PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, NATURALES Y AMBIENTALES

CARRERA DE BIOINGENIERÍA

Interacción de organoides cerebrales con sistemas BCI y su potencial aplicación en estrategias terapéuticas de Alzheimer

Monografía previa a la obtención del título de: Bioingeniería

Andrés Fabricio Murillo Yánez

Quito, 2026

1. CONTENIDO

2. RESUMEN 4
3. ABSTRACT 6
4. INTRODUCCIÓN 8
5. OBJETIVOS 12
6. FUNDAMENTO TEÓRICO 13
4.1 ORGANOIDES 13
4.1.1 CULTIVO DE ORGANOIDES 13
4.1.2 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE LOS ORGANOIDES CEREBRALES 16
4.1.3 ACTIVIDAD ELECTROFISIOLOGICA 16
4.2 INTERFACES CEREBRO-COMPUTADORA (BCI) 16
4.2.1 FUNDAMENTOS NEUROFISIOLÓGICOS 17
4.2.2 CLASIFICACIÓN DE BCI 18
4.2.3 MÉTRICAS DE DESEMPEÑO 21
4.2.4 ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA (DBS) Y NO INVASIVA (NIBS) 22
4.3 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER 23
4.3.1 PATOGÉNESIS MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER 23
4.3.3 NEUROINFLAMACIÓN Y ACTIVACIÓN GLIAL 25
4.3.4 BIOMARCADORES 27
7. DESARROLLO 29
5.1 ORGANOIDES CEREBRALES PARA EL MODELADO DE EA 29
5.1.1 ESTRATEGIAS DE MADURACIÓN PARA ORGANOIDES 29
5.1.2 MODELOS DE ALZHEIMER EN ORGANOIDES 31
5.1.3 CRITERIOS DE IDONEIDAD DEL ORGANOIDE COMO PLATAFORMA PARA LA EA 33
5.2 INTERFACES CEREBRO-COMPUTADORA PARA ORGANOIDES CEREBRALES 36
5.2.1 BIOCOMPATIBILIDAD EN LAS INTERFACES CEREBRO-COMPUTADORA 36
5.2.2 DESARROLLO DE NUEVOS MATERIALES PARA LAS INTERFACES CEREBRO-COMPUTADORA 37
5.2.3 BIOCOMPATIBILIDAD EN EL CONTEXTO DE ORGANOIDES 39
5.2.4 NUEVAS PROPUESTAS DE PLATAFORMAS PARA INTERFACES CON ORGANOIDES 40
5.3 INTEGRACIÓN ORGANOIDES CEREBRALES Y SISTEMAS BCI COMO ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER 41
5.3.1 EVIDENCIA DE LA INTEGRACION FUNCIONAL CON OBCI 42
5.3.2 RELACION DE ESTIMULACION GAMMA CON OBCI 43
5.3.3 LA DIMENSIÓN COMPUTACIONAL DE LOS OBCI 45

8. CONCLUSIONES 48
9. REFERENCIAS 52

2. RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer constituye uno de los principales retos de la neurociencia, en gran parte porque los modelos animales tradicionales no logran reproducir fielmente las etapas tempranas ni la pérdida neuronal característica del paciente humano. Frente a esta limitación, los organoides cerebrales derivados de células madre y las interfaces cerebro-computadora surgen como tecnologías innovadoras con un potencial prometedor. El objetivo general de esta monografía es evaluar qué tipos de interfaces cerebro-computador permiten una interacción efectiva con organoides cerebrales, así como su potencial aplicación en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas al Alzheimer. Mediante una revisión de literatura científica, el trabajo se estructura en tres ejes. Primero, la caracterización de las estrategias de maduración para los organoides, así como los modelos de la enfermedad basados en mutaciones familiares, el alelo APOE4, la incorporación de microglía y el estrés oxidativo, junto con los criterios de validación de la idoneidad. Segundo, la revisión de los avances en biocompatibilidad y en nuevos materiales como el PEDOT:PSS, la seda fibroína y los polímeros zwitteriónicos, además de las nuevas plataformas de registro tridimensional que superan las limitaciones de los microelectrodos planos. Y finalemtente la interpretación de la integración funcional en las interfaces organoide-cerebro-computadora, destacando la bidireccionalidad, la evidencia de los trasplantes, el efecto terapéutico de la estimulación gamma a 40 Hz sobre la patología amiloide y de tau, y la dimensión computacional aportada por la inteligencia artificial, los gemelos digitales y la inteligencia organoide. El trabajo concluye que la validez del organoide depende de su maduración y validación multidimensional, que la biocompatibilidad y las arquitecturas tridimensionales flexibles determinan una interacción efectiva, y que la bidireccionalidad transforma estos sistemas en plataformas de intervención activa. Es decir, existe un potencial real del sistema organoide-BCI para desarrollar estrategias terapéuticas del Alzheimer, aunque de carácter experimental,

pues el cierre de la brecha traslacional hacia la aplicación in vivo requiere la estandarización de plataformas, materiales y protocolos.

Palabras clave: Alzheimer, biocompatibilidad, estimulación gamma, interfaz cerebro-computadora, organoides cerebrales

3. ABSTRACT

Alzheimer's disease is one of the major challenges in neuroscience, largely because traditional animal models fail to accurately reproduce the early stages and the neuronal loss characteristic of human patients. In response to this limitation, brain organoids derived from stem cells and brain-computer interfaces (BCIs) have emerged as innovative technologies with promising potential. The overall objective of this monograph is to evaluate which types of BCIs allow for effective interaction with brain organoids, as well as their potential application in the development of new therapeutic strategies for Alzheimer's disease. Through a review of the scientific literature, the work is structured around three main axes. First, the characterization of maturation strategies for organoids, as well as disease models based on familial mutations, the APOE4 allele, microglia incorporation, and oxidative stress, along with the criteria for validating their suitability. Second, the review of advances in biocompatibility and new materials such as PEDOT:PSS, fibroin silk, and zwitterionic polymers, as well as new three-dimensional recording platforms that overcome the limitations of flat microelectrodes. Finally, the interpretation of functional integration in organoid-brain-computer interfaces, highlighting bidirectionality, evidence from transplants, the therapeutic effect of 40 Hz gamma stimulation on amyloid and tau pathology, and the computational dimension provided by artificial intelligence, digital twins, and organoid intelligence. The work concludes that the validity of the organoid depends on its maturation and multidimensional validation, that biocompatibility and flexible three-dimensional architectures determine effective interaction, and that bidirectionality transforms these systems into platforms for active intervention. In other words, the organoid-BCI system has real potential for developing therapeutic strategies for Alzheimer's disease, although this potential remains experimental, as bridging the translational gap to in vivo application requires the standardization of platforms, materials, and protocols.

Keywords: Alzheimer's disease, biocompatibility, gamma stimulation, brain-computer interface, brain organoids

4. INTRODUCCIÓN

La enfermedad del Alzheimer (EA) caracterizada por una perdida gradual de la memoria y un deterioro progresivo de las funciones cognitivas, representa uno de los desafíos más complejos en la investigación de enfermedades neurodegenerativas (EN) (Ratan et al., 2023). La principal complejidad de la EA está en su naturaleza multifactorial, ya que no depende de un solo mecanismo biológico, sino en el involucramiento de múltiples vías biológicas. Estas vías representan un conjunto de interacciones moleculares entre genes, proteínas, señales y reacciones bioquímicas que genera un producto o cambio celular especifico (Calabrò et al., 2021). Un estudio que analizó la distribución de vías biológicas que contribuyen a la EA reveló que un total de 91% (325/335) de las vías evaluadas presenta alguna relación con la enfermedad del Alzheimer (Morgan et al., 2022). Mostrando que procesos tan diversos como la señalización neuronal, el metabolismo energético, la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, además de otros numerosos mecanismos, participan de cierta forma en la progresión del daño. participan de cierta forma en la progresión del daño.

Las hipótesis más aceptadas para explicar el porqué de los factores fisiopatológicos incluyen la acumulación de la proteína beta-amiloide en el cerebro, la agregación de la proteína Tau, estrés oxidativo, desregulación de metales, disfunción colinérgica, entre otras. Sin embargo, ninguna de las hipótesis es capaz de explicar por sí sola las condiciones patológicas observadas en la EA (Rajasekhar y Govindaraju, 2018).

Asimismo, existen limitaciones en los modelos animales utilizados para la investigación. En los ratones transgénicos, aunque se logre emular las características clave de la enfermedad, frecuentemente pasan por alto las patologías humanas en etapas tempranas de la EA (Polis y Samson, 2024). En modelos con primates no humanos, no se evidencia la extensa perdida neuronal ni síntomas de demencia que presentan los pacientes

humanos (Edler et al., 2021). A pesar de que gran mayoría de los ensayos preclínicos han avanzado gracias a los modelos animales, las discrepancias biológicas, mecanismo moleculares y demás diferencias con los seres humanos sigue haciendo que la investigación traslacional este limitada y difícilmente aplicable.

Ante esta problemática, los organoides derivados de células madre se presentan como una alternativa prometedora para el estudio in vitro del desarrollo de las enfermedades humanas. Las estructuras tridimensionales de los organoides muestran varias ventajas en modelados más complejos, entre ellas: permiten la reprogramación y diferenciación de células neuronales y células gliales (facilitando el modelado de un sistema completo con enfermedades neurodegenerativas), posibilitan un mejor monitoreo de los posibles efectos de nuevos medicamentos y permite avanzar en terapia especifica basada en las células madre del propio paciente (Jusop et al., 2023; Ma et al., 2022). Particularmente relevantes son los organoides cerebrales que presentan similitudes en la cito arquitectura cerebral humana y las condiciones patológicas de la EA, lo que facilitaría la comprensión del proceso de desregulación de las células neuronales (Fernandes et al., 2024).

Estudios recientes han mostrado el avance que ha tenido los organoides en su aplicación y desarrollo. Por ejemplo, Sozzi junto con su equipo utilizaron una red de microfibras sedosas que actuaban como andamios para impulsar a las células madre pluripotentes humanas a autoorganizarse en organoides cerebrales, dando como resultado un crecimiento favorable al facilitar el aporte de oxígeno y nutrientes y la reducción de heterogeneidad intraorganoide (Sozzi et al., 2022). Asimismo, una de las limitaciones que se ha ido mejorando es la obtención de imágenes volumétricas; esta dificultad se presentaba por el tamaño de los organoides o factores como la fototoxicidad o la resolución y profundidad de las imágenes. Para abordar este problema un estudio ha usado un microscopio de barrido junto con un procesamiento computacional de imágenes, logrando que la iluminación lineal

mitigara la fototoxicidad y mejorando el contraste de la imagen seis veces (Park et al., 2025). Esta metodología sirve para dar un mayor seguimiento y monitoreo del crecimiento y maduración neuronal y oligodendroglial de los organoides cerebrales.

No obstante, para comprender la conectividad neuronal de un organoide, es imprescindible capturar las señales intraorgánicas del mismo. A pesar de los avances en este campo, aún existen dificultades para registrar la actividad eléctrica y modular las redes neuronales mediante técnicas convencionales de electrofisiología. Tal es el caso del patch clamp, donde es necesario seccionar el organoide o aislar neuronas individuales, lo que imposibilita obtener información sobre las redes neuronales in vivo. (Kang et al., 2024).

Paralelamente, el uso de sistemas de interfaz cerebro–computadora (ICC) permiten registrar y estimular la actividad eléctrica del cerebro, pero su aplicación en modelos de organoides cerebrales ha sido poco explorada. El uso de nuevas tecnologías en las interfaces, especialmente aquellas que sean adaptables flexibles como los ICC, permitirían recolectar señales espaciotemporales en múltiples puntos, con la ventaja de no dañar la citoarquitectura tridimensional (Kim et al., 2025). Además, estas aproximaciones posibilitan intervenciones no invasivas para promover una plasticidad dirigida en las áreas deterioradas por lesiones o enfermedades (Wolpaw y Thompson, 2023).

Una rama que ha ayudado al avance de las ICC es la ontogenética. Prueba de esto es la presentación de un dispositivo hibrido con microdiodos emisores de luz y electrodos neuronales, logrando una estimulación y registro neuronal simultaneo. Lo innovador de sus resultados es que, debido a sus delgadas sondas microLED se minimiza la invasividad y al mismo tiempo se obtiene mínimos efectos térmicos (Shinohara et al., 2025). A la par, se han investigado sondas poliméricas más pequeñas y flexibles, mediante un método multicapa que

superpone trazas de registro en soportes de parileno. Las cuales son caracterizadas mediante espectroscopia de impedancia y evaluadas respecto a su diafonía entre capaz adyacentes (Liu et al., 2021).

Otro potencial explorado para mejorar el rendimiento de las ICC es la fusión de electroencefalografía (EEG) y la espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS). Lina Qiu junto con su equipo creo un marco de fusión multimodal basado en las características multidominio del EGG y fNIRS fusionadas en un modelo de aprendizaje progresivo multinivel automático logrando clasificar con éxito un 98% de las tareas de cálculo mental y el 96% de imágenes motoras, lo que ayuda a comprender ciertas funciones cerebrales a partir de las señales eléctricas (Qiu et al., 2022).

Estos avances muestran que las interfaces cerebrales en organoides posibilitaría un abordaje más profundo gracias la integración de marcos computacionales aplicados a las redes vivas a través de sistemas de bucle cerrado, machine learning o inteligencias artificiales interpretativas, dando paso a las próximas generaciones de neurotecnologías (Bai et al., 2025)

Por lo tanto, la unificación de estas tecnologías constituye una propuesta innovadora que va alineada con las tendencias actuales de investigación y que ofrece un marco conceptual para avanzar a nuevas estrategias en el abordaje del Alzheimer. Pero, a pesar de este potencial, persiste una brecha de interacción entre organoides e ICC que genera interrogantes fundamentales: ¿Qué tipos de interfaces tecnológicas permiten una interacción efectiva con organoides cerebrales? ¿Existe un potencial real de un sistema organoide-ICC como modelo para desarrollar o probar estrategias terapéuticas del Alzheimer?

5. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar qué tipos de interfaces cerebro–computador permiten una interacción efectiva con organoides cerebrales al igual que su potencial aplicación en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas al Alzheimer.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Caracterizar los métodos de cultivo, diferenciación y maduración de organoides cerebrales más relevantes que posibiliten modelar de manera óptima la fisiopatología del Alzheimer.

2.2.2 Analizar los avances tecnológicos en interfaces cerebro computador que garanticen el registro eficiente de las señales eléctricas, asegurando biocompatibilidad y estabilidad a largo plazo de los organoides.

2.2.3 Interpretar la integración funcional entre organoides cerebrales y sistemas cerebro–computador, como posible plataforma experimental para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas para aplicables in vivo de la enfermedad de Alzheimer.

6. FUNDAMENTO TEÓRICO

6.1 ORGANOIDES

Son estructuras tisulares desarrolladas in vitro que se asemejan a órganos humanos tanto morfológicamente como fisiológicamente. Pueden ser generados a partir de células madre embrionarias, células madre adultas o células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y atraviesan un proceso de autoensamblaje y diferenciación que forman agregados celulares tridimensionales funcionales (Qing et al., 2023).

En cuanto a los organoides cerebrales, estos posibilitan tanto el estudio del desarrollo neuronal humano como de la patogénesis de trastornos neurológicos. Existe un gran éxito en la diferenciación directa de regiones cerebrales mediante la manipulación de factores de crecimiento (Cederquist et al., 2019), similitud en secuenciación de ARN unicelular, desarrollo de redes neuronales y diversos aspectos que muestran el potencial de los organoides cerebrales (Lancaster y Knoblich, 2021).

6.1.1 CULTIVO DE ORGANOIDES

Las células madre pluripotentes son disociadas en células individuales y son sembradas en placas de cultivo de adhesión mínima con medios especializados. En estas condiciones las células tienen la capacidad de auto-agregarse formando esferas tridimensionales denominadas cuerpos embrioides (CE) (Hong et al., 2022). Estos tienen la capacidad de diferenciarse en el endodermo, mesodermo y ectodermo. Los CE se trabajan mediante enfoques guiados y no guiados (Mulder et al., 2023)

Protocolos no guiados: En modelos no guiados se basan únicamente en la autoorganización e interacción intracelular para generar organoides cerebrales, es decir ocurre sin factores extrínsecos y suele contener múltiples tipos celulares y regiones cerebrales.

