

València, martes 14 de julio de 2026

Una vía inmunitaria podría contribuir a la mayor vulnerabilidad de las mujeres frente al alzhéimer

- El Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH) observa que esta vía se activa más en mujeres con esta enfermedad
- Los resultados refuerzan la importancia de considerar el sexo como una variable biológica para comprender el alzhéimer y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas

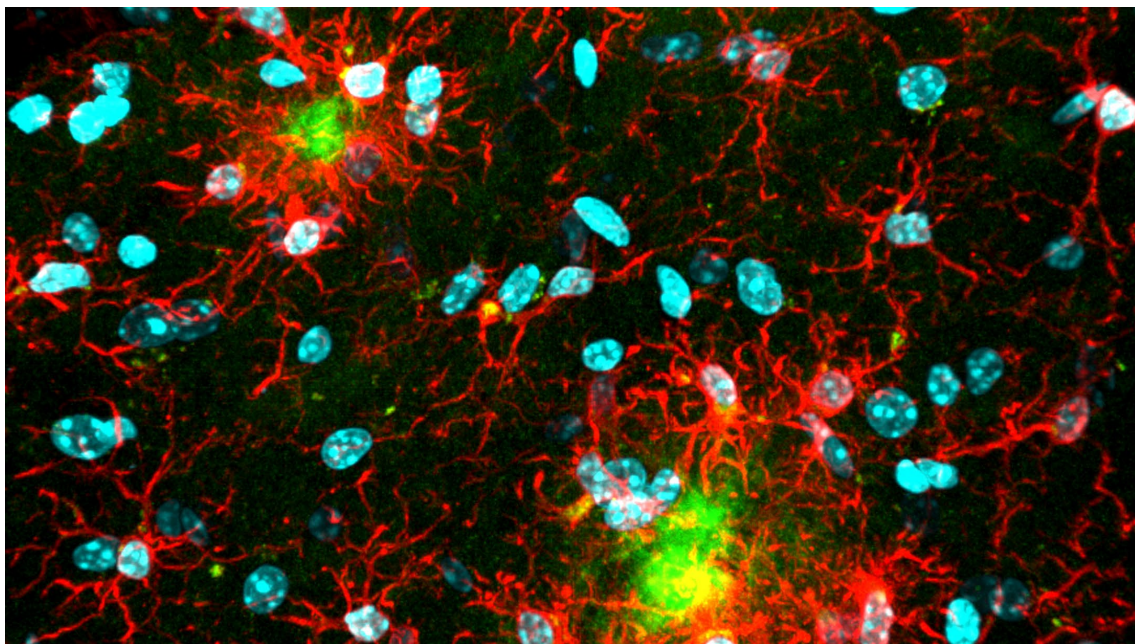


Imagen del cerebro de un ratón modelo de alzhéimer. Las células de la microglía (rojo) rodean placas amiloides (verde). El estudio identifica la microglía como uno de los principales tipos celulares donde se activa la respuesta por interferón. Los núcleos celulares aparecen en azul./ IN (CSIC-UMH).

La enfermedad de Alzheimer afecta aproximadamente al doble de mujeres que de hombres. Aunque la mayor esperanza de vida femenina explica parte de esta diferencia, cada vez existen más evidencias de que también intervienen mecanismos biológicos que aumentan la vulnerabilidad de las mujeres a desarrollar la enfermedad. Ahora, un estudio liderado por el Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), identifica una vía del sistema inmunitario conocida como señalización por interferón que podría contribuir a esta mayor susceptibilidad. Los resultados, publicados

en la revista *Journal of Neuroinflammation*, abren nuevas perspectivas para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas dirigidas a modular esta respuesta inmunitaria.

La señalización por interferón es uno de los principales mecanismos de defensa frente a las infecciones víricas. Sin embargo, la activación persistente de esta vía de señalización puede favorecer procesos inflamatorios perjudiciales para el cerebro. En este contexto, el laboratorio Plasticidad Celular y Neuropatología del IN ha observado que esta vía inmunitaria se activa de forma más intensa en mujeres con alzhéimer, lo que contribuiría a su mayor vulnerabilidad frente a la enfermedad.

