

Madrid, viernes, 26 de junio de 2026

Identifican un fallo en el crecimiento infantil causado por una conexión defectuosa entre el cerebro y el hígado

- Aunque la hormona del crecimiento funcione correctamente, un defecto en el neurodesarrollo puede impedir que el hígado produzca una molécula clave para que el organismo crezca
- Administrar a ratones esa molécula permite revertir el retraso del crecimiento, subrayando el papel clave de la conexión nerviosa entre el cerebro y el hígado en este proceso



Laboratorio de la Dra. Ángeles Almeida. / IBFG-CSIC.

Un equipo de investigadores del CSIC ha descubierto que el retraso en el crecimiento corporal puede estar relacionado con una mala conexión nerviosa entre el cerebro y el hígado durante las primeras etapas de la vida. Este hallazgo, basado en modelos animales y en el estudio de un paciente con una mutación genética concreta, revela que el hígado necesita recibir señales nerviosas adecuadas para producir una molécula clave para el crecimiento (IGF-1), incluso cuando la hormona del crecimiento y sus receptores funcionan correctamente.

Este trabajo, liderado por la investigadora **Ángeles Almeida** del [Instituto de Biología Funcional y Genómica](#) (IBFG, centro mixto del CSIC y la Universidad de Salamanca) y del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), abre nuevas vías para entender y tratar el retraso de crecimiento en niños con trastornos del neurodesarrollo, aportando una visión innovadora sobre la relación entre el sistema nervioso y el crecimiento corporal.

El estudio, publicado en la revista científica de alto impacto *Communications Biology*, propone cómo algunas alteraciones en el desarrollo físico infantil podrían originarse no en una alteración de la hormona de crecimiento (GH), sino en un defecto temprano en el sistema nervioso que impide que el hígado reciba correctamente las señales necesarias para producir IGF-1, una hormona esencial para el crecimiento postnatal.

“Hasta ahora se pensaba que el principal problema en muchos de los pacientes con retraso en el crecimiento postnatal se debía un déficit de la GH. Pero hemos visto que no basta con que esta hormona funcione correctamente: el hígado también necesita estar bien conectado al sistema nervioso”, explica Ángeles Almeida.

El caso de un niño con una mutación patológica

El trabajo se enmarca en una línea de investigación sobre alteraciones del neurodesarrollo que el grupo desarrolla desde hace más de quince años. En estudios previos, los investigadores habían demostrado en modelos animales que la pérdida de una proteína, llamada Cdh1, alteraba el desarrollo de la corteza cerebral y provocaba problemas como microcefalia y déficit en la formación de neuronas.

Años después, un equipo del Hospital Universitario Quirónsalud de Madrid les contactó tras identificar a un niño con una mutación patológica en Cdh1 que presentaba discapacidad psicomotora, epilepsia refractaria y microcefalia, un cuadro muy similar al observado en los ratones desarrollados por el grupo salmantino. El equipo confirmó entonces que esa mutación era la responsable de las alteraciones neurológicas del paciente.

Posteriormente, otros hospitales europeos identificaron nuevos casos compatibles con mutaciones en Cdh1, todos ellos asociados a alteraciones del neurodesarrollo y retraso del crecimiento.

“Nos llamó mucho la atención que estas personas presentaban un retraso muy importante del crecimiento corporal pese a tener niveles normales de hormona de crecimiento. Ahí fue cuando decidimos investigar qué estaba ocurriendo realmente”, explica Ángeles Almeida.

Para ello, el equipo utilizó ratones modificados genéticamente para presentar alteraciones neurológicas durante el desarrollo embrionario. Comprobaron que estos animales tenían una conexión deficiente entre el sistema nervioso simpático, encargado de transmitir señales automáticas del cerebro a órganos como el hígado, es decir, una alteración en la innervación hepática durante el periodo postnatal.