Protocolos guiados: Por otra parte, los protocolos guiados suelen factores de crecimiento e inhinidores para generar regiones cerebrales específicas, manipulando las vías de señalización del Supresor de la Madre contra Decapentapléjico (SMAD) mediante inhibidores farmacológicos de moléculas pequeñas. Por ejemplo, SB431542 inhibe la señalización del factor de crecimiento transformante β (TGFβ) y la dorsomorfina inhibe la señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP) para así guiar la diferenciación del cuerpo embrioide (Puspita et al., 2025; Zhao y Hadad, 2024)

Asembloides y Organoides Multimodulares: Son funciones tridimensionales generadas por fusión controlada de dos o más organoides de regiones específicas. Esto con el fin de estudiar como son las interacciones entre distintas áreas cerebrales ya que in vivo el cerebro funciona como un circuito integrado. Por ejemplo, los asembloides cortico-estriatales permiten estudiar cómo se conecta la corteza motora y los ganglios basales, circuitos importantes en el control motor o asembloides de hipotálamo-hipofisarias permiten modelar el eje neuroendocrino y la comunicación entre el sistema nervioso y endocrino (Xiang et al., 2019).

Proceso de generación de organoides cerebrales

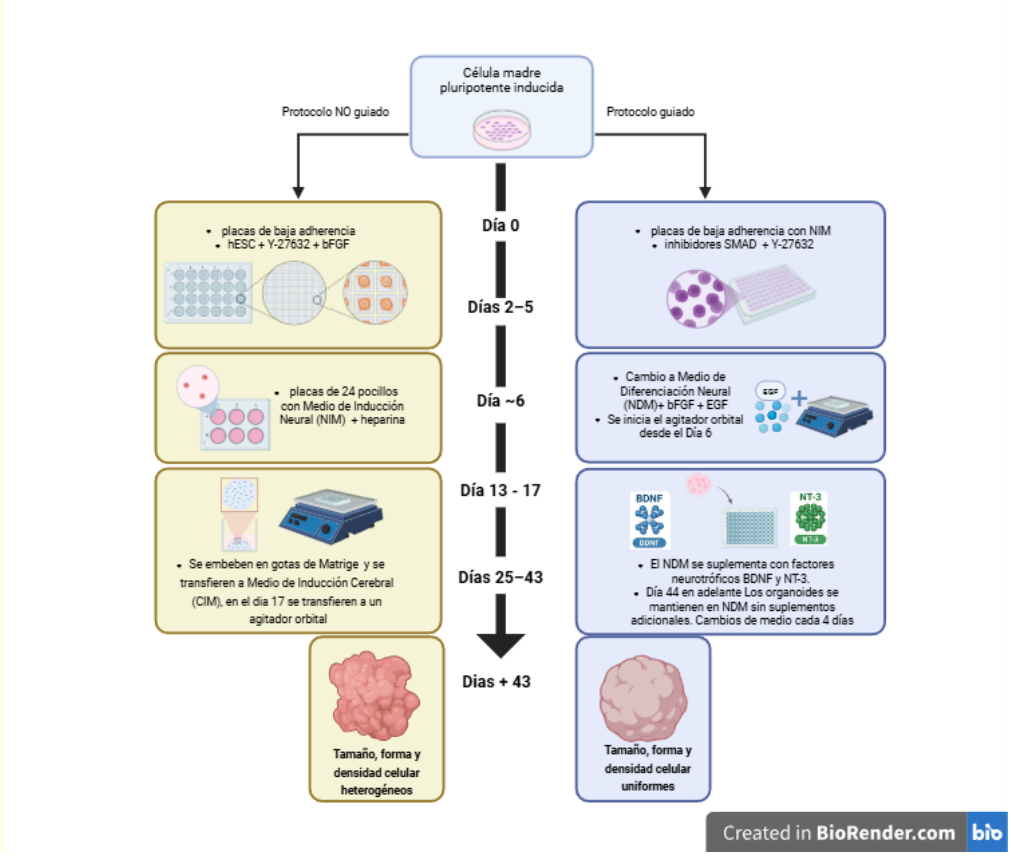


Figura 1. Proceso de generación de organoides cerebrales. El protocolo guiado inicia con la transferencia de colonias intactas de células madre pluripotentes inducidas humanas (iPSC) a placas de ultra baja adherencia en medio de inducción neural (NIM, *neural induction medium*) suplementado con inhibidores de la vía de señalización de los factores de crecimiento transformantes y el inhibidor de quinasa asociada a Rho Y-27632 (días 0–5). Posteriormente, los organoides se cultivan en medio de diferenciación neural (NDM) con factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y factor de crecimiento epidérmico (EGF) (días 6–24), luego con factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y neurotrofina 3 (NT-3) (días 25–43), y sin factores de crecimiento desde el día 44. El protocolo no guiado inicia con células madre pluripotentes inducidas humanas (iPSC) disociadas para formar cuerpos embrioides (EB), los cuales se inducen neuralmente con heparina, se embeben en matriz de membrana basal reducida (Matrigel) el día 13 y se cultivan en medio de inducción cerebral

(CIM) sin ácido retinoico (AR). Ambos protocolos incluyen agitador orbital y análisis a los 30, 60 y 90 días .

6.1.2 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE LOS ORGANOIDES CEREBRALES

La organización histológica de los organoides incluye neuroepitelio pseudoestratificado con cavidades semejantes a ventrículos, parecidas a las cavidades ventriculares primitivas presentes durante las etapas tempranas del neurodesarrollo (Jain et al., 2025). La zona ventricular (ZV) de los organoides está poblada por células madre neurales que expresan marcadores como SOX2, PAX6 y Nestin lo que muestra que la segregación celular es apropiada con características de células de glía radial apical. (González-Sastre et al., 2024) Adicionalmente, una característica humana-específica es la presencia de glía radial externa (oRG) con morfología y modos de división análogos a los observados in vivo (Benito-Kwiecinski y Lancaster, 2020).

6.1.3 ACTIVIDAD ELECTROFISIOLOGICA

A medida que maduran los organoides presentan actividad eléctrica espontánea y evocada, lo que refleja la formación de redes neuronales funcionales (Mulder, 2023). La caracterización electrofisiológica se puede realizar mediante patch-clamp en células individuales, demostrándose la capacidad de generar potenciales de acción y sinápticas excitadoras e inhibidoras. De igual forma con uso de matrices de microelectrodos (MEAs) se puede revelar la actividad de las redes y oscilaciones rítmicas que emergen con la maduración (Mulder et al., 2023)

6.2 INTERFACES CEREBRO-COMPUTADORA (BCI)

La interfaz cerebro computadora es una conexión directa y a veces bidireccional entre el cerebro y un dispositivo externo (usualmente una computadora) que no requiere estimulación muscular alguna (Saha et al., 2021). Esta tecnología tiene la capacidad de interpretar señales neuronales en tiempo real, las cuales se convierten en comandos que controlan los dispositivos externos o viceversa, traduciendo estímulos externos en señales que el cerebro es capaz de percibir. Para esta tecnología prometedora se han propuesto seis principales áreas de aplicación. Las cuales son:

- Restaurar (p. Ej., Restauración de comunicación mediante una tableta de iconos de ortografía para personas con síndrome de enclaustramiento (Vansteensel et al., 2022))
- Remplazar (p. Ej., Remplazo de funciones motoras donde la actividad de neuronas motoras se decodifica para producir movimientos tridimensionales de un brazo robótico (Hochberg et al., 2012))
- Realzar (p. Ej., Realzar la atención en personas con trastorno por déficit de atención con hiperactividad mediante entrenamiento con sistemas EEG-BCI (W. Yang et al., 2026))
- Complementar (p. Ej., gafas de realidad aumentada o complementos externos para el sistema nervioso central que le permiten al usuario tener las manos libres (Angrisani et al., 2018))
- Mejorar (p. ej., rehabilitación motora de miembros superiores tras un ictus (A. Wang et al., 2024))
- Herramienta de investigación (Realizar estudios clínicos y no clínicos p. ej., decodificación de la actividad cerebral con retroalimentación en tiempo real) (Brunner et al., 2015; Saha et al., 2021)

6.2.1 FUNDAMENTOS NEUROFISIOLÓGICOS

SEÑALES NEURALES Y POTENCIALES DE ACCIÓN

La transmisión y el procesamiento de la información dentro del cuerpo esta desempeñado por el sistema nervioso, el cual está compuesto por el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). El responsable de procesar la información y la toma de decisiones es el SNC, el cual incluye el cerebro como la medula espinal. Mientras que por otro lado el SNP actúa como una red de comunicación entre el SNC y el resto del cuerpo, transfiriendo la información sensorial del mundo exterior de vuelta al sistema nervioso central (Zhang et al., 2024).

Las señales neuronales son producidas y transmitidas por las neuronas a través de los potenciales de acción. Estos potenciales surgen de los cambios rápidos en el potencial de la membrana celular que son causados por la actividad de los canales iónicos. Los principales iones que atraviesan estos canales son el Sodio (Na+): entrando a la célula, causando despolarización y el Potasio (K+): saliendo de la célula, causando repolarización. Estos cambios desencadenas la liberación de neurotransmisores a través de las sinapsis hacia la neurona subsiguiente (Todo et al., 2019). Los circuitos neuronales presentan transmisión de señales que pueden ir de simples arcos reflejos hasta complejas redes que implicadas en el control cognitivo y motor. Así, la transmisión sináptica termina siendo mediada de manera vital por los neurotransmisores y receptores (Zhang et al., 2024)

6.2.2 CLASIFICACIÓN DE BCI

BASADO EN INVASIVIDAD

Según su grado de invasividad puede clasificarse en tres categorías: invasivos, semi-invasivos y no invasivos. Los BCI invasivos emplean arreglos de microelectrodos que son implantados directamente en la corteza cerebral o en estructuras cerebrales profundas, lo

cual otorga una alta calidad de la señal y, debido a su arquitectura un control preciso de dispositivos externos, ya que registrar potenciales de acción y campos locales con excelente relación señal-ruido (Edelman et al., 2025). Sin embargo, las complicaciones que conllevan estos sistemas son los riesgos quirúrgicos, la respuesta inflamatoria crónica, el encapsulamiento glial, problemas de estabilidad a largo plazo y un elevado coste de implementación, por lo que su uso es casi exclusivo de ámbito clínico e investigativo (Edelman et al., 2025; Zhang et al., 2024).

Los sistemas BCI semi-invasivos o parcialmente invasivos, colocan electrodos en la superficie del cerebro sin penetrar directamente en el tejido neuronal. Un ejemplo es la electrocorticografía (ECoG). Este sistema ofrece un balance entre la calidad de la señal y menor riesgo al implantarse. Esta categoría ofrece una mayor amplitud y claridad que los Electroencefalogramas (EGG) convencionales, pues proporcionan una resolución espacial mejor que permite la decodificación de movimientos finos y del lenguaje. Aunque requieren implementación quirúrgica, presentan menores riesgos los arreglos penetrantes. Convirtiéndose en una opción intermedia para aplicaciones clínicas crónicas en epilepsia, estimulación cortical y control de neuroprótesis (Edelman et al., 2025)

Los BCI no invasivos emplean sensores externos colocados sobre el cuero cabelludo sin la necesidad de una cirugía, el ejemplo más conocido son los EGG. La ventaja de estos sistemas está en el bajo coste, la seguridad favorable y una fácil implementación en muestras grandes. No obstante, la calidad de la señal recolectada es inferior debido a la atenuación al atravesar el cráneo y los tejidos. Limitando la resolución espacial y la tasa de transferencia de información, haciéndolos más sensibles al ruido ambiental y a artefactos ((Zhang et al., 2024).

BASADO EN EL TIPO DE CONTROL (ACTIVO, REACTIVO Y PASIVO)

Los BCI activos son controlados a partir de la actividad cerebral controlada, consciente y voluntaria del usurario, sin la necesidad de que el sistema presente estímulos externos para evocar una respuesta (Edelman et al., 2025; Shishkin, 2022). En términos neurofisiológicos, este tipo de BCI usa señales endógenas, producidas internamente por el SN del usuario y posteriormente el Sistema detecta los patrones reconocibles y los interpreta como comandos de control (Y. Chen et al., 2024). Dentro de las principales señales cerebrales asociadas están la Sincronización y Desincronización Relacionadas con Eventos (ERD/ERS) que representan cambios en las potencias de las bandas mu (μ: 8–13 Hz) y beta (β: 14–30 Hz) y permite la detección de la imaginación motora (IM) capturando si el usuario imagina el movimiento de una extremidad (Gwon et al., 2023).

Por otra parte, el BCI reactivo toma la actividad cerebral generada por estímulos externos y lo traduce en comandos para controlar indirectamente una aplicación (Dehais et al., 2022). En contraste con los sistemas activos, los reactivos se basan en señales exógenas, donde el cerebro responde de manera predecible ya sea a estímulos visuales, auditivos o somatosensoriales (Edelman et al., 2025). Dentro de los paradigmas más utilizados se encuentran dos: El P300, un potencial evocado cognitivo que aparece aproximadamente 300 ms después de un estímulo infrecuente, posibilitando al sistema identificar la intención del usuario (Won et al., 2022). Y los Potenciales Evocados en Estado Estable (SSVEP) que son respuestas registradas predominantemente en la corteza occipital, estas mismas son generadas al fijar la mirada en estímulos que aparecen a distintas frecuencias. A su vez que los SSVEP ofrecen algunas de las mayores tasas de transferencia de información (ITR) (H. Liu et al., 2024)

Por ultimo los BCI de control pasivo obtienen sus salidas a partir de actividad cerebral espontánea y arbitraria, generada sin propósito voluntario por parte del usuario (Shishkin, 2022) Estos sistemas pasivos se enfocan en monitorear de forma continua y transparente el

estado mental y cognitivo del usuario para adaptar el comportamiento de sistemas externos (Beauchemin et al., 2024). Ejemplos de estas variables monitoreadas son carga cognitiva, atención, fatiga, estrés, frustración, o incluso usando biomarcadores del EEG para detectar cambios en las bandas theta, alfa y beta (Vincenzo et al., 2026).

6.2.3 MÉTRICAS DE DESEMPEÑO

TASA DE TRANSFERENCIA DE INFORMACIÓN (ITR)

También denominada bit rate es la métrica más utilizada y el estándar para comparar el desempeño entre sistemas y sus respectivos paradigmas velocidades y niveles de exactitud (Yue et al., 2022). Lo importante de esta métrica es que puede integrar en un único parámetro la precisión de la clasificación y la velocidad de emisión de comandos expresándolo en una unidad de bits por minuto (bits/min) (Arslan & Sinha, 2024)

La fórmula estándar del ITR es:

$$B\left(\frac{bit}{trial}\right) = \log_2 N + P\log_2 P + (1-P)\log_2\left(\frac{1-P}{N-1}\right)$$

$$ITR\left(\frac{bit}{min}\right) = B \times \frac{60}{T}$$

donde:

N = número de objetivos o targets del paradigma

P = exactitud de clasificación (proporción de ensayos correctos)

T = tiempo requerido para emitir un comando

En la primera ecuación, $\log_2 N$ representa el máximo de información posible cuando todos los objetivos son equiprobables y la clasificación es perfecta. Los términos restantes actúan como penalización cuando la exactitud es imperfecta (Arslan & Sinha, 2024).

6.2.4 ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA (DBS) Y NO INVASIVA (NIBS)

La estimulación cerebral profunda (DBS) es técnica de neuromodulación quirúrgica que, mediante electrodos implantados en áreas del encéfalo, tiene como objetivo principal modificar la actividad anómala de circuitos talamocorticales y ganglios basales (Zhang et al., 2026). La DBS ha sido más establecida para la enfermedad de Parkinson, apuntando a mejorar el temblor, la rigidez, la bradicinesia y fluctuaciones motoras (Pinheiro et al., 2022). Mientras tanto el Alzheimer se ha explorado como terapia experimental para modular circuitos de memoria estimulando estructuras como el fórnix y el núcleo basal de Meynert, mostrando que se puede aumentar el metabolismo y la actividad en regiones hipocampales y temporales (Laxton et al., 2010).

