

La célula como unidad integrada de señales mecanoquímicas: retos de la complejidad biológica, de la tenseguridad al núcleo

Javier Redondo Muñoz



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors

BARCELONA · 1914



Dr. Javier Redondo Muñoz, PhD.
(Madrid, 1982)

Científico Titular en el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CSIC), especializado en leucemia, epigenética y migración celular. Doctor en Inmunología por la U. Complutense de Madrid (UCM) y licenciado en Bioquímica por la U. Autónoma de Madrid.

Ha desarrollado su carrera investigadora en instituciones como el CSIC, la U. de Manchester (Reino Unido) y la UCM. Actualmente lidera el grupo “Biomecánica del núcleo y epigenética durante la migración celular”, centrado en comprender cómo la arquitectura nuclear y la regulación epigenética controlan la diseminación de la leucemia.

Autor de más de 25 publicaciones científicas en revistas internacionales de alto impacto, muchas de ellas como autor principal o de correspondencia, en áreas como inmunología, biología celular y cáncer. Ha liderado proyectos competitivos nacionales e internacionales, obteniendo más de 2,2 millones de euros de financiación de agencias públicas, fundaciones y programas internacionales. Ha dirigido tesis doctorales y formado a investigadores postdoctorales, técnicos y estudiantes universitarios.

Entre sus reconocimientos destacan contratos y becas competitivas (Ramón y Cajal, Juan de la Cierva, Gilead Scholarship, John Goldman Fellowship, Leonardo), premios a mejor tesis doctoral y mejores publicaciones, así como evaluaciones positivas de excelencia investigadora. Ha participado activamente en docencia de grado y posgrado con varias instituciones como UCM, U. de Manchester, U. Francisco de Vitoria, evaluación científica para agencias nacionales e internacionales, y actividades de divulgación y liderazgo académico.

**La célula como unidad
integrada de señales
mecanoquímicas:
retos de la complejidad
biológica, de la
tenseguridad al núcleo**

Excmo. Sr. Dr. Javier Redondo Muñoz

La célula como unidad integrada de señales mecanoquímicas: retos de la complejidad biológica, de la tensegridad al núcleo

Discurso de ingreso en la Real Academia Europea de Doctores, como
Académico Correspondiente, en el acto de su recepción
el 26 de mayo de 2026

por el

Excmo. Sr. Dr. Javier Redondo Muñoz
Doctor en Inmunología

y contestación del Académico de Número y Vicepresidente

Excmo. Sr. Dr. Rafael Urrialde de Andrés
Doctor en Ciencias Biológicas

COLECCIÓN REAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORES



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors

BARCELONA - 1914

www.raed.academy

© Javier Redondo Muñoz
© Real Academia Europea de Doctores

La Real Academia Europea de Doctores, respetando como criterio de autor las opiniones expuestas en sus publicaciones, no se hace ni responsable ni solidaria.

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del “Copyright”, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante cualquier medio o préstamo público.

Producción Gráfica: Ediciones Gráficas Rey, S.L.

Impreso en papel offset blanco superior por la Real Academia Europea de Doctores.

ISBN: 978-84-09-85937-5

D.L: B 11129-2026

Impreso en España –Printed in Spain- Barcelona

Fecha de publicación: mayo 2026

⊗ AGRADDECIMIENTOS

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia Europea de Doctores, Dr. Alfredo Rocafort;

Excelentísimos Señores y Señoras miembros de la Junta de Gobierno y Académicos Numerarios, Correspondientes y de Honor de la Real Academia;

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades;

queridos compañeros y amigos; querida familia; señoras y señores, amigos todos:

En primer lugar, no puedo sino expresar mi profundo sentimiento de gratitud y emoción por el inmenso honor que representa mi ingreso en la Real Academia Europea de Doctores (RAED) como Académico Correspondiente. Formar parte de esta docta institución constituye un privilegio que debo agradecer, primeramente, a su Excelentísimo Presidente, Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, a todos los Académicos que han considerado mi candidatura digna de este reconocimiento y, especialmente, al Excelentísimo Dr. Rafael Urrialde de Andrés. No solo por el apoyo que ha dado a mi candidatura, sino que desde hace muchos años ha actuado a nivel profesional y personal como ayuda, confidente, amigo y familia. Querido Rafa, se me hace escaso cómo agradecer tu ayuda y me llena de satisfacción que seas quien responda a mi discurso en nombre de la RAED.

Antes de extender mis agradecimientos, deseo compartir el sentimiento de humildad, respeto, responsabilidad y alegría que me embarga. Me gustaría expresar mi compromiso personal y la responsabilidad de honrar esta distinción con rigor, de-

dicación y servicio al saber. Mi concepción de la ciencia y de nuestra profesión se enmarcan en la motivación que inspira a esta Real Academia: concebir el conocimiento como un esfuerzo colectivo, éticamente comprometido con su difusión y salvaguarda.

Siempre me ha fascinado el poder de las palabras y su semántica. Por ello, deseo recordar que el título *Philosophiae Doctor* proviene de *Philosophia*, del griego *phílos* y *sophía*, que significa amor por la sabiduría; y *doctor*, del latín *docere*, que designa a quien está autorizado para transmitir ese conocimiento con responsabilidad. Con esa misión de custodiar y hacer avanzar el conocimiento surgieron las Academias. Al explicar el significado de esta distinción a mi familia italiana, aprendí sobre la *Accademia dei Lincei*, fundada en 1603, el primer ejemplo de academia científica moderna de la cual fue miembro, entre otros, Galileo Galilei y que promovía la observación rigurosa de la naturaleza y el debate abierto de ideas. Dejo aquí mi compromiso de servir a esta docta institución en esa doble vocación de avanzar en el saber y ponerlo al servicio de la sociedad.

Quiero remarcar que este reconocimiento individual ha sido fruto de un esfuerzo colectivo. El mérito realmente lo comparto con el fantástico grupo fantástico de personas con quien he tenido la suerte de trabajar en el laboratorio desde mis inicios en Manchester hasta ahora y que menciono en el último apartado de la presente *laudatio*. Deseo también reconocer a las personas e instituciones que me han acompañado y han contribuido a mi crecimiento personal y profesional a lo largo de los años. A ellas les debo su apoyo constante, desde mis inicios en Getafe, la Licenciatura en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), y mis etapas en el Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) y el Centro Nacional de Biología (CNB), durante mi tesis doctoral y estancia postdoctoral y como investigador inde-

pendiente. Quiero dejar constancia de aquellos que, de manera particular, marcaron mi carrera por su apoyo y orientación.

Comparto este mérito con mi directora de tesis y, en cierta forma, maestra, Geli. También con la gente del laboratorio 142 y mis compañeros de tesis con los que viví experimentos y cervezas. Incluyo, por supuesto, a Ana Carrera, y todo el laboratorio 413, en especial a Vicente Pérez (de Sella) y al resto de compañeros y jefes del Departamento de Inmunología y Oncología durante mi postdoctorado; así como a los Profesores Streuli, Humphries, Thornton y otros jefes de Manchester, donde viví probablemente la etapa científica más gratificante e inspiradora.

No puedo olvidar mi época en la Facultad de Medicina de la UCM, con JR Regueiro a la cabeza, que apostó por mí y me dio alas científicas y docentes; Pedro Roda, con quien compartí despacho y vicisitudes, Arantxa Cruz y el resto de maravillosas personas y amigos de Inmunología. Fruto de estos años mantengo mi vocación a contribuir en la Academia. Y para cerrar el círculo, de vuelta al CIB y compañeros, nuevos y antiguos, de quienes sigo aprendiendo (Joaquín, Alicia, Ignacio, María, Asier y tantos otros compañeros del Centro). En una sociedad que a veces tiende hacia el edadismo, sigo aprendiendo de aquellos con más experiencia; gracias, por tanto. No quiero dejar de mencionar a amigos de distintas institutos y hospitales (algunos con los que colaboro y otros con los que comparto actividades en sociedades, como son mis queridos Manuel, Paloma, Rafa, Javier, Miguel, Maribel y gente de la directiva de SICAM). Quede constancia mi agradecimiento a todos ellos y a las personas e instituciones que de una manera u otra han sido partícipes de mi andadura científica.

Finalmente, no estaría aquí sin el apoyo constante de mi familia, a la que debo todo. Recuerdo, cuando mi padre recogió el

premio a Getafense del año, a mis hermanos y a mí pedirle que nos mencionase y dijese que lo hacía por nosotros; para descubrir ahora a mi hija mayor animándome a hacer lo mismo. Y es que, a fin de cuentas, seguimos el camino de quienes nos precedieron y servimos de base a los que vendrán. Por tanto, en lo personal, gracias a mi padre, aunque no pueda estar con nosotros desde hace años, y a mi madre por servir de modelos y refugio, por vuestro ejemplo y enseñanzas. El respeto, la honestidad, esfuerzo y bondad son cosas que se adquieren desde casa. Gracias, por supuesto, a mis hermanos César y Nerea, cuñados, sobrinos, tíos y resto de familiares, incluida, por supuesto, mi nueva familia siciliana. Para acabar, mi cariño y gratitud a esa valiente de Antonella, con quien hace ya unos años me embarqué en compartir la vida y descubrir hogar. Y, por supuesto, a mis hijos, Miriam y el pequeño Leonardo, por ser motores en mi vida. Espero devolverles todo lo que me inspiran a construir.



☒ ÍNDICE

Agradecimientos	4
DISCURSO DE INGRESO	
INTRODUCCIÓN.....	9
INTERCONEXIÓN DE ORGÁNULOS	11
LOCALIZACIÓN SUBCELULAR DE PROTEÍNAS Y COHERENCIA FUNCIONAL	15
EL ESQUELETO Y TENSEGRIDAD CELULAR	19
MECANOBIOLOGÍA Y FUERZAS	23
LA COMPLEJIDAD INTERIOR DEL NÚCLEO	28
DEFORMABILIDAD NUCLEAR.....	32
MIGRACIÓN CELULAR Y DEFORMABILIDAD NUCLEAR.....	35
RESPUESTAS MECÁNICAS EN CONTEXTOS BIOLÓGICOS	40
DEFORMACIÓN, DAÑO Y MEMORIA MECÁNICA	44
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO	49
MI GRUPO	51
BIBLIOGRAFÍA	52
DISCURSO DE CONTESTACIÓN	62
Publicaciones de la Real Academia Europea de Doctores	84

☒ INTRODUCCIÓN

Robert Hooke definió, a mediados de 1600, el término célula para describir los compartimentos que formaba el corcho. La referencia de la célula como unidad fundamental de la vida se acuñó bastante tiempo después por Schleiden y Schwann en la conocida como teoría celular. A lo largo de los años, una división canónica se hizo entre células más sencillas, procariotas (sin núcleo) y otras que presentaban muchas más estructuras y orgánulos intracelulares, definidas como eucariotas (con núcleo visible). Durante mucho tiempo, la célula fue descrita en esos términos estructurales básicos: membrana, citoplasma, orgánulos y núcleo. Con el desarrollo de la microscopía, la biología molecular y la biofísica, la imagen tradicional ha sido reemplazada por otra mucho más rica y compleja.

A mediados del siglo XX, se empezó a comprender que los procesos celulares no podían explicarse únicamente por reacciones químicas en compartimentos aislados. La investigación mostró que la organización espacial de los componentes es clave para la función, que las fuerzas físicas influyen en la biología, y que la célula exhibe propiedades que emergen de la interacción de sus partes y no de la suma de ellas. Esto fue gracias a que la célula realmente es un ejemplo que integra diferentes disciplinas científicas. Desde la bioquímica para estudiar las enzimas, la biología molecular que descifra secuencias y cascadas de señalización, la biología celular que visualiza la dinámica de la célula, la biofísica estudiando la mecanobiología celular y tisular y los recientes modelos matemáticos y basados en inteligencia artificial que permiten la elaboración de modelos predictivos.

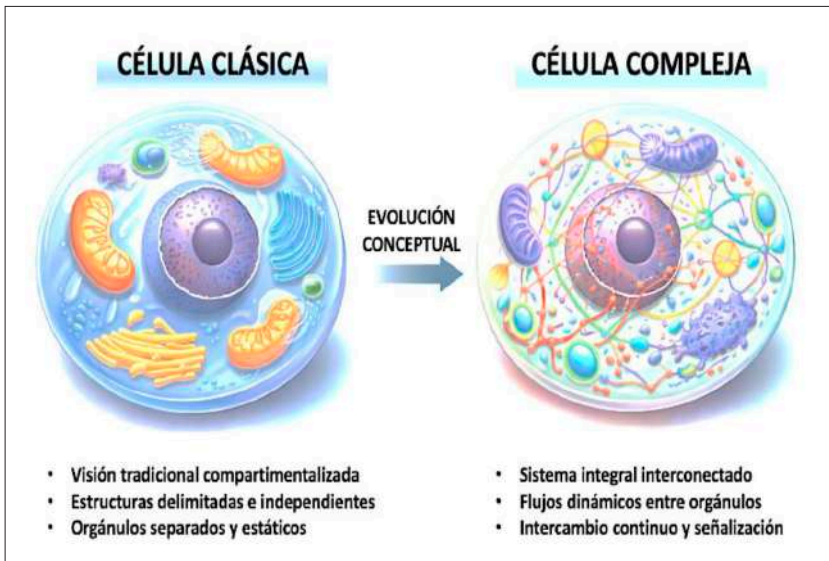
Esta interdisciplinaria refleja que la célula es un mosaico que integra señales mecanoquímicas, donde arquitectura, señalización y coherencia funcional se combinan para producir funciones celulares que no podrían entenderse desde un enfoque simplista. Es más, estas conexiones son dinámicas y se ajustan a las necesidades de la célula en un sistema integrado por múltiples niveles: no solo físicamente por tensiones y estructuras internas, sino también funcionalmente.

En resumen, hablar de la célula y de su núcleo es hablar de integración y complejidad. Es comprender cómo cada estructura se conecta con otras, cómo cada señal se interpreta y cómo cada modificación puede tener consecuencias profundas para la salud y el desarrollo del organismo. La célula es un modelo de coherencia funcional. Esta idea, de que la organización interna condiciona la función, sienta las bases para la reflexión de los apartados siguientes.



☒ INTERCONEXION DE ORGÁNULOS

La célula es mucho más que la suma de sus partes; constituye un sistema dinámico donde los orgánulos, las redes moleculares y las señales intracelulares cooperan para llevar a cabo las funciones celulares (**Figura 1**, las imágenes se han generado con ChatGPT/OpenAI a partir de descripciones del autor). En esta red tan compleja cada componente actúa de forma coordinada. Ningún orgánulo trabaja aislado: su identidad se define tanto por sus propiedades y funciones intrínsecas como por las interacciones físicas y bioquímicas que mantiene con su entorno celular.

