



COMENTARIO JUNIO 2025

Estimado inversor,

El mes de junio y el cierre del primer semestre de 2025 han confirmado algo que veníamos anticipando: la divergencia en las políticas monetarias entre Estados Unidos y Europa está redefiniendo el terreno de juego para los inversores. Mientras la Reserva Federal mantiene una pausa hawkish ante las presiones inflacionarias de origen político, el Banco Central Europeo acelera su ciclo de relajación, impulsando decisivamente a la renta variable europea frente a su contraparte americana.

Estados Unidos: Entre el optimismo y la prudencia

El mercado estadounidense tuvo un semestre agitado, marcado por la volatilidad derivada del regreso de los aranceles y la incertidumbre política asociada al techo de la deuda. No obstante, el índice S&P 500 logró cerrar junio con un avance del 4,4%, acumulando un 5,6% en el semestre y alcanzando nuevos máximos históricos. La tecnología, una vez más, lideró la recuperación con el Nasdaq 100 subiendo un 6,0% en junio, aunque los índices de pequeña capitalización mostraron una preocupante debilidad debido a la incertidumbre doméstica.

A pesar del rally, es fundamental mantener una visión crítica sobre las valoraciones actuales. El múltiplo Precio/Beneficio del S&P 500 se sitúa en niveles elevados (21,9x), sustentado por expectativas muy optimistas sobre el crecimiento de beneficios futuros, especialmente en sectores impulsados por la inteligencia artificial y la innovación tecnológica. La elevada concentración del mercado en los denominados "7 Magníficos" se ha moderado ligeramente, dando paso a un rally más amplio, lo cual es positivo. No obstante, el margen de error sigue siendo estrecho, y cualquier sorpresa negativa podría provocar ajustes bruscos.

Europa: De patito feo a cisne emergente

El gran protagonista del semestre ha sido, sin duda, Europa. El giro coordinado hacia una política monetaria expansiva del BCE, junto al histórico estímulo fiscal alemán anunciado en marzo, ha convertido al continente en un imán para los flujos de inversión global. El Euro Stoxx 50 acumuló un impresionante 11,7% en moneda local y cerca del 24% en dólares, impulsado también por la fuerte depreciación del billete verde.

La recuperación económica europea, aunque frágil, muestra signos claros de estabilización, especialmente en sectores domésticos y en mercados periféricos como España e Italia, que se beneficiaron especialmente de la combinación de tipos bajos y estímulos fiscales comunitarios. Sin embargo, es necesario mantener cautela ante factores como la persistente vulnerabilidad del sector exportador alemán y la inestabilidad política latente en Francia, que podrían erosionar parte de las ganancias.

Macro y Renta Fija: El mercado de bonos refleja el cambio de régimen

En el ámbito macroeconómico, la divergencia entre EE.UU. y Europa también se ha manifestado claramente en la renta fija. El bono estadounidense a 10 años cerró en torno al 4,3%, reflejando una combinación de presiones inflacionarias derivadas de la política comercial y expectativas inciertas sobre futuros movimientos de la Fed. Por otro lado, los bonos europeos, especialmente el Bund alemán, mostraron una mayor estabilidad (2,6%) gracias al soporte del BCE.

La curva de tipos de EE.UU. comenzó a empinarse de forma positiva, señalizando menor riesgo de recesión inmediata, mientras que en Europa la curva se empinó impulsada por expectativas de mayor emisión fiscal en Alemania, lo que refuerza la perspectiva de crecimiento económico regional.