El modo de estimulación que puede ser continuo o intermitente, está dada por una señal eléctrica con una frecuencia, ancho de pulso y amplitud predeterminados y a diferencia de otras técnicas de estimulación como la Estimulación Cortical Intracraneal (ICMS), cuya corriente efectiva oscila entre 40 y 180 μA y actúa sobre grupos relativamente pequeños de neuronas, la corriente efectiva del DBS oscila entre 1 y 40 mA, y está orientada a manipular poblaciones neuronales amplias en estructuras subcorticales (Zhao et al., 2023; Zhang et al., 2026).

A lo largo del tiempo, el DBS ha operado como un sistema de bucle abierto, es decir dando estimulación al cerebro independientemente del estado dinámico neural del paciente (Cuschieri et al., 2022). Sin embargo, estos sistemas han ido evolucionando para poder ser adaptativos, este cambio de paradigma representaría una estimulación únicamente cuando sea necesario, basándose en biomarcadores neurales en tiempo real, por ejemplo el potencial de campo local (LFP) (Stanslaski et al., 2024). Esta transición constituiría un bucle cerrado y

un tipo de Interfaz Cerebro-Computadora bidireccional en la que las señales neurales son registradas, decodificadas y utilizadas como comandos de entrada para la neuromodulación (Bronte-Stewart et al., 2020).

Por otra parte, la Estimulación Cerebral No Invasiva (NIBS) sin la necesidad de procedimientos quirúrgicos, modulan la actividad cortical y subcortical, es decir actúan en la excitabilidad cortical ya sea aumentándola o reduciéndola y produciendo cambios en la neuro plasticidad (Agboada et al., 2025).

Hay varias técnicas de NIBS, una de ellas es la Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) donde un campo magnético generado por una bobina induce corriente eléctrica en el tejido cerebral, despolarizando neuronas corticales y activando circuitos locales (Carrarini et al., 2025). Otra a considerar es la Estimulación por Corriente Alterna Transcraneal (tACS) teniendo la capacidad de sincronizar la actividad neuronal con oscilaciones externas por medio de corriente alterna aplicada a través al cuero cabelludo. Su mecanismo de acción es principalmente por acoplamiento de fase entre las oscilaciones cerebrales endógenas y las del estímulo externo (Agboada et al., 2025)

6.3 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

6.3.1 PATOGÉNESIS MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

HIPÓTESIS DE LA CASCADA AMILOIDE

La hipótesis postula que el incremento en la generación y agregación de β-amiloide (Aβ) es el principal iniciador en la patogénesis de la EA, desencadenando en forma de cascada formación de ovillos neurofibrilares, pérdida neuronal y, finalmente, declive cognitivo (Roda et al., 2022)

El péptido Aβ se crea por un procesamiento proteolítico secuencial de la proteína precursora de amiloide (APP), esta proteína transmembranal tipo I es codificada en el cromosoma 21. Los péptidos generados tanto Aβ-40 como Aβ-42 son predominantes en un cerebro con EA, este último es particularmente propenso a la agregación y más neurotóxico dado su terminal carboxilo hidrofóbico. Individuos con síndrome de Down, que poseen una copia adicional del gen APP en el cromosoma 21, desarrollan depósitos de Aβ y neuropatología similar a la EA. Proporcionando evidencia genética que respalda la hipótesis de la cascada amiloide (Zheng y Wang, 2025).

LA PROTEÍNA TAU Y FORMACIÓN DE OVILLOS NEUROFIBRILARES

Esta proteína cumple varias funciones como la de estabilizar los microtúbulos axonales, facilitar el transporte de vesículas sinápticas y organelos a lo largo del axón, señalización sináptica, regulación de la cromatina y protección ante el estrés oxidativo (Wang et al., 2025). Sin embargo, es la hiperfosforilación la principal modificación patológica de tau, esto quiere decir que si tau normalmente contiene de 2-3 moles de fosfato por mol de proteína, este índice se puede elevar hasta 9-10 moles en personas con EA (Wang et al., 2025). Las principales responsables de la fosforilación son las quinasas GSK-3β y CDK5/p25 que no solo promueven la agregación de tau sino que además también facilitan su separación de fases, un fenómeno que precede a la formación de agregados insolubles. (Chakraborty et al., 2024).

La formación de Ovillos Neurofibrilares (NFT) ocurre con la separación de fase líquido-líquido done la tau hiperfosforilada forma condensados líquidos que dan paso a la agregación. A partir de estos condensados se forman oligómeros solubles tóxicos y protofilamentos con estructura en lámina β. Finalmente estos protofilamentos se ensamblan en Filamentos helicoidales apareados (PHF) y con el paso múltiples PFH se empaquetan formando los NFT (Fitzpatrick et al., 2017; Rai et al., 2021).

6.3.3 NEUROINFLAMACIÓN Y ACTIVACIÓN GLIAL

La microglía que constituye aproximadamente el 10% de la población celular total en el SNC, es la responsable de la inmunotolerancia y de la eliminación de desechos moleculares (Yan et al., 2024). Sin embargo, cuando la microglía detecta la presencia de Aβ fibrilar u oligomérico esta pasa de un estado de reposo u homeostático a un estado activado conocido como M1, lo que libera citocinas, especies reactivas de oxígeno (ROS) y demás factores proinflamatorios (Li & Gong, 2025; Yan et al., 2024).

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INFLAMATORIA

El regulador transcripcional central de la respuesta inflamatoria de la EA es El Factor Nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de células B activadas o abreviado como NF-κB, el cual permanece inactivo en el citoplasma hasta que uno de los receptores tipo Toll (TLRs) reconoce los oligómeros de Aβ, agregados de tau o patrones moleculares asociados a patógenos (Dhapola et al., 2021) La activación logra que NF-κB pueda translocarse al núcleo y da paso a la transcripción de NLRP3, pro-IL-1β, TNF-α, moléculas de adhesión y ciclooxigenasa-2 que establecen el estado proinflamatorio de la microglía y los astrocitos (McGroarty et al., 2025).

Otro receptor importante es el receptor TREM2 del inglés Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2, este se encarga de regular la transición desde la microglía homeostática hacia el fenotipo de Microglía Asociada a la Enfermedad (DAM) y que se caracteriza por la regulación al alza de genes como APOE, Clec7a, Lpl y Cst7, además de ser considerado como un mecanismo neuro protector que limita la expansión del Aβ y la distrofia neuronal (Zhang et al., 2025).

ASTROGLIOSIS REACTIVA

Los astrocitos desempeñan funciones homeostáticas como la regulación de la transmisión sináptica y flujo sanguíneo en el sistema glinfático, además de mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) (Preman et al., 2021).

La astrogliosis reactiva es la forma en la que los astrocitos responden a estímulos de daño o enfermedad mediante cambios morfológicos, moleculares y funcionales. Estos astrocitos muestran hipertrofia celular como soma agrandado, engrosamiento de prolongaciones y regulación positiva de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) (Leipp et al., 2024).

Se ha visto que los oligómeros de Aβ inducen astrogliosis a través de la activación del receptor β1-integrina en astrocitos lo que hace que se active la quinasa NADPH oxidasa, generando ROS y regulando al alza GFAP, y también a través de la activación directa del inflamasoma NLRP3 en astrocitos, liberando IL-1β e IL-18 (Leipp et al., 2024).

OLIGODENDROCITOS Y MIELINIZACIÓN EN EA

Los oligodendrocitos (OL) son los responsables de formar la vaina de mielina, que envuelve a los axones, posibilitando la conducción saltatoria de los potenciales de acción y otras funciones como transporte de lactato y secreción de factores neurotróficos (Zhang et al., 2025). Un hallazgo importante relacionado a la EA es que la disfunción de los OL y la desmielinización preceden a la aparición de placas amiloides y ovillos neurofibrilares detectables producidos por Toxicidad de por Aβ y Tau (Tylek & Basta-Kaim, 2025).

De manera similar que la microglía DAM, en cerebros post-mortem de pacientes con Alzheimer se ha identificado una población especifica de Oligodendrocitos Asociados a la

Enfermedad conocido como DAO, esta población esta caracterizada por una regulación positiva de genes como Serpina3n, C4b, Cd74 y ApoE y también la proteína CD74 se une al APP y reduce la escisión amiloidogénica de APP como posible respuesta neuroprotectora (Rossi & Bovenkamp, 2024; Tylek & Basta-Kaim, 2025).

6.3.4 BIOMARCADORES

BIOMARCADORES EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

Entre los biomarcadores de disfunción sináptica se encuentra la neurogranina, una proteína postsináptica implicada en la señalización de calmodulina y que se encuentra en neuronas excitadoras corticales (Kester et al., 2015) El aumento de esta en el LCR indica la destrucción de la densidad postsináptica pues se eleva desde las fases más tempranas de la deposición amiloide y atrofia cortical, lo que la convierte en un marcador especifico de la EA (Milà-Alomà et al., 2021)

En cuanto a marcadores de neuroinflamación, está la glicoproteína YKL-40, la cual es secretada por astrocitos activados y microglías activadas y que participa en la remodelación de la matriz extracelular junto con la regulación de las respuestas inflamatorias (Baldacci et al., 2017) Estudios han identificado que YKL-40 predice significativamente la tasa de atrofia hipocampal reflejando una asociación con la cascada inflamatoria downstream de la patología tau (Yang et al., 2026). En cuanto a biomarcadores de la cascada amiloide – astrogliosis está la ya mencionada GFAP, principal componente del citoesqueleto intermedio de los astrocitos y que su liberación en el LCR refleja astrogliosis reactiva (Milos et al., 2024).

En cuanto a biomarcadores de neurodegeneración esta la cadena ligera de neurofilamento (NfL), el cual es compone la estructura del citoesqueleto axonal y puede ser liberado al LCR o al torrente sanguíneo cuando se produce algún daño neuroaxonal (Milos

et al., 2024). Aunque tiene como característica esencial la inespecificidad, es decir que se libera prácticamente en todas las EN, su valor radica como un indicador de la velocidad de progresión del daño neuronal (Duits et al., 2024).

7. DESARROLLO

7.1 ORGANOIDES CEREBRALES PARA EL MODELADO DE EA

7.1.1 ESTRATEGIAS DE MADURACIÓN PARA ORGANOIDES

CULTIVO DINÁMICO EN SISTEMAS DE PERFUSIÓN

Un reto que se enfrenta los sistemas de cultivo de organoides es la insuficiencia de madurez celular y especialmente la formación de un núcleo necrótico causada por la difusión limitada de nutrientes y oxígeno hacia el interior del organoide (Lekkala et al., 2024). Un nuevo cultivo dinámico propuesto por Acharya junto con su equipo, utilizó placas de perfusión y pilares como una forma de sustituir al cultivo estático en biorreactores y mejorar el suministro de nutrientes de forma uniforme. Al cultivar los organoides bajo este nuevo sistema dinámico se muestra un incremento de marcadores de madurez neuronal, de TBR1 120 veces y MAP2 25 veces más en comparación al cultivo estático, además de una mayor diferenciación cortical, la mayor disponibilidad de oxígeno y nutrientes redujo la necrosis central de los organoides (Acharya et al., 2025).

SISTEMA DE INTERFAZ AIRE-LÍQUIDO (ALI)

En cuanto al sistema ALI, este expone la parte superior del organoide al aire mientras la parte posterior continua en contacto con el medio del cultivo, esto con el fin de mejorar el suministro de oxígeno de oxigenación y mantener la accesibilidad que se ofrece *in vitro* (Giandomenico et al., 2019). Los organoides cultivados de esta manera pueden durar hasta 1 año, mostrando mejoras en la maduración, un crecimiento axonal extenso y mayor tasa de supervivencia (Huang et al., 2025). Esta forma resulta adecuada para modelar la EA de inicio tardío, ya que los organoides pueden sobrevivir por el suficiente tiempo para que emerja la patología espontánea en líneas derivadas de pacientes.

PLATAFORMAS DE LARGO PLAZO CON ADHESIÓN (LT-ABO)

De manera similar se puede extender el cultivo hasta 12 meses con las plataformas LT-ABO. La cual consiste en combinar el cultivo en suspensión inicial con una fase de adhesión sobre sustrato de Matrigel. Esta metodología promueve la migración de astrocitos, la extensión de las neuritas, interacción con la matriz extracelular y maduración morfológica. Además, se a demostrado que de esta forma la microglía podría proteger a las neuronas de la neurodegeneración al aumentar la densidad sináptica, reducir el nivel de p-Tau y la muerte celular (X. Chen et al., 2025).

VASCULARIZACIÓN DE ORGANOIDES CEREBRALES

Debido a la ausencia de vascularización los organoides cerebrales convencionales desarrollan gradientes de hipoxia y necrosis que terminan afectando tanto el crecimiento como la madurez. En cuanto a las estrategias para la vascularización están:

La sobreexpresión del factor de transcripción ETV2: Cakir y colaboradores modificaron los organoides corticales para que expresaran ectópicamente la variante 2 del ETS humano (hETV2) contribuyendo a la formación de una red vascular que además de mejorar la maduración funcional adquirieron varias de las características de la barrera hematoencefálica (BHE) (Cakir et al., 2019).

Por otra parte las estrategias basadas en perfusión integran sistemas de flujo micro fluídico o canales perfundibles en las que se proporcionan señales fisiológicas relevantes como la tensión de cizallamiento para aproximarse más al microambiente vascular in vivo (Song et al., 2026). Un ejemplo en un estudio se diseñó un chip de perfusión de la barrera hematoencefálica conectado a una cámara de organoides cerebrales, mejorando la integridad de la barrera y la morfología endotelial (H. Zhang et al., 2025). O en otro caso se crearon vasos sanguíneos huecos mediante la bioimpresión de canales perfundidos que son revestidos con células endoteliales o matriz extracelular para mejorar la compatibilidad y permitir la infiltración vascular (H. Liu et al., 2023).

7.1.2 MODELOS DE ALZHEIMER EN ORGANOIDES

BASADO EN MUTACIONES FAMILIARES

Uno de los modelos más usados en organoides cultivados son los basados en mutaciones familiares. Estos organoides son los más reproducibles puesto que incorporan mutaciones con efecto causal en genes como APP, PSEN1 o PSEN2 lo que hace que la aparición de fenotipos patológicos en tiempo manejables sea más fácil (Sreenivasamurthy et al., 2023) Las revisiones destacan la utilidad de estos modelos para reproducir la acumulación de Aβ, hiperfosforilación de tau y degeneración neuronal asociada (Abijo et al., 2024) Por ejemplo González et al. reportaron los dos hallmarks distintivas de la enfermedad: agregación de Aβ y tau hiperfosforilada en organoides cerebrales derivados de fibroblastos de pacientes con EA familiar (Gonzalez et al., 2018). De forma similar el estudio de Yan et al. obtiene organoides cerebrales de pacientes de EA con una mutación en el gen de la presenilina (PS1 M146V) y reporta que en el día 28 del cultivo estos muestran una mayor expresión génica de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF-α) que potencia el papel de la inflamación en la EA (Y. Yan et al., 2018).

MODELOS ESPORADICOS Y APOE4

Aunque poder modelar el Alzheimer de manera espontánea sigue siendo difícil ya que no depende de una sola mutación, una de las estrategias más usadas es generar organoides a partir de líneas con el alelo APOE4 y compararlos con líneas isogénicas APOE3 (Cerneckis et al., 2023) En estudios con OC de cerebro anterior inducidos desde fibroblastos de pacientes con APOE4 se documentaron un incremento de células Aβ42, Tuj1+ y niveles proteicos de Aβ42 superiores en comparación con controles APOE3 (J. Zhao et al., 2020). También se ha presentado que modelos con APOE4 muestran alteraciones en el neurodesarrollo cortical, cambios en composición celular, mayor vulnerabilidad neuronal,

disfunción sináptica y alteraciones de red lo que sugiere que la relación de la EA y APOE4 puede comenzar desde antes de una manifestación clínica (Meyer-Acosta et al., 2025).