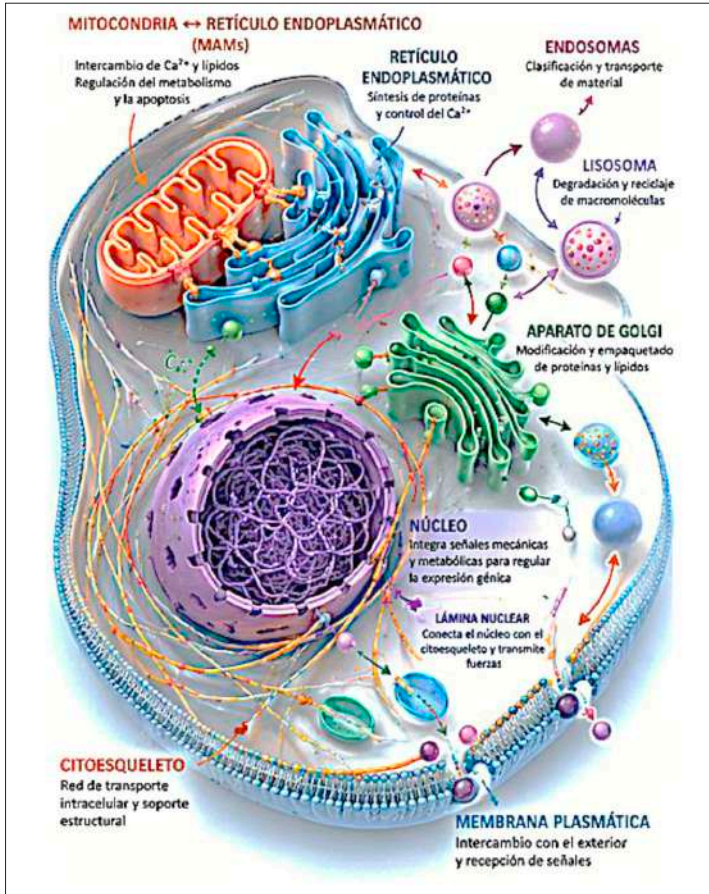


Esta visión de la célula como un sistema revela que la función celular no reside en un único compartimento, sino de la interacción o la conexión entre estructuras. Las mitocondrias

establecen contactos con el retículo y otros orgánulos (los denominados MAMs, *mitochondria-associated membranes*), facilitando el intercambio de calcio y lípidos. Los endosomas interactúan con el aparato de Golgi en rutas de reciclaje y degradación que modulan la señalización. Incluso el núcleo, como veremos más adelante, no es un actor pasivo: responde a impulsos mecánicos que se transmiten a través del citoesqueleto y la lámina nuclear, ajustando la organización de la cromatina y la expresión génica. Así, la célula se comporta como un sistema organizado donde la comunicación estructural y molecular asegura la viabilidad.

Históricamente, el reconocimiento de esta interconexión ha sido fruto de un avance tecnológico progresivo. En la segunda mitad del siglo XIX, se describieron los filamentos intracelulares, y décadas más tarde mediante fraccionamiento celular y microscopía electrónica se revelaron la morfología y función de los orgánulos. El desarrollo de técnicas de tinción selectiva, marcaje fluorescente y microscopía confocal ha permitido visualizar en tiempo real el flujo de materiales entre compartimentos.

Esta interconexión conlleva un balance entre cada una de sus partes que debe ser finamente regulado en un concepto denominado homeostasis celular. Esta homeostasis no depende solo de la función de cada orgánulo, sino del intercambio continuo de moléculas, señales y energía. Por ejemplo, las mitocondrias pasaron de ser simples generadores de energía a ser reguladores metabólicos y de la apoptosis. El retículo endoplasmático es también centro de control del calcio y socio del aparato de Golgi en la secreción de las proteínas. Los endosomas y los lisosomas, no son simples depósitos, sino que sirven para integrar vías de degradación y reciclaje (**Figura 2**).



Transporte y coordinación intracelular

La interconexión entre orgánulos exige un sistema de transporte dinámico y preciso. El citoesqueleto, del cual hablaremos más adelante, no solo proporciona soporte estructural, sino que constituye una red de transporte intracelular. De forma relevante, la disfunción de este tráfico intracelular altera la arquitectura interna y compromete la comunicación entre orgánulos, como se observa en las patologías humanas como en las enfermedades neurodegenerativas o los trastornos metabólicos.

Coherencia funcional y respuesta integrada

El concepto de respuesta integrada surge de la incorporación de la arquitectura física celular y la red de señales químicas que conecta los orgánulos, el citoesqueleto y el núcleo. Por ejemplo, un cambio en la membrana plasmática puede inducir remodelación del citoesqueleto, modificar la lámina nuclear y reorganizar la cromatina, ajustando la expresión génica. Este acoplamiento entre señales garantiza que la célula actúe como una unidad, capaz de detectar perturbaciones, responder y restablecer su equilibrio interno. Desde la perspectiva biomédica, una alteración en cualquiera de esos puntos ya sea mecánica, bioquímica o espacial, puede propagarse comprometiendo la viabilidad celular o generando situaciones patológicas. En las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson o la esclerosis lateral, se observan alteraciones entre la mitocondria y el retículo endoplasmático, que conlleva una disfunción en el tráfico vesicular. En cáncer, la apoptosis refleja fallos en las señales mitocondriales, o la ineficaz reparación del ADN en el núcleo. Por tanto, tenemos que entender a la célula no como un conjunto disperso de compartimentos, sino como una red de orgánulos interconectados. Comprender estas interacciones abre la puerta a nuevas estrategias terapéuticas. La integración entre el citoesqueleto, las membranas, la lámina nuclear y las redes bioquímicas constituye el principio organizador de la célula como una unidad cooperativa funcional.



⊗ LOCALIZACIÓN SUBCELULAR DE PROTEÍNAS Y COHERENCIA FUNCIONAL

Uno de los principios que ha transformado la biología en las últimas décadas es la idea de que la función de una proteína no viene determinada únicamente por su secuencia o sus modificaciones postraduccionales, sino también por su localización subcelular. La célula es un sistema altamente organizado en el que el espacio constituye otro nivel de regulación. Dentro de este espacio, la función depende también del lugar. No basta que una proteína exista; para cumplir su función, debe encontrarse en el sitio correcto y en el momento adecuado. Este principio se manifiesta en varios procesos básicos: proteínas que contienen secuencias específicas que las dirigen a determinados orgánulos (mitocondrias, núcleo, peroxisomas), ARN mensajeros que viajan a diferentes partes de la célula, o bien proteínas que cambian de localización en respuesta a señales internas o factores extracelulares. Básicamente, la célula no solo debe tener las piezas correctas, sino colocarlas donde corresponde para llevar a cabo sus funciones de forma eficaz y adaptativa. Tradicionalmente, muchas proteínas se han estudiado desde una perspectiva funcional reducida, asociándolas a un único compartimento o actividad dominante. Es más, numerosas proteínas desempeñan funciones críticas precisamente cuando se localizan fuera de su compartimento canónico, demostrando que el espacio intracelular constituye un nivel regulador tan relevante como el tiempo o la señalización química.

Un ejemplo ilustrativo es la nucleolina, históricamente descrita como una proteína del nucleolo implicada en la génesis

del ribosoma. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado su presencia en el citoplasma y en la membrana plasmática, donde participa en procesos de adhesión, señalización y migración. De manera similar, proteínas clásicamente asociadas a la señalización citoplasmática muestran una notable plasticidad espacial. Rac1, una GTPasa clave en la regulación del citoesqueleto y la migración celular, puede localizarse en el núcleo, donde influye en la organización de la envoltura nuclear, la deformabilidad del núcleo y su expresión génica. Otro ejemplo es la actina, considerada durante décadas una proteína exclusivamente citoplasmática. Hoy sabemos que la actina se encuentra también en el núcleo, donde participa en la remodelación de la cromatina, la regulación de la transcripción y la reparación del ADN. La lista de proteínas y receptores que viajan al núcleo continúa y puede resultar de gran interés, CXCR4, las proteínas del complejo ERM (ezrina, radixina y moesina), etc.

El ejemplo de una metaloproteínasa que no solo corta: MMP-9

En este marco, me gustaría usar de ejemplo los trabajos que realizamos desde el laboratorio de la Prof. García-Pardo en el CIB utilizando la proteína MMP-9 (metaloproteínasa de matriz-9) como modelo de integración espacial de la función proteica. Esta proteína ha sido clásicamente considerada una enzima que se secreta al medio extracelular, implicada en la degradación de matriz y la remodelación tisular, especialmente relevante en inflamación, invasión tumoral y metástasis. Sin embargo, nuestros resultados demostraron que esta visión es incompleta. MMP-9 no se limita al espacio extracelular, sino que presenta una localización diferencial en la membrana celular, incluyendo asociaciones específicas con receptores celulares como CD44 y la integrina VLA4. Es más, a través de su anclaje

a estos receptores la proteína MMP-9 es capaz de promover señales intracelulares pro-supervivencia. De este modo, podemos entender cómo MMP-9 deja de ser una enzima degradadora y pasa a concebirse como una proteína mucho más compleja, con señales dependientes e independientes de su actividad catalítica, y cuyo impacto depende del contexto espacial.

PI3K beta, cuando una quinasa es más que una quinasa

Esta plasticidad espacial refuerza la idea de que la célula responde al entorno no solo modulando la expresión génica, sino reposicionando sus proteínas. Me gustaría poner otro ejemplo, fruto de mis estudios postdoctorales en el laboratorio de la Prof. Carrera en el CNB, donde estudiamos la isoforma beta de la enzima PI3K, ubicua y cuya principal localización es en el interior de la membrana celular, donde lleva a cabo su papel transmisor de señales y de formación de los inositoles fosfatídicos PIP3. Sin embargo, nosotros descubrimos que esta isoforma de PI3K es capaz de translocar al núcleo celular, donde es capaz de regular diversas funciones nucleares, incluyendo la reparación del ADN y la integridad y el transporte nucleares. Valgan este par de ejemplos como modelos extrapolables a otras proteínas.

La célula utiliza la compartimentación como un mecanismo de economía funcional, permitiendo que un número limitado de proteínas participe en múltiples procesos. La localización subcelular resulta ser un nivel de regulación que permite utilizar proteínas en distintos contextos (Figura 3). Desde una visión más amplia, dicha localización conecta con la arquitectura celular y la mecanobiología, conceptos que veremos en los siguientes apartados y que explican que cada proteína encuentra su significado biológico en el contexto estructural que la acoge.



⊗ EL ESQUELETO Y TENSEGRIDAD CELULAR

Los primeros indicios de la arquitectura celular datan de los años sesenta y setenta del siglo pasado, cuando las técnicas de inmunofluorescencia y la microscopía electrónica permitieron visualizar unos filamentos intracelulares que revelaron que la célula no era un saco de fluido, sino una entidad estructural compleja. De ahí surge una de las ideas más influyentes para comprender la organización y el comportamiento de las células eucariotas: la tensegridad celular, desarrollada por Donald E. Ingber. El término tensegridad, acuñado originalmente en arquitectura, combina los conceptos de tensión e integridad, y describe sistemas estructurales que mantienen su estabilidad gracias al equilibrio entre las fuerzas tensionales y compresivas (Figura 4).



Las células logran integridad mecánica a través de una red distribuida de elementos que se estiran y comprimen de manera coordinada, sin depender de un punto rígido central. Esta idea concibe a la célula no como un cuerpo pasivo, sino como una arquitectura dinámica, donde el citoesqueleto constituye el sistema estructural que distribuye y equilibra fuerzas, conecta compartimentos internos y traduce estímulos físicos en información bioquímica.

La red estructural del (cito)esqueleto celular

El (cito)esqueleto es la columna vertebral de la célula, una red altamente organizada de filamentos que proporciona forma, soporte, capacidad de movimiento y resistencia frente a tensiones externas. Antes de explicar sus componentes, permítame el lector la licencia de poner el (cito) ya que, como hemos descrito en el capítulo de localización celular de proteínas, la idea del esqueleto celular ha sobrepasado ampliamente su localización en el citoplasma y claramente existe un nucleoesqueleto que también aporta una función estructural y reguladora dentro del núcleo. Por simplificar, digamos que el esqueleto celular está compuesto por tres grandes sistemas: microfilamentos de actina, microtúbulos y filamentos intermedios. Cada uno cumple una función específica, pero todos cooperan para mantener la integridad y la plasticidad celular.

- **Microfilamentos de actina:** con un diámetro aproximado de 7 nm, son los filamentos más delgados del citoesqueleto. Se organizan en haces o redes que determinan la forma celular y facilitan procesos como la migración, la endocitosis o la contracción. El componente fundamental es la actina, que polimeriza y despolimeriza de manera dinámica. Las proteínas asociadas a la actina, como las miosinas, vinculina o talina, conectan los filamentos con

los complejos de adhesión en la membrana. Su capacidad contráctil los convierte en el principal componente que mantienen la tensión interna de la célula.

- **Microtúbulos:** son cilindros huecos de unos 25 nm de diámetro, formados por dímeros de tubulina α y β . Se extienden desde el centrosoma hacia la periferia celular y actúan como elementos de compresión, resistiendo las fuerzas generadas por el esqueleto de la actina. Proporcionan rutas para el transporte intracelular de vesículas, mitocondrias y orgánulos y son los encargados de regular la orientación celular, la mitosis y la distribución de los orgánulos.
- **Filamentos intermedios:** de aproximadamente 10 nm de diámetro, están formados por diferentes proteínas según el tipo celular —vimentina, las queratinas, desmina— y confieren elasticidad y resistencia a la deformación. Enlazan el núcleo, los orgánulos y la membrana plasmática, actuando como amortiguadores mecánicos. Son fundamentales para la transmisión de señales al núcleo, como veremos más adelante. Protegen de tensiones excesivas y mantienen la integridad del citoesqueleto limitando el rango de deformación.

Función celular y patología

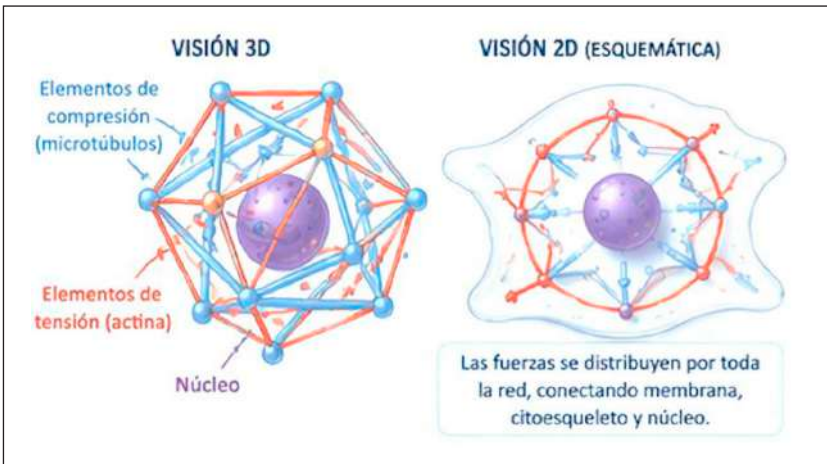
Gracias a esta continuidad estructural, la célula “siente” su entorno y lo interpreta para modular su comportamiento fisiológico. Desde el punto de vista biomédico, la perturbación del esqueleto celular tiene consecuencias profundas y a menudo, patológicas. Por ejemplo, la pérdida de control en la adhesión y en la rigidez celular favorece la invasión y la metástasis tumoral, o en el caso de enfermedades cardiovasculares, donde el

flujo y la presión alteran la mecanosensibilidad endotelial. No solo eso, en trastornos neurodegenerativos la disfunción de microtúbulos y filamentos intermedios compromete el transporte axonal y la supervivencia neuronal. Por tanto, comprender la arquitectura de tensegridad abre la posibilidad de desarrollar terapias dirigidas a restaurar la conectividad mecánica y funcional entre los compartimentos celulares. Por terminar este apartado, remarcar al lector que la arquitectura celular no es mero almacén, sino una red donde las fuerzas mecánicas se transforman en información biológica que produce una respuesta celular.