China: Riesgo sistémico y selectividad necesaria

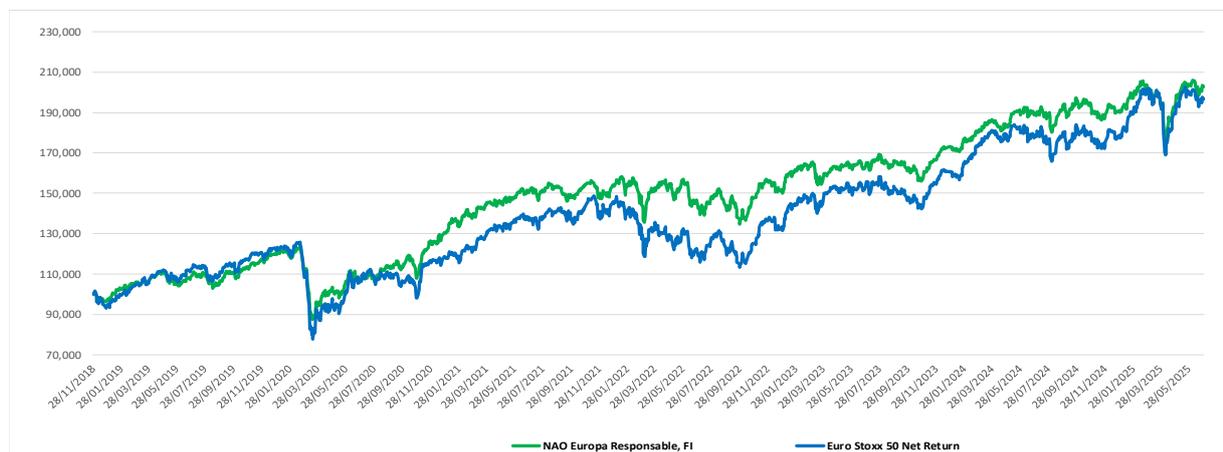
Finalmente, China sigue siendo un factor de incertidumbre global, enfrentando desafíos internos significativos, especialmente en su sector inmobiliario y manufacturero. Aunque sus políticas de estímulo han mostrado ciertos resultados positivos en consumo interno, la amenaza continua de guerra comercial con EE.UU. genera riesgos significativos, impactando las cadenas de suministro globales.

Conclusión: Navegar con prudencia y selectividad

La primera mitad del año deja claro que la volatilidad es estructural. La divergencia monetaria entre la Fed y el BCE ha redefinido el entorno de inversión, beneficiando claramente a Europa frente a EE.UU. Aunque el optimismo es justificado por factores estructurales en Europa y la resistencia económica en EE.UU., los riesgos políticos y geopolíticos permanecen elevados. Nuestra recomendación sigue siendo apostar por carteras diversificadas, con exposición selectiva y prudente en EE.UU. y un enfoque estratégico más constructivo hacia Europa, aprovechando las oportunidades que este nuevo ciclo de política económica brinda al continente.

EVOLUCIÓN DEL FONDO FRENTE AL BENCHMARK

Con el cierre del mes de junio dejamos atrás el primer semestre del año con una rentabilidad positiva en los principales mercados internacionales de renta variable. Junio, en particular, ha sido un mes moderadamente bajista para Europa, mientras que Asia y Norteamérica han tomado impulso para recortar parte de la distancia que todavía conservan los índices europeos frente al resto en el año 2025, aunque con tipos de cambio todavía débiles. Una divergencia que responde a que la actividad en Europa sigue sin empujar con fuerza a pesar del ambicioso plan de inversión alemán, mientras que en EE. UU. el mercado ve con buenos ojos los avances en las negociaciones comerciales internacionales, mejores datos de actividad, la prolongada relajación tributaria que trae la aprobación del *Big, Beautiful Bill* de Trump y, sobre todo, el renovado tirón del sector tecnológico más vinculado a la IA. Mientras tanto, al otro lado del Pacífico, los estímulos chinos y un yen débil favorecen el dinamismo del continente asiático.