NEUROINFLAMACION

Otra de las limitaciones que tienen los organoides clásicos es la ausencia de microglía puesto que estas células inmunitarias del SNC modulan la respuesta a la poda sináptica, vias inflamatorias la respuesta a Aβ y la fagocitosis. Por ello la incorporación de microglía ha sido uno de los desarrollos más importantes para modelado de EA (Urrestizala-Arenaza et al., 2024) Un estudio del 2023 en el que usaron OC con microglías y mutaciones asociadas a la enfermedad, se observó una disminución progresiva en la densidad sináptica. Sin embargo, al inhibir las microglías la pérdida de sinapsis se previno significativamente, lo que sugiere que estas tienen un rol activo en la reducción sináptica posiblemente a una respuesta disfuncional, incluso sin la acumulación de proteínas patológicas (Kuhn et al., 2023)

MODELOS CON ESTRÉS OXIDATIVO Y MITOCONDRIA

Otros modelos también se han enfocado en el estrés oxidativo y la vulnerabilidad mitocondrial como componentes para modelar el EA. De hecho, un estudio del 2023 describió un aumento en el deterioro y fragmentación de la red mitocondrial, junto con una perdida potencial de la membrana, lo que indica que el metabolismo anormal de la Proteína precursora amiloide (APP) conduce a cambios específicos en la homeostasis mitocondrial (Holubiec et al., 2023).

Principales estrategias para modelar la enfermedad de Alzheimer en organoides cerebrales

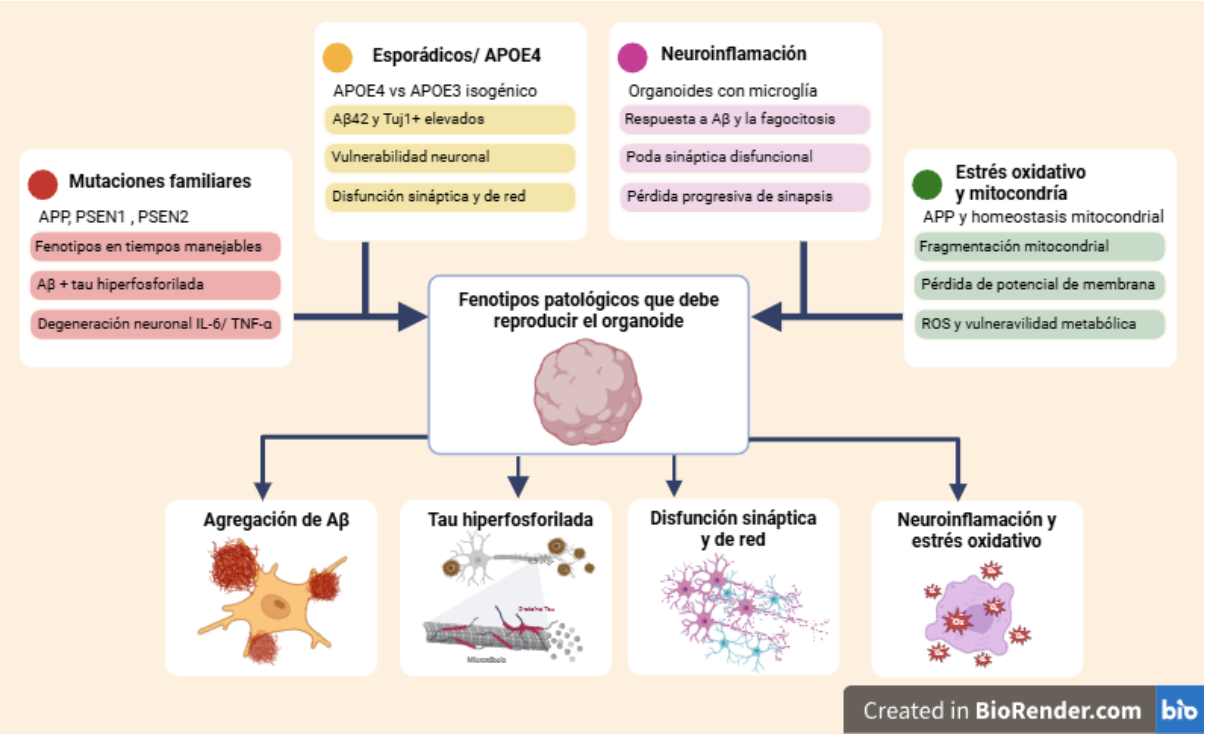


Figura 2. Principales estrategias para modelar la enfermedad de Alzheimer en organoides cerebrales. La figura resume cuatro aproximaciones experimentales empleadas para inducir o reproducir fenotipos asociados a la enfermedad de Alzheimer en organoides: mutaciones familiares relacionadas con APP, PSEN1 y PSEN2; modelos esporádicos o de riesgo genético asociados a APOE4; incorporación de componentes neuroinflamatorios mediante microglía; y alteraciones vinculadas con estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Estas aproximaciones convergen en fenotipos patológicos evaluables como agregación de Aβ, hiperfosforilación de tau, disfunción sináptica y de red, neuroinflamación y estrés oxidativo.

7.1.3 CRITERIOS DE IDONEIDAD DEL ORGANOIDE COMO PLATAFORMA PARA LA EA

Es necesario validar la dimensión estructural del organoide para ver si ha adquirido la citoarquitectura laminada que presenta la corteza cerebral humana. Aparte de la

inmunofluorescencia (IF) y microscopía confocal que permiten ver la organización en tres dimensiones, se usan marcadores corticales que van desde SATB2, II-IV, TBR1, VI-V, y CTIP2 para modelar las capas superiores y profundas (Huang et al., 2025). La identidad de cada región se establece mediante factores de transcripción, en donde por ejemplo FOXG1 define la identidad de forebrain, PAX6 el dominio telencefálico dorsal y NKX2.1 caracteriza derivados de la eminencia ganglionar ventral (Huang et al., 2025). En ultima instancia, la validación ultraestructural se completa mediante microscopía electrónica (ME) al permitirse ver vesículas sinápticas y densidades postsinápticas, complejos de uniones estrechas entre células endoteliales que confirman la maduración funcional (M. Wang et al., 2025).

Caracterizar las poblaciones neuronales es indispensable para replicar la heterogeneidad celular presente en el tejido cerebral. Los marcadores neuronales usados van desde NEUN (RBFOX3), βIII-tubulina (TUBB3), DCX, NeuroD1 y MAP2, siendo estas tres últimas usadas para la distinción entre neuronas inmaduras y maduras(X. Chen et al., 2022). En cuanto a los astrocitos estos son reconocidos por la expresión de GFAP y S100β, y los oligodendrocitos por la proteína básica de mielina (MBP) y el antígeno de superficie O4. Para el análisis cuantitativo de la heterogeneidad, la citometría de flujo (FACS) brinda una resolución unicelular de alto rendimiento que permite el mapeo del desarrollo funcional y estructural de los OC (Huang et al., 2025).

Así mismo validar la electrofisiología es crítico para acoplarlos a los sistemas BCI. Entre las técnicas para reportar la actividad de las neuronas se encuentra la imagenología de calcio con indicadores fluorescentes, lo cual resulta excelente para mapear la funcionalidad en una gran población de células neuronales (Cha et al., 2025; Huang et al., 2025). Con esta técnica se puede caracterizar desde la transición en el disparo neuronal esporádico en organoides inmaduros hasta eventos sincronizados de toda la red en organoides maduros, convirtiéndose en una herramienta poderosa detectar cambios en enfermedades

neurodegenerativas al mostrar la reducción en la amplitud de los transitorios de calcio y la desincronización de la actividad de la red (Cha et al., 2025).

Finalmente, la validación molecular confirma que el organoide puede expresar los mecanismos centrales del Alzheimer a un nivel proteico y genómico. Por ejemplo, los inhibidores de la β/γ-secretasa o moléculas relacionadas con la APP, se evalúan mediante Ensayo Inmunoenzimático ligado a Enzimas (ELISA) y se complementa con lecturas transcriptómicas espaciales para mapear la expresión génica y ver sus efectos en la deposición de Aβ y fosforilación de Tau (Fernandes et al., 2024; J. Huang et al., 2025). Además, la parte metabólica puede ayudar a evaluar la adaptación frente a microambientes estresantes al proporcionar información cuantificable de la producción de ATP, la acumulación de lactato y la dinámica de las gotas lipídicas (Huang et al., 2025).

Evaluación integral de la idoneidad de los organoides cerebrales para modelar la enfermedad de Alzheimer

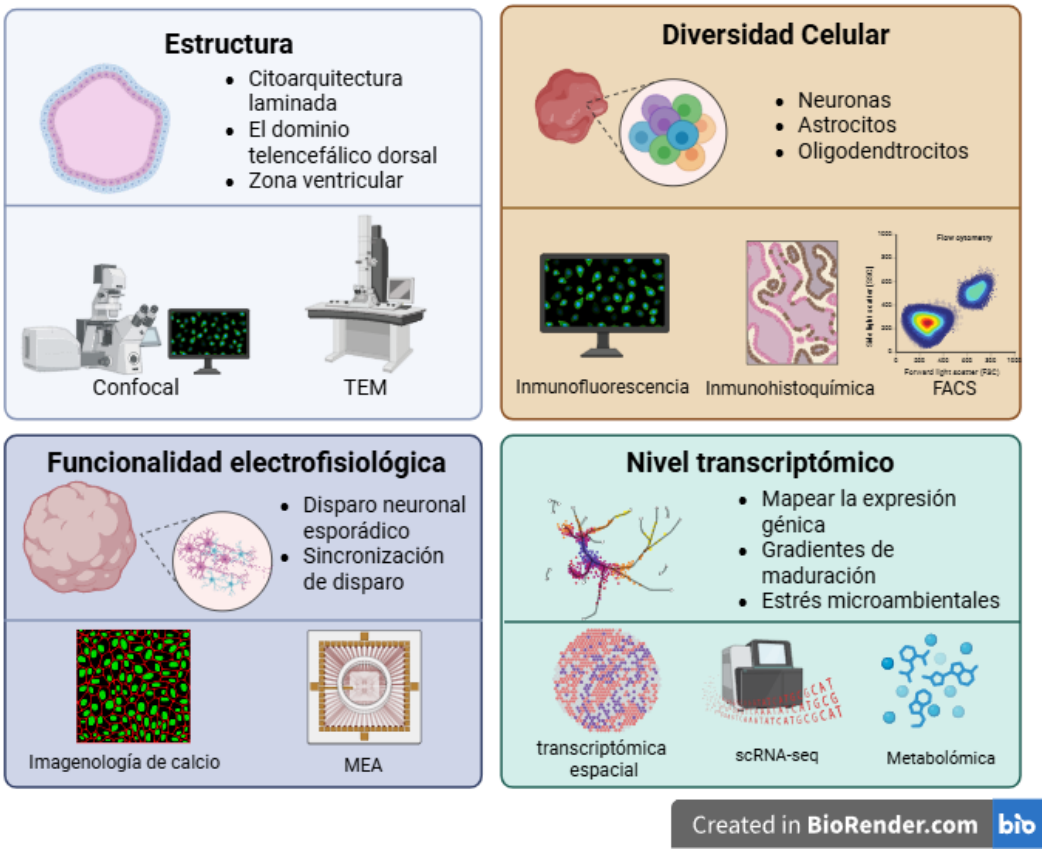


Figura 3. Evaluación integral de la idoneidad de los organoides cerebrales para modelar la enfermedad de Alzheimer. La figura sintetiza los principales criterios que deben considerarse para validar un organoide como plataforma experimental de EA: organización estructural, diversidad celular, funcionalidad electrofisiológica y caracterización molecular/metabólica. La evaluación estructural permite confirmar patrones de citoarquitectura, zonas ventriculares y dominios telencefálicos; la diversidad celular permite establecer la presencia de poblaciones neuronales y gliales relevantes; la actividad funcional, medida mediante imagenología de calcio o MEA, permite analizar disparo neuronal, sincronización y alteraciones de red y los análisis transcriptómicos/metabolómicos permiten identificar programas de maduración, estrés microambiental y cambios moleculares asociados a la patología. Estos niveles de análisis son complementarios y resultan necesarios para determinar si el organoide reproduce de manera suficiente las condiciones celulares, funcionales y moleculares requeridas para estudiar mecanismos de Alzheimer.

7.2 INTERFACES CEREBRO-COMPUTADORA PARA ORGANOIDES CEREBRALES

7.2.1 BIOCOMPATIBILIDAD EN LAS INTERFACES CEREBRO-COMPUTADORA

La viabilidad de cualquier interfaz cerebro-computadora (BCI) está apoyada en gran parte a la biocompatibilidad con el tejido. Según explica Villa et al. (2024) hay al menos cuatro consideraciones a optimizarse para un BCI funcional, las cuales son:

a) La compatibilidad mecánica medida por el módulo de Young del material.
b) La compatibilidad química, que es evaluada por la tendencia del material a activar vias inflamatorias y generar especies reactivas de oxígeno (ROS).
c) La compatibilidad térmica refiriéndose a la conductancia térmica máxima que se puede alcanzar antes de la necrosis.

d) La compatibilidad eléctrica dada por la impedancia del electrodo en las frecuencias de registro y estimulación (Villa et al., 2024).

RESPUESTA AL CUERPO EXTRAÑO

La respuesta al cuerpo extraño o en ingles FBR es una cascada inflamatoria y fibrótica que representa la principal amenaza para las interfaces o cualquier implantación de material extraño en el tejido neural (Carnicer-Lombarte et al., 2021). La secuencia de la FBR ocurre en las primeras horas cuando las microglías se activan, migran al sitio del cuerpo extraño y adaptan una morfología ameboide, luego las primeras semanas los macrófagos proinflamatorios M1 intentan fagocitar los electrodos, ocurriendo una fagocitosis frustrada dado el tamaño de estos. Semanas después los astrocitos proliferan y forman una envoltura fibrosa denominada cicatriz glial que aísla al electrodo (Adewole et al., 2019; Darlot et al., 2024).

En un estudio del 2022 se demostró que la activación inflamasoma NLRP3 desempeña un papel en la fibrosis periimplante, por lo que mediante el compuesto MCC950 que recubría al implante, se hizo la inhibición local. Lo cual redujo significativamente la inflamación y la fibrosis Esto abre una nueva vía complementaria a las nuevas estrategias de materiales (Barone et al., 2022).

7.2.2 DESARROLLO DE NUEVOS MATERIALES PARA LAS INTERFACES CEREBRO-COMPUTADORA

Como se ha mencionado anteriormente, el poli(3,4-etilendioxitiofeno) con sulfato de poliestireno o conocido como PEDOT:PSS se ha convertido en un material de referencia para el recubrimiento de electrodos por su versatilidad y su conductividad eléctrica de $\sim 2{,}8 \times 10^5\ S/m$ con un módulo de Young de 2,6 GPa (Villa et al., 2024). Así mismo para electrodos

de diámetro 10 y 200 µm reduce a la impedancia hasta un factor de $x10^{1.6}$ (A. Wang et al., 2021)

En los avances del PEDOT:PSS se han investigado arquitecturas que combinen la conductividad del polímero con nanoestructuras superficiales que maximizan la adhesión celular, tal es el caso que Ahmadi Seyedkhani et al. (2025) desarrolló una interfaz PEDOT-polidopamina micro-nanoestructurada que mimetiza la matriz extracelular, posee alta hidrofilicidad para la adhesión y además reduce un 90% la impedancia a 1 kHz de ~3.795 Ω a ~353 Ω (Ahmadi Seyedkhani et al., 2025). Estos resultados mejoran en su siguiente investigación, pues al trabajar sobre electrodos de nitruro de titanio (TiN) exhibieron una impedancia de solo 0,27 Ω y según simulaciones la difusión molecular lateral en la interfaz mejoró en casi un 1.000% al igual que la energía de unión con las membradas en un 685% (Ahmadi Seyedkhani et al., 2026) En resumen estas mejoras en la calidad de registro se explican por dos factores: una mayor proximidad neuronal facilitada por la reducción de la gliosis perielectrodo, y disminución del ruido térmico asociada a la reducción de impedancia (Sridhar et al., 2026).

Otro material complementario es la seda fibroína, un sustrato bioderivado que presenta buena biocompatibilidad, conductividad bioeléctrica y biodegradabilidad controlable. Esto se evidencia en la investigación de Hu et al. quienes desarrollaron una técnica de calor que integra PEDOT con seda fibroína y lograron una flexibilidad de ~33 MPa y una conductividad de 386 S cm^{-1} durante mas de cuatro meses, confirmándose mediante el análisis inmunohistológico que los niveles de factores inflamatorios en sangre permanecieron bajos (Hu et al., 2024). Un diseño innovador que sigue esta línea, aprovecha que la forma deshidrata de la fibroína (seda) tiene un alto módulo de Young (~3 GPa) para penetrar el tejido cerebral sin pandeo. Lo que hace que al momento de rehidratarse pase a un estado

flexible que se adapta al tejido, abordando así el problema de la inserción y presentando una solución al problema del desajuste mecánico (Zhou et al., 2022).