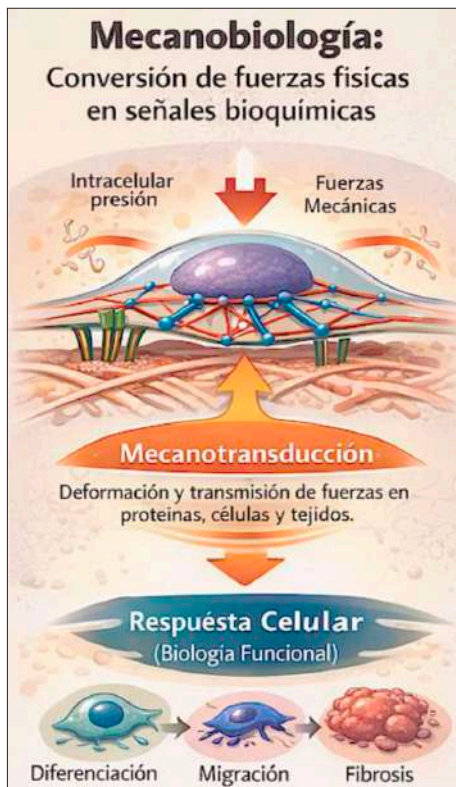
⊗ MECANOBIOLÓGÍA Y FUERZAS

El modelo de tensegridad explica cómo una señal mecánica local puede generar una respuesta global. Una fuerza aplicada en un punto de la membrana, por ejemplo, el anclaje de una célula a través de un receptor se propaga a través de los filamentos de actina y los microtúbulos hacia el núcleo, modificando la conformación de proteínas, cromatina y factores de transcripción (Figura 5).



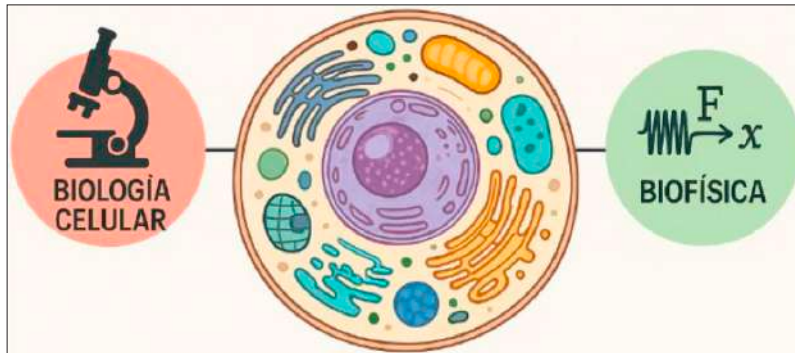
Este punto resulta fundamental para entender que la célula vive en un mundo de fuerzas. Desde la presión ejercida por tejidos vecinos, el flujo sanguíneo que arrastra leucocitos, hasta la tensión ejercida sobre fibras musculares, cada célula experimenta constantemente estímulos mecánicos que requieren respuestas coordinadas y precisas. Este proceso se conoce como mecanotransducción y convierte los estímulos físicos en señales bioquímicas. La mecanotransducción no solo es un fenómeno adap-

tativo; es esencial para el desarrollo y la homeostasis (Figura 6). Durante la embriogénesis, las fuerzas mecánicas guían la morfogénesis, la polaridad celular y la diferenciación. En tejidos adultos, regulan remodelación, reparación y mantenimiento de la integridad tisular. La desregulación de estas respuestas mecánicas puede provocar enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, fibrosis y alteraciones en la progresión tumoral, mostrando que la percepción y la respuesta a fuerzas son fundamentales para la vida y la salud.



La biología molecular clásica surgió sobre una idea fundamentalmente química: afinidades enzimáticas, uniones de ligando, constantes de equilibrio, reacciones bioquímicas, etc. Sin em-

bargo, la célula vive sometida a fuerzas y su interior experimenta deformaciones, gradientes de tensión, compresiones y fluctuaciones de viscosidad de forma constante. De esta idea nace la mecanobiología, un campo que une biofísica, biología estructural y biología celular para explicar cómo la materia viva traduce las fuerzas físicas en información funcional (**Figura 7**). Esta disciplina reinterpreta la célula como un ente físico activo, no solo como un contenedor de reacciones bioquímicas. En ella, las fuerzas y parámetros físicos son variables que definen la estructura y función celular. El desarrollo de técnicas biofísicas y mecánicas han permitido medir directamente las fuerzas implicadas en la mecánica celular y proteica. Instrumentos como las pinzas ópticas, las pinzas magnéticas o la microscopía de fuerza atómica (AFM) han resultado fundamentales para el salto de la mecanobiología.



Mecanobiología de las proteínas

Las proteínas no son simples ejecutores de programas genéticos, sino que son capaces de sentir, integrar y responder a fuerzas mecánicas. Desde la perspectiva de la biofísica molecular, una proteína no es una estructura rígida, sino un ente dinámico con múltiples conformaciones y/o afinidades reguladas por barreras biofísicas. La aplicación de una fuerza (intra o ex-

tracelular) puede regular y alterar por completo una proteína, su localización o la función que lleva a cabo. Dentro de los cambios mecanobiológicos más importantes que ocurren en las proteínas, podemos mencionar dos:

- Cambios conformacionales: cuando una proteína es sometida a una fuerza —por ejemplo, el caso de talina a través de su conexión con el citoesqueleto— puede desplegar dominios, exponer sitios de unión ocultos.
- Cambios de afinidad: en otros casos, una proteína sometida a estrés mecánico puede modificar su afinidad por socios moleculares, como ocurre con las integrinas que son capaces de agruparse en un proceso llamado *clustering* que favorece el reordenamiento del citoesqueleto y la señalización intracelular.

En resumen, los microfilamentos de actina, los microtúbulos y los filamentos intermedios forman un entramado dinámico que distribuye tensiones y coordina la respuesta global. Gracias a esta continuidad estructural, la célula “siente” su entorno y lo interpreta para modular su comportamiento fisiológico.

Mecanobiología de tejidos

Los tejidos no son meros conjuntos de células, sino sistemas mecánicos activos y coherentes, capaces de generar, transmitir y percibir tensiones como unidades integradas. Las células se hallan embebidas en una matriz extracelular cuya composición, organización fibrilar y rigidez son finamente reguladas. Este entramado (formado por colágeno, elastina, laminina y fibronectina) funciona como soporte estructural y plataforma de comunicación mecánica. Por otro lado, las células están unidas entre sí por uniones adherentes, contactos focales y enlaces mecáni-

cos a la matriz, que les permiten compartir tensiones y deformaciones. Cuando una célula se contrae o cambia de forma, las tensiones se redistribuyen y modifican el comportamiento de sus vecinas, actuando sobre distancias mucho mayores que las de una célula individual. El tejido puede así comportarse como un continuo activo, combinando propiedades de material sólido con comportamientos de fluido. Esto es fundamental para entender procesos patológicos: cualquier desequilibrio entre las fuerzas generadas por las células y las propiedades mecánicas de su entorno conduce a disfunción colectiva. Aunque desde hace siglos varios patólogos habían observado que los tumores mostraban alteraciones precoces de la arquitectura tisular; hoy la mecanobiología explica cómo las anomalías mecánicas y estructurales no son meros síntomas de las patologías humanas, sino que además en muchos casos son factores causales que lo impulsan.



⊗ LA COMPLEJIDAD INTERIOR DEL NÚCLEO

El núcleo celular ha ocupado un lugar central tanto conceptual como experimental en la historia de la biología y la biomedicina. La primera descripción clara del núcleo la realizó Robert Brown en 1831, cuando definió a una estructura densa en la célula vegetal con el nombre de núcleo. Desde un punto de vista histórico, nuestro conocimiento del núcleo ha evolucionado en paralelo con la tecnología. Desde Brown, pasando por la microscopía electrónica y los primeros estudios de fluorescencia, hasta la imagen de superresolución, hemos comprendido que el núcleo es un orgánulo de gran complejidad y coordinación. Valga al lector un mensaje simple pero fundamental: el núcleo es mucho más que un compartimento delimitado por una membrana, es el centro regulador de la célula.

Estructura nuclear

En términos estructurales, no debemos imaginar el núcleo como un compartimento homogéneo, sino como un orgánulo altamente organizado, lleno de estructuras especializadas y proteínas dinámicas que permiten a la célula integrar señales, coordinar respuestas y mantener su identidad.

- **Envoltura nuclear:** la envoltura nuclear es una doble membrana que separa el contenido nuclear del citoplasma. Sin embargo, no se trata de una barrera pasiva: a través de sus poros nucleares regula la comunicación bidireccional

entre núcleo y citoplasma y el intercambio de proteínas, ARN y complejos ribonucleoproteicos.

- **Lámina nuclear:** un elemento crucial de la arquitectura nuclear es la lámina nuclear, una red de filamentos intermedios que recubre la cara interna de la envoltura nuclear. La lámina (compuesta fundamentalmente por lamina A y lamina B) proporciona soporte mecánico, organiza la cromatina y conecta el núcleo con el citoesqueleto a través de complejos LINC (*Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton*). Esta interconexión convierte al núcleo en un sensor de tensiones mecánicas: cada deformación del citoesqueleto o de la membrana plasmática se transmite a la lámina, modulando la posición de los cromosomas, la actividad génica y la respuesta celular. La lámina nuclear también desempeña un papel protector, evitando daños en el ADN frente a las fuerzas externas, y su disfunción está asociada a enfermedades llamadas laminopatías, que incluyen distrofias musculares, envejecimiento prematuro y cardiopatías.
- **Cromatina:** bajo esta envoltura, encontramos la cromatina, el material genético organizado en forma de ADN y proteínas asociadas —principalmente las histonas— encargado de empaquetar el material genético y regular su accesibilidad. Lejos de ser un simple soporte estructural, la cromatina es un sistema muy dinámico y altamente regulado, que traduce señales bioquímicas y mecánicas en respuestas funcionales. La cromatina se organiza en dos grandes tipos: eucromatina, menos condensada y transcripcionalmente activa; y heterocromatina, más compacta y generalmente menos activa, aunque con funciones regulatorias y estructurales esenciales. Es importante remarcar que la disposición de estos dominios no es aleatoria. Los

dominios asociados a la lámina nuclear (*LADs*) suelen estar inactivos, mientras que las regiones más internas tienden a ser más accesibles a la maquinaria transcripcional.

- Cuerpos y dominios nucleares: dentro del núcleo existen también cuerpos nucleares, microambientes funcionales especializados. El nucleolo, que es el centro de síntesis y ensamblaje de ribosomas; los cuerpos de Cajal que participan en la maduración de ARN y ribonucleoproteínas; y otras condensaciones nucleares coordinan respuestas a estrés y organización de la cromatina.

Dinámica funcional: del entorno al genoma

Las células enfrentan permanentemente señales intra y extracelulares, tensiones mecánicas, estrés oxidativo, daño en el ADN y cambios en su entorno metabólico. Básicamente, las células responden ante cualquier cambio en su ambiente modulando la actividad génica. Alteraciones en las proteínas nucleares, modificaciones postraduccionales de histonas o cambios en remodeladores de cromatina modulan constantemente la expresión génica, la reparación del ADN y la respuesta al estrés. La interacción de estas proteínas con el citoesqueleto y la membrana nuclear permite que la célula integre señales mecánicas, químicas y metabólicas, conectando la arquitectura nuclear con la actividad funcional y, en última instancia, con el comportamiento de todo el organismo.

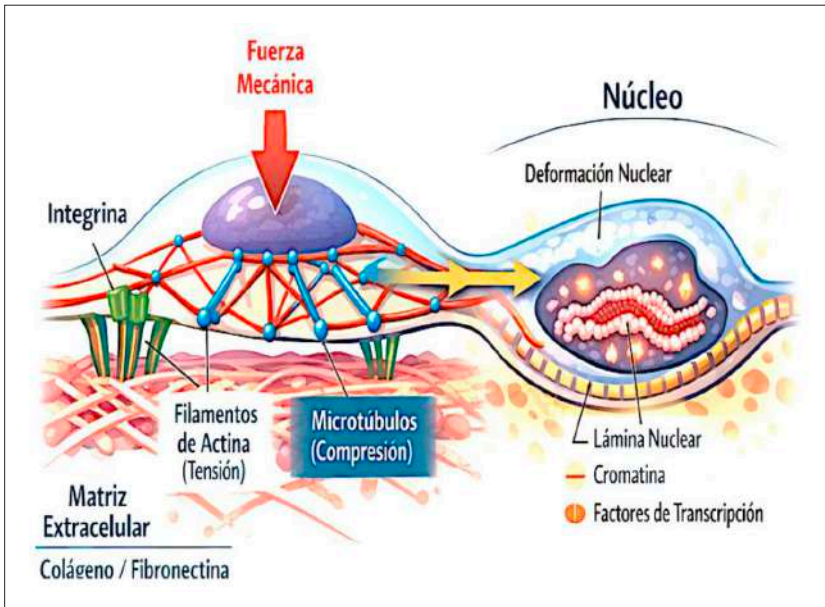
En general, el estudio de esta dinámica nuclear ha sido esencial para el avance de la biología moderna y la medicina traslacional. Quizá los ejemplos más concretos y recientes sean la edición génica mediante CRISPR-Cas9 o las terapias celulares CAR-T. Por otro lado, la célula en un contexto patológico presenta un núcleo perturbado, a menudo con cambios en la ex-

presión génica y hasta cambios fenotípicos, que pueden servir al patólogo para identificar enfermedades en procesos como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas, inmunopatologías, laminopatías, etc. No solo eso, tradicionalmente se ha asociado la noción de que la enfermedad con las alteraciones nucleares, ya sean genéticas, epigenéticas o estructurales.