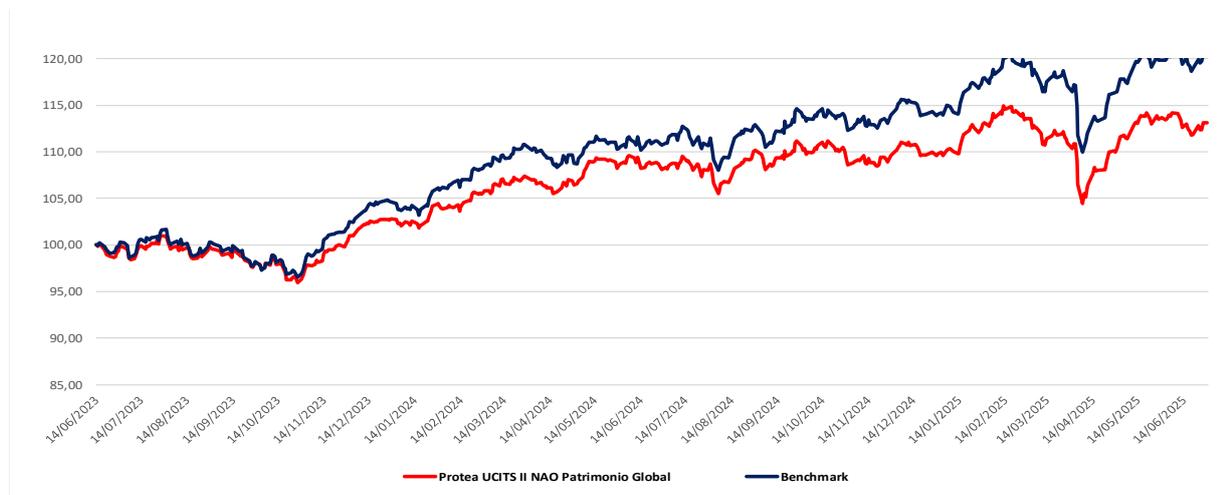
Rentabilidad	1 Semana	1 Mes	3 Meses	6 Meses	1Y	YTD	Desde inicio	TWR (Inicio)	3Y	TWR (3Y)
NAO Europa Responsable FI, Clase D	0,40%	-0,47%	5,04%	6,29%	7,42%	6,29%	102,70%	11,31%	39,24%	11,64%
Benchmark (EuroStoxx 50)	0,12%	-1,12%	2,66%	10,40%	10,98%	10,40%	96,88%	10,82%	62,45%	17,52%
Benchmark (Stoxx 600)	0,09%	-1,22%	2,85%	8,78%	8,71%	8,78%	79,81%	9,31%	41,86%	12,34%
Diferencia (s/ EuroStoxx 50)	0,28%	0,65%	2,37%	-4,11%	-3,55%	-4,11%	5,83%	0,49%	-23,21%	-5,88%
Diferencia (s/ Stoxx 600)	0,31%	0,75%	2,19%	-2,49%	-1,28%	-2,49%	22,89%	2,01%	-2,62%	-0,69%

Volatilidad histórica (anualizada)	YTD	Desde inicio	3Y
NAO Europa Responsable FI, Clase D	15,81%	14,47%	12,39%
Benchmark (EuroStoxx 50)	20,55%	19,85%	16,06%
Benchmark (Stoxx 600)	17,94%	16,81%	13,38%

R/σ	YTD	Desde inicio	3Y
NAO Europa Re	0,40%	0,78%	0,94%
Benchmark (Eur	0,51%	0,55%	1,09%
Benchmark (Sto	0,49%	0,55%	0,92%

En este escenario, la cartera de nuestros fondos de renta variable ha destacado de nuevo frente a su índice comparativo, retrocediendo un -0,47%, que es menos de la mitad de lo que ha cedido el benchmark europeo (-1,12%). En cuanto a las medidas de riesgo, la volatilidad de los fondos en el año sigue siendo muy inferior a la del mercado, situada en el 15,81% frente al 20,55% del índice.

Mirando con una perspectiva más amplia, los fondos de renta variable registran ya una rentabilidad acumulada del 102,70% en poco más de seis años y medio de vida, que sigue siendo superior al 96,88% anotado por el benchmark para el mismo espacio temporal, lo que se traduce en una recompensa por el riesgo mucho más satisfactoria en los fondos gracias a que además mantienen una volatilidad acusadamente menor desde inicio (14,47% vs 19,85%).



30/06/2025									
Rentabilidad	1 Semana	1 Mes	3 Meses	6 Meses	1Y	YTD	Desde inicio	TWR (Inicio)	
Protea UCITS II NAO Patrimonio Glob	1,09%	-0,37%	2,46%	3,01%	4,62%	3,01%	13,09%	6,20%	
Benchmark	1,24%	0,49%	3,39%	5,56%	8,75%	5,56%	20,39%	9,49%	
Diferencia	-0,15%	-0,86%	-0,93%	-2,56%	-4,14%	-2,56%	-7,30%	-3,30%	

Volatilidad histórica (anualizada)	YTD	Desde inicio	1Y		R/σ	YTD	Desde inicio	1Y
Protea UCITS II NAO Patrimonio Glob	8,57%	6,40%	7,45%		Protea UCITS II	0,35%	0,97%	0,62%
Benchmark	9,27%	7,05%	8,13%		Benchmark	0,60%	1,35%	1,08%