Uno de los aspectos que más se pasa por alto es bioadhesión inespecífica de proteínas, esto activa a los macrófagos, intensifica la inflamación y crea una capa de alta resistencia sobre los sitios de registro (Amoako et al., 2025). Al utilizar polímeros zwitteriónicos (moléculas eléctricamente neutras) se forman capas de hidratación que repelen hasta en un 90% adsorción de las proteínas plasmáticas, como lo muestra los resultados in vivo de Golabchi al crear un recubrimiento antifouling de PSB y PDA (Golabchi et al., 2019) Otra investigación muestra la combinación de polímeros zwitteriónicos con hidrogeles conductores. Esta integración exhibe módulo mecánico de ~21 kPa, similar al del tejido cerebral y muestra las mismas propiedades antifouling y alta conductividad (T. Zhang et al., 2026).

7.2.3 BIOCOMPATIBILIDAD EN EL CONTEXTO DE ORGANOIDES

Dado que los organoides cerebrales van evolucionando en cuanto a complejidad estructural, la presencia de microglía exige una biocompatibilidad más estricta ya que las células son más sensibles a materiales extraños alterando el desarrollo del organoide (Di Stefano et al., 2025).

Tomando en cuenta la naturaleza de crecimiento continuo del organoide, es necesaria la adaptabilidad mecánica de la interfaz siendo tan crítica como la biocompatibilidad tisular, ya que se deben acoplar dinámicamente a los cambios de volumen y mantener contacto eléctrico a largo plazo (Le Floch et al., 2022). Además, los materiales no deben interferir con los protocolos de registro electrofisiológico, esto comprende la transparencia óptica donde el inmunomarcaje con anticuerpos fluorescentes o imagenología de dos fotones puede verse

afectado por electrodos opacos (Dijk et al., 2022). O con protocolos de técnicas ómicas de célula única, como la proteómica de célula única que para obtener el perfil transcriptómico o proteómico de una neurona específica es necesario aislar físicamente esa célula sin comprometer ni el material del electrodo ni la integridad de celular (Rodriguez et al., 2025).

7.2.4 NUEVAS PROPUESTAS DE PLATAFORMAS PARA INTERFACES CON ORGANOIDES

La plataforma más establecida para estudios de redes neuronales han sido los arreglos de microelectrodos (MEA). Sin embargo, los MEA tradicionales presentan limitaciones dada su estructura plana, la cual únicamente establece un contacto superficial con el organoide y deja de lado los planos centrales de este (D. Kim & Ryu, 2026). Esta limitación representa un gran problema teniendo en cuenta que la EA debe ser analizado espacialmente para caracterizar la progresión de la patología.

Uno de los desarrollo es propuesto por Li et al. (2022) y son los sistemas de electrodos de malla elástica construidos de polímero conductor PEDOT:PSS y SEBS. Esta malla que tienen un espesor de 5 μm permite adaptarse a las deformaciones del organoide durante su crecimiento gracias a su flexibilidad de conexiones diagonales cruzadas. De hecho, observaron que la impedancia del sistema no se modifica bajo deformaciones de hasta 50% en compresión o extensión (T. L. Li et al., 2022). En cuanto a los resultados, los organoides Corticales humanos mostraron una integración célula-malla, específicamente con neuritas que crecieron a través de la malla alcanzando varios milímetros de diámetro. La estimulación eléctrica que iba mediante la malla, evocaba señales de calcio dependientes de la estimulación, lo que demostraba una comunicación bidireccional entre tejido y electrodo (T. L. Li et al., 2022).

De manera similar, un nuevo sistema de MEA 360° ajustable presentado por Ozaki et al. (2025) propone una estructura de ocho sondas multielectrodo independientes, cada una con ocho electrodos verticales, es decir, 64 canales de registro que rodean desde todos los ángulos al organoide; Adicionalmente el sistema es fabricado a través de un circuito flexible impreso y eso hace que sea más accesible para los laboratorios. En la prueba de Wilcoxon, los organoides que fueron cultivados por dos semanas mostraron únicamente una disminución negligible y no significativa de la relación señal-ruido (Cliff's $\Delta = +0.039$) lo que confirma la estabilidad de la señal y junto con su compatibilidad para el registro simultaneo de organoides fusionados lo posiciona como avance idóneo en las plataformas MEA (Ozaki et al., 2025).

Por otra parte, un concepto novedoso por Kim et al. (2025) es de imprimir metales líquidos como galio-indio eutéctico directamente dentro del organoide, siendo capaces de reposicionarlos mediante campos magnéticos (E. Kim et al., 2025b). La deformidad intrínseca del líquido y sus puntas funcionalizadas con nanoclusters de platino (Pt) hicieron que los resultados de registro intra-organoide sean bastante prometedoras. Se registro la actividad cortical de cuatro meses a lo largo de los ejes x, y y z reflejando la heterogeneidad espacial del tejido y mostrando que los electrodos mantienen su integridad funcional incluso luego de varios ciclos de reposicionamiento (E. Kim et al., 2025b) Esta capacidad de mapear la actividad en varios ejes del cerebro es una característica especialmente valorada para el Alzheimer, donde se puede registrar la actividad capa por capa a través de la inclinación magnética y sin dañar el organoide, lo que es crucial para monitoreos a largo plazo.

7.3 INTEGRACIÓN ORGANOIDES CEREBRALES Y SISTEMAS BCI COMO ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los anteriores capítulos mostraban como los organoides cerebrales pueden actuar como plataformas prometedoras de modelado de Alzheimer y que las nuevas tecnologías como las MEA son capaces de registrar sus señales eléctricas de manera tridimensional y biocompatible a largo plazo. La integración de biohibrida de ambas dimensiones, tanto de organoide que actúa como sustrato biológico y de BCI como interfaz tecnológica cantúa lo que se conoce como Interfaces Organoide-Cerebro-Computadora (OBCI) (Xing et al., 2026).

La distinción que separa a un MEA acoplado a un organoide de un OBCI funcional no debe pasar de ser percibida, pues en el primer caso el sistema registra la actividad sin una retroalimentación activa, mientras que el segundo la información que se registra funciona para generar señales de estimulación que cierran el bucle de comunicación bidireccional (Williams et al., 2025). Justamente esta condición de bidireccionalidad de los OBCI hace que se conviertan en una plataforma de intervención activa para los circuitos neuronales.

7.3.1 EVIDENCIA DE LA INTEGRACION FUNCIONAL CON OBCI

Hu et al. (2024) hizo uno de los mayores estudios para demostrar la integración funcional entre organoides cerebrales y sistemas BCI. El modelo se basa en que, dada la pérdida masiva de neuronas en lesiones cerebrales, las cavidades creadas pueden ser reparadas por la combinación de organoides que actúan como remplazo celular y con neuroestimulación mediante BCI (N. Hu et al., 2024). Su equipo construyó OBCIs con electrodos de doble vástago que se implantaron en la corteza somatosensorial S1 de ratas con lesión cerebral inducida por ablación química (N. Hu et al., 2024).

Los resultados del estudio se pueden dividir en 4 dimensiones que resultan aplicables y útiles al modelado del Alzheimer:

1) La seguridad y viabilidad es estable en múltiples etapas de evaluación durante 180 días, sin eventos adversos como agregación de microglía ni astrocitos ni células tumorales o células madre no diferenciadas

2) La estimulación eléctrica del BCI promovió la diferenciación progresiva del injerto a los 30 días, pues mostro una mayor expresión de marcadores de neuronas maduras como NeuN+ y MAP2+

3) La conectividad sináptica entre el injerto y el tejido del huésped fue mejorada por la estimulación eléctrica como indica la colocalización SYN+/PSD-95+

4) El Acoplamiento fase-amplitud (PAC) cruzado es más amplio en una frecuencia de estimulación de 70 Hz, mostrando la coordinación funcional y comunicación interregional activa (N. Hu et al., 2024).

El resultado más importante fue que tras la prueba von Frey y hot-plate, los animales con OBCI mostraron recuperación de respuestas somatosensoriales (N. Hu et al., 2024). Y aunque la EA no es una lesión cerebral como la del estudio, el principio de reparación, de conectividad y estimulación podría trasladarse a este contexto.

Similar al estudio anterior, Revah et al. (2022) trasplantaron organoides de forebrain humanos en la corteza somatosensorial neonatal de ratas y documentaron como se integraban los circuitos talamocorticales y corticales del huésped. Se evidencio que neuronas del núcleo ventrobasal del tálamo y de la corteza somatosensorial enviaban proyecciones fibrosas hacia los organoides, adicionalmente usando indicadores de calcio se demostró que estos trasplantes responden a estímulos sensoriales reales, lo que confirma la integración funcional (Revah et al., 2022).

7.3.2 RELACION DE ESTIMULACION GAMMA CON OBCI

Las redes de interneuronas inhibitorias parvalbumin-positivas (PV+), que son capaces de controlar con precisión los circuitos locales, las redes cerebrales y el procesamiento de la memoria, generan en su actividad sincrónica los conocidos ritmos gamma (30 a 120 Hz) (Hijazi et al., 2023). Estos ritmos están reducidos en la EA incluso antes de la aparición de placas amiloides o el deterioro cognitivo, y su reducción se debe en parte por la disfunción de las interneuronas PV+ que son vulnerables toxicidad de Aβ y tau (Laccarino et al., 2016).

A partir de este hecho, se han realizado múltiples estudios que han demostrado que la estimulación optogenética y sensorial a 40 Hz (ya sea mediante luz, sonido o vibración táctil) reduce los niveles de Aβ1-40 y Aβ1-42 en modelos murinos previniendo de muerte neuronal y protegiendo la función cognitiva (Laccarino et al., 2016; Park & Tsai, 2025). Estos resultados se complementan con la investigación de Murdock que al estimular a ratones 5XFAD promueve el influjo del líquido cefalorraquídeo y la activación del sistema glinfático, lo que resulta en el aclaramiento activo de amiloide cerebral (Murdock et al., 2024). Al igual que en otro estudio se descubrió que la estimulación transcraneal de corriente alterna (tACS) a frecuencia gamma, redujo la carga de tau en las regiones del lóbulo temporal y regiones mediales en tres de los cuatro participantes voluntarios (Dhaynaut et al., 2022).

Paralelamente, el protocolo *Gamma ENtrainment Using Sensory Stimulation* (GENUS) que ha sido probado en ensayos clínicos de Fase 1 y 2A, ha sido usado por Chan et al. (2022). Para estimular diariamente durante 3 meses en la corteza, hipocampo, amígdala e ínsula. Mostrando que los pacientes tuvieron una menor dilatación ventricular y atrofia hipocampal, mejor conectividad en el modo *default* y mayor rendimiento en la prueba de memoria asociativa cara-nombre (Chan et al., 2022).

Estas implicaciones dejan claro la relevancia que tiene la estimulación gamma en las plataformas OBCI. A nivel in vitro, la estimulación a 40 Hz en organoides con fenotipo de EA puede emplearse para evaluar si reduce la acumulación de Aβ y la hiperfosforilación de tau antes de cualquier aplicación in vivo. A nivel de trasplante de OBCI, la estimulación que documentó Hu et al. (2024), puede usarse para maximizar a integración funcional del injerto, que adicionalmente se puede combinar con protocolos de estimulación gamma a 40 Hz buscando la reducción de la patología amiloide en el tejido circundante.

7.3.3 LA DIMENSIÓN COMPUTACIONAL DE LOS OBCI

Dada la complejidad y cantidad de datos electrofisiológicos recolectados por sistemas OBCI en miles de canales con múltiples dinámicas de frecuencias, hay una demanda natural para usar algoritmos de inteligencia artificial que permitan el análisis, interpretación y respuestas dinámicas a estímulos (Shi et al., 2024). La herramienta del Deep learning ha sido especialmente útil para trabajar con datos de alta dimensión por medio de las redes neuronales convolucionales (CNN), una arquitectura capaz de identificar y segmentar automáticamente características importantes en las imágenes, aumentando la precisión en el rastreo de organoides a lo largo del tiempo (Shi et al., 2024). Adicionalmente, la convergencia de la IA con los organoides esta está acelerando el descubrimiento de dianas terapéuticas para la EA con aplicaciones en cribado de fármacos y en el desarrollo de modelos predictivos de toxicidad y eficacia (Ye et al., 2026).

GEMELOS DIGITALES Y MEDICINA DE PRECISIÓN

Los gemelos digitales o conocidos en inglés como digital twins (DT) son, en el contexto de la neurociencia, representaciones computacionales dinámicas funcionales del cerebro, estos integran datos electrofisiológicos, genómicos y neuropsicológicos con el objetivo de reflejar tanto el estado actual como los posibles cambios futuros del cerebro de un paciente

(Fekonja et al., 2024). Actualmente un proyecto está siendo llevado a cabo para desarrollar un sistema con IA y DT como medicina personalizada para la EA. El proyecto utilizara modelos de lenguaje de gran escala tipo LLM para analizar y combinar estudios científicos con datos clínicos reales y así identificar estrategias de tratamiento personalizadas (McCormick, 2025)

En el ámbito de los OBCI, los DT pueden cumplir funciones útiles para posibles estrategias terapéuticas, ya sea identificando biomarcadores predictivos de la EA en pacientes específicos, simulando la respuesta del paciente frente a distintos parámetros de estimulación o monitoreando la evolución del organoide conforme su maduración o progreso de la enfermedad.

INTELIGENCIA ORGANOIDE (OI) Y BIOCOMPUTACIÓN

Al igual que los temas anteriores, el concepto de Inteligencia Organoide (OI) propone crear sistemas de biocomputación junto con organoides con el fin de modelar la cognición y posibilitar aplicaciones de computación biológica, el aprendizaje y la memoria (Smirnova & Hartung, 2024). Como explica Smirnova, los nuevos modelos de organoides 3D, que replica la mielinización de axones y actividad electrofisiológica compleja permite crear una “inteligencia-in-a-dish” lo que ofrece una oportunidad única para observar directamente la inteligencia biológica (Smirnova et al., 2023).

La relevancia de la OI en la enfermedad de Alzheimer radica en el entrenamiento de organoides mediante la retroalimentación biológica a nivel celular, el aprendizaje automático y bases de datos para analizar los patrones de respuesta de los neurotransmisores y sus correspondientes receptores agonistas y antagonistas (Smirnova et al., 2023). Esta convergencia ayuda a los sistemas a adaptarse según las necesidades del paciente para aplicar estimulación personalizada.

8. CONCLUSIONES

1. La validez de un organoide cerebral como modelo de la enfermedad de Alzheimer recae en la combinación de varios factores entre una maduración prolongada y una validación multidimensional rigurosa. En esto las estrategias de cultivo avanzado que van desde la perfusión dinámica, la interfaz aire-líquido, las plataformas de adhesión a largo plazo, entre otros, van superando las limitaciones del cultivo estático al reducir el núcleo necrótico, incrementar marcadores de madurez neuronal y prolongar la viabilidad a largo plazo. De esta forma, la mejor vía para que el organoide adquiera valor traslacional es cuando alcanza la madurez suficiente para que la patología de inicio tardío emerja de manera espontánea y representativa, y cuando simultáneamente esa misma madurez sea confirmada en sus dimensiones estructural, celular, electrofisiológica y molecular. Si hay ausencia de esa validación integral, los fenotipos observados posteriormente no tienen un respaldo y se compromete la fiabilidad del modelo de la enfermedad.

2. La capacidad de los organoides para reproducir la enfermedad mediante modelos complementarios como los basados en mutaciones familiares (APP, PSEN1, PSEN2), en el alelo de riesgo APOE4, en la incorporación de microglía y en el estrés oxidativo mitocondrial confirman que ningún mecanismo aislado explica por sí solo la patología EA. Cada modelo aporta un mecanismo distinto, ya sea los familiares al ofrecer una mayor reproducibilidad de la agregación de Aβ y la hiperfosforilación de tau, los esporádicos que capturan la vulnerabilidad neuronal temprana y los modelos mitocondriales evidencian la alteración metabólica. Por ello, el verdadero aporte de la plataforma organoide no consiste en validar una hipótesis única, sino en ofrecer un sistema humano in vitro capaz de abordar la naturaleza multifactorial de la EA, superando precisamente la limitación de los modelos animales que no logran reproducir las etapas tempranas ni la pérdida neuronal característica del paciente humano.

