolución hacia una medicina más precisa y personalizada refuerza la necesidad de integrar disciplinas, tales como la biología molecular, la ingeniería biomédica y la informática.

Por tanto, los biomarcadores pueden incluir proteínas esenciales del metabolismo energético, como el citocromo *c*, que desempeñan funciones críticas en la regulación de la apoptosis y otros procesos celulares clave. La relevancia de estas proteínas como indicadores diagnósticos y terapéuticos abre nuevas perspectivas para la detección temprana y el tratamiento innovador de diversas patologías, consolidándose como un área de interés creciente en el desarrollo de tecnologías médicas avanzadas.

## 5. CONCLUSIÓN

El avance en la ciencia de frontera, impulsado por la colaboración interdisciplinaria entre investigadores de diversas áreas, tiene el potencial de generar innovaciones disruptivas que transformen la práctica médica. Estas innovaciones, especialmente en el desarrollo de nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas son esenciales para mejorar la detección temprana y el tratamiento de enfermedades complejas, desde patologías neurodegenerativas hasta cáncer y enfermedades cardiovasculares.

Sin embargo, este progreso solo será plenamente efectivo si se mantiene un diálogo estrecho y continuo entre la investigación básica y la práctica clínica. La integración del conocimiento generado en laboratorio con la experiencia y necesidades del entorno hospitalario es clave para ofrecer soluciones verdaderamente efectivas y aplicables.

Por tanto, es imprescindible fortalecer la cooperación entre científicos, médicos

y otros profesionales de la salud, trabajando de manera conjunta para abordar los desafíos médicos actuales y futuros. Solo así podremos transformar viejos problemas en nuevas oportunidades para la salud humana.

## 6. REFERENCIAS

- Ahlemeyer B, Klumpp S, Krieglstein J (2002) Release of cytochrome *c* into the extracellular space contributes to neuronal apoptosis induced by staurosporine. *Brain Research* 934:107-116.
- Barczyk K, Kreuter M, Pryjma J, Booy EP, Maddika S, Ghavami S, Berdel WE, Roth J, Los M (2005) Serum cytochrome *c* indicates *in vivo* apoptosis and can serve as a prognostic marker during cancer therapy. *International Journal of Cancer* 116:167-173.
- Baek M, DiMaio F, Anishchenko I, Dauter J, Ovchinnikov S, Lee GR, Wang J, Cong Q, Kinch LN, Schaeffer RD, Millán C, Park H, Adams C, Glassman CR, DeGiovanni A, Pereira JH, Rodrigues AV, van Dijk AA, Ebrecht AC, Opperman DJ, Sagmeister T, Buhlheller C, Pavkov-Keller T, Rathinaswamy MK, Dalwadi U, Yip CK, Burke JE, Garcia KC, Grishin NV, Adams PD, Read RJ, Baker D (2021) Accurate prediction of protein structures and interactions using a three-track neural network. *Science* 373:871-876.
- Bodaghi A, Fattahi N, Ramazani A (2023) Biomarkers: Promising and valuable tools towards diagnosis, prognosis and treatment of Covid-19 and other diseases. *Heliyon* 9: e13323.
- Cai J, Yang J, Jones DP (1998) Mitochondrial control of apoptosis: the role of cytochrome *c*. *Biochimica et biophysica acta* 1366; 139-149.
- Cancès C, Richelme C, Barnerias C, Espil C (2020) Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 2. *Archives de Pediatrie: Organe Officiel de la Societe Francaise de Pediatrie* 27:7S18-7S22.
- Chakrabarty RP, Chandel NS (2022) Beyond ATP, new roles of mitochondria. *The Biochemist* 44:2-8.
- Cheng J, Zheng Y, Cheng F, Wang C, Han J, Zhang H, Lan X, Zhang C, Wang X, Wang Q, Li C (2026) Different roles of astrocytes in the blood-brain barrier during the acute and recovery phases of stroke. *Neural Regeneration Research* 21:1359-1372.
- Ding PF, Zhang HS, Wang J, Gao YY, Mao JN, Hang CH, Li W (2022) Insulin resistance in ischemic stroke: Mechanisms and therapeutic approaches. *Frontiers in Endocrinology* 13:1092431.
- Drews J (1999) Basic science and pharmaceutical innovation. *Nature Biotechnology* 17:406.
- Finsterer J (2023) Obstetric involvement in mitochondrial disorders: A review. *Medicine* 102:e33336.
- Galizzi G, Di Carlo M (2022) Insulin and its key role for mitochondrial function/dysfunction and quality control: A