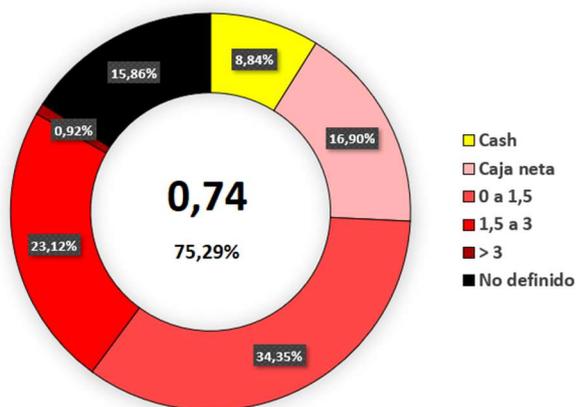
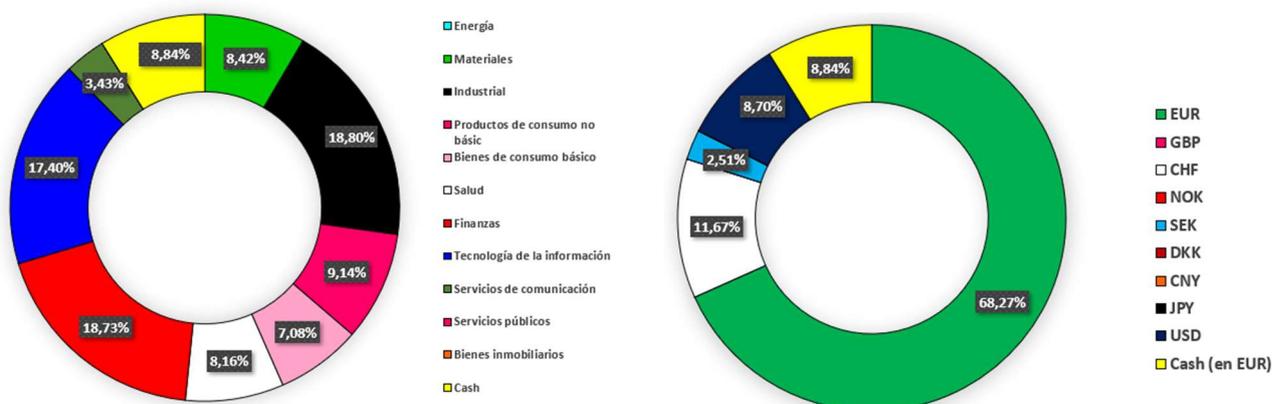
NAO Patrimonio Global, por su parte, ha retrocedido un -0,37% durante el mes de junio mientras que su benchmark global sí logró alzarse en medio punto porcentual gracias a su mayor exposición a Estados Unidos y a un menor reflejo de la depreciación del USD en su cálculo.

Por lo que respecta a las medidas de riesgo, el fondo mixto sigue manteniendo un perfil más defensivo, con una volatilidad del 8,57% frente al 9,27% del índice durante lo que va de año bursátil.

ESTRUCTURA DE CARTERA Y OPERACIONES EN EL MES

Las carteras de nuestros fondos de renta variable han terminado el mes con una exposición cercana al 91%, y las cinco primeras posiciones del fondo a cierre de mes son: Intesa San Paolo, Allianz, Novartis, ASML y Legrand. A cierre de mes la cartera estaba compuesta por 39 posiciones y más del 75% de los €AUM están denominados en EUR.

Los sectores con mayor ponderación en la cartera al final del mes eran Industrial, Financiero y Tecnología, y el endeudamiento financiero neto de las compañías se mantenía extremadamente bajo, con una media de x0,74 veces EBITDA.



PRINCIPALES POSICIONES	
1º ACCS.INTESA SAN PAOLO	5,30%
2º ACCS.ALLIANZ AG-REG	5,06%
3º ACCS.NOVARTIS-REG	4,68%
4º ACCS.ASML HOLDINGS	3,77%
5º ACCS.LEGRAND SA	3,61%
6º ACCS.SCHNEIDER ELECTRIC SA	3,59%
7º ACCS.SAP AG	3,44%
8º ACCS.HERMES INTERNATIONAL	3,39%
9º ACCS.MICROSOFT	3,08%
10º ACCS.UNILEVER PLC	2,89%
11º ACCS.DEUTSCHE BOERSE	2,86%
12º ACCS.ING GROEP NV	2,83%
13º ACCS.AXA	2,67%
14º ACCS.LINDE PLC (USD)	2,66%
15º ACCS.ROCHE HOLDING	2,57%
16º ACCS.ASSA ABLOY AB-B	2,51%
17º ACCS.SAINT GOBAIN	2,44%
18º Otros	33,80%
RV	91,16%
Cash	8,84%
TOTAL	100,00%

ALPHAFOLD 3: DEL PLIEGUE PERFECTO AL PIPELINE RENTABLE

Mientras la inteligencia artificial de consumo se perfecciona en el arte de la elocuencia, generando poemas y planes de negocio con una destreza casi humana, otros algoritmos de deep learning igual de transformadores han elegido una tarea distinta: descifrar el lenguaje de la vida. Una revolución silenciosa que en octubre de 2024 fue galardonada con un Premio Nobel y cuya institucionalización ya se refleja en las guías que la FDA y la EMA comenzaron a publicar en 2025.