3. La biocompatibilidad, más allá únicamente de la capacidad de registro, es el factor que determina la viabilidad de cualquier interfaz cerebro-computadora. La estabilidad de la señal a largo plazo depende de optimizar conjuntamente la compatibilidad mecánica, química, térmica y eléctrica, y de controlar la respuesta al cuerpo extraño que culmina en la cicatriz glial que aísla el electrodo. Los avances en materiales como PEDOT:PSS y sus arquitecturas micro-nanoestructuradas, la seda fibroína y los recubrimientos zwitteriónicos antifouling demuestran reducciones drásticas de impedancia y de respuesta inflamatoria. Esto significa que el material es tan determinante como el propio electrodo y que el diseño de nuevos materiales biocompatibles constituye representa la diferencia que separa un registro duradero de uno que se degrada progresivamente.

4. De forma similar, las interfaces planas convencionales, como los arreglos de microelectrodos (MEA) tradicionales, no son del todo adecuadas para los organoides porque solo establecen contacto superficial y dejan sin monitorear los planos centrales del tejido. Por ello, las arquitecturas flexibles y tridimensionales que van desde mallas elásticas que se adaptan a deformaciones de hasta el 50 %, sistemas MEA de 360° y metales líquidos reposicionables magnéticamente, permiten registrar la actividad a lo largo de los ejes x, y, z sin comprometer la citoarquitectura. De esta forma queda claro que las interfaces idóneas para una interacción efectiva con organoides cerebrales son aquellas que se acoplan de forma dinámica a su crecimiento volumétrico y capturan señales espacialmente distribuidas, ya que la progresión de la EA exige un análisis capa por capa que el contacto superficial es incapaz de proporcionar.

5. La diferencia decisiva entre acoplar un BCI a un organoide y construir una Interfaz Organoide-Cerebro-Computadora (OBCI) funcional reside en la bidireccionalidad. Un sistema tradicional se limita a registrar la actividad de forma pasiva, mientras que un OBCI utiliza la información registrada para generar señales de estimulación que cierran el bucle de

comunicación. Esto significa que el valor terapéutico del sistema no proviene de observar los circuitos neuronales, sino de intervenirlos activamente. Es esta propiedad de retroalimentación bidireccional la que transforma el sistema organoide-BCI de una herramienta de monitoreo a una plataforma de intervención capaz de modular los circuitos en tiempo real.

6. La evidencia de integración funcional en modelos de trasplante y, sobre todo, el efecto demostrado de la estimulación gamma a 40 Hz sobre la patología constituye en sí, una justificación sólida para el enfoque terapéutico. Los estudios de injerto evidencian seguridad sostenida, integración sináptica huésped-injerto promovida por estimulación eléctrica y recuperación de respuestas funcionales al igual que la estimulación gamma reduce la carga de Aβ y tau, activa el aclaramiento glinfático y mejora marcadores cognitivos en modelos animales y ensayos clínicos tempranos. El sistema organoide-BCI ya no es solo una propuesta meramente conceptual, sino que conforme sus avances disponen de un mecanismo de intervención que se va respaldando con evidencia experimental.

7. Finalmente, sí existe un potencial real del sistema organoide-BCI como plataforma para desarrollar y probar estrategias terapéuticas del Alzheimer, pero ese potencial conserva todavía un carácter experimental. La convergencia de los organoides como sustrato biológico, las interfaces tridimensionales como puente tecnológico y las herramientas computacionales de inteligencia artificial, gemelos digitales e inteligencia organoide orientan el campo hacia una medicina de precisión personalizable. Esto significa que el avance ya se enfatiza tanto en demostrar que la integración entre organoides y BCI es posible, pues la evidencia analizada lo confirma, sino más bien el avance debe centrarse de cerrar la brecha traslacional hacia la aplicación in vivo lo que exigirá la estandarización de plataformas, materiales y protocolos de estimulación, condición indispensable para que esta

tecnología transite de la prueba de concepto a una herramienta terapéutica clínicamente aplicable.

9. REFERENCIAS

Abijo, A. Z., Olatunji, S. Y., Adelodun, S. T., Asamu, M. O., & Omeiza, N. A. (2024). Modeling Alzheimer's disease using cerebral organoids: Current challenges and prospects. *Brain Organoid and Systems Neuroscience Journal*, *2*, 53–63. https://doi.org/10.1016/j.bosn.2024.09.001

Acharya, P., Shrestha, S., Joshi, P., Choi, N. Y., Lekkala, V. K. R., Kang, S.-Y., Ni, G., & Lee, M.-Y. (2025). Dynamic culture of cerebral organoids using a pillar/perfusion plate for the assessment of developmental neurotoxicity. *Biofabrication*, *17*(1), 015001. https://doi.org/10.1088/1758-5090/ad867e

Adewole, D. O., Serruya, M. D., Wolf, J. A., & Cullen, D. K. (2019). Bioactive Neuroelectronic Interfaces. *Frontiers in Neuroscience*, *13*. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00269

Agboada, D., Zhao, Z., & Wischnewski, M. (2025). Neuroplastic effects of transcranial alternating current stimulation (tACS): from mechanisms to clinical trials. *Frontiers in Human Neuroscience*, *19*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2025.1548478

Ahmadi Seyedkhani, S., Iraji zad, A., Mohammadpour, R., Taghipoor, M., & Vafaiee, M. (2025). Novel Brain-Inspired Hierarchical Micro-Nanostructured Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/Polydopamine Neural Interface on Titanium Nitride Electrodes for Electrophysiological Signal Recording. *ACS Applied Bio Materials*, *8*(10), 9332–9345. https://doi.org/10.1021/acsabm.5c01451

Ahmadi Seyedkhani, S., Kalhor, S., Iraji zad, A., Vafaiee, M., Taghipoor, M., & Mohammadpour, R. (2026). Polydopamine-doped PEDOT interfaces improve cell-electrode interactions and neural signal transmission. *Scientific Reports*, *16*(1), 10443. https://doi.org/10.1038/s41598-026-41328-2

Amoako, K., Ukita, R., & Cook, K. E. (2025). Antifouling Zwitterionic Polymer Coatings for Blood-Bearing Medical Devices. *Langmuir*, *41*(5), 2994–3006. https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.4c04532

Angrisani, L., Arpaia, P., Moccaldi, N., & Esposito, A. (2018). Wearable Augmented Reality and Brain Computer Interface to Improve Human-Robot Interactions in Smart Industry: A Feasibility Study for SSVEP Signals. *2018 IEEE 4th International Forum on Research and Technology for Society and Industry (RTSI)*, 1–5. https://doi.org/10.1109/RTSI.2018.8548517

Arslan, S. S., & Sinha, P. (2024). Information transfer rate in BCIs: Towards tightly integrated symbiosis. *Biomedical Signal Processing and Control*, *87*, 105466. https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.105466

Bai, L., Wang, J., Lai, Y., & Su, J. (2025). Living intelligence toward human-level models (HLMs) via Organoid-AI integration. *EngMedicine*, *2*(4). https://doi.org/10.1016/j.engmed.2025.100106

Baldacci, F., Lista, S., Cavedo, E., Bonuccelli, U., & Hampel, H. (2017). Diagnostic function of the neuroinflammatory biomarker YKL-40 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative

diseases. *Expert Review of Proteomics*, *14*(4), 285–299. https://doi.org/10.1080/14789450.2017.1304217

Barone, D. G., Carnicer-Lombarte, A., Tourlomousis, P., Hamilton, R. S., Prater, M., Rutz, A. L., Dimov, I. B., Malliaras, G. G., Lacour, S. P., Robertson, A. A. B., Franze, K., Fawcett, J. W., & Bryant, C. E. (2022). Prevention of the foreign body response to implantable medical devices by inflammasome inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *119*(12). https://doi.org/10.1073/pnas.2115857119

Beauchemin, N., Charland, P., Karran, A., Boasen, J., Tadson, B., Sénécal, S., & Léger, P.-M. (2024). Enhancing learning experiences: EEG-based passive BCI system adapts learning speed to cognitive load in real-time, with motivation as catalyst. *Frontiers in Human Neuroscience*, *18*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1416683

Benito-Kwiecinski, S., & Lancaster, M. A. (2020). Brain organoids: Human neurodevelopment in a dish. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *12*(8), 1–18. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035709

Bronte-Stewart, H. M., Petrucci, M. N., O'Day, J. J., Afzal, M. F., Parker, J. E., Kehnemouyi, Y. M., Wilkins, K. B., Orthlieb, G. C., & Hoffman, S. L. (2020). Perspective: Evolution of Control Variables and Policies for Closed-Loop Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Using Bidirectional Deep-Brain-Computer Interfaces. *Frontiers in Human Neuroscience*, *14*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00353

Brunner, C., Birbaumer, N., Blankertz, B., Guger, C., Kübler, A., Mattia, D., Millán, J. del R., Miralles, F., Nijholt, A., Opisso, E., Ramsey, N., Salomon, P., & Müller-Putz, G. R. (2015). BNCI Horizon 2020: towards a roadmap for the BCI community. *Brain-Computer Interfaces*, *2*(1), 1–10. https://doi.org/10.1080/2326263X.2015.1008956

Cakir, B., Xiang, Y., Tanaka, Y., Kural, M. H., Parent, M., Kang, Y.-J., Chapeton, K., Patterson, B., Yuan, Y., He, C.-S., Raredon, M. S. B., Dengelegi, J., Kim, K.-Y., Sun, P., Zhong, M., Lee, S., Patra, P., Hyder, F., Niklason, L. E., … Park, I.-H. (2019). Engineering of human brain organoids with a functional vascular-like system. *Nature Methods*, *16*(11), 1169–1175. https://doi.org/10.1038/s41592-019-0586-5

Calabrò, M., Rinaldi, C., Santoro, G., & Crisafulli, C. (2021). The biological pathways of Alzheimer disease: a review. *AIMS Neuroscience*, *8*(1), 86–132. https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2021005

Carnicer-Lombarte, A., Chen, S.-T., Malliaras, G. G., & Barone, D. G. (2021). Foreign Body Reaction to Implanted Biomaterials and Its Impact in Nerve Neuroprosthetics. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *9*. https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.622524

Carrarini, C., Pappalettera, C., Le Pera, D., & Rossini, P. M. (2025). Non-invasive brain stimulation in cognitive sciences and Alzheimer's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, *18*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1500502

Cederquist, G. Y., Asciolla, J. J., Tchieu, J., Walsh, R. M., Cornacchia, D., Resh, M. D., & Studer, L. (2019). Specification of positional identity in forebrain organoids. *Nature Biotechnology*, *37*(4), 436–444. https://doi.org/10.1038/s41587-019-0085-3

Cerneckis, J., Bu, G., & Shi, Y. (2023). Pushing the boundaries of brain organoids to study Alzheimer's disease. *Trends in Molecular Medicine*, *29*(8), 659–672. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.05.007

Cha, J.-H., Kim, K., & Cho, I.-J. (2025). Beyond Structure: Next-Generation Electrophysiological Platforms for Functional Brain Organoids. *International Journal of Stem Cells*, *18*(3), 215–236. https://doi.org/10.15283/ijsc25056

Chakraborty, P., Ibáñez de Opakua, A., Purslow, J. A., Fromm, S. A., Chatterjee, D., Zachrdla, M., Zhuang, S., Puri, S., Wolozin, B., & Zweckstetter, M. (2024). GSK3β phosphorylation catalyzes the aggregation of tau into Alzheimer's disease-like filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *121*(52). https://doi.org/10.1073/pnas.2414176121

Chan, D., Suk, H.-J., Jackson, B. L., Milman, N. P., Stark, D., Klerman, E. B., Kitchener, E., Fernandez Avalos, V. S., de Weck, G., Banerjee, A., Beach, S. D., Blanchard, J., Stearns, C., Boes, A. D., Uitermarkt, B., Gander, P., Howard, M., Sternberg, E. J., Nieto-Castanon, A., … Tsai, L.-H. (2022). Gamma frequency sensory stimulation in mild probable Alzheimer's dementia patients: Results of feasibility and pilot studies. *PLOS ONE*, *17*(12), e0278412. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278412

Chen, X., Saiyin, H., Liu, Y., Wang, Y., Li, X., Ji, R., & Ma, L. (2022). Human striatal organoids derived from pluripotent stem cells recapitulate striatal development and compartments. *PLOS Biology*, *20*(11), e3001868. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001868

Chen, X., Sun, G., Feng, L., Tian, E., & Shi, Y. (2025). Human iPSC-derived microglial cells protect neurons from neurodegeneration in long-term cultured adhesion brain organoids. *Communications Biology*, *8*(1), 30. https://doi.org/10.1038/s42003-024-07401-0

Chen, Y., Wang, F., Li, T., Zhao, L., Gong, A., Nan, W., Ding, P., & Fu, Y. (2024). Considerations and discussions on the clear definition and definite scope of brain-computer interfaces. *Frontiers in Neuroscience*, *18*. https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1449208

Cuschieri, A., Borg, N., & Zammit, C. (2022). Closed loop deep brain stimulation: A systematic scoping review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *223*, 107516. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107516

Darlot, F., Villard, P., Salam, L. A., Rousseau, L., & Piret, G. (2024). Glial scarring around intra-cortical MEA implants with flexible and free microwires inserted using biodegradable PLGA needles. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *12*. https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1408088

Dehais, F., Ladouce, S., Darmet, L., Nong, T.-V., Ferraro, G., Torre Tresols, J., Velut, S., & Labedan, P. (2022). Dual Passive Reactive Brain-Computer Interface: A Novel Approach to Human-Machine Symbiosis. *Frontiers in Neuroergonomics*, *3*. https://doi.org/10.3389/fnrgo.2022.824780

Dhapola, R., Hota, S. S., Sarma, P., Bhattacharyya, A., Medhi, B., & Reddy, D. H. (2021). Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*, *29*(6), 1669–1681. https://doi.org/10.1007/s10787-021-00889-6

Dhaynaut, M., Sprugnoli, G., Cappon, D., Macone, J., Sanchez, J. S., Normandin, M. D., Guehl, N. J., Koch, G., Paciorek, R., Connor, A., Press, D., Johnson, K., Pascual-Leone, A., El Fakhri, G., &

Santarnecchi, E. (2022). Impact of 40 Hz Transcranial Alternating Current Stimulation on Cerebral Tau Burden in Patients with Alzheimer's Disease: A Case Series. *Journal of Alzheimer's Disease*, *85*(4), 1667–1676. https://doi.org/10.3233/JAD-215072

Di Stefano, J., Di Marco, F., Cicalini, I., FitzGerald, U., Pieragostino, D., Verhoye, M., Ponsaerts, P., & Van Breedam, E. (2025). Generation, interrogation, and future applications of microglia-containing brain organoids. *Neural Regeneration Research*, *20*(12), 3448–3460. https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00921

Dijk, G., Kaszas, A., Pas, J., & O'Connor, R. P. (2022). Fabrication and in vivo 2-photon microscopy validation of transparent PEDOT:PSS microelectrode arrays. *Microsystems & Nanoengineering*, *8*(1), 90. https://doi.org/10.1038/s41378-022-00434-7

Duits, F. H., Nilsson, J., Zetterberg, H., Blennow, K., van der Flier, W. M., Teunissen, C. E., & Brinkmalm, A. (2024). Serial Cerebrospinal Fluid Sampling Reveals Trajectories of Potential Synaptic Biomarkers in Early Stages of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *100*(s1), S103–S114. https://doi.org/10.3233/JAD-240610

Edelman, B. J., Zhang, S., Schalk, G., Brunner, P., Müller-Putz, G., Guan, C., & He, B. (2025). Non-Invasive Brain-Computer Interfaces: State of the Art and Trends. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, *18*, 26–49. https://doi.org/10.1109/RBME.2024.3449790

Edler, M. K., Munger, E. L., Groetz, H., & Raghanti, M. A. (2021). Nonhuman primates as models for aging and Alzheimer's disease. En *Assessments, Treatments and Modeling in Aging and Neurological Disease: The Neuroscience of Aging* (pp. 527–537). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818000-6.00047-0