☒ DEFORMABILIDAD NUCLEAR

El núcleo celular, tradicionalmente se ha definido como un compartimento protector de la información genética; sin embargo, ya hemos anticipado que es una estructura capaz de deformarse, resistir fuerzas y de interpretar las tensiones generadas por el citoesqueleto y la matriz extracelular. Esta comunicación físico-molecular desencadena respuestas que reorganizan el genoma y ajustan la expresión génica al contexto mecánico. En esencia, el núcleo actúa como un sensor-integrador de fuerzas, donde la deformación se convierte en un código que traduce las condiciones físicas del microambiente en decisiones biológicas: diferenciación, proliferación, migración o reparación (Figura 8).



La lámina nuclear: arquitectura, resistencia y señal

El principal determinante estructural de la rigidez nuclear es la lámina nuclear. Como ya hemos descrito, se trata de una red de filamentos intermedios formada principalmente por laminas A/C y B, que tapiza la cara interna de la envoltura nuclear. Estas proteínas no solo confieren resistencia mecánica frente a la compresión o el estiramiento, sino que también organizan la cromatina y modulan la expresión génica. Se ha descrito que núcleos con altos niveles de lamina A/C son más rígidos y resistentes, protegiendo el genoma en entornos mecánicamente exigentes. Por otro lado, núcleos con una expresión reducida de lámina se deforman con facilidad y facilitan la migración a través de tejidos densos.

La cromatina como modulador mecánico y epigenético

Más allá de la lámina, la cromatina contribuye de forma fundamental a la mecánica nuclear. Su nivel de compactación determina la respuesta del núcleo ante la fuerza. Una cromatina densamente empaquetada transmite rigidez y resistencia. Una cromatina relajada o decondensada incrementa la deformabilidad y la capacidad adaptativa. Esta relación enlaza mecánica y epigenética: las modificaciones del ADN y de las histonas — metilaciones, acetilaciones o remodelados— no solo alteran la transcripción, sino también afectan a la elasticidad y la resiliencia del núcleo. De este modo, el estado epigenético se convierte en un parámetro físico, y la respuesta mecánica, en una lectura funcional de la identidad celular, por ejemplo, hay estudios que indican que en diferentes tipos tumorales metilaciones de histonas como H3K9me3 y H3K4me3 regulan la movilidad celular.

Deformabilidad celular y patología humana

Los núcleos de muchas células tumorales son irregulares, lobulados o hiperdeformes, una característica utilizada desde hace décadas por los patólogos como criterio diagnóstico. Hoy sabemos que estas alteraciones reflejan cambios en la rigidez, la expresión de laminas y la organización de la cromatina. Es más, la relación entre estructura y función nuclear ocurren en muchas otras patologías. Las laminopatías son enfermedades genéticas debidas a mutaciones en las laminas A/C en las que la fragilidad nuclear causa deformaciones permanentes, alteraciones epigenéticas y fallos en la mecanotransducción. Este defecto se traduce en miopatías, cardiopatías y síndromes de envejecimiento, como es el ejemplo de la progeria. Estos ejemplos demuestran que la integridad mecánica del núcleo cuando se ve comprometida con la edad o mediante mutaciones, va asociada a múltiples procesos patológicos.

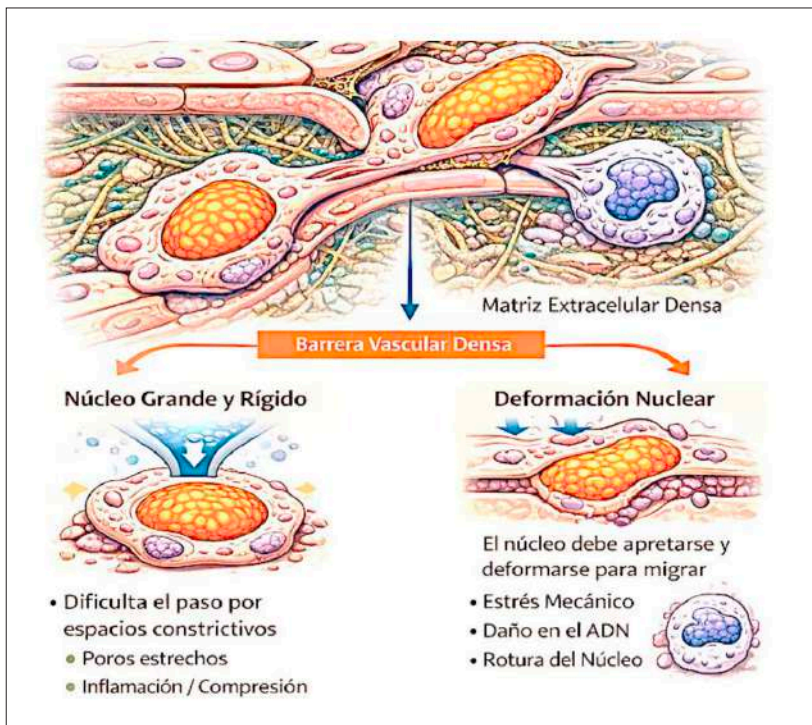


❖ MIGRACIÓN CELULAR Y DEFORMABILIDAD NUCLEAR

La migración celular a través de barreras biológicas constituye uno de los procesos más exigentes desde el punto de vista mecánico para la célula. Las células deben atravesar estructuras densas y estrechas, como el endotelio vascular, los espacios intersticiales y las redes compactas de matriz extracelular. Estas barreras no actúan como obstáculos pasivos, sino que condicionan de manera decisiva el comportamiento celular. Tradicionalmente, estos procesos de migración celular se han explicado en términos de quimiotaxis, activación endotelial y cascadas de adhesión. Sin embargo, incluso cuando esas señales están presentes, la migración puede fracasar si la célula no dispone de la capacidad mecánica necesaria para deformarse. En espacios físicos cuyo diámetro puede ser inferior al del núcleo, la deformación nuclear se convierte en el paso crítico.

En este aspecto, el núcleo resulta el principal factor limitante del proceso, actuando como un auténtico cuello de botella biológico. A diferencia del citoplasma, altamente maleable, el núcleo presenta una resistencia mecánica considerable. Desde un punto de vista biofísico, es el orgánulo más grande y uno de los más rígidos de la célula. Su tamaño, conformación de la cromatina y de la lámina nuclear lo convierten en una barrera física durante procesos como la migración celular a través de espacios confinados. En contextos fisiológicos —como el tráfico leucocitario, el desarrollo embrionario o la remodelación tisular— las células deben adaptar la forma de su núcleo para desplazarse. En contextos patológicos, como el cáncer invasivo, esta capacidad de deformación se convierte en un factor deter-

minante de invasión y metástasis. Este proceso es particularmente crítico en células con una tasa de movilidad alta, como es el caso de células tumorales y del sistema inmunológico (Figura 9). Mientras que en la mayoría de las células la contribución de la lámina nuclear es fundamental en la deformabilidad nuclear, en el caso de leucocitos, así como en tumores hematológicos, la composición de la lámina nuclear es diferente lo que sugiere un posible papel más relevante de la cromatina en la deformación nuclear en este tipo de células.



La leucemia linfoblástica aguda (LLA) como modelo de migración y deformación nuclear

En nuestro caso, hemos usado como modelo experimental y patológico la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Se trata de una

neoplasia caracterizada por la expansión de precursores linfoides inmaduros, con una elevada tasa proliferativa y una notable capacidad de diseminación. Aunque su presentación clínica y clasificación se basan en criterios genéticos e inmunofenotípicos, el desarrollo de la enfermedad ocurre en diferentes entornos, donde las restricciones físicas y mecánicas desempeñan un papel determinante. Las células de leucemia presentan un núcleo voluminoso, con una relación núcleo/citoplasma elevada. Desde una perspectiva mecanobiológica, estas características convierten al núcleo en un elemento especialmente relevante para la adaptación celular a entornos confinados. La infiltración y colonización de nichos de metástasis exponen a las células leucémicas a desafíos mecánicos, en los que la capacidad de deformar el núcleo resulta fundamental para moverse.

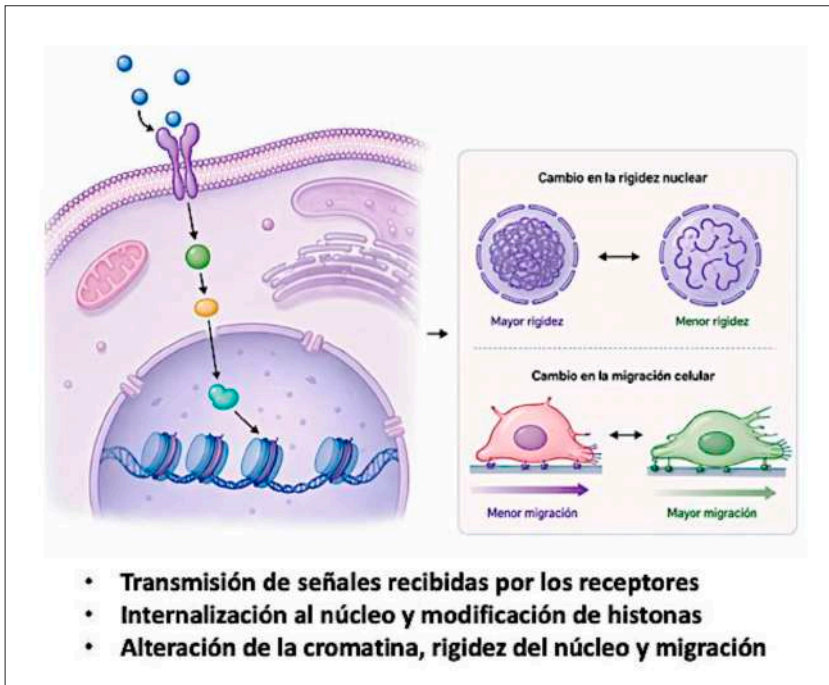
Ya hemos explicado que adhesión y deformación nuclear no son eventos independientes, sino partes asociadas de un mismo sistema mecanobiológico. En este sentido, nuestro grupo de investigación ha demostrado que la adhesión mediada por la integrina $\alpha4\beta1$ (VLA4) no solo activa programas clásicos de señalización, sino que promueve un aumento global de la metilación de H3K9 a través de la activación de metiltransferasas de histonas, particularmente la enzima G9a, y una reorganización de la cromatina que se traduce en cambios medibles en las propiedades físicas del núcleo. Mediante técnicas de microscopía confocal, microscopía de fuerza atómica y análisis viscoelástico, demostramos que estos cambios epigenéticos incrementan la rigidez nuclear y modifican su comportamiento frente a estímulos mecánicos. Es más, desde el punto de vista funcional, estos cambios tienen consecuencias directas sobre la migración celular. Estos resultados indican que la adhesión celular no solo regula la interacción con el microambiente, sino que modula directamente las propiedades físicas del núcleo mediante mecanismos epigenéticos.

Migración transendotelial y deformabilidad nuclear.

A nivel clínico, identificamos una correlación significativa entre la expresión de G9a y la subunidad $\alpha 4$ de la integrina VLA4 en muestras pediátricas de LLA. La migración transendotelial es un proceso clave en distintos contextos biológicos, como la respuesta inmunitaria, la hematopoyesis o la diseminación metastásica, donde las células deben cruzar barreras endoteliales sin comprometer su viabilidad. Estas barreras actúan como filtros que favorecen subpoblaciones con mayor plasticidad mecánica y, a menudo, mayor agresividad. Nuestros resultados muestran que bloquear los mecanismos epigenéticos que regulan la deformabilidad celular también inhibe la migración. La inhibición de G9a disminuye significativamente la capacidad de las células para deformarse y atravesar estas barreras, tanto en líneas celulares como en muestras primarias. En conjunto, estos hallazgos indican que G9a no solo participa en programas epigenéticos clásicos, sino que también desempeña un papel directo en la adaptación mecánica celular durante la migración.

Otra molécula clave en la migración transendotelial y la invasión quimiotáctica de células leucémicas es la quimioquina SDF1 α (CXCL12). Aunque su papel en señalización está bien establecido, nuestro grupo ha demostrado de forma pionera que también modula la respuesta biomecánica del núcleo. En concreto, la señalización por CXCL12 no solo activa rutas migratorias clásicas, sino que induce rápidamente un aumento global de la metilación de H3K9, especialmente en células de leucemia de tipo T. Esto conlleva cambios transcripcionales a corto plazo, una reorganización de la cromatina y una contribución directa a las propiedades mecánicas del núcleo. Además, se observa una redistribución de H3K9me3 hacia el frente nuclear durante el paso por poros estrechos, reflejando una adaptación dinámica a las fuerzas mecánicas. Este mecanismo

muestra una clara especificidad según el linaje: las células T responden con mayor metilación de H3K9 y capacidad migratoria, mientras que las células B no presentan esta respuesta. En conjunto, estos resultados apoyan un modelo en el que la migración transendotelial no depende solo de señales químicas o adhesivas, sino también de la capacidad de la célula para modular activamente las propiedades físicas de su núcleo a través de receptores celulares (Figura 10).



Desde una perspectiva clínica, estos hallazgos sugieren que la inhibición de enzimas epigenéticas podría tener un doble efecto terapéutico: no solo promover la muerte de las células leucémicas, como se había descrito previamente, sino también limitar su capacidad de diseminación y colonización de nichos protectores, un aspecto crítico en la recaída de la enfermedad.

❧ RESPUESTAS MECÁNICAS EN CONTEXTOS BIOLÓGICOS

Gran parte del conocimiento en biología celular se ha construido a partir de observaciones en superficies planas y rígidas. Estos modelos en dos dimensiones permitieron avances fundamentales, pero generaron una visión simplificada de la célula, alejada de la realidad fisiológica. Los tejidos vivos constituyen entornos mecánicos complejos, caracterizados por confinamiento, heterogeneidad espacial, gradientes de rigidez y tensiones dinámicas. En este contexto, las células no solo reciben señales químicas, sino que se ven obligadas a adaptar su arquitectura interna para sobrevivir y funcionar. La arquitectura tridimensional y las propiedades mecánicas del entorno son actores principales del comportamiento celular. De hecho, muchas propiedades y funciones celulares solo emergen o son reproducibles cuando la célula se enfrenta a la realidad mecánica del tejido (Figura 11).



En el ámbito tumoral, esta cuestión adquiere una relevancia fundamental. Los tumores sólidos, como los de mama, páncreas o pulmón, se desarrollan en matrices progresivamente más rígidas y densas, donde la arquitectura tisular cambia de forma drástica durante la progresión de la enfermedad. Estas modificaciones mecánicas no solo acompañan al tumor, sino que modulan activamente el fenotipo celular, favoreciendo la aparición de subpoblaciones más invasivas y resistentes. En entornos tridimensionales, no todas las células tumorales responden de igual manera al confinamiento mecánico. Algunas quedan atrapadas, otras modifican su modo migratorio y solo una fracción logra adaptarse. Este principio también es aplicable a tumores hematológicos. Aunque tradicionalmente considerados tumores líquidos, procesos como la infiltración de la médula ósea, los ganglios linfáticos o los tejidos periféricos exponen a las células hematopoyéticas y leucémicas a entornos tridimensionales altamente restrictivos.