Este trabajo identifica un mecanismo biológico que podría contribuir a explicar esta diferencia. “Sabíamos que las mujeres desarrollan con mayor frecuencia la enfermedad, pero desconocíamos qué mecanismos biológicos podían explicar esta diferencia. Nuestros resultados muestran que la respuesta por interferón está mucho más activada en las mujeres con alzhéimer y que esta activación excesiva puede contribuir tanto a las alteraciones cerebrales como al deterioro de la función cognitiva”, explica **José P. López-Atalaya**, investigador del CSIC en el IN, que lidera el estudio.

Una respuesta diferente

Para llegar a esta conclusión, el equipo analizó muestras de tejido cerebral *post mortem* de pacientes con alzhéimer y observó que los genes asociados a la respuesta por interferón estaban significativamente más activados en mujeres que en hombres, incluso cuando ambos grupos presentaban un grado similar de patología cerebral.

Los investigadores confirmaron posteriormente este patrón en un modelo animal de la enfermedad, donde comprobaron que las ratonas presentaban una respuesta por interferón más intensa que la de los machos, junto con mayor inflamación cerebral y alteraciones en distintos marcadores asociados al daño neuronal.

El estudio combinó el análisis transcriptómico de tejido cerebral humano con modelos animales y técnicas de secuenciación de ARN de célula única, lo que permitió identificar la microglía —las principales células inmunitarias del cerebro— como un importante foco de activación de esta respuesta por interferón. Aunque protegen el sistema nervioso, su activación prolongada puede favorecer procesos inflamatorios que alteran la función neuronal: “Nuestros datos refuerzan la idea de que la neuroinflamación desempeña un papel central en la progresión de la enfermedad de Alzheimer”, señala **Verónica López López**, primera autora del estudio.

Una posible diana terapéutica

El equipo quiso averiguar si la activación de la señalización por interferón era simplemente una consecuencia del alzhéimer o si desempeñaba un papel activo en la progresión de la enfermedad. Para ello, utilizaron distintos modelos experimentales y demostraron que activar esta respuesta inmunitaria bastaba para desencadenar alteraciones asociadas a la enfermedad, como la inflamación cerebral y el deterioro de circuitos relacionados con la memoria.

Además, los investigadores comprobaron que potenciar esta vía específicamente en la microglía agravaba los cambios neuroinflamatorios y aquellos asociados a la neurodegeneración. Por el contrario, su bloqueo farmacológico mediante la inhibición de STING, una proteína clave para la activación del interferón, redujo la neuroinflamación, atenuó alteraciones neuropatológicas y mejoró el rendimiento en pruebas de memoria espacial en las hembras del modelo experimental de alzhéimer.

Los autores destacan que los resultados se han obtenido principalmente en modelos animales y que serán necesarios futuros estudios clínicos para determinar si este enfoque puede trasladarse a pacientes. Aun así, consideran que los hallazgos refuerzan el creciente interés por una línea de investigación emergente: “Estos resultados apoyan la idea de que la modulación farmacológica de la señalización por interferón podría convertirse en una estrategia para reducir la neuroinflamación y preservar la función cerebral en la enfermedad de Alzheimer”, concluye López-Atalaya.

En el estudio también han participado los investigadores del CSIC en el IN **José Vicente Sánchez Mut** y **Ángel Barco**, así como el grupo de investigación que lidera **Albert Giral** en la Universitat de Barcelona y el investigador **José Luis Venero**, de la Universidad de Sevilla y del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS).

El trabajo ha contado con financiación de la Agencia Estatal de Investigación, del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; el Programa Severo Ochoa para Centros de Excelencia del Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH); el programa PROMETEO de la Generalitat Valenciana; la Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno; la Fundación Ramón Areces; la Fundación “la Caixa”; y la Fundación Pasqual Maragall.

López-López, V., Iniesta, G., Galán-Ganga, M., Expósito-Coca, A., Durán-Laforet, V., Bhojwani-Cabrera, A.M., Navarrón, C.M., Guillot-Fernández, M., Venero, J.L., Sánchez-Mut, J.V., Barco, A., Giral, A. & López-Atalaya, J.P. (2026). **Sex-dependent interferon signaling contributes to female-biased vulnerability in Alzheimer’s disease**. *Journal of Neuroinflammation*, 23, 217. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-026-03840-0>