



Vol. 18 / Noviembre 2021

Boletín Médico EuroEspes Health

Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica

Contenidos

Editorial Noviembre

La teoría colinérgica y los agentes inhibidores de acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: Una historia interesante

La enfermedad de Alzheimer casi nunca viene sola: Enfermedades concomitantes

Psilocibina para tratamiento de la depresión: esperanza alucinógena para amañar emociones

Función de la Serotonina en trastornos del cerebro y en memoria social

Necesidad de la Bioinformática para gestionar e interpretar información genómica

Los secretos genéticos de los peces centenarios

Vacunas RNAm contra la gripe

Actualidad COVID-19

Funciones de una Comisión Nacional para revisar la gestión de la Pandemia

Vacunación de niños: Oposición de padres

Inmunocompetentes privilegiados

Búsqueda de personas resistentes a coronavirus

Las promesas de nuevas píldoras para COVID-19: Molnupiravir y Paxlovid

Vacunas proteicas anti-SARS-CoV-2

La infección por coronavirus envejece los tejidos

Actualidad Editorial

Sección Promocional

Plan de Prevención Alzheimer (PPA)

Plan de Prevención Parkinson (PPP)

Tarjeta Farmacogenética Inteligente PGx-60/4000

COVID-19-GenoPredictor

NeoBrainine

Atremorine cápsulas

DefenVid-90

Secuenciación completa del Genoma Humano

Catálogo de DermoGenética

Atención Domiciliaria: Pruebas COVID-19 y Pruebas Genéticas

World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics



Editorial Noviembre

La teoría colinérgica y los agentes inhibidores de acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: Una historia interesante, pero incompleta

El "sistema colinérgico central", postulado por **Feldberg** y **Vogt** en la década de 1940, está integrado por una red de neuronas que sintetizan acetilcolina (ACh). Se ha postulado intuitivamente que el sistema colinérgico influye en las actividades superiores del sistema nervioso central (SNC) desde la antigüedad en Egipto, China y las civilizaciones árabe y romana. **Cayo Plinio Segundo** (23-79 d.C.) (**Plinio el Viejo**) anticipó las propiedades amnésicas de *Atropa belladonna*, *henbane* y *Datura stramonium*. En 1762, **Störk** informó que el estramonio interrumpía la mente, causaba locura y borraba la memoria; y en 1831 **Mein** demostró que *Datura stramonium* contenía atropina. Las semillas del frijol Calabar (*Physostigma venenosum* Balf.), identificadas por **Hutton Balfour** en 1868, fueron utilizadas por la tribu Efik de Old Calabar (Nigeria) para matar criminales, según informaron misioneros escoceses como **H.M. Wadell**. **Fraser** fue el primero en aislar el ingrediente activo, y **Jobst** y **Hesse** en Alemania, y **Vee** en Francia, cristalizaron el agente activo del frijol (fisostigmina, eserina). La fisostigmina pronto se utilizó para investigar el "sistema involuntario" de **Gaskell**, más tarde renombrado por **John Langley** como el "sistema nervioso autónomo". En la década de 1950, **Irwing Wilson** descubrió las primeras anticolinesterasas (agentes organofosforados utilizados como pesticidas y gases de guerra; diaminoacridinas utilizadas como pesticidas desde 1910). Cuatro décadas más tarde, **Sam Greshom** y sus compañeros de trabajo demostraron la naturaleza carbamatosa de las anticolinesterasas. A finales de la década de 1940 y principios de la década de 1950, **Willy Lange**, **Gerhard Schrader** y **Wolfgang Wirth** demostraron los efectos tóxicos de los anticolinérgicos organofosforados.

La acetilcolina (ACh) fue sintetizada en 1867, y fue el primer neurotransmisor descubierto por **Henry Hallett Dale** en 1914, más tarde confirmado por **Otto Loewi**. Las colinesterasas, las enzimas catalizadoras que degradan la ACh, fueron descritas en las décadas de 1920 y 1930 por **Abderhalden, Galehr y Plattner, Alles y Hawes**, y **Glick y Nachmansohn** en diferentes tejidos. **Alles** y **Hawes** llamaron a estas enzimas "pseudocolinesterasas", pero en 1944 **David Nachmansohn** las llamó colinesterasas específicas o acetilcolinesterasas. En 1961, los números EC fueron asignados por la Comisión de Enzimas de la Unión Internacional de Bioquímica: Acetil-colina acetil-hidrolasa para la acetilcolinesterasa (AChE) (ACHE; CE 3.1. 1.7) y acilcolina acil-hidrolasa para la butirilcolinesterasa (BuChE)(BCHE: EC 3.1. 1.8).