Nuestros trabajos han contribuido a establecer un vínculo directo entre la regulación epigenética y la adaptación mecánica en entornos tridimensionales. En un primer estudio, hemos identificado que el entorno tridimensional regula la organización de la cromatina y las propiedades físicas del núcleo. En concreto, demostramos que condiciones de confinamiento tridimensional inducen un aumento de la metilación de H3K4 dependiente de la subunidad de metilasa WDR5, acompañado de una cromatina menos compacta y de un núcleo más blando y deformable. De forma relevante, estos cambios no dependen de la actividad transcripcional clásica, sino de funciones no genómicas de complejos epigenéticos. WDR5 —junto a otros componentes del complejo de la metilasa como RbBP5— regula la polaridad celular, la deformabilidad nuclear y la capacidad migratoria tanto *in vitro* como *in vivo*. Mecánicamente,

este proceso está controlado por la contractilidad de actomiosina: la fosforilación de miosina por su quinasa MLCK modula la interacción de WDR5 con su complejo metilasa, integrando así señales mecánicas del entorno con cambios epigenéticos que alteran la rigidez nuclear. Posteriormente, extendimos estos hallazgos al contexto de la leucemia linfoblástica aguda. Observamos que los entornos tridimensionales también inducen alteraciones en la organización de la cromatina y en la morfología y propiedades mecánicas del núcleo; facilitando la migración celular a través de espacios confinados tanto en líneas como en muestras de pacientes con leucemia. De forma significativa, la inhibición o el silenciamiento de WDR5 disminuye de manera notable la capacidad invasiva de las células leucémicas, tanto *in vitro* como *in vivo*.

En esta misma línea, al estudiar el papel de la demetilasa LSD1 (la contrapartida a la metilación mediada por WDR5) en células de leucemia, observamos que su inhibición induce un fenotipo más elongado. No solo eso, las células de leucemia también presentan una mayor capacidad de desplazamiento en matrices tridimensionales y un incremento de la deformabilidad nuclear. Aunque este resultado es el que cabe esperar al ser el efecto contrario al mediado por WDR5, estas células presentan una menor capacidad de respuesta quimiotáctica y una reducción en la migración transendotelial. Este hallazgo pone de manifiesto que la invasión celular es un proceso multifásico, en el que cada etapa impone requerimientos distintos, tanto mecánicos como funcionales.

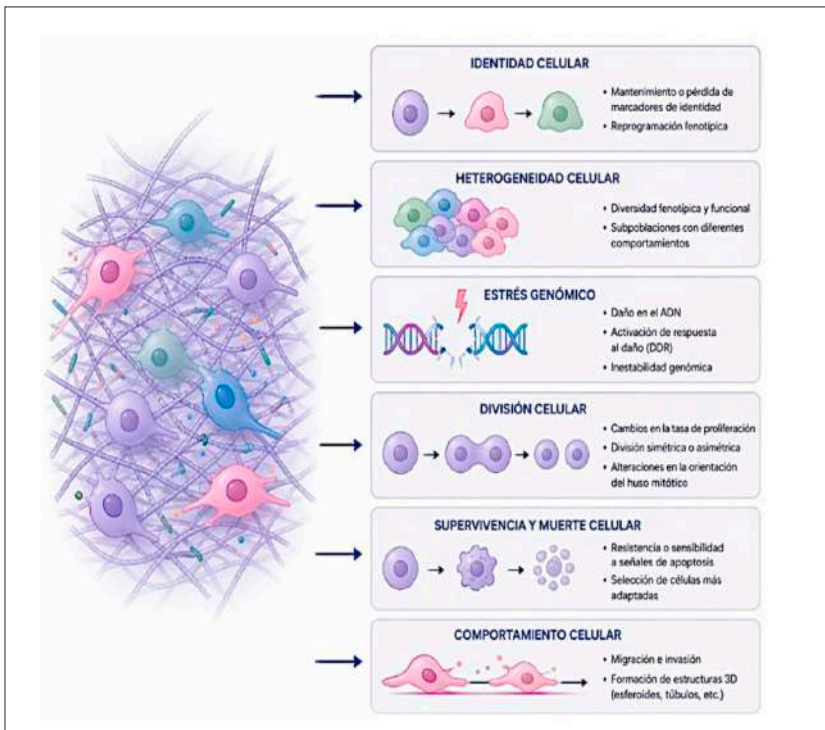
En conjunto, estos trabajos indican que la deformabilidad nuclear es una propiedad dinámica, regulada por el entorno y por mecanismos epigenéticos, que resulta esencial para la migración en espacios confinados. Sin embargo, por sí sola no

determina la capacidad de diseminación. La migración celular resulta, por tanto, un equilibrio entre la plasticidad mecánica, la organización de la cromatina y la coordinación funcional con el microambiente.



☒ DEFORMACIÓN, DAÑO Y MEMORIA MECÁNICA

La deformación nuclear dista mucho de ser un proceso inocuo. Bajo tensiones mecánicas intensas la envoltura nuclear puede sufrir rupturas transitorias, acompañadas de desorganización de la lámina nuclear. Estos eventos exponen regiones del ADN al citoplasma, desencadenando el daño genómico, la activación de respuestas inflamatorias mediadas por sensores como los cGAS-STING y, en última instancia, los programas de senescencia, inestabilidad genómica o muerte celular (Figura 12).



Lejos de ser un efecto menor, este proceso puede amplificar la inestabilidad genómica y favorecer la generación de heterogeneidad clonal, favoreciendo la selección de fenotipos más agresivos. Así, la deformabilidad nuclear es capaz de facilitar la invasión tisular, pero al mismo tiempo incrementa la vulnerabilidad del genoma. Este equilibrio inestable entre plasticidad mecánica y fragilidad genética sitúa a la mecánica nuclear en el centro del fenotipo maligno

La dimensión física de la identidad celular

La identidad celular no puede entenderse únicamente en términos genéticos o epigenéticos; incluye también una dimensión biofísica. Propiedades como la rigidez, la viscoelasticidad o la capacidad de deformación del núcleo influyen directamente en la organización de la cromatina, la accesibilidad del ADN y la estabilidad del linaje celular. Modificar la arquitectura nuclear no solo altera la mecánica celular, sino que puede reprogramar estados transcripcionales. Desde una perspectiva biomédica, esto abre nuevas oportunidades terapéuticas. Intervenir sobre la organización de la cromatina o sobre los componentes estructurales del núcleo podría modular la invasividad tumoral, la sensibilidad a fármacos o la capacidad de diferenciación celular.

En procesos fisiológicos como la inflamación, la selectividad mecánica adquiere una mayor relevancia. No todas las células que reciben una señal quimiotáctica son capaces de responder: solo aquellas con las propiedades mecánicas adecuadas logran atravesar las barreras físicas. El endotelio vascular actúa como un filtro biomecánico restringiendo el acceso a células capaces de soportar el estrés mecánico del tránsito. Este principio introduce una capa adicional de regulación en la migración celular, en la que la competencia mecánica es tan relevante como la señalización molecular.

Deformación nuclear como fuente de variabilidad

La deformación extrema del núcleo no solo selecciona células, sino que también puede transformarlas. Las alteraciones transitorias de la envoltura nuclear, el estrés genómico y los cambios en la organización de la cromatina pueden generar modificaciones duraderas en el estado celular. En contextos de inflamación crónica o el cáncer, la repetición de estos eventos contribuye a la acumulación de variabilidad genética y epigenética, favoreciendo la progresión de la enfermedad. Las barreras físicas dejan de ser simples obstáculos para convertirse en agentes activos de transformación celular.

Uno de los avances más relevantes del campo es el reconocimiento de la llamada memoria mecánica. Las células que han sido sometidas a entornos tridimensionales restrictivos no solo se adaptan de forma transitoria, sino que adquieren cambios persistentes en su organización citoesquelética, en la mecánica nuclear y en sus programas transcripcionales. Estas adaptaciones pueden mantenerse incluso tras abandonar el entorno original, lo que sugiere la existencia de mecanismos estables de reprogramación mecano-dependiente. En tumores sólidos, esta memoria puede traducirse en una mayor capacidad metastásica: el tejido primario no solo alberga el tumor, sino que entrena mecánicamente a las células que posteriormente colonizarán otros órganos.

En un primer trabajo, describimos como la migración persistente a través de barreras físicas es suficiente para inducir modificaciones nucleares estables. Las células sometidas a migración confinada repetida adquieren un fenotipo migratorio alterado con redistribución aberrante de la proteína lámina B1, cambios en la arquitectura nuclear y modificaciones en la expresión génica. Estas alteraciones se asocian a consecuencias funcionales relevantes, incluyendo defectos en la reparación del ADN, au-

mento basal del daño genómico, cambios en la respuesta a quimioterapia y modificaciones en la capacidad de diseminación tumoral *in vivo*.

Nuestro trabajo más reciente complementa y amplía esta visión al demostrar que la confinación en matrices tridimensionales induce en células leucémicas un estado adaptativo persistente. Las células expuestas a estas condiciones conservan, incluso tras ser liberadas del entorno confinado, alteraciones estables en la morfología nuclear, caracterizadas por plegamiento de la envoltura nuclear y reorganización de lámina B1. Estos cambios están asociados a una reprogramación funcional que afecta la organización de la cromatina, la actividad transcripcional, la supervivencia celular y la capacidad de diseminación *in vivo*. Un hallazgo clave es el cambio biomecánico del núcleo adquiere un estado físico y funcional reconfigurado diferente al de células que no han sufrido ese estrés mecánico.

Un elemento común y especialmente relevante en ambos estudios es el papel del citoesqueleto de actina como mediador de la mecanotransducción nuclear. La modulación de la polimerización de actina no solo altera la distribución de lámina B1, sino que también influye en la compactación de la cromatina y en los niveles de daño en el ADN, subrayando la existencia de un eje funcional continuo entre fuerzas externas, citoesqueleto y arquitectura nuclear. Desde un punto de vista biofísico, ambos trabajos demuestran que el núcleo no responde de forma transitoria al estrés mecánico, sino que puede sufrir de forma estable una reorganización estructural y mecánica. Estas adaptaciones se manifiestan como firmas biomecánicas distintivas, detectables mediante técnicas como la microscopía de fuerza atómica, las pinzas ópticas y la microscopía de superresolución, lo que confirma que la migración en entornos confinados deja una huella física medible en el núcleo celular.

En conjunto, estos resultados redefinen la migración en 3D como un proceso de selección y reprogramación mecánica. Tanto la confinación en matrices extracelulares como la migración repetida a través de barreras físicas actúan como fuerzas capaces de inducir cambios persistentes en la organización nuclear, la expresión génica y la estabilidad del genoma. Este fenómeno proporciona una visión a partir de la cual podremos intentar comprender cómo la mecánica tisular contribuye a la heterogeneidad celular, la progresión tumoral y la adaptación celular en contextos fisiológicos y patológicos.



❖ CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

A lo largo de este recorrido, he tratado de presentar la célula no como una suma de componentes sino un sistema integrado en el que la arquitectura, las fuerzas biofísicas y las señales bioquímicas convergen en la funcionalidad celular. Así, el núcleo emerge como un elemento central no solo en la regulación genética, sino también como un determinante mecánico del comportamiento celular.

La deformabilidad nuclear condiciona procesos clave como la migración en entornos confinados. Esta propiedad no es estática, sino regulada mediante la lámina nuclear, la organización de la cromatina y los mecanismos epigenéticos. Las barreras físicas actúan como filtros mecánicos regulando funciones celulares y seleccionando subpoblaciones celulares con mayor potencial invasivo o con una mayor inestabilidad genómica. Las células que han experimentado confinamiento o estrés físico mantienen cambios persistentes en su organización nuclear y en su comportamiento, lo que sugiere que el estrés mecánico influye en la respuesta celular. La sensibilidad a fármacos, la capacidad invasiva o la resistencia terapéutica pueden estar moduladas por el estado mecánico de la célula.

Tendencias actuales y líneas futuras

En este sentido, la mecanobiología emerge como un factor crítico a considerar tanto en el diseño de modelos experimentales como en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Una de las principales tendencias es el uso de modelos matemáticos

y físicos para describir el comportamiento celular. Modelos de viscoelasticidad, y simulaciones multiescala permitirán analizar fuerzas, deformaciones y respuestas celulares de forma predictiva. La inteligencia artificial está comenzando a desempeñar un papel importante, especialmente en el análisis de imagen. Técnicas para cuantificar con precisión cambios en la morfología nuclear, la organización de la cromatina o la dinámica celular, y facilitan la integración de datos complejos. En paralelo, el desarrollo de organoides, matrices tridimensionales y aproximaciones de microfluídica está permitiendo estudiar la respuesta celular en condiciones cada vez más “mecano-fisiológicas”.

Conclusión

La deformabilidad nuclear y la respuesta mecánica celular representan un eje fundamental en la biología actual. Entender cómo las células integran fuerzas, estructura y señalización permitirá no solo explicar mejor procesos fisiológicos y patológicos, sino también identificar nuevas oportunidades de intervención terapéutica. Todos estos conceptos nuevos deben seguir integrándose y revisitándose ya que me gustaría acabar con la cita de un académico histórico ya mencionado y que, aunque probablemente apócrifa, ilustra perfectamente que la razón y discusión deben prevalecer, así como el espíritu a la verdad frente a los dogmas. Valga como brindis a la movilidad celular que estudiamos en mi grupo, a la discusión científica y a ese espíritu académico que me comprometo a respetar y velar:

“Eppur si muove” (Y, sin embargo, se mueve)
Galileo Galilei

He dicho.

Muchas gracias.

⊗ MI GRUPO

Inicié mi grupo de investigación en enero de 2014, cuando nada más aterrizar en Manchester me fui de “retreat” con el resto de jefes de grupo del Wellcome Trust Centre for Cell Matrix Research a organizar (y aprender) mi incipiente grupo de investigación. Durante estos años, primero en Manchester, luego en la UCM como Ramón y Cajal y por último en el CIB Margarita Salas, he tenido la suerte de trabajar con un grupo fantástico de personas que me han inspirado y acompañado y con los que, como equipo, hemos contribuido a los descubrimientos de esos años. A continuación, menciono a las personas que han formado parte del grupo de investigación en algún momento de su historia, vaya a todos ellos el mayor de mis reconocimientos.

Xiaohong Zhang	Cándido Ortiz
Pengbo Wang	Lucía Álvaro
Elena Madrazo	Ander de Blas
Estefanía Gómez	Celso Yañez
Raquel González Novo	Laura Dalia
Ana de Lope	David Acitores
Marina Armesto	Andrea Cordero
María del Carmen Mata	Simone D’Agostino
Héctor Zamora	Joanna Buczkowska
Naroa Luzuriaga	Tobías Álvaro
Alba Rojo	Alejandro Fuentes
María del Pilar Cruz	Roberta Turner
Gracia Peralta	Ivett Szeplaky
Irene Cáceres	Nerea Ugarte



⊗ BIBLIOGRAFÍA

La célula y sus orgánulos

Abu-Remaileh, M., Chan, C.J., Chen, L., et al. (2025) Visions of the future of molecular cell biology. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 26, 735-740.