- shared link between dysmetabolism and neurodegeneration. *Biology* 11:943.
- Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, Dandona P (2006) Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: a mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. *Stroke*. 37:267-273.
- Goldman M (2013). New frontiers for collaborative research. *Science Translational Medicine* 5: 216ed22.
- Gong J, Li J, Li J, He A, Ren B, Zhao M, Li K, Zhang Y, He M, Liu Y, Wang Z (2025) Impact of microglia-derived extracellular vesicles on resident central nervous system cell populations after acute brain injury under various external stimuli conditions. *Molecular Neurobiology*. 62:9586-9603.
- Guerra-Castellano A, Márquez I, Pérez-Mejías G, Díaz-Quintana A, De la Rosa MA, Díaz-Moreno I (2020) Post-translational modifications of cytochrome *c* in cell life and disease. *International Journal of Molecular Sciences* 21:8483.
- Guerra-Castellano A, Díaz-Quintana A, Pérez-Mejías G, Elena-Real CA, González-Arzola K, García-Mauriño SM, De la Rosa MA, Díaz-Moreno I (2018). Oxidative stress is tightly regulated by cytochrome *c* phosphorylation and respirasome factors in mitochondria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115:7955-7960.
- Hüttemann M, Pecina P, Rainbolt M, Sanderson TH, Kagan VE, Samavati L, Doan JW, Lee I (2011) The multiple functions of cytochrome *c* and their regulation in life and death decisions of the mammalian cell: From respiration to apoptosis. *Mitochondrion* 11: 369-381.
- Indo HP, Chatatikun M, Nakanishi I, Matsumoto KI, Imai M, Kawakami F, Kubo M, Abe H, Ichikawa H, Yonei Y, Beppu HJ, Minamiyama Y, Kanekura T, Ichikawa T, Phongphithakchai A, Udomwech L, Sukati S, Charong N, Somsak V, Tangpong J, Nomura S, Majima HJ (2024) the roles of mitochondria in human being's life and aging. *Biomolecules* 14:1317.
- Alvarez-Paggi D, Hannibal L, Castro MA, Oviedo-Rouco S, Demicheli V, Tórtora V, Tomasina F, Radi R, Murgida DH (2017) Multifunctional cytochrome *c*: Learning new tricks from an old dog. *Chemical reviews* 117:13382-13460.
- Juffermans NP, Radermacher P, Laffey JG; Translational Biology Group (2020) The importance of discovery science in the development of therapies for the critically ill. *Intensive Care Medicine Experimental* 8:17.
- Kalpage HA, Bazylianska V, Recanati MA, Fite A, Liu J, Wan J, Mantena N, Malek MH, Podgorski I, Heath EI, Vaishnav A, Edwards BF, Grossman LI, Sanderson TH, Lee I, Hüttemann M (2019) Tissue-specific regulation of cytochrome *c* by post-translational modifications: respiration, the mitochondrial membrane potential, ROS, and apoptosis. *FASEB J* 33:1540-1553