Esa “mala conexión” reducía la activación de una vía molecular imprescindible para fabricar IGF-1. Observaron que el eje hormonal clásico del crecimiento —hipotálamo, hipófisis y GH— funcionaba correctamente, pero el hígado no era capaz de responder adecuadamente debido a la alteración nerviosa. Como consecuencia, disminuían los niveles de IGF-1 y aparecía un retraso del crecimiento.

“El hígado acumula lípidos y eso impide que determinadas proteínas interactúen correctamente. La hormona de crecimiento llega y activa sus receptores, pero la señal ya no puede continuar y el hígado deja de sintetizar IGF-1. Ahí es donde realmente está el problema”, resume Almeida.

La administración de IGF-1 revierte el retraso

Uno de los resultados más relevantes del estudio fue comprobar que la administración de IGF-1 durante los primeros días de vida lograba revertir gran parte del retraso en el crecimiento observado en los ratones, aunque el tratamiento no corrigiera el defecto de innervación hepática.

“Fuimos capaces de prevenir buena parte de las alteraciones del crecimiento simplemente aportando IGF-1 exógeno. Esto abre la puerta a posibles aplicaciones clínicas futuras en determinados pacientes con trastornos del neurodesarrollo”, destaca Almeida.

Los resultados encajan además con las observaciones realizadas en el niño con mutación patológica en *Cdh1* estudiado por el equipo, que presentaba niveles de IGF-1 y de las proteínas encargadas de transportarlo en sangre entre tres y cinco veces inferiores a los normales.

Además de cambiar la visión clásica sobre cómo se regula el crecimiento infantil, el trabajo apunta a una vía parcialmente independiente de la GH, en la que el sistema nervioso simpático actuaría como intermediario esencial para que el hígado produzca IGF-1.

“Siempre pensamos en el cerebro cuando hablamos de neurodesarrollo, pero el sistema nervioso periférico también tiene que desarrollarse correctamente. Estamos convencidos de que esta desconexión entre cerebro y órganos como el hígado, el páncreas, el pulmón o el corazón puede tener consecuencias muy importantes para el desarrollo del organismo”, afirma Almeida.

La investigación ha contado con la colaboración de grupos nacionales e internacionales especializados en neurociencia, resonancia magnética, anatomía patológica y microscopía de superresolución, entre ellos centros de Francia, Alemania, Madrid y País Vasco. “Un estudio muy multidisciplinar”, como señala la investigadora.

Neurodesarrollo y neurodegeneración

El trabajo se integra en una línea más amplia de investigación sobre neurodesarrollo y neurodegeneración. El grupo de Neurobiología Molecular que dirige Ángeles Almeida en el IBFG y el IBSAL estudia cómo proteínas implicadas en el desarrollo cerebral

temprano también participan posteriormente en enfermedades neurodegenerativas asociadas al deterioro cognitivo.

“Muchos mecanismos que ocurren durante el neurodesarrollo reaparecen después en enfermedades neurodegenerativas. Comprender cómo se forman y conectan las neuronas puede ayudarnos también a desarrollar estrategias terapéuticas frente al alzhéimer, el ictus u otras patologías neurológicas”, concluye Almeida.

El siguiente paso de la investigación será estudiar nuevas mutaciones de Cdh1 y analizar si alteraciones similares podrían estar implicadas en algunos casos de autismo y otros trastornos del neurodesarrollo cuyo origen todavía se desconoce.

Verónica Bobo-Jiménez, Silvia Gomila, Rebeca Lapresa, Jesús Agulla, Julie Angibaud, Irene Sánchez-Morán, María Delgado-Esteban, Agueda González-Rodríguez, Alberto Fernández-Jaén, Pedro Ramos-Cabrer, U. Valentin Nägerl, Juan P. Bolaños y Ángeles Almeida. **Perinatal liver sympathetic innervation governs body size.** *Communications Biology* (2026). DOI: 10.1038/s42003-026-09880-9

IBFG / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es