Si el mes pasado analizamos el hito de CRISPR como la prueba de que un "tera-hype" científico podía cumplirse, en este el testigo lo recoge AlphaFold, la tecnología que nos permite leer el mapa antes de redibujar el territorio.

La prueba de que este nuevo paradigma ya no es una promesa sino una realidad contable nos ha llegado este mismo mes, precisamente desde el ensayo clínico de un fármaco llamado Rentosertib. Desarrollado por Insilico Medicine, es el primer tratamiento cuya diana y molécula fueron descubiertas íntegramente por IA en alcanzar una Fase IIa con resultados positivos. La plataforma de IA comprimió el ciclo desde la identificación de la diana hasta la nominación del candidato preclínico de un promedio de 40 meses a tan solo 18. Más importante aún, tras doce semanas, los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática tratados con Rentosertib mostraron una mejora media en su capacidad vital forzada de 98.4 mililitros, mientras que el grupo placebo empeoró en 20.3 mL. La publicación de estos datos en la prestigiosa *Nature Medicine* no fue solo un triunfo para Insilico; fue el pistoletazo de salida para todo un sector, la demostración de que los algoritmos pueden producir candidatos viables que mueven la aguja en la clínica.

Genealogía: de la cristalografía a la simulación

Este salto no ha surgido de la nada. Es la culminación de una carrera científica de más de medio siglo.

Año	Hito Clave	Relevancia Estratégica
1957	Dogma de Anfinsen	Se postula que la secuencia de una proteína determina su estructura 3D. El "qué" define el "cómo".
1994	Nace el CASP	Se crea la competición bianual que sirve de vara de medir objetiva para los métodos de predicción de estructuras.
2020	AlphaFold 2 arrasa en CASP14	La IA de DeepMind resuelve el problema del plegamiento de proteínas con una prácticamente indistinguible de la obtenida en un laboratorio.
2024	Lanzamiento de AlphaFold 3	El sistema se expande para predecir complejos de proteínas con ADN, ARN y ligandos con una precisión sin precedentes.
2024	RoseTTAFold Diffusion	La competencia académica (laboratorio de David Baker) lanza su propio modelo basado en difusión, confirmando la nueva arquitectura.

Así como el ADN recombinante inauguró la era biofarmacéutica en los años 80, la resolución del problema del plegamiento por IA inaugura la era de la medicina diseñada por ordenador.

¿Qué es AlphaFold 3 y por qué es un cambio de juego?

Publicado en *Nature* en mayo de 2024, AlphaFold 3 es mucho más que una simple actualización. Su arquitectura abandona parcialmente el enfoque de su predecesor para incorporar un módulo de difusión, conceptualmente similar al que usan los generadores de imágenes como DALL-E. En lugar de limitarse a predecir la estructura final, el modelo parte de una "nube" desordenada de átomos y la refina iterativamente hasta converger en la configuración tridimensional más probable y energéticamente favorable.

El resultado es una mejora drástica en el verdadero cuello de botella del diseño de fármacos: predecir cómo interactúa una proteína con otras moléculas. En los benchmarks de referencia, como PoseBusters, AlphaFold 3 demostró ser un 50% más preciso que los mejores métodos existentes para predecir la unión de proteínas y ligandos. Sin embargo, no es una panacea. Un estudio crítico del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST) de Estados Unidos, publicado en abril de 2025, demostró que el modelo flaquea al predecir la estructura de moléculas menos comunes o en presencia de iones exóticos, recordándonos que su "conocimiento" deriva de los patrones de los datos con los que fue entrenado y que la validación experimental sigue siendo la última palabra.

El acceso a esta tecnología también revela una estrategia de negocio calculada: un servidor web gratuito permite su uso académico con ciertas restricciones, pero la explotación comercial es el dominio exclusivo de Isomorphic Labs, la compañía hermana de DeepMind, propiedad de Alphabet (Google).