Las variantes genéticas de ACHE y BCHE fueron identificadas por **Werner y Kalow** a finales de la década de 1950. Los autores clave en la caracterización temprana del sistema colinérgico fueron **Sir John Eccles, Sir Charles Sherrington, Sir Henry Dale, Sir William Feldberg, Martha Vogt, Emil Dubois-Reymond, Bernard Renshaw** y muchos otros autores contemporáneos. **Sir Lindor Geoffrey Brown** y **Sir William Feldberg** fueron los primeros en postular el papel de ACh como transmisor en las décadas de 1930 y 1940. **Judah Quastel** fue el primero en sugerir la necesidad de una enzima para la síntesis de ACh; y **Nachmansohn** y **Machado** identificaron la "colina acetilasa", renombrada en 1961 como "colina acetiltransferasa" (CAT), y también identificaron la acetil-CoA como un precursor de la ACh.

Basándose en los estudios clásicos de **Palay y Palade** en la década de 1950, **De Robertis y Whittaker** demostraron la presencia de ACh en vesículas; **William Perry** postuló que la colina en la hendidura sináptica se usaba en la resíntesis de ACh, y el uso de hemicolinio-3, desarrollado en la década de 1950 por **Fred Schueler**, sirvió para probar la teoría de **Perry**. Finalmente, después de los primeros trabajos de **Emil Fisher, Paul Ehrlich** y **Claude Bernard, Sir Henry Dale** y otros describieron los receptores nicotínicos y muscarínicos.

Varios métodos experimentales se han utilizado durante décadas para documentar el papel del sistema colinérgico en la cognición, incluidos los antagonistas nicotínicos y muscarínicos (escopolamina, atropina), la inactivación de las neuronas colinérgicas (192 IgG-saponina, α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxatol propionato (AMPA), ácido quisclárico, ácido iboténico, neurotoxina AF64A) y la estimulación de las neuronas colinérgicas cerebrales con agonistas muscarínicos (arecolina, xanomelina), agonistas nicotínicos (nicotina), reversibles (fisostigmina) e inhibidores irreversibles de la colinesterasa (metrofonato) o inhibidores más nuevos de la acetilcolinesterasa (AChEIs) (donepezilo, huperzina A) y precursores de acetilcolina (dimetilaminoetanol, glucosa, colina). **Daniel Bovet** describió los efectos de la nicotina en la memoria; y la influencia del sistema colinérgico en la memoria y el aprendizaje fueron confirmados por **David Drachman** y **Yan Bures** en las décadas de 1960 y 1970, popularizada más tarde por **Raymond Bartus** en la década de 1980.

"La hipótesis colinérgica" de la enfermedad de Alzheimer (EA) se basa en la observación de la pérdida de neuronas en el lóbulo anterior y el neocórtex de cerebros extraídos de pacientes con EA, reportadas por **Davies y Maloney y Bowen et al** en 1976, **Whitehouse et al** en 1982, y **DeKosky y Scheff** en 1990, y muchos otros autores en años sucesivos.

Con respecto a las aplicaciones clínicas de los agentes colinérgicos, **Thomas Fraser** descubrió que los extractos de frijol Calabar causaban miosis, y **Argyl Robertson** lo usó para contrarrestar la midriasis inducida por belladona (atropina). La fisostigmina se utilizó para el tratamiento del glaucoma. En 1895, **Jolly** sugirió el uso de medicamentos colinérgicos en la miastenia gravis, pero **Mary Walker** y **Ludwig Remen** fueron los primeros en aplicar fisostigmina en la clínica. En la década de 1930, **David Click** asoció el déficit de ACh con trastornos psiquiátricos; y 40 años después, **Peter Davies, Elaine Perry, Summers, Giacobini** y muchos otros iniciaron la cruzada de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) en la enfermedad de Alzheimer.