- Kamenova I, Dekker B, Favicchio R. (eds) (2024) Computational structure prediction protocols. *Nature Protocols* [Collection]. <https://www.nature.com/collections/ijbhaiajfa>.
- Kidenya BR, Mboowa G (2024). Unlocking the future of complex human diseases prediction: multi-omics risk score breakthrough. *Frontiers in Bioinformatics* 4: 1510352.
- Liu BH, Xu CZ, Liu Y, Lu ZL, Fu TL, Li GR, Deng Y, Luo GQ, Ding S, Li N, Geng Q (2024) Mitochondrial quality control in human health and disease. *Military Medical Research* 11:32.
- Lomize AL, Todd SC, Pogozheva ID (2022) Spatial arrangement of proteins in planar and curved membranes by PPM 3.0. *Protein Science*. 31:209-220.
- Marenzi G, Giorgio M, Trinei M, Moltrasio M, Ravagnani P, Cardinale D, Ciceri F, Cavallero A, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM, Bartorelli AL, Pelicci P (2010) Circulating cytochrome *c* as potential biomarker of impaired reperfusion in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 106:1443-1449.
- Mavillard F, Guerra-Castellano A, Guerrero-Gómez D, Rivas E, Cantero G, Servian-Morilla E, Folland C, Ravenscroft G, Martín MA, Miranda-Vizueté A, Cabrera-Serrano M, Diaz-Moreno I, Paradas C (2024) A splice-altering homozygous variant in COX18 causes severe sensory-motor neuropathy with oculofacial apraxia. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease* 1870:167330.
- Morse PT, Pasupathi V, Vuljaj S, Yazdi N, Zurek MP, Wan J, Lee I, Vaishnav A, Edwards BFP, Arroum T, Hüttemann M (2025) Cardiac tyrosine 97 phosphorylation of cytochrome *c* regulates respiration and apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences* 26:1314.
- Natterson-Horowitz B, Aktipis A, Fox M, Gluckman PD, Low FM, Mace R, Read A, Turner PE, Blumstein DT (2023) The future of evolutionary medicine: sparking innovation in biomedicine and public health. *Frontiers in Science* 1:997136.
- Ow YP, Green DR, Hao Z, Mak TW (2008) Cytochrome *c*: functions beyond respiration. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 9:532-542.
- Park W, Wei S, Kim BS, Kim B, Bae SJ, Chae YC, Ryu D, Ha KT (2023) Diversity and complexity of cell death: a historical review. *Experimental & Molecular Medicine* 55:1573-1594.
- Rosa AC, Mio M, Andreadou I, Sumbayev VV (2020) Editorial: The challenge of new therapeutic approaches for unmet therapeutic needs. *Frontiers in Pharmacology*. 11:01341.
- Reed JC (1997) Cytochrome *c*: can't live with it—can't live without it. *Cell* 91: 559-562.
- Sacconi S, Salviati L, Trevisson E (2009) Mutation analysis of COX18 in 29 patients with isolated cytochrome *c* ox-

- dase deficiency. *Journal of Human Genetics* 54:419-421
- Sanderson TH, Mahapatra G, Pecina P, Ji Q, Yu K, Sinkler C, Varughese A, Kumar R, Bukowski MJ, Tousignant RN et al. (2013) Cytochrome *c* is tyrosine 97 phosphorylated by neuroprotective insulin treatment. *PLoS One* 8: e78627.
- Shaughness M, Acs D, Brabazon F, Hockenbury N, Byrnes KR (2020) Role of insulin in neurotrauma and neurodegeneration: A review. *Frontiers in neuroscience* 14:5471175.
- Smith BJ, Silva-Costa LC, Martins-de-Souza D (2021) Human disease biomarker panels through systems biology. *Biophysical Reviews* 13:1179-1190.
- Zeng Y, Zhang L, Hu Z (2016) Cerebral insulin, insulin signaling pathway, and brain angiogenesis. *Neurological Sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 37:9-16.
- Zhou Z, Arroum T, Luo X, Kang R, Lee YJ, Tang D, Hüttemann M, Song X (2024). Diverse functions of cytochrome *c* in cell death and disease. *Cell Death and Differentiation* 31:387-404.