Celotti, I., Scavezzon, M., Toffanin, S., et al. (2026) Organelle contact sites in cancer cells. *Cell Death Dis.*

Kim, H. and Delarue, M. (2025) Dynamic structure of the cytoplasm. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 94, 102507.

Lammerding, J., Engler, A.J. and Kamm, R. (2022) Mechano-biology of the nucleus. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*

Mukherjee, R.N., Chen, P. and Levy, D.L. (2016) Recent advances in understanding nuclear size and shape. *Nucleus*, 7, 167-186.

Singer, S.J. and Nicolson, G.L. (1972) The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*, 175, 720-731.

Voeltz, G.K., Sawyer, E.M., Hajnóczky, G. and Prinz, W.A. (2024) Making the connection: How membrane contact sites have changed our view of organelle biology. *Cell*, 187, 257-270.

Esqueleto celular y tensegridad

Anton, C., Lautenschläger, F. and Hawkins, R.J. (2025) Modeling cytoskeletal and cell dynamics. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 97, 102584.

- Blumenfeld, R. (2006) Isostaticity and controlled force transmission in the cytoskeleton: a model awaiting experimental evidence. *Biophys. J.*, 91, 1970-1983.
- Bourdeau, J., Chauhan, P. and Ross, J.L. (2025) Learning physics and biology from cytoskeletal and condensate interactions. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 94, 102506.
- Brangwynne, C.P., MacKintosh, F.C., Kumar, S., Geisse, N.A., Talbot, J., et al. (2006) Microtubules can bear enhanced compressive loads in living cells because of lateral reinforcement. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103, 10248-10253.
- Brown, H.J., Shinde, V.D., Bosi, L. and Duggin, I.G. (2025) Evolution of the cytoskeleton: Emerging clues from the diversification and specialisation of archaeal cytoskeletal proteins. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 95, 102557.
- Gittes, F., Mickey, B., Nettleton, J. and Howard, J. (1993) Flexural rigidity of microtubules and actin filaments measured from thermal fluctuations in shape. *J. Cell Biol.*, 120, 923-934.
- Ingber, D.E. (2008) Tensegrity-based mechanosensing from macro to micro. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 97, 163-179.
- Lappalainen, P., Kotila, T., Jégou, A., et al. (2022) Biochemical and mechanical regulation of actin dynamics. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 23, 836-852.
- Maniotis, A.J., Chen, C.S. and Ingber, D.E. (1997) Demonstration of mechanical connections between integrins, cytoskeletal filaments, and nucleoplasm that stabilize nuclear structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 94, 849-854.
- McNeill, M.C., Wray, J., Sala-Newby, G.B., Hindmarch, C.C.T., Smith, S.A., et al. (2020) Nuclear actin regulates cell proliferation and migration via inhibition of SRF and TEAD. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, 1867, 118691.

Stamenovic, D. and Coughlin, M.F. (1999) The role of prestress and architecture of the cytoskeleton and deformability of cytoskeletal filaments in mechanics of adherent cells: a quantitative analysis. *J. Theor. Biol.*, 201, 63-74.

Localización y transporte de proteínas

Batchelor, C.L., Woodward, A.M. and Crouch, D.H. (2004) Nuclear ERM (ezrin, radixin, moesin) proteins: regulation by cell density and nuclear import. *Exp. Cell Res.*, 296, 208-222.

Brignole, C., Bensa, V., Fonseca, N.A., Del Zotto, G., Bruno, S., et al. (2021) Cell surface nucleolin represents a novel cellular target for neuroblastoma therapy. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 40, 180.

Herter, J. and Zarbock, A. (2013) Integrin regulation during leukocyte recruitment. *J. Immunol.*, 190, 4451-4457.

Kumar, A., Redondo-Muñoz, J., Pérez-García, V., Cortés, I. and Carrera, A.C. (2011) NLS-containing phosphoinositide 3-kinase beta plays an essential nuclear function in cell survival. *Mol. Cell. Biol.*, 31, 2122-2133.

Narayanan, A. and Brangwynne, C.P. (2026) Design of de novo nucleolar surface proteins. *Biophys. J.*, 125, 709-719.

Navarro-Lérida, I., Pellinen, T., Sanchez, S.A., Guadamillas, M.C., Wang, Y., et al. (2015) Rac1 nucleocytoplasmic shuttling drives nuclear shape changes and tumor invasion. *Dev. Cell*, 32, 318-334.

Nikkhoo, B., Jalili, A., Fakhari, S., Sheikhesmaili, F., Fathi, F., et al. (2014) Nuclear pattern of CXCR4 expression is associated with a better overall survival in patients with gastric cancer. *J. Oncol.*, 2014, 808012.

- Redondo-Muñoz, J., Rodríguez, M.J., Silió, V., Pérez-García, V., Valpuesta, J.M., et al. (2013) Phosphoinositide 3-kinase beta controls the assembly and functions of replication factor C complex. *Nucleic Acids Res.*, 41, 855-868.
- Redondo-Muñoz, J., Ugarte-Berzal, E., García-Marco, J.A., Hernández del Cerro, M., Van den Steen, P.E., et al. (2008) $\alpha 4\beta 1$ integrin and 190 kDa CD44v constitute a cell surface docking complex for gelatinase B/MMP-9 in chronic leukemic but not in normal B cells. *Blood*, 112, 169-178.
- Redondo-Muñoz, J., Ugarte-Berzal, E., Terol, M.J., Van den Steen, P.E., Hernández del Cerro, M., et al. (2010) Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) promotes chronic lymphocytic leukemia B-cell survival through its hemopexin domain. *Cancer Cell*, 17, 160-172.
- Sigaeva, A., Hutchings, C., Cesnik, A., et al. (2026) Subcellular localization as a driver of protein function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*

Mecanobiología y mecanotransducción

- Cho, S., Irianto, J. and Discher, D.E. (2017) Mechanosensing by the nucleus: from pathways to scaling relationships. *J. Cell Biol.*, 216, 305-315.
- Dahl, K.N., Ribeiro, A.J.S. and Lammerding, J. (2008) Nuclear shape, mechanics, and mechanotransduction. *Circ. Res.*, 102, 1307-1318.
- Kaminski, A., Fedorchak, G.R. and Lammerding, J. (2014) The cellular mastermind?-mechanotransduction and the nucleus. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 126, 157-203.
- Mierke, C.T. (2024) Extracellular matrix cues regulate mechanosensing and mechanotransduction of cancer cells. *Cells*, 13, 96.

- Na, S., Collin, O., Chowdhury, F., Tay, B., Ouyang, M., et al. (2008) Rapid signal transduction in living cells is a unique feature of mechanotransduction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 105, 6626-6631.
- Wang, N. (2010) Review of cellular mechanotransduction. *J. Phys. D Appl. Phys.*, 43, 023001.
- Wang, N., Tytell, J.D. and Ingber, D.E. (2009) Mechanotransduction at a distance mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 10, 75-82.

Consecuencias mecanobiológicas

- Carollo, P.S. and Barra, V. (2023) Chromatin epigenetics and nuclear lamina keep the nucleus in shape: examples from natural and accelerated aging. *Biol. Cell*, 115, e2200023.
- Dudaryeva, O.Y., Bernhard, S., Tibbitt, M.W. and Labouesse, C. (2023) Implications of cellular mechanical memory in bioengineering. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 9, 5985-5999.
- Engler, A.J., Sen, S., Sweeney, H.L. and Discher, D.E. (2006) Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*, 126, 677-689.
- González-Novo, R., Zamora-Carreras, H., Armesto, M., de Lope-Planelles, A., López-Menéndez, H., et al. (2026) 3D environment favors persistent changes in cell functions and altered morphology, wrinkling and biomechanical signature of the nucleus. *Cell Rep. Phys. Sci.*
- Kalukula, Y., Ciccone, G., Mohammed, D., Procès, A., Versaevel, M., et al. (2025) Unlocking the therapeutic potential of cellular mechanobiology. *Sci. Adv.*, 11, eaea6817.
- Nelson, C.M., Xiao, B., Wickström, S.A., Dufrêne, Y.F., Cosgrove, D.J., et al. (2024) Mechanobiology: Shaping the future of cellular form and function. *Cell*, 187, 2652-2656.

- Saraswathibhatla, A., Indana, D. and Chaudhuri, O. (2023) Cell–extracellular matrix mechanotransduction in 3D. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 24, 495-516.
- Shin, J.W., Spinler, K.R., Swift, J., Chasis, J.A., Mohandas, N., et al. (2013) Lamins regulate cell trafficking and lineage maturation of adult human hematopoietic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 110, 18892-18897.
- Tilghman, R.W., Cowan, C.R., Mih, J.D., Koryakina, Y., Gioeli, D., et al. (2010) Matrix rigidity regulates cancer cell growth and cellular phenotype. *PLoS One*, 5, e12905.

Deformabilidad nuclear

- Cantwell, H. and Dey, G. (2022) Nuclear size and shape control. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 130, 90-97.
- Cho, S., Vashisth, M., Abbas, A., Majkut, S., Vogel, K., et al. (2019) Mechanosensing by the lamina protects against nuclear rupture, DNA damage, and cell-cycle arrest. *Dev. Cell*, 49, 920-935.
- Denais, C.M., Gilbert, R.M., Isermann, P., McGregor, A.L., te Lindert, M., et al. (2016) Nuclear envelope rupture and repair during cancer cell migration. *Science*, 352, 353-358.
- Friedl, P., Wolf, K. and Lammerding, J. (2011) Nuclear mechanics during cell migration. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 23, 55-64.
- Gerlitz, G. and Bustin, M. (2010) Efficient cell migration requires global chromatin condensation. *J. Cell Sci.*, 123, 2207-2217.
- Guilluy, C., Osborne, L.D., Van Landeghem, L., Sharek, L., Superfine, R., et al. (2014) Isolated nuclei adapt to force and reveal a mechanotransduction pathway in the nucleus. *Nat. Cell Biol.*, 16, 376-381.

- Hsia, C.R., McAllister, J., Hasan, O., Judd, J., Lee, S., et al. (2022) Confined migration induces heterochromatin formation and alters chromatin accessibility. *iScience*, 25, 104978.
- Kumar, A., Mazzanti, M., Mistrik, M., Kosar, M., Beznousenko, G.V., et al. (2014) ATR mediates a checkpoint at the nuclear envelope in response to mechanical stress. *Cell*, 158, 633-646.
- Pfeifer, C.R., Irianto, J. and Discher, D.E. (2019) Nuclear mechanics and cancer cell migration. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1146, 117-130.
- Stephens, A.D., Banigan, E.J. and Marko, J.F. (2019) Chromatins physical properties shape the nucleus and its functions. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 58, 76-84.
- Wang, P., Dreger, M., Madrazo, E., Williams, C.J., Samaniego, R., et al. (2018) WDR5 modulates cell motility and morphology and controls nuclear changes induced by a 3D environment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 115, 8581-8586.
- Wei, F., Liao, Y., Wang, A., et al. (2025) Biomechanics and mechanobiology of the cell nucleus. *Med-X*, 3, 20.
- Zhang, X., Cook, P.C., Zindy, E., Williams, C.J., Jowitt, T.A., et al. (2016) Integrin $\alpha 4\beta 1$ controls G9a activity that regulates epigenetic changes and nuclear properties required for lymphocyte migration. *Nucleic Acids Res.*, 44, 3031-3044.

Migración tumoral

- Agrawal, A., Javanmardi, Y., Watson, S.A., et al. (2025) Mechanical signatures in cancer metastasis. *npj Biol. Phys. Mech.*, 2, 3.

- Alonso-Matilla, R., Provenzano, P.P. and Odde, D.J. (2025) Physical principles and mechanisms of cell migration. *npj Biol. Phys. Mech.*, 2, 2.
- Friedl, P., Sahai, E., Weiss, S. and Yamada, K.M. (2012) New dimensions in cell migration. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 13, 743-747.
- González-Novo, R., Armesto, M., González-Murillo, Á., Dreger, M., Hurlstone, A.F.L., et al. (2025) Dual effect of targeting LSD1 on the invasiveness and the mechanical response of acute lymphoblastic leukemia cells. *Biomed. Pharmacother.*, 183, 117830.
- González-Novo, R., de Lope-Planelles, A., Cruz Rodríguez, M.P., González-Murillo, Á., Madrazo, E., et al. (2023) 3D environment controls H3K4 methylation and the mechanical response of the nucleus in acute lymphoblastic leukemia cells. *Eur. J. Cell Biol.*, 102, 151343.
- Ilin, O., Gritsenko, P.G., Syga, S., Lippoldt, J., La Porta, C.A.M., et al. (2020) Cell-cell adhesion and 3D matrix confinement determine jamming transitions in breast cancer invasion. *Nat. Cell Biol.*, 22, 1103-1115.
- Lauffenburger, D.A. and Horwitz, A.F. (1996) Cell migration: a physically integrated molecular process. *Cell*, 84, 359-369.
- Madrazo, E., González-Novo, R., Ortiz-Placín, C., García de Lacoba, M., González-Murillo, Á., et al. (2022) Fast H3K9 methylation promoted by CXCL12 contributes to nuclear changes and invasiveness of T-acute lymphoblastic leukemia cells. *Oncogene*, 41, 1324-1336.
- Madrazo, E., Ruano, D., Abad, L., Alonso-Gómez, E., Sánchez-Valdepeñas, C., et al. (2018) G9a correlates with VLA-4 integrin and influences the migration of childhood acute lymphoblastic leukemia cells. *Cancers (Basel)*, 10, 325.

Wullkopf, L., West, A.K.V., Leijnse, N., Cox, T.R., Madsen, C.D., et al. (2018) Cancer cells ability to mechanically adjust to extracellular matrix stiffness correlates with their invasive potential. *Mol. Biol. Cell*, 29, 2378-2385.



Discurso de contestación

Excmo. Sr. Dr. Rafael Urrialde de Andrés

Excelentísimo Señor presidente de la Real Academia Europea de Doctores, Excelentísimos e Ilustrísimos señores académicos, familia y amigos del Excmo. Dr. Javier Redondo Muñoz, señoras y señores:

Permítanme, en primer lugar, expresar mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de esta Real Corporación y, en especial, a su presidente, El Excmo. Sr. Dr. D. Alfredo Rocafort por el honor que supone para quien les habla, responder al extraordinario discurso que nos ha ofrecido hoy nuestro nuevo académico, el Dr. Javier Redondo, en nombre de nuestra centenaria Real Corporación.