Los elementos clave en la neurotransmisión colinérgica incluyen precursores de ACh (colina, acetil-CoA), síntesis de ACh (colinacetiltransferasa) y enzimas de degradación

(acetilcolinesterasa, butirilcolinesterasa), transportador de colina, transportador vesicular de ACh y receptores colinérgicos (nicotínicos, muscarínicos). Otros jugadores en las vías biosintéticas de ACh, además de la colina y la lecitina (fosfatidilcolina), son fosfolípidos como la citidina 5'-difosfocolina (CDP-colina) o la alfa-gliceril-fosforilcolina (alfoscerato de colina). La glucosa en el cerebro es una fuente importante de colina para la síntesis de ACh.

La colina acetiltransferasa (ChAT) es la enzima responsable de la síntesis de ACh a partir de acetil-CoA y colina en el citoplasma donde el transportador vesicular de acetilcolina (VACHT) capta ACh en vesículas que movilizan ACh a terminales sinápticos. Cuando se libera en la hendidura sináptica, la ACh interactúa con los receptores nicotínicos y muscarínicos; y la ACh restante es hidrolizada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE) que genera acetato y colina. La colina es reciclada por el transportador de colina de alta afinidad (CHT1) para la recaptación de colina a nivel presináptico para ser reutilizada para la síntesis de *ново* de ACh.

El sistema colinérgico del cerebro está organizado en las siguientes vías: (i) vías mesopontino-talámicas, (ii) vías parabigeminales-tectales, (iii) vía habénula-interpeduncular, (iv) vía estriatal intrínseca, y (v) vía basal prosencéfalo-cerebrocortical. Existe una clara deficiencia de neurotransmisión colinérgica en la EA; sin embargo, el daño a las vías colinérgicas en la EA no es global, sino selectivo. Las neuronas colinérgicas del cerebro anterior basal (vía colinérgica basocortical, vía colinérgica septohipocampal), donde se encuentra el núcleo basal de Meynert, y las proyecciones colinérgicas corticales son los territorios cerebrales principalmente afectados en la EA, con un agotamiento del 60-80% de los marcadores colinérgicos en casos graves.

Las neuronas colinérgicas centrales y el aparato que regula la neurotransmisión colinérgica están gravemente dañados en la EA desde las primeras etapas de la enfermedad, constituyendo un evento patógeno importante; sin embargo, los marcadores colinérgicos presinápticos durante la amiloidogénesis progresiva del SNC en ratones transgénicos Tg2576 (hAPP^{swe}) exhiben integridad colinérgica presináptica a pesar del aumento de los niveles de proteína β -amiloide (A β).

El enfoque principal de la investigación farmacológica en los últimos 50 años ha sido la identificación de potenciadores cognitivos. La identificación de una disfunción colinérgica selectiva en el cerebro anterior basal y la pérdida neuronal cortical a fines de la década de 1970 y principios de la década de 1980, condujo a la introducción de inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEIs) como la primera opción para restaurar la neurotransmisión colinérgica, probablemente asumiendo una visión simplista de la neurodegeneración relacionada con la EA (es decir, la deficiencia de acetilcolina es a la EA lo que la deficiencia de dopamina es a la enfermedad de Parkinson). La tacrina (9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina), un producto conocido desde 1949, fue el primer AChEI para el tratamiento de la EA introducido en 1993, después de los estudios pioneros de **Summers** y colaboradores en 1980-1986. Este medicamento fue retirado del mercado años más tarde debido a su hepatotoxicidad y problemas gastrointestinales. En años sucesivos, se aprobó una nueva generación de AChEIs en los Estados Unidos, la UE, Japón y en muchos otros países del mundo, incluyendo Donepezilo, Galantamina y Rivastigmina. La huperzina A fue aprobada por las autoridades chinas en 1994. La Memantina, un inhibidor parcial del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), se introdujo como un tratamiento alternativo para la EA grave en 2003. No se han reportado nuevos medicamentos aprobados por la FDA para la EA en los últimos 18 años, hasta la aprobación del anticuerpo Aducanumab el 22 de junio de 2021.