Aplicaciones que mueven el EBITDA

El valor de esta tecnología se traduce en aplicaciones que ya están generando acuerdos multimillonarios:

- Descubrimiento racional de fármacos: Es la aplicación estrella. Isomorphic Labs ya ha firmado acuerdos con Eli Lilly (hasta 1.700 millones de dólares en hitos) y Novartis (hasta 1.200 millones) para descubrir fármacos de molécula pequeña contra múltiples dianas. La Big Pharma no está comprando un software, está externalizando una de las fases más críticas y costosas de la I+D.
- Vacunas de próxima generación: La predicción estructural acelera el diseño de antígenos. Un ejemplo claro es el antígeno Pfs48/45 para una vacuna contra la malaria. La estructura predicha por AlphaFold 2 fue clave para diseñar una versión estable de la proteína que ya ha permitido iniciar ensayos clínicos de Fase I en 2024.
- Ingeniería de enzimas verdes: Más allá de la medicina, esta tecnología permite diseñar enzimas con aplicaciones industriales. En 2025, la revista *Science* publicó el desarrollo de una enzima,

PETasa-Plus, cuyo diseño fue guiado por IA y que es capaz de degradar plásticos PET tres veces más rápido que las versiones anteriores, abriendo la puerta a una nueva generación de catalizadores biológicos para la economía circular.

La Arquitectura del Negocio: Plataformas, Ecosistemas y Fosos Competitivos

Toda revolución tecnológica cataliza la formación de un nuevo ecosistema económico, y la de la IA científica no es una excepción. El avance no solo impulsa a las empresas biotecnológicas que están en la vanguardia del descubrimiento, sino también a toda una industria de soporte que proporciona la infraestructura crítica. El desarrollo y la aplicación a escala de modelos como AlphaFold 3 demandan una capacidad de computación masiva, lo que beneficia directamente a los diseñadores de GPUs (NVIDIA) y a los proveedores de infraestructura en la nube y chips especializados como los TPU (Alphabet). A su vez, cada predicción prometedora generada por la IA debe ser validada en el mundo físico, impulsando la demanda de servicios de Organizaciones de Investigación por Contrato (CROs) especializadas en técnicas de vanguardia como la criomicroscopía electrónica.

En este nuevo panorama, el modelo de negocio de los líderes como Isomorphic Labs se está convirtiendo en un caso de estudio sobre cómo construir fosos competitivos en el siglo XXI. No se trata solo de poseer el algoritmo más avanzado, sino de iniciar un ciclo de retroalimentación de datos (*flywheel*): los acuerdos estratégicos con gigantes como Lilly y Novartis le otorgan acceso a vastos repositorios de datos químicos y biológicos, de carácter propietario y altísima calidad. Estos datos, a su vez, se utilizan para refinar y potenciar el modelo de IA, lo que le permite generar mejores predicciones y, en consecuencia, firmar acuerdos aún más valiosos que le darán acceso a más datos. Es una espiral virtuosa que crea una ventaja competitiva basada en la información, un activo increíblemente difícil de replicar.

La adopción de estas dinámicas ya es una realidad palpable en la industria. Un informe de Boston Consulting Group de 2024 señala que el 40% de las grandes farmacéuticas ya están incorporando los ahorros de costes esperados por la IA en sus presupuestos operativos, una clara señal de que el valor estratégico de estas plataformas ha pasado de la teoría a la planificación financiera.

Para ilustrar la diversidad de enfoques, resulta útil observar la estrategia de algunas de las compañías 'pure-play' que lideran este nicho tecnológico, actores muy especializados que, pese a su tamaño relativamente modesto, están marcando el ritmo de la innovación:

Actores Relevantes y sus Enfoques (junio 2025)	Enfoque Estratégico y Ventaja en IA
Schrödinger	Pionero en el uso de software para simular las interacciones moleculares. Su plataforma, basada en la física, permite a los químicos diseñar y testar fármacos digitalmente antes de crearlos en el laboratorio. Combina la venta

	de licencias de este software con el desarrollo de su propia cartera de fármacos.
Recursion Pharmaceuticals	Su enfoque es distinto: en lugar de predecir una única interacción, su plataforma robotizada realiza millones de experimentos semanales para crear un 'mapa de la biología'. La IA analiza las imágenes de las células para descubrir qué fármacos revierten los estados de enfermedad a nivel visual. Esta estrategia de generación masiva de datos biológicos propios le ha valido una importante inversión estratégica de NVIDIA y le otorga una sólida posición de caja.
Absci	Se ha posicionado como líder en la aplicación de IA generativa para el diseño de anticuerpos desde cero. Su tecnología no modifica anticuerpos existentes, sino que crea moléculas completamente nuevas y optimizadas, reportando tasas de éxito muy superiores a los métodos tradicionales.