«La ciencia es aquello sobre lo cual cabe siempre discusión», afirmaba José Ortega y Gasset. Yo añadiría que siempre se basa en el espíritu crítico. Esta idea refleja bien la trayectoria familiar, vital y profesional de Javier Redondo.

Realizar la *laudatio* de respuesta de una personalidad científica de la talla del Doctor Redondo conlleva hacer frente a dos facetas, la familiar y la profesional, ambas fascinantes, y desafiantes, por el especial cariño que le guardo como ser humano, como padre, como pareja, como hijo... y porque implica también la responsabilidad de plasmar en estas breves palabras, aparte de la huella humana, la de una carrera profesional de ámbito científico, que a pesar de su juventud, está claramente marcada por la innovación, la excelencia, la pasión por la salud y por ayudar a los que más lo necesitan. Nos encontramos ante una figura que encarna la síntesis perfecta entre la excelencia científica, la investigación en un campo como la salud oncológica, y la humanización de la ciencia básica en ciencia aplicada con una

sensibilización humana que le implica realizar transferencia de la misma a toda la población, esto me permite combinar una admiración que le profesó como científico y como persona.

Sí me lo permiten primero glosaré algunos aspectos referentes a su ámbito particular y familiar. En Getafe, Madrid, inician dos segovianos un proyecto de vida en común, del que nacerán sus hijos: Javier, César y Nerea. Los valores que ellos les inculcan marcan claramente su personalidad.

Sus primeros estudios los lleva a cabo en el colegio de los Escolapios de Getafe, realizando como actividad extracurricular el kárate donde llega a alcanzar la categoría de cinturón negro primer dan.

A su carácter reflexivo y emprendedor, he de añadir el humanitario. Junto a su hermano César y un grupo de amigos de diferentes localidades madrileñas e impulsado por el sacerdote Pedro Cid, establecieron una comunidad comprometida con causas sociales en colectivos vulnerables. Esta experiencia reforzó claramente su sensibilidad social, al tiempo que compartía con sus compañeros vivencias propias de la juventud: viajes, celebraciones y actividades culturales.

Siempre se dice que los abuelos infieren un carácter especial, y este ha sido también el caso de nuestro beneficiario, pues las estancias estivales con sus abuelos le confirieron un desarrollo personal especial, a quienes siempre ha reconocido como una influencia fundamental en la transmisión de valores, especialmente en lo relativo al compromiso familiar y social.

En el plano personal, en septiembre de 2011 inició su propio proyecto familiar, con el nacimiento posterior de su hija Miriam en el año 2013. Ese mismo año se trasladó para realizar

una estancia investigadora de tres años en la Universidad de Manchester, ampliando así su formación y experiencia internacional.

En la actualidad, ha iniciado una nueva etapa personal con el nacimiento de su hijo Leonardo en septiembre de 2025, afrontando con renovada energía y resiliencia los retos tanto personales como profesionales que se le presentan.

Pero sus retos familiares y profesionales, los ha combinado con los deportivos y su capacidad de superación le ha permitido participar en varias ediciones de la carrera Behobia-San Sebastián, caracterizada por su dificultad, lo que imprime carácter de superación y resistencia a los corredores que participan en la misma.

En el ámbito académico, cursó sus estudios universitarios en la Universidad Autónoma de Madrid, donde culminó su licenciatura en Bioquímica en 2004. Manteniendo durante esta etapa su implicación en actividades altruistas.

Impulsado por su vocación investigadora, realizó su tesis doctoral en la Universidad Complutense de Madrid, centrada en la investigación de la leucemia linfocítica crónica B en población adulta senior. Su trabajo destacó notablemente en el ámbito científico, siendo reconocido con el premio de la Real Academia de Doctores de España a una de las mejores tesis doctorales del año. Asimismo, instituciones como la Fundación Mutua Madrileña y la Fundación Ramón Areces respaldaron y financiaron su proyecto, reconocimiento que el propio Javier Redondo expresó con agradecimiento en su tesis doctoral.

Tras su periodo y estancia en Manchester, etapa en la cual escribió microrrelatos, otra faceta más de nuestro recipiendario, que

además obtuvo un gran fruto con el premio del Diari de Terrassa, regresó a España, donde continuó su carrera investigadora en la Universidad Complutense de Madrid y posteriormente en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Muy significativo y que nos dará pie para glosar su *curriculum vitae* fue la Beca Leonardo de la Fundación BBVA a Investigadores y Creadores Culturales en 2020, estas becas de alto aporte económico están destinadas a apoyar directamente proyectos de investigadores y creadores culturales, entre 30 y 45 años, que se caractericen por una producción científica, tecnológica o cultural altamente innovadora. Son consideradas como una de las ayudas más competitivas a nivel nacional, pues cuentan con un alto número de solicitudes, por encima de las 1.500, adjudicándose cada año en torno a 50-60 becas en, aproximadamente, 11 áreas de conocimiento.

En el caso del Dr. Javier Redondo, el proyecto al que se le concedió la beca Leonardo estaba titulado: “Mecanismos epigenéticos relacionados con la capacidad invasiva de células tumorales”, centrándose en estudiar cómo el ADN de células de leucemia aguda se ve alterado durante la invasión de las células tumorales.

El ingreso del Dr. Javier Redondo viene a enriquecer el conocimiento y debate de la Real Academia Europea de Doctores pues su sólida trayectoria científica con una creciente proyección internacional va a permitir posicionar a esta solemne corporación académica, junto con las de otros expertos en el área oncológica, en una investigación puntera y de máxima relevancia para la ciudadanía y su estado de salud.

El Dr. Redondo Muñoz pertenece a una generación de investigadores que han sabido conjugar la innovación metodológica

y el desarrollo e implantación del espíritu crítico con una gran profundidad conceptual. Su labor científica se enmarca en uno de los ámbitos más dinámicos y con mayor proyección de la biomedicina contemporánea, que se basa en el estudio de las bases celulares y moleculares de las enfermedades hematológicas, con especial atención a los mecanismos que gobiernan y dirigen la progresión y diseminación de la leucemia.

Formado como bioquímico en la Universidad Autónoma de Madrid, obtuvo su grado de doctor en Inmunología por la Universidad Complutense de Madrid. De forma muy temprana inició su carrera investigadora en el seno del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, donde adquirió una sólida base y conocimiento científico en biología molecular y celular. Estos primeros años, dedicados al estudio de la migración de células leucémicas y sus interacciones con el microambiente, han sido el membrete para sentar las bases de una línea de investigación que, con el tiempo, ha evolucionado hacia planteamientos más integradores y conceptualmente innovadores.

Su etapa postdoctoral en el Centro Nacional de Biotecnología y, posteriormente, en la Universidad de Manchester, supuso un decisivo impulso en su trayectoria científica y también personal. En este entorno o ámbito internacional, caracterizado por la excelencia científica y la interdisciplinariedad, el Dr. Redondo incorporó nuevas herramientas tecnológicas emergentes, como de la biofísica (ciencia interdisciplinaria que intenta comprender los mecanismos biológicos a nivel molecular, celular y de organismos a partir de la aplicación de los principios, métodos y teorías de la física) y de la mecano-biología [disciplina científica multidisciplinar que estudia cómo influyen en el comportamiento celular, la fisiología y el desarrollo de enfermedades, las fuerzas físicas y los cambios en las propiedades mecánicas del entorno (cargas, estiramiento, rigidez...) ampliando su en-

foque más allá de los paradigmas clásicos de la biología molecular]. Esto supone un tránsito intelectual que no fue meramente técnico, sino profundamente conceptual: contribuyó a desplazar la mirada desde una interpretación exclusivamente del área de conocimiento de la bioquímica del desarrollo de los procesos tumorales hacia una comprensión en la que las propiedades físicas de la célula adquieren un papel crítico y determinante.

En el año 2014, estableció su propio grupo de investigación en la Universidad de Manchester, dando un paso decisivo para establecer a nivel profesional su independencia científica. Desde entonces, su labor se ha orientado a desentrañar el papel de la biomecánica nuclear y de la organización de la cromatina en la capacidad de las células leucémicas para cuando se produce el proceso de migración, invadir tejidos y perpetuar la enfermedad. Esta línea de investigación posteriormente, a su regreso de Manchester, fue desarrollada en la Universidad Complutense de Madrid como investigador Ramón y Cajal y consolidada en el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas del CSIC, donde actualmente ejerce como Científico Titular y Jefe del Departamento de Biomedicina, alcanzado un notable reconocimiento internacional, prueba de ello son sus recientes publicaciones científicas y su contribución del debate y transferencia de conocimiento en esta área específica.

La relevancia de sus estudios científicos radica, en buena medida, en haber identificado la mecánica del núcleo celular como un regulador clave de la progresión leucémica, a partir de la estructura y las propiedades físicas del núcleo, moduladas por la cromatina y por señales del microambiente, condicionando la capacidad invasiva de las células tumorales. El Dr. Redondo ha abierto nuevas vías para la comprensión de la enfermedad y, potencialmente, para el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras. Se trata, en definitiva, de una aportación que ilus-

tra de manera ejemplar cómo la ciencia de vanguardia emerge en la intersección entre disciplinas.

Esta trayectoria conceptual se ha visto respaldada por una producción científica de notable calidad y alto impacto. Es autor de más de una veintena de publicaciones en revistas internacionales de primer nivel, entre las que se cuentan algunas de las más influyentes en el ámbito de la investigación biomédica. Más del ochenta por ciento de sus trabajos se sitúan en el primer cuartil de sus respectivas áreas científica y de conocimiento, firmando como primer autor o autor de correspondencia en la mayoría de las publicaciones, lo que pone de manifiesto su implicación directa en la generación de conocimiento y su liderazgo científico.

Pero todos sabemos, que aparte de la actividad realizada en ciencias, no es mucho menos importante la capacidad para atraer financiación competitiva. A lo largo de la última década, ha liderado o coliderado múltiples proyectos de investigación, tanto nacionales como internacionales. Estas ayudas, obtenidas en convocatorias altamente selectivas, han permitido no solo sostener su línea de investigación científica, sino también consolidar un equipo de trabajo estable, interdisciplinar y muy altamente cualificado.

En efecto, el Dr. Redondo ha demostrado una especial aptitud para la creación y dirección de equipos científicos. Bajo su liderazgo, su grupo ha integrado perfiles diversos —desde la biología celular y la inmunología hasta la biofísica—, generando un entorno de investigación fértil en el que se abordan problemas complejos desde perspectivas complementarias.

Pero aparte de su actividad investigadora, con el fin de la transmisión del conocimiento, está su vocación docente. El Dr. Re-

dondo ha impartido docencia en distintos niveles del sistema universitario, tanto en España como en el Reino Unido, participando activamente en programas de grado, de máster y de doctorado. Su contribución ha sido particularmente significativa en el ámbito de la inmunología molecular, donde ha sabido trasladar a los alumnos y las alumnas la complejidad y el dinamismo de la investigación científica contemporánea.

Merece destacar, asimismo, su papel en la internacionalización de la enseñanza universitaria, al haber contribuido a la implantación de docencia en lengua inglesa en programas de posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Esta labor, unida a su participación en proyectos de innovación docente y a las evaluaciones de docencia excelencia obtenidas, pone de relieve su compromiso con la calidad de la formación universitaria, tanto pública como privada.

En el ámbito de la formación de nuevos investigadores, su labor ha sido igualmente fecunda. Ha dirigido dos tesis doctorales y numerosos trabajos fin de máster y de grado, lo que ha supuesto que muchos de estos nuevos investigadores hayan seguido sus carreras científicas o en sectores relacionados con la biomedicina en el ámbito público o privado. De este modo, su influencia trasciende la producción científica directa y se proyecta en la formación de nuevas generaciones de científicos y profesionales de alta cualificación en el campo de la biomedicina.

Ha desempeñado también un papel activo en la comunidad científica, participando como evaluador de proyectos, revisor de revistas internacionales y miembro de comités científicos y asesor de otros comités. Estas responsabilidades, que requieren criterio, rigor y compromiso, son expresión del reconocimiento que su trayectoria ha suscitado entre sus pares.

Es miembro de sociedades científicas de relevancia como la ASEICA (asociación que agrupa a los investigadores de ciencia básica y clínica líderes en investigación oncológica en España), Sociedad Española de Inmunología, la International Society for Matrix Biology, la Metastasis Research Society, la Sociedad de Inmunología de la Comunidad de Madrid y en su estancia en el Reino Unido en la Sociedad Científicos Españoles en Reino Unido, y a partir de ahora en esta ilustre corporación: la Real Academia Europea de Doctores, desde la cual, en nombre del Presidente, de la Junta Directiva y resto de Académicos y Académicas, le damos la mas cordial bienvenida.

Pero, indiscutiblemente, la ciencia conlleva, en la actualidad, también dotes de capacidad de gestión, y en este caso también, nuestro beneficiario, está destacando por haber formado parte en el año 2019 del Comité Juan de la Cierva y desde el año 2021 hasta la fecha en varios específicos del Comité Ramón y Cajal de la Agencia Estatal de Investigación, así como en el año 2020 en el Consejo editorial de *Frontiers in Immunology*. Desde 2023 pertenece al Comité Científico de la Sociedad de Inmunología de la Comunidad de Madrid (SICAM) y desde el 2024 lleva a cabo la Jefatura del Departamento de Biomedicina del Centro de Investigaciones Biológicas y es miembro del Comité Científico del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas. Hay que resaltar que también ha pertenecido al Comité de Igualdad de dicho centro de investigación durante el periodo 2021-2023.

Su excelencia científica y profesional ha sido reconocida mediante diversos premios y distinciones, entre los que cabe mencionar el otorgado a la mejor tesis doctoral por la Real Academia de Doctores de España, así como otros en el ámbito de la investigación traslacional en cáncer. A ello se suma la obtención de tres sexenios de investigación, que certifican la calidad

sostenida de su producción científica a lo largo de todo este tiempo de su pronta carrera profesional e investigadora.

Quizás hay que mencionar que más allá de los indicadores cuantitativos, lo que podríamos mencionar sobre la trayectoria del Dr. Redondo, es su capacidad para situarse en la frontera del conocimiento, para formular preguntas relevantes y para abordarlas con rigor, creatividad y apertura interdisciplinar. En un momento en que la biomedicina avanza hacia modelos cada vez más integrados, circulares y complejos, su trabajo representa un ejemplo de cómo la convergencia de disciplinas puede generar nuevas perspectivas y soluciones a los problemas específicos de determinadas áreas de la biomedicina.

En cuanto al discurso con que nos ha deleitado en el día de hoy, hay que señalar que ha indicado y reflejado perfectamente como la célula ha sido tradicionalmente conceptualizada como una unidad estructural y funcional delimitada por compartimentos, muchas veces entendida de forma aislada y no interaccionada. Sin embargo, los avances en biología celular, biofísica y mecano-biología han transformado esta visión, revelando que la función celular emerge de la integración dinámica entre las señales bioquímicas que se producen, la arquitectura estructural existente y las fuerzas mecánicas que coexisten y que se producen y desaparecen en el tiempo. La revisión realizada por nuestro recipiendario sintetiza el concepto de la célula como unidad mecano-química integrada, destacando el papel de la interconexión entre los orgánulos, la localización subcelular de las proteínas, la tensegridad celular y la mecano-transducción. Ha prestado una especial atención a la complejidad del núcleo, su deformabilidad y su papel como un sensor mecánico, así como a su implicación en procesos como la migración celular, la progresión tumoral y la respuesta al microambiente. Pero todas estas acciones, facetas y particularidades, aparte de des-

cribirlas cualitativa y cuantitativamente deben entenderse para desarrollar sus implicaciones clínicas así como las oportunidades terapéuticas derivadas de este enfoque integrador.

La célula siempre se ha conceptualizado como la unidad fundamental de la vida, pero su comprensión ha evolucionado significativamente desde una perspectiva estructural hacia una visión funcional integrada. Actualmente, se reconoce que la célula no puede entenderse únicamente como un conjunto de compartimentos aislados, sino como un sistema dinámico en el que la organización espacial, las fuerzas físicas y las redes de señalización cooperan para generar respuestas coordinadas. Por tanto, es lo que en otras áreas de conocimiento podríamos calificar como un sistema de visión y acción de 360°.

Podemos indicar que este paradigma integrador que se ha indicado en esta sesión de ingreso del Dr. Redondo surge de la convergencia entre disciplinas como la biología molecular, la biofísica y la modelización computacional. En este contexto, la célula se concibe como un sistema complejo en el que las propiedades emergentes dependen de la interacción entre sus componentes, lo que tiene profundas implicaciones en la comprensión de la fisiología y la enfermedad.

Hoy claramente ya entendemos la función celular como una interconexión dinámica y no residiendo en orgánulos individuales. Las mitocondrias, el retículo endoplasmático, el aparato de Golgi, los endosomas y el núcleo establecen redes de interacción física y funcional que permiten el intercambio de las señales, los metabolitos y la energía existente y producida y desaparecida en el funcionamiento celular.

Así pues, estas interacciones incluyen contactos especializados, como las membranas asociadas a mitocondrias (MAMs), que

facilitan la transferencia de calcio y lípidos, o las rutas de tráfico vesicular que conectan los endosomas y el aparato de Golgi. Este citoesqueleto desempeña un papel esencial como sistema del transporte intracelular, coordinando el movimiento de orgánulos mediante motores moleculares dependientes del ATP. En este equilibrio dinámico la homeostasis emerge como concepto básico de entendimiento de funcionamiento equilibrado y continuado, su alteración se asocia a múltiples patologías, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas, los trastornos metabólicos y el cáncer, en los que se observa disfunción en la comunicación intracelular y en la organización estructural.

Hoy también se sabe que la localización subcelular constituye un determinante crítico de la función proteica, mucho más allá de su secuencia o modificaciones postraduccionales, pues una proteína puede desempeñar funciones radicalmente distintas en función de su posición dentro de la célula. Se han indicado ejemplos paradigmáticos como los que incluyen proteínas nucleares con funciones extracelulares o proteínas citoplasmáticas que adquieren roles nucleares en la regulación génica, fenómenos que reflejan una plasticidad funcional que permite a la célula reutilizar proteínas en distintos contextos.

Desde una perspectiva clínica, esta redistribución espacial tiene implicaciones relevantes, ya que, en los procesos tumorales, inflamatorios y degenerativos, los cambios en la localización proteica pueden alterar la señalización, la supervivencia celular y la capacidad invasiva. Este concepto amplía las posibilidades terapéuticas, al considerar no solo la inhibición funcional, sino también la modulación de la localización proteica.

El nuevo concepto de tenseguridad, principio estructural donde elementos rígidos flotan en una red continua de conexiones tensadas, sin tocarse entre sí, logrando equilibrio y ligereza, descri-

be cómo la célula mantiene su integridad mecánica mediante el equilibrio entre fuerzas de tensión y compresión distribuidas a través del citoesqueleto. Este sistema está compuesto por los microfilamentos de actina, los microtúbulos y los filamentos intermedios, que cooperan para proporcionar soporte estructural, permitir la motilidad y transmitir fuerzas. Esto permite que estímulos mecánicos locales se propaguen a través de toda la célula, conectando la membrana plasmática con el núcleo. Este principio es fundamental para entender cómo las células perciben y responden a su entorno físico.

Hoy se considera que las alteraciones en la organización del citoesqueleto de la célula están implicadas en la progresión tumoral, la disfunción cardiovascular y otras patologías, lo que refleja la importancia de la integridad mecánica en la función celular.

Esto nos lleva a indicar, como se ha reflejado, que las células están sometidas continuamente a estímulos mecánicos, como la presión, la tensión o el flujo (que es lo que consideraríamos como mecano-biología, ciencia que estudia cómo las fuerzas físicas influyen en la biología celular), deben ser traducidos en señales bioquímicas mediante procesos de mecano-transducción. Este proceso es esencial para el desarrollo embrionario, la diferenciación celular y la homeostasis tisular, pero además a nivel molecular, las proteínas actúan como sensores mecánicos capaces de cambiar su conformación o afinidad como respuesta a fuerzas que se producen tanto en el entorno como en su interior molecular.

La interacción entre las células y la matriz extracelular en los tejidos genera un entorno mecánico complejo que regula el comportamiento celular, tanto por las acciones físicas como por la influencia de las químicas, teniendo una vital importancia

desde el punto de vista biológico la superposición de ambas acciones o actividades para la comprensión del funcionamiento celular y no solo tisular. Todas y cada una de las alteraciones en este entorno contribuyen a enfermedades como la fibrosis, la osteoartritis y el cáncer, donde los cambios en la rigidez tisular modulan la progresión de la enfermedad.

Pero claramente, el mayor avance en este concepto en los últimos años ha sido que el núcleo celular, incluyendo como tal la envoltura nuclear, la lámina nuclear, la cromatina y diversos dominios funcionales, ha dejado de considerarse un compartimento pasivo para entenderse como un centro integrador de señales mecánicas y bioquímicas. En este contexto la lámina nuclear conecta el núcleo con el citoesqueleto celular a través de complejos proteicos, permitiendo la transmisión de fuerzas mecánicas que pueden modificar la organización de la cromatina y la expresión génica, estableciendo un vínculo directo entre el entorno físico y la regulación genética. Las alteraciones en la arquitectura nuclear, que afectan tanto a la mecánica nuclear como a la regulación génica, son características de numerosas enfermedades, incluyendo laminopatías (conjunto de enfermedades raras causadas por alteraciones genéticas en alguna de las proteínas que componen la lámina nuclear), el cáncer y los trastornos neurodegenerativos. La ausencia de este equilibrio físico entre la lámina nuclear y el citoesqueleto celular y entre la cromatina y los dominios funcionales posibilita que exista la deformabilidad nuclear.

Un núcleo rígido protege el material genético y limita la capacidad de migración celular. Por el contrario, un núcleo más deformable facilita la migración a través de espacios confinados aumentando el riesgo de daño en el ADN. Este equilibrio es especialmente relevante en células tumorales e inmunitarias, pues en el cáncer, la deformabilidad nuclear favorece la invasión y

la metástasis, mientras que en células del sistema inmunitario permite el tráfico a través de tejidos.

La migración celular en entornos confinados representa un desafío mecánico significativo, en el que el núcleo actúa como principal limitante, sin la capacidad de deformación nuclear, es esencial para atravesar barreras físicas, no habría posibilidad de traspasar el endotelio o la matriz extracelular.

En modelos de leucemia linfoblástica aguda, se ha demostrado que la adhesión celular y las señales quimiotácticas no solo regulan la migración mediante vías bioquímicas, sino también a través de modificaciones epigenéticas que alteran la mecánica nuclear. Estas modificaciones incluyen cambios en la metilación de histonas que afectan la organización de la cromatina y la rigidez del núcleo, posibilitando la deformabilidad del núcleo. Estos hallazgos sugieren que la migración celular depende de la integración de señales químicas, adhesivas y mecánicas, lo que abre nuevas perspectivas terapéuticas dirigidas a la modulación de la deformabilidad nuclear y evitar o corregir que se produzca la misma.

Los modelos experimentales tradicionales en dos dimensiones no reproducen adecuadamente el entorno mecánico de los tejidos ni las fuerzas físicas que interacciona para mantener las estructuras, en cambio en los sistemas tridimensionales, las células experimentan confinamiento y gradientes de rigidez que inducen cambios epigenéticos y mecánicos. Estos incluyen modificaciones en la cromatina que posibilitan la deformabilidad nuclear y la capacidad migratoria, pues existen proteínas reguladoras epigenéticas que desempeñan un papel clave en este proceso, integrando señales mecánicas del entorno con cambios en la estructura nuclear, que si se ven alteradas automáticamente podrían desaparecer o alterarse las señales provocando cambios

en la estructura nuclear y generando la existencia de deformabilidad y posibilitando la migración celular. Posiblemente, en el contexto tumoral, esta adaptación mecánica puede contribuir a la selección de subpoblaciones celulares más invasivas y resistentes, lo que tiene implicaciones directas en la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica.

La deformación nuclear de una forma intensa puede provocar rupturas transitorias de la envoltura nuclear y daño en el ADN, activando de forma directa respuestas inflamatorias y de estrés, lo que implica que, en células tumorales, este proceso puede favorecer la inestabilidad genómica y la heterogeneidad celular. Además, cada vez parece más plausible que las células pueden desarrollar una “memoria mecánica”, reteniendo cambios estructurales y funcionales tras la exposición a entornos mecánicos específicos. Esta memoria provoca manifestaciones en alteraciones persistentes en la cromatina, la expresión génica y el comportamiento celular, siendo muy relevante en la progresión tumoral, ya que puede aumentar la capacidad metastásica y la resistencia a los tratamientos terapéuticos desde el ámbito químico como la quimioterapia y físico como la radioterapia o la hipertemia oncológica, que combina calor y ausencia de oxígeno como actividad potenciadora de la quimio y de la radioterapia.

Así pues, el reconocimiento de la célula como una unidad integrada a nivel mecánico y químico, tiene importantes implicaciones clínicas. La mecánica celular influye en los procesos que se consideran clave como son la invasión tumoral, la respuesta a fármacos y la progresión de enfermedades, pudiendo llevarse estrategias futuras que estuvieran encaminadas a la modulación de la arquitectura nuclear, la regulación epigenética de la deformabilidad celular y a una intervención en la actividad de mecano-transducción. Además, el desarrollo de modelos

tridimensionales, con una interacción química y física de lo orgánulos celulares y de herramientas de inteligencia artificial podrá permitir estudiar la biología celular en condiciones más cercanas a la fisiología integrada con una visión de 360°.

Por tanto, la integración de señales mecánicas y bioquímicas está redefiniendo la comprensión de la célula como una unidad funcional, emergiendo el núcleo como un elemento central en dicha integración, actuando como un sensor a nivel químico y físico y como un regulador mecánico. Este enfoque actual y de futuro nos va a proporcionar, estoy totalmente convencido, de un marco conceptual más completo para entender la fisiopatología de múltiples enfermedades y abre nuevas oportunidades para el desarrollo de terapias innovadoras basadas en la mecano-biología.

Estimado, querido Javier, tu ingreso en la Real Academia Europea de Doctores contribuirá al avance del conocimiento, la humanización de la biología molecular y el prestigio de nuestra institución pero sobre todo y por encima de todo es garantía y esperanza de que personas como tú para el futuro de la continuidad de esta Real Corporación, ya que tu incorporación, seguro que la van a engrandecer porque con tu obra científica y contribución humanística, sabiendo el ser humano que hay detrás de ella, podemos estar seguros que, al menos, lo que desde esta institución se proyecte hacia la sociedad respecto a la biología molecular y la biomedicina del futuro, será aparte de más científico, mucho más humano.

He dicho

Muchas gracias

**PUBLICACIONES DE LA REAL ACADEMIA
EUROPEA DE DOCTORES**

Publicaciones



Revista RAED Tribuna Plural





Prof. Dr. Rafael Urrialde de Andrés, PhD.

En la actualidad es:

- Especialista en Alimentación, Seguridad Alimentaria, Nutrición y Sostenibilidad.
- Profesor Asociado de Fisiología Vegetal del Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid.
- Profesor Asociado del Área de Nutrición y Bromatología del Departamento Ciencias Farmacéuticas y de la Salud de la Facultad de Farmacia Universidad San Pablo CEU.
- Profesor Colaborador Honorífico de Nutrición y Dietética de la Facultad de Enfermería de la Universidad de Valladolid.
- Profesor Visitante de la Facultad de Nutrición y Alimentación, Escuela Profesional de Nutrición y Dietética de la Universidad Femenina del Sagrado Corazón UNIFE. Lima, Perú.
- Profesor en diferentes Másteres de las Universidades Sevilla, Barcelona y Complutense de Madrid.

Otros méritos profesionales:

- Académico Numerario de la Real Academia Europea de Doctores (RAED).
- Académico Correspondiente de la Ciencias, Ingenierías y Humanidades de Lanzarote (ACIHL).
- Académico de Honor de la Academia Española de Nutrición y Dietética (AEND)
- Miembro de diferentes sociedades científicas (Sociedad Española de Nutrición-SEÑ, Sociedad Española de Nutrición Comunitaria-SENC, Sociedad Española de Seguridad Alimentaria-SESAL, Sociedad Española de Medicina del Deporte-SEMED), patrono de fundaciones (Fundación Española de Nutrición-FEN), socio de honor (Asociación de Enfermeras de Nutrición y Dietética, Vocalía de Alimentación Consejo General Colegios Oficiales de Farmacéuticos), Comité Científico (Fundación Iberoamericana de Nutrición-FINUT).
- Más de 50 publicaciones científicas, codirección 2 tesis doctorales, dirección de más de 8 TFMs y 12 TFGs
- Ha desarrollado también su actividad profesional la Cátedra de Fisiología Vegetal de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid hasta 1992, en el Instituto del Frío de la Consejo Superior Investigaciones Científicas, Unidad de Congelación de Vegetales, director de alimentación y sanidad en Unión de Consumidores de España (UCE) y director Técnico de la revista Ciudadano de la Fundación Ciudadano, jefe de seguridad alimentaria y nutrición en Puleva, subdirector de asuntos científicos y regulatorios y posteriormente como director de salud y nutrición en The Coca-Cola Company en España y Portugal



«Al igual que la célula, el conocimiento humano es necesariamente dinámico.»

«La biología se escribe también con fuerzas mecánicas.»

«La vida celular converge entre la estructura, interacción y función.»

«La célula resulta un sistema integrado donde cada elemento participa en su conjunto.»

«Ningún orgánulo trabaja aislado.»

Javier Redondo Muñoz

1914 - 2026

Colección Real Academia Europea de Doctores



Generalitat
de Catalunya