Fekonja, L. S., Schenk, R., Schröder, E., Tomasello, R., Tomšič, S., & Picht, T. (2024). The digital twin in neuroscience: from theory to tailored therapy. *Frontiers in Neuroscience*, *18*. https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1454856

Fernandes, S., Revanna, J., Pratt, J., Hayes, N., Marchetto, M. C., & Gage, F. H. (2024). Modeling Alzheimer's disease using human cell derived brain organoids and 3D models. En *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 18). Frontiers Media SA. https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1434945

Fitzpatrick, A. W. P., Falcon, B., He, S., Murzin, A. G., Murshudov, G., Garringer, H. J., Crowther, R. A., Ghetti, B., Goedert, M., & Scheres, S. H. W. (2017). Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature*, *547*(7662), 185–190. https://doi.org/10.1038/nature23002

Giandomenico, S. L., Mierau, S. B., Gibbons, G. M., Wenger, L. M. D., Masullo, L., Sit, T., Sutcliffe, M., Boulanger, J., Tripodi, M., Derivery, E., Paulsen, O., Lakatos, A., & Lancaster, M. A. (2019). Cerebral organoids at the air–liquid interface generate diverse nerve tracts with functional output. *Nature Neuroscience*, *22*(4), 669–679. https://doi.org/10.1038/s41593-019-0350-2

Golabchi, A., Wu, B., Cao, B., Bettinger, C. J., & Cui, X. T. (2019). Zwitterionic polymer/polydopamine coating reduce acute inflammatory tissue responses to neural implants. *Biomaterials*, *225*, 119519. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119519

Gonzalez, C., Armijo, E., Bravo-Alegria, J., Becerra-Calixto, A., Mays, C. E., & Soto, C. (2018). Modeling amyloid beta and tau pathology in human cerebral organoids. *Molecular Psychiatry*, *23*(12), 2363–2374. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0229-8

González-Sastre, R., Coronel, R., Bernabeu-Zornoza, A., Mateos-Martínez, P., Rosca, A., López-Alonso, V., & Liste, I. (2024). Efficient generation of human cerebral organoids directly from adherent cultures of pluripotent stem cells. *Journal of Tissue Engineering*, *15*. https://doi.org/10.1177/20417314231226027

Gwon, D., Won, K., Song, M., Nam, C. S., Jun, S. C., & Ahn, M. (2023). Review of public motor imagery and execution datasets in brain-computer interfaces. *Frontiers in Human Neuroscience*, *17*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1134869

Hijazi, S., Smit, A. B., & van Kesteren, R. E. (2023). Fast-spiking parvalbumin-positive interneurons in brain physiology and Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, *28*(12), 4954–4967. https://doi.org/10.1038/s41380-023-02168-y

Hochberg, L. R., Bacher, D., Jarosiewicz, B., Masse, N. Y., Simeral, J. D., Vogel, J., Haddadin, S., Liu, J., Cash, S. S., van der Smagt, P., & Donoghue, J. P. (2012). Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature*, *485*(7398), 372–375. https://doi.org/10.1038/nature11076

Holubiec, M. I., Alloatti, M., Bianchelli, J., Greloni, F., Arnaiz, C., Gonzalez Prinz, M., Fernandez Bessone, I., Pozo Devoto, V., & Falzone, T. L. (2023). Mitochondrial vulnerability to oxidation in human brain organoids modelling Alzheimer's disease. *Free Radical Biology and Medicine*, *208*, 394–401. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.08.028

Hong, Y. J., Lee, S. been, Choi, J., Yoon, S. H., & Do, J. T. (2022). A Simple Method for Generating Cerebral Organoids from Human Pluripotent Stem Cells. *International Journal of Stem Cells*, *15*(1), 95–103. https://doi.org/10.15283/IJSC21195

Hu, N., Shi, J.-X., Chen, C., Xu, H.-H., Chang, Z.-H., Hu, P.-F., Guo, D., Zhang, X.-W., Shao, W.-W., Fan, X., Zuo, J.-C., Ming, D., & Li, X.-H. (2024). Constructing organoid-brain-computer interfaces for neurofunctional repair after brain injury. *Nature Communications*, *15*(1), 9580. https://doi.org/10.1038/s41467-024-53858-2

Hu, Z., Liang, Y., Fan, S., Niu, Q., Geng, J., Huang, Q., Hsiao, B. S., Chen, H., Yao, X., & Zhang, Y. (2024). Flexible Neural Interface From Non-Transient Silk Fibroin With Outstanding Conformality, Biocompatibility, and Bioelectric Conductivity. *Advanced Materials*, *36*(46). https://doi.org/10.1002/adma.202410007

Huang, J., Zhu, Y., Tang, J., Liu, Y., Lu, M., Zhang, R., & Sun, A. X. (2025). Navigating Brain Organoid Maturation: From Benchmarking Frameworks to Multimodal Bioengineering Strategies. *Biomolecules*, *15*(8), 1118. https://doi.org/10.3390/biom15081118

Iaccarino, H. F., Singer, A. C., Martorell, A. J., Rudenko, A., Gao, F., Gillingham, T. Z., Mathys, H., Seo, J., Kritskiy, O., Abdurrob, F., Adaikkan, C., Canter, R. G., Rueda, R., Brown, E. N., Boyden, E. S., & Tsai, L.-H. (2016). Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*, *540*(7632), 230–235. https://doi.org/10.1038/nature20587

Jain, A., Gut, G., Sanchis-Calleja, F., Tschannen, R., He, Z., Luginbühl, N., Zenk, F., Chrisnandy, A., Streib, S., Harmel, C., Okamoto, R., Santel, M., Seimiya, M., Holtackers, R., Rohland, J. K., Jansen, S. M. J., Lutolf, M. P., Camp, J. G., & Treutlein, B. (2025). Morphodynamics of human early brain organoid development. *Nature*, *644*(8078), 1010–1019. https://doi.org/10.1038/s41586-025-09151-3

Jusop, A. S., Thanaskody, K., Tye, G. J., Dass, S. A., Wan Kamarul Zaman, W. S., & Nordin, F. (2023). Development of brain organoid technology derived from iPSC for the neurodegenerative disease modelling: a glance through. En *Frontiers in Molecular Neuroscience* (Vol. 16). Frontiers Media SA. https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1173433

Kang, R., Park, S., Shin, S., Bak, G., & Park, J. C. (2024). Electrophysiological insights with brain organoid models: a brief review. *BMB Reports*, *57*(7), 311–317. https://doi.org/10.5483/BMBRep.2024-0077

Kester, M. I., Teunissen, C. E., Crimmins, D. L., Herries, E. M., Ladenson, Jack. H., Scheltens, P., van der Flier, W. M., Morris, J. C., Holtzman, D. M., & Fagan, A. M. (2015). Neurogranin as a Cerebrospinal Fluid Biomarker for Synaptic Loss in Symptomatic Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, *72*(11), 1275. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1867

Kim, D., & Ryu, H. (2026). Recent Advances in Microelectrode Array Interfaces for Organoids. *Biomimetics*, *11*(2), 142. https://doi.org/10.3390/biomimetics11020142

Kim, E., Jeong, E., Hong, Y. M., Jeong, I., Kim, J., Kwon, Y. W., Park, Y. G., Lee, J., Choi, S., Kim, J. Y., Lee, J. H., Cho, S. W., & Park, J. U. (2025a). Magnetically reshapable 3D multi-electrode arrays of liquid metals for electrophysiological analysis of brain organoids. *Nature Communications* , *16*(1). https://doi.org/10.1038/s41467-024-55752-3

Kuhn, M. K., Kang, R. Y., Kim, C., Tagay, Y., Morris, N., Tabdanov, E. D., Elcheva, I. A., & Proctor, E. A. (2023). *Dynamic neuroinflammatory profiles predict Alzheimer's disease pathology in microglia-containing cerebral organoids*. https://doi.org/10.1101/2023.11.16.567220

Lancaster, M. A., & Knoblich, J. A. (2014). Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells. *Nature Protocols*, *9*(10), 2329–2340. https://doi.org/10.1038/nprot.2014.158

Laxton, A. W., Tang-Wai, D. F., McAndrews, M. P., Zumsteg, D., Wennberg, R., Keren, R., Wherrett, J., Naglie, G., Hamani, C., Smith, G. S., & Lozano, A. M. (2010). A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *68*(4), 521–534. https://doi.org/10.1002/ana.22089

Le Floch, P., Li, Q., Lin, Z., Zhao, S., Liu, R., Tasnim, K., Jiang, H., & Liu, J. (2022). Stretchable Mesh Nanoelectronics for 3D Single-Cell Chronic Electrophysiology from Developing Brain Organoids. *Advanced Materials*, *34*(11). https://doi.org/10.1002/adma.202106829

Leipp, F., Vialaret, J., Mohaupt, P., Coppens, S., Jaffuel, A., Niehoff, A.-C., Lehmann, S., & Hirtz, C. (2024). Glial fibrillary acidic protein in Alzheimer's disease: a narrative review. *Brain Communications*, *6*(6). https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae396

Lekkala, V. K. R., Kang, S.-Y., Liu, J., Shrestha, S., Acharya, P., Joshi, P., Zolfaghar, M., Lee, M., Vanga, M. G., Jamdagneya, P., Pagnis, S., Kundi, A., Kabbur, S., Kim, U. T., Yang, Y., & Lee, M.-Y. (2024). A Pillar/Perfusion Plate Enhances Cell Growth, Reproducibility, Throughput, and User Friendliness in Dynamic 3D Cell Culture. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, *10*(5), 3478–3488. https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.4c00179

Li, T. L., Liu, Y., Forro, C., Yang, X., Beker, L., Bao, Z., Cui, B., & Pașca, S. P. (2022). Stretchable mesh microelectronics for the biointegration and stimulation of human neural organoids. *Biomaterials*, *290*, 121825. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121825

Li, Z., & Gong, C. (2025). NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease: molecular mechanisms and emerging therapies. *Frontiers in Immunology*, *16*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1583886

Liu, H., Wang, Z., Li, R., Zhao, X., Xu, T., Zhou, T., & Hu, H. (2024). A comparative study of stereo-dependent SSVEP targets and their impact on VR-BCI performance. *Frontiers in Neuroscience*, *18*. https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1367932

Liu, H., Zhang, X., Liu, J., & Qin, J. (2023). Vascularization of engineered organoids. *BMEMat*, *1*(3). https://doi.org/10.1002/bmm2.12031

Liu, X., Bibineyshvili, Y., Robles, D. A., Boreland, A. J., Margolis, D. J., Shreiber, D. I., & Zahn, J. D. (2021). Fabrication of a Multilayer Implantable Cortical Microelectrode Probe to Improve Recording Potential. *Journal of Microelectromechanical Systems*, *30*(4), 569–581. https://doi.org/10.1109/JMEMS.2021.3092230

Ma, C., Seong, H., Li, X., Yu, X., Xu, S., & Li, Y. (2022). Human Brain Organoid: A Versatile Tool for Modeling Neurodegeneration Diseases and for Drug Screening. En *Stem Cells International* (Vol. 2022). Hindawi Limited. https://doi.org/10.1155/2022/2150680

McCormick, G. (2025, octubre 20). *Can digital replicas of patients help personalize Alzheimer's treatment?* Penn State University.

McGroarty, J., Salinas, S., Evans, H., Jimenez, B., Tran, V., Kadavakollu, S., Vashist, A., & Atluri, V. (2025). Inflammasome-Mediated Neuroinflammation: A Key Driver in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Biomolecules*, *15*(5), 676. https://doi.org/10.3390/biom15050676

Meyer-Acosta, K. K., Diaz-Guerra, E., Varma, P., Aruk, A., Mirsadeghi, S., Muniz-Perez, A., Rafati, Y., Hosseini, A., Nieto-Estevez, V., Giugliano, M., Navara, C., & Hsieh, J. (2025). APOE4 impacts cortical neurodevelopment and alters network formation in human brain organoids. *Stem Cell Reports*, *20*(7), 102537. https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2025.102537

Milà-Alomà, M., Brinkmalm, A., Ashton, N. J., Kvartsberg, H., Shekari, M., Operto, G., Salvadó, G., Falcon, C., Gispert, J. D., Vilor-Tejedor, N., Arenaza-Urquijo, E. M., Grau-Rivera, O., Sala-Vila, A., Sanchez-Benavides, G., González-de-Echávarri, J. M., Minguillon, C., Fauria, K., Niñerola-Baizán, A., Perissinotti, A., … Vilanova, M. (2021). CSF Synaptic Biomarkers in the Preclinical Stage of Alzheimer Disease and Their Association With MRI and PET. *Neurology*, *97*(21). https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012853

Milos, T., Vuic, B., Balic, N., Farkas, V., Nedic Erjavec, G., Svob Strac, D., Nikolac Perkovic, M., & Pivac, N. (2024). Cerebrospinal fluid in the differential diagnosis of Alzheimer's disease: an update of the literature. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *24*(11), 1063–1079. https://doi.org/10.1080/14737175.2024.2400683

Morgan, S. L., Naderi, P., Koler, K., Pita-Juarez, Y., Prokopenko, D., Vlachos, I. S., Tanzi, R. E., Bertram, L., & Hide, W. A. (2022). Most Pathways Can Be Related to the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.846902

Mulder, L. A., Depla, J. A., Sridhar, A., Wolthers, K., Pajkrt, D., & Vieira de Sá, R. (2023). A beginner's guide on the use of brain organoids for neuroscientists: a systematic review. *Stem Cell Research and Therapy*, *14*(1). https://doi.org/10.1186/s13287-023-03302-x

Murdock, M. H., Yang, C.-Y., Sun, N., Pao, P.-C., Blanco-Duque, C., Kahn, M. C., Kim, T., Lavoie, N. S., Victor, M. B., Islam, M. R., Galiana, F., Leary, N., Wang, S., Bubnys, A., Ma, E., Akay, L. A., Sneve, M., Qian, Y., Lai, C., … Tsai, L.-H. (2024). Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid. *Nature*, *627*(8002), 149–156. https://doi.org/10.1038/s41586-024-07132-6

Ozaki, T., Ohta, N., Ma, J., & Hirano, M. (2025). 360° size-adjustable microelectrode array system for electrophysiological monitoring of cerebral organoids. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *13*. https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1596009

Park, J. M., & Tsai, L.-H. (2025). Innovations in noninvasive sensory stimulation treatments to combat Alzheimer's disease. *PLOS Biology*, *23*(2), e3003046. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003046

Park, S., Min, C. H., Choi, E., Choi, J. S., Park, K., Han, S., Choi, W., Jang, H. J., Cho, K. O., & Kim, M. (2025). Long-term tracking of neural and oligodendroglial development in large-scale human cerebral organoids by noninvasive volumetric imaging. *Scientific Reports*, *15*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-025-85455-8

Pinheiro, F. E. da S., Brito, B. F. de, Figueiredo, B. Q. de, Soares, C. A. V. D., Silva Júnior, C. A. da, Alvim, C. M., Prado, D. M. M. do, Lopes, L. F. P., Pereira, M. L. S. A., & Araújo, P. da C. (2022). Uso de Estimulação Cerebral Profunda (DBS) para o tratamento da Doença de Parkinson: uma revisão integrativa de literatura. *Research, Society and Development*, *11*(8), e40911831277. https://doi.org/10.33448/rsd-v11i8.31277

Polis, B., & Samson, A. O. (2024). Addressing the Discrepancies Between Animal Models and Human Alzheimer's Disease Pathology: Implications for Translational Research. *Journal of Alzheimer's Disease*, *98*(4), 1199–1218. https://doi.org/10.3233/JAD-240058

Preman, P., Alfonso-Triguero, M., Alberdi, E., Verkhratsky, A., & Arranz, A. M. (2021). Astrocytes in Alzheimer's Disease: Pathological Significance and Molecular Pathways. *Cells*, *10*(3), 540. https://doi.org/10.3390/cells10030540

Qing, J., Guo, Q., Lv, L., Zhang, X., Liu, Y., Heng, B. C., Li, Z., Zhang, P., & Zhou, Y. (2023). Organoid Culture Development for Skeletal Systems. En *Tissue Engineering - Part B: Reviews* (Vol. 29, Número 5, pp. 545–557). Mary Ann Liebert Inc. https://doi.org/10.1089/ten.teb.2023.0022