Riesgos y trampas: credibilidad, seguridad y el muro experimental

El camino, sin embargo, no está exento de obstáculos. El borrador de la guía de la FDA de enero de 2025 introduce el concepto de "credibilidad del modelo", exigiendo lo que en la jerga del sector se conoce como una infraestructura de MLOps (acrónimo de Machine Learning Operations u Operaciones de Aprendizaje Automático), el conjunto de prácticas de ingeniería para gestionar y auditar los modelos de forma profesional. De manera crítica, esta exigencia de trazabilidad impulsa la adopción de la IA Explicable (XAI, por Explainable AI), un campo en plena ebullición dedicado a iluminar la 'caja negra' de los algoritmos para que los científicos y reguladores puedan comprender no solo qué predice un modelo, sino por qué lo hace. No preparar esta doble capacidad (operativa y explicativa) podría suponer un coste de +15-20 M\$ y un retraso de +9-12 meses en un programa de desarrollo para las empresas que no estén preparadas. La bioseguridad es otra preocupación latente; un experimento mental publicado en *Nature Machine Intelligence* en 2022 demostró cómo una IA de diseño de fármacos, con sus objetivos invertidos, podía generar 20.000 moléculas similares al agente nervioso VX en menos de seis horas, una poderosa llamada de atención sobre el potencial uso dual de estas tecnologías. Finalmente, sigue existiendo el muro infranqueable de la validación experimental, con sus elevados costes y tasas de fracaso.

IA Generativa vs. IA Científica: una aclaración necesaria

Es crucial para el inversor no confundir los dos grandes linajes de la IA actual. Los Grandes Modelos de Lenguaje (LLMs) como ChatGPT generan texto o imágenes basándose en patrones estadísticos extraídos de internet; su métrica de éxito es la plausibilidad. AlphaFold, en cambio, es un modelo físico-geométrico entrenado con los datos del universo biológico para obedecer las leyes de la termodinámica molecular; su métrica de éxito es la precisión verificable.

La competencia de código abierto, como HelixFold3 de Baidu, demuestra que una estrategia demasiado cerrada por parte de los líderes puede incentivar la aparición de alternativas “suficientemente buenas”, aunque por ahora la ventaja de los modelos de vanguardia sigue siendo clara. Como reza una máxima que circula por los pasillos de las bio-IA: un *prompt* mal escrito puede darle risa a tu jefe; un gradiente mal calculado en AlphaFold puede costar un ensayo clínico de 800 millones de euros.

Coda: la sinfonía del bisturí y el visor

Llegamos al final de este análisis con una certeza: estamos presenciando la confluencia de dos revoluciones que se definen y potencian mutuamente. Por un lado, la capacidad de *escribir* el código de la vida, que con CRISPR ya entrega curas funcionales y avanza hacia indicaciones masivas, como demostraron los datos del ensayo de CTX310 *in vivo* que lograron reducciones de hasta el 82% en los triglicéridos con una sola dosis. Por otro, la capacidad de *leer* e interpretar la maquinaria de la vida con la precisión atómica de AlphaFold.

La paciente Victoria Gray, cuya anemia falciforme fue curada gracias al bisturí de CRISPR, es el símbolo de la primera mitad de esta historia. El futuro pertenece a la sinergia: al visor de AlphaFold guiando al bisturí de CRISPR con una precisión sin precedentes. Demis Hassabis, CEO de Isomorphic, ya ha verbalizado la siguiente ambición: la creación de un simulador celular completo para 2030.

La partitura de esta nueva biología está siendo escrita en tiempo real. Entender sus notas, sus ritmos y sus silencios es, hoy por hoy, una de las oportunidades de inversión más profundas de nuestra era.

Como siempre, finalizamos este comentario recordando que nuestros canales de comunicación están abiertos para todos ustedes siempre que lo necesiten.

Gracias nuevamente por confiar en nosotros.

Atentamente,

Departamento de Inversiones de NAO SAM