La enfermedad de Alzheimer casi nunca viene sola: Enfermedades concomitantes

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un problema de salud prioritario en las sociedades avanzadas y su prevalencia e incidencia están aumentando gradualmente en muchos países emergentes y en desarrollo, con un alto costo para los servicios de salud pública y para la economía de las familias. El costo de la demencia supera los US\$800 mil millones de dólares en el mundo (>1% del PIB), con un costo promedio por paciente/año que fluctúa entre \$30,000 y \$60,000 dólares, dependiendo del país, estatus social, calidad de la atención médica y la etapa de la enfermedad. Aproximadamente, el 20% de los costos directos están asociados con el tratamiento farmacológico, con una rentabilidad muy baja. La EA es la forma más frecuente de demencia (50-60%), seguida de la demencia vascular (30-40%), otras formas de demencia (10-15%) y la demencia mixta, que es la forma más prevalente de demencia (>70%) en pacientes mayores de 75 años. La EA es más frecuente en mujeres que en hombres. La EA es el resultado de la muerte prematura de las neuronas causada por factores genómicos, epigenómicos, cerebrovasculares y ambientales múltiples, dando lugar a un fenotipo clínico caracterizado por un deterioro cognitivo progresivo, cambios de comportamiento y deterioro funcional.

Según criterios convencionales, la EA es un proceso neurodegenerativo continuo, que se puede diferenciar en EA de inicio temprano (EA precoz, EAp), asociada con mutaciones mendelianas en genes específicos con transmisión familiar (EA familiar, EAf) y EA de inicio tardío (EAt) atribuido a un perfil patogénico más complejo en el que los genes de susceptibilidad múltiple (>600) están involucrados junto con diversos factores ambientales (EA esporádica, EAe). Las características neuropatológicas de la EA están representadas por depósitos extracelulares de agregados de proteína β -amiloide ($A\beta$) en placas y vasos seniles (angiopatía amiloide) y ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT), formados por hiperfosforilación de la proteína tau en microtúbulos y neurofilamentos. $A\beta$ y tau pueden actuar de forma independiente o tener efectos sinérgicos sobre la patogénesis de la EA. Estos marcadores neuropatológicos clásicos se acompañan de astrogliosis, activación de la microglía, distrofia dendrítica y pérdida neuronal progresiva en regiones críticas del hipocampo y la neocorteza cerebral, comprometiendo los circuitos implicados en las actividades superiores del sistema nervioso central (SNC). Este cuadro neuropatológico se acompaña de la expresión fenotípica de aberraciones epigenéticas, disfunción neurotrófica, déficits de neurotransmisores (colinérgicos, monoaminérgicos, glutamatérgicos, GABAérgicos, neuropeptidérgicos), neuroinflamación, peroxidación lipídica por reacciones de estrés oxidativo y daño cerebrovascular (hipoperfusión).

Los principales desafíos a los que se enfrenta la comunidad científica, los servicios médicos y la industria farmacéutica en la actualidad son: (i) profundizar en una mejor comprensión de las causas primarias de la enfermedad y sus mecanismos patógenos, (ii) la caracterización y validación de biomarcadores fiables que permitan un diagnóstico precoz, (iii) la identificación y desarrollo de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas capaces de ralentizar o detener el curso de la enfermedad, y (iv) en condiciones óptimas, desarrollar nuevos protocolos preventivos capaces de bloquear la evolución de la enfermedad en la población de riesgo en estadios presintomáticos, teniendo en cuenta que el daño cerebral en la EA comienza varias décadas antes de la manifestación clínica de los síntomas de demencia.

El envejecimiento de la población adulta acumula muchas otras patologías concomitantes con demencia que obligan al establecimiento de regímenes polifarmacéuticos, con el consiguiente aumento del riesgo de reacciones adversas a medicamentos (*Adverse Drug Reactions, ADRs*) e interacciones peligrosas fármaco-fármaco (*Drug-Drug Interactions, DDIs*). De hecho, más del 80% de los pacientes con demencia consumen más de diez medicamentos diferentes diariamente. En la actualidad, la forma más eficiente de reducir las ADRs y las DDIs es implementar protocolos farmacogenéticos para la personalización del tratamiento farmacológico de los pacientes con