Qiu, L., Zhong, Y., He, Z., & Pan, J. (2022). Improved classification performance of EEG-fNIRS multimodal brain-computer interface based on multi-domain features and multi-level progressive learning. *Frontiers in Human Neuroscience*, *16*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.973959

Rai, S. K., Savastano, A., Singh, P., Mukhopadhyay, S., & Zweckstetter, M. (2021). Liquid–liquid phase separation of tau: From molecular biophysics to physiology and disease. *Protein Science*, *30*(7), 1294–1314. https://doi.org/10.1002/pro.4093

Rajasekhar, K., & Govindaraju, T. (2018). Current progress, challenges and future prospects of diagnostic and therapeutic interventions in Alzheimer's disease. En *RSC Advances* (Vol. 8, Número 42, pp. 23780–23804). Royal Society of Chemistry. https://doi.org/10.1039/c8ra03620a

Ratan, Y., Rajput, A., Maleysm, S., Pareek, A., Jain, V., Pareek, A., Kaur, R., & Singh, G. (2023). An Insight into Cellular and Molecular Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. En *Biomedicines* (Vol. 11, Número 5). MDPI. https://doi.org/10.3390/biomedicines11051398

Revah, O., Gore, F., Kelley, K. W., Andersen, J., Sakai, N., Chen, X., Li, M.-Y., Birey, F., Yang, X., Saw, N. L., Baker, S. W., Amin, N. D., Kulkarni, S., Mudipalli, R., Cui, B., Nishino, S., Grant, G. A., Knowles, J. K., Shamloo, M., … Pașca, S. P. (2022). Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids. *Nature*, *610*(7931), 319–326. https://doi.org/10.1038/s41586-022-05277-w

Roda, A., Serra-Mir, G., Montoliu-Gaya, L., Tiessler, L., & Villegas, S. (2022). Amyloid-beta peptide and tau protein crosstalk in Alzheimer's disease. En *Neural Regeneration Research* (Vol. 17, Número 8, pp. 1666–1674). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/1673-5374.332127

Rodriguez, L., Diedrich, J., Sun, L., Tsu, B., Kairs, S., Vlkolinsky, R., Barnes, C. A., Martins, A. M. A., Roberto, M., & Yates, J. R. (2025). *Patch-Clamp Single-Cell Proteomics in Acute Brain Slices: A Framework for Recording, Retrieval, and Interpretation*. https://doi.org/10.1101/2025.09.15.675920

Rossi, S. L., & Bovenkamp, D. E. (2024). Are oligodendrocytes the missing link in Alzheimer's disease and related dementia research? *Molecular Neurodegeneration*, *19*(1), 84. https://doi.org/10.1186/s13024-024-00760-6

Saha, S., Mamun, K. A., Ahmed, K., Mostafa, R., Naik, G. R., Darvishi, S., Khandoker, A. H., & Baumert, M. (2021). Progress in Brain Computer Interface: Challenges and Opportunities. En *Frontiers in Systems Neuroscience* (Vol. 15). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.578875

Shi, H., Kowalczewski, A., Vu, D., Liu, X., Salekin, A., Yang, H., & Ma, Z. (2024). Organoid intelligence: Integration of organoid technology and artificial intelligence in the new era of in vitro models. *Medicine in Novel Technology and Devices*, *21*, 100276. https://doi.org/10.1016/j.medntd.2023.100276

Shinohara, G., Kayama, T., Okui, A., Oda, W., Nishikawa, A., Loesing, A., Kuga, N., Sasaki, T., & Sekiguchi, H. (2025). Hybrid probe combining MicroLED and neural electrode for precise neural modulation and multi-site recording. *Applied Physics Express*, *18*(2). https://doi.org/10.35848/1882-0786/adaf0a

Shishkin, S. L. (2022). Active Brain-Computer Interfacing for Healthy Users. *Frontiers in Neuroscience*, *16*. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.859887

Smirnova, L., Caffo, B. S., Gracias, D. H., Huang, Q., Morales Pantoja, I. E., Tang, B., Zack, D. J., Berlinicke, C. A., Boyd, J. L., Harris, T. D., Johnson, E. C., Kagan, B. J., Kahn, J., Muotri, A. R., Paulhamus, B. L., Schwamborn, J. C., Plotkin, J., Szalay, A. S., Vogelstein, J. T., … Hartung, T. (2023). Organoid intelligence (OI): the new frontier in biocomputing and intelligence-in-a-dish. *Frontiers in Science*, *1*. https://doi.org/10.3389/fsci.2023.1017235

Smirnova, L., & Hartung, T. (2024). The Promise and Potential of Brain Organoids. *Advanced Healthcare Materials*, *13*(21). https://doi.org/10.1002/adhm.202302745

Song, Y., Jo, H., Jeong, S., Kim, I., & Lee, S. S. (2026). Vascularised Brain Organoids: Engineering Strategies and Neurobiological Applications. *Cell Proliferation*, *59*(3). https://doi.org/10.1111/cpr.70161

Sozzi, E., Kajtez, J., Bruzelius, A., Wesseler, M. F., Nilsson, F., Birtele, M., Larsen, N. B., Ottosson, D. R., Storm, P., Parmar, M., & Fiorenzano, A. (2022). Silk scaffolding drives self-assembly of functional and mature human brain organoids. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *10*. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1023279

Sreenivasamurthy, S., Laul, M., Zhao, N., Kim, T., & Zhu, D. (2023). Current progress of cerebral organoids for modeling Alzheimer's disease origins and mechanisms. *Bioengineering & Translational Medicine*, *8*(2). https://doi.org/10.1002/btm2.10378

Sridhar, K., Evers, J., Trotier, A., Biggs, M., & Lowery, M. M. (2026). Understanding the Effects of Conductive Polymer Electrode Coating on Recorded Neural Signals. *Advanced Healthcare Materials*. https://doi.org/10.1002/adhm.202503893

Stanslaski, S., Summers, R. L. S., Tonder, L., Tan, Y., Case, M., Raike, R. S., Morelli, N., Herrington, T. M., Beudel, M., Ostrem, J. L., Little, S., Almeida, L., Ramirez-Zamora, A., Fasano, A., Hassell, T., Mitchell, K. T., Moro, E., Gostkowski, M., Sarangmat, N., & Bronte-Stewart, H. (2024). Sensing data and methodology from the Adaptive DBS Algorithm for Personalized Therapy in Parkinson's Disease (ADAPT-PD) clinical trial. *npj Parkinson's Disease*, *10*(1), 174. https://doi.org/10.1038/s41531-024-00772-5

Todo, Y., Tang, Z., Todo, H., Ji, J., & Yamashita, K. (2019). Neurons with Multiplicative Interactions of Nonlinear Synapses. *International Journal of Neural Systems*, *29*(8). https://doi.org/10.1142/S0129065719500126

Tylek, K., & Basta-Kaim, A. (2025). Emerging Role of Oligodendrocytes Malfunction in the Progression of Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, *20*(1), 79. https://doi.org/10.1007/s11481-025-10236-z

Urrestizala-Arenaza, N., Cerchio, S., Cavaliere, F., & Magliaro, C. (2024). Limitations of human brain organoids to study neurodegenerative diseases: a manual to survive. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *18*. https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1419526

Vansteensel, M. J., Branco, M. P., Leinders, S., Freudenburg, Z. F., Schippers, A., Geukes, S. H., Gaytant, M. A., Gosselaar, P. H., Aarnoutse, E. J., & Ramsey, N. F. (2022). Methodological Recommendations for Studies on the Daily Life Implementation of Implantable Communication-Brain–Computer Interfaces for Individuals With Locked-in Syndrome. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *36*(10–11), 666–677. https://doi.org/10.1177/15459683221125788

Villa, J., Cury, J., Kessler, L., Tan, X., & Richter, C.-P. (2024). Enhancing biocompatibility of the brain-machine interface: A review. *Bioactive Materials*, *42*, 531–549. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.08.034

Vincenzo, R., Marianna, C., Rossella, C., Gianluca, D. F., Andrea, G., Daniele, G., Gianluca, B., Fabio, B., & Pietro, A. (2026). Beyond the lab: real-world benchmarking of wearable EEGs for passive brain-computer interfaces. *Brain Informatics*, *13*(1). https://doi.org/10.1186/s40708-025-00290-x

Wang, A., Jung, D., Lee, D., & Wang, H. (2021). Impedance Characterization and Modeling of Subcellular to Micro-sized Electrodes with Varying Materials and PEDOT:PSS Coating for Bioelectrical Interfaces. *ACS Applied Electronic Materials*, *3*(12), 5226–5239. https://doi.org/10.1021/acsaelm.1c00687

Wang, A., Tian, X., Jiang, D., Yang, C., Xu, Q., Zhang, Y., Zhao, S., Zhang, X., Jing, J., Wei, N., Wu, Y., Lv, W., Yang, B., Zang, D., Wang, Y., Zhang, Y., Wang, Y., & Meng, X. (2024). Rehabilitation with brain-computer interface and upper limb motor function in ischemic stroke: A randomized controlled trial. *Med*, *5*(6), 559-569.e4. https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.02.014

Wang, M., Zhang, L., Novak, S. W., Yu, J., Gallina, I. S., Xu, L. L., Lim, C. K., Fernandes, S., Shokhirev, M. N., Williams, A. E., Saxena, M. D., Coorapati, S., Parylak, S. L., Quintero, C., Molina, E., Andrade, L. R., Manor, U., & Gage, F. H. (2025). Morphological diversification and functional maturation of human astrocytes in glia-enriched cortical organoid transplanted in mouse brain. *Nature Biotechnology*, *43*(1), 52–62. https://doi.org/10.1038/s41587-024-02157-8

Wang, Y., Zhou, J., Zhou, Q., & Wang, H. (2025). New progress on the role and mechanism of tau protein in Alzheimer's disease and depression. *Frontiers in Neurology*, *16*. https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1551273

Williams, C., Anik, F. I., Hasan, M. M., Rodriguez-Cardenas, J., Chowdhury, A., Tian, S., He, S., & Sakib, N. (2025). Advancing Brain-Computer Interface Closed-Loop Systems for Neurorehabilitation: Systematic Review of AI and Machine Learning Innovations in Biomedical Engineering. *JMIR Biomedical Engineering*, *10*, e72218–e72218. https://doi.org/10.2196/72218

Wolpaw, J. R., & Thompson, A. K. (2023). Enhancing neurorehabilitation by targeting beneficial plasticity. En *Frontiers in Rehabilitation Sciences* (Vol. 4). Frontiers Media SA. https://doi.org/10.3389/fresc.2023.1198679

Won, K., Kwon, M., Ahn, M., & Jun, S. C. (2022). EEG Dataset for RSVP and P300 Speller Brain-Computer Interfaces. *Scientific Data*, *9*(1), 388. https://doi.org/10.1038/s41597-022-01509-w

Xiang, Y., Tanaka, Y., Cakir, B., Patterson, B., Kim, K. Y., Sun, P., Kang, Y. J., Zhong, M., Liu, X., Patra, P., Lee, S. H., Weissman, S. M., & Park, I. H. (2019). hESC-Derived Thalamic Organoids Form Reciprocal Projections When Fused with Cortical Organoids. *Cell Stem Cell*, *24*(3), 487-497.e7. https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.12.015

Xing, Y., Yang, Y., Hong, Z., Tian, C., Chu, H., Prokop, S. C., Cai, H., Gu, M., Tchieu, J., Mackie, K., & Guo, F. (2026). Organoid Brain-Machine-Interface Devices for Central Nervous System Repair. *Advanced Science*. https://doi.org/10.1002/advs.75444

Yan, H., Wang, W., Cui, T., Shao, Y., Li, M., Fang, L., & Feng, L. (2024). Advances in the Understanding of the Correlation Between Neuroinflammation and Microglia in Alzheimer's Disease. *ImmunoTargets and Therapy*, *Volume 13*, 287–304. https://doi.org/10.2147/ITT.S455881

Yan, Y., Song, L., Bejoy, J., Zhao, J., Kanekiyo, T., Bu, G., Zhou, Y., & Li, Y. (2018). Modeling Neurodegenerative Microenvironment Using Cortical Organoids Derived from Human Stem Cells. *Tissue Engineering Part A*, *24*(13–14), 1125–1137. https://doi.org/10.1089/ten.tea.2017.0423

Yang, Q., Wang, R., Pei, J., Fu, Q., Zhan, Y., & Zhu, W. (2026). Association of Alzheimer's disease progression with YKL40 levels in peripheral blood and cerebrospinal fluid: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, *17*. https://doi.org/10.3389/fneur.2026.1768353

Yang, W., Yuan, J., Ding, L., & Chow, S. K. K. (2026). A neurofeedback-guided EEG and BCI framework for personalized attention rehabilitation in ADHD. *Neuroscience*, *602*, 67–80. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2026.03.010

Ye, R., Zhang, Y., Xu, W., Lai, L., Zhang, Z., Chen, Y., & Qin, S. (2026). AI and organoid platforms for brain-targeted theranostics. *Theranostics*, *16*(2), 876–897. https://doi.org/10.7150/thno.123243

Yue, Z., Wu, Q., Ren, S.-Y., Li, M., Shi, B., Pan, Y., & Wang, J. (2022). A novel multiple time-frequency sequential coding strategy for hybrid brain-computer interface. *Frontiers in Human Neuroscience*, *16*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.859259

Zhang, F., Meng, Y., & Zhang, W. (2026). Deep brain stimulation for the treatment of Alzheimer's disease: A safer and more effective strategy. *Neural Regeneration Research*, *21*(5), 1899–1909. https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-01088

Zhang, H., Huang, N., Bian, S., & Sawan, M. (2025). Brain organoids-on-chip for neural diseases modeling: History, challenges and trends. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, *15*(10), 101323. https://doi.org/10.1016/j.jpha.2025.101323

Zhang, H., Jiao, L., Yang, S., Li, H., Jiang, X., Feng, J., Zou, S., Xu, Q., Gu, J., Wang, X., & Wei, B. (2024). Brain-computer interfaces: the innovative key to unlocking neurological conditions. En *International journal of surgery (London, England)* (Vol. 110, Número 9, pp. 5745–5762). https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002022

Zhang, N., Yi, R., Zhong, F., Lu, Y., Chen, W., Ke, Z., Zhang, Y., Zhou, L., Wang, P., & Li, W. (2025). Oligodendrocytes and myelination: pioneering new frontiers in cognitive neuroscience. *Frontiers in Neuroscience*, *19*. https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1618468

Zhang, T., Wang, B., Han, Z., Guan, M., Fang, Q., Qian, Z., Chen, S., & Wang, H. (2026). Zwitterion-enhanced highly conductive hydrogel with tissue-like modulus and mechanical robustness for stable peripheral neural interface. *Chemical Engineering Journal*, *535*, 175632. https://doi.org/10.1016/j.cej.2026.175632

Zhao, H. H., & Haddad, G. (2024). Brain organoid protocols and limitations. En *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Vol. 18). Frontiers Media SA. https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1351734

Zhao, J., Fu, Y., Yamazaki, Y., Ren, Y., Davis, M. D., Liu, C.-C., Lu, W., Wang, X., Chen, K., Cherukuri, Y., Jia, L., Martens, Y. A., Job, L., Shue, F., Nguyen, T. T., Younkin, S. G., Graff-Radford, N. R., Wszolek, Z. K., Brafman, D. A., … Bu, G. (2020). APOE4 exacerbates synapse loss and neurodegeneration in Alzheimer's disease patient iPSC-derived cerebral organoids. *Nature Communications*, *11*(1), 5540. https://doi.org/10.1038/s41467-020-19264-0

Zhao, Z.-P., Nie, C., Jiang, C.-T., Cao, S.-H., Tian, K.-X., Yu, S., & Gu, J.-W. (2023). Modulating Brain Activity with Invasive Brain–Computer Interface: A Narrative Review. *Brain Sciences*, *13*(1), 134. https://doi.org/10.3390/brainsci13010134

Zheng, Q., & Wang, X. (2025). Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. En *Protein and Cell* (Vol. 16, Número 2, pp. 83–120). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/procel/pwae026

Zhou, Y., Gu, C., Liang, J., Zhang, B., Yang, H., Zhou, Z., Li, M., Sun, L., Tao, T. H., & Wei, X. (2022). A silk-based self-adaptive flexible opto-electro neural probe. *Microsystems & Nanoengineering*, *8*(1), 118. https://doi.org/10.1038/s41378-022-00461-4