EL PEZ CEBRA REFUERZA SU PAPEL COMO PRIMER NIVEL DE CRIBADO EN NEUROTOXICIDAD DEL DESARROLLO

Dos estudios publicados en NeuroToxicology en 2026 refuerzan el respaldo científico al uso del pez cebra en la evaluación de la neurotoxicidad del desarrollo. La participación de investigadores de instituciones como el NIH y la EPA, junto con universidades y empresas especializadas (Biobide y Neurocrine Biosciences), sitúa estos avances en un marco de colaboración internacional. La evaluación multilaboratorio propone el ensayo de comportamiento como primer nivel de cribado o tier 1 para priorizar sustancias y orientar estudios posteriores. [1,2]

EQUIPO BD BIAT GROUP.

Miles de sustancias químicas no han sido evaluadas en cuanto a su neurotoxicidad a pesar de la posible exposición humana, lo que ha impulsado iniciativas para testar dichas sustancias en busca de posibles riesgos en el neurodesarrollo mediante metodologías de nuevo enfoque (NAMs).

La neurotoxicidad del desarrollo, conocida como DNT por sus siglas en inglés, comprende los efectos adversos sobre el sistema nervioso mientras se forma y madura. Su evaluación plantea una dificultad: identificar qué procesos altera una sustancia y determinar la relevancia de esas alteraciones. Las NAMs reúnen herramientas que permiten abordar distintas partes de esta pregunta y orientar los estudios posteriores. [1,2]

Los trabajos de Laura A. Hall y Lisa Truong, junto con sus respectivos equipos, aportan evidencias complementarias para avanzar en esta dirección. El estudio de Hall incluye autores del Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental (NIEHS), integrado en los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH), y de la Agencia de Protección Ambiental estadounidense (EPA). El de Truong reúne a investigadores del NIEHS, la Universidad Estatal de Oregón, el Consejo Nacional de Investigación de Canadá y el instituto neerlandés RIVM, entre otras entidades. Biobide participa en ambos trabajos. Esta colaboración conecta investigación pública, experiencia académica y desarrollo de ensayos aplicados. [1,2]

Una base experimental para priorizar sustancias de distinta naturaleza

Hall y colaboradores evaluaron 95 sustancias mediante una batería que combinó modelos celulares humanos y de roedor con un ensayo de comportamiento en pez cebra. El panel incluyó fármacos, plaguicidas, retardantes de llama y otros compuestos industriales. Los ensayos cubrieron procesos como la proliferación y migración celular, la diferenciación neuronal, el crecimiento de prolongaciones neuronales y la formación de conexiones y redes. [1]

El análisis distinguió entre potencia y selectividad. La potencia refleja a qué concentración aparece una respuesta; la selectividad permite examinar si la alteración de un proceso del neurodesarrollo ocurre a concentraciones inferiores a las que producen citotoxicidad. Esta distinción ayuda a interpretar si una señal experimental puede diferenciarse del daño celular general y aporta información útil para priorizar investigaciones. [1]

Para integrar los resultados, el equipo utilizó ToxPi y un método de optimización de Pareto. Estas herramientas combinan diferentes medidas experimentales y generan clasificaciones de prioridad para nuevos estudios. Diecinueve sustancias coincidieron entre las veinte primeras de ambas clasificaciones, aunque su orden no fue idéntico. Dentro del conjunto analizado,



los compuestos de los grupos de fungicidas, fármacos e insecticidas destacaron en la priorización. El trabajo demuestra la viabilidad de organizar una batería de datos para orientar qué sustancias investigar después, dentro de la diversidad química evaluada. [1]

Resultados que respaldan el valor del ensayo de pez cebra

Por otro lado, Truong y colaboradores evaluaron el ensayo en pez cebra de transición luz-oscuridad, denominado LDTT, que registra la actividad locomotora de las larvas al cambiar la iluminación. Su principal aportación es observar una respuesta funcional en un organismo completo, complementaria a la información mecanística de los ensayos celulares. El estudio reunió a cuatro laboratorios y un panel de 33 sustancias de distintas clases químicas, incluidas sustancias plaguicidas y retardantes de llama. Veintiocho se consideraban neurotóxicos del desarrollo conocidos o sospechosos y cinco se utilizaron como controles presuntamente negativos. [2]

Al combinar los resultados de laboratorios, el ensayo detectó actividad en 26 de las 28 sustancias clasificadas de partida como positivas, aproximadamente el 93 %, mientras que los cinco controles negativos permanecieron inactivos. Estos resultados aportan un respaldo experimental relevante a la capacidad del LDTT para identificar señales de interés y justifican seguir desarrollándolo como herramienta de cribado. [2]

Una propuesta de tier 1 con utilidad para el cribado

Sobre esta base, los autores del estudio de Truong proponen situar el LDTT como un primer nivel de cribado de organismo completo dentro de una estrategia escalonada de evaluación de DNT. En ese esquema, el pez cebra aportaría una primera lectura funcional para priorizar sustancias; los ensayos celulares permitirían profundizar en los procesos afectados, y los estudios adicionales se dirigirían a las preguntas que permanecieran abiertas. Esta propuesta ofrece un marco de trabajo concreto para aprovechar la complementariedad de los modelos. [2]

El estudio de Hall amplía el contexto de aplicación al integrar el ensayo de pez cebra en una batería que evaluó 95 sustancias de diferentes usos. A través de esta colaboración, la empresa farmacéutica Neurocrine Biosciences optimiza su flujo de desarrollo de fármacos disminuyendo los riesgos en fases tempranas, mientras que Biobide consolida su tecnología de pez cebra como un estándar de confianza para la industria farmacéutica global. [1,2]

Respaldo científico y próximos pasos para la validación

La participación de investigadores del NIH y de la EPA da relevancia a esta evidencia dentro de la investigación toxicológica internacional.

La evaluación multilaboratorio supone un avance en el proceso de validación experimental y proporciona una base para nuevos estudios de armonización. Los autores plantean un ensayo interlaboratorio con un panel químico más amplio para definir con mayor precisión las condiciones en las que el ensayo puede apoyar decisiones regulatorias. [2]

El potencial del pez cebra reside en combinar una respuesta funcional de organismo completo con su integración en estrategias de cribado y priorización. Su propuesta como tier 1 abre una vía para concentrar los estudios posteriores en las sustancias y preguntas de mayor interés, con la posibilidad de reducir la dependencia de ensayos en mamíferos, contribución que se alinea con el objetivo de las 3R. Tal como se comenta en ambos artículos, el ensayo LDTT en pez cebra está incluido en la actual definición de NAM [2].

La ECHA (Agencia Europea de Productos Químicos) acaba de publicar sus principales desafíos regulatorios para los próximos años y demanda la reducción del uso de animales en experimentación. En esta línea y entre los NAMS más avanzados, destaca el ensayo DNT de Biobide con embriones de pez cebra, que está demostrando ser un test con alto potencial para detectar posibles efectos adversos de los compuestos químicos en el neurodesarrollo.

Referencias

• [1] Hall LA, Hsieh JH, Marvel SW, et al. Prioritizing chemicals for developmental neurotoxicity by integrating data from a new approach methods (NAMs) battery covering key cellular events in neurodevelopment. NeuroToxicology. 2026;115:103485. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2026.103485

• [2] Truong L, Hsieh JH, Ellis L, et al. Zebrafish behavioral assessment as a first-tier whole-organism NAM for developmental neurotoxicity: A multi-laboratory evaluation. NeuroToxicology. 2026;116:103504. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2026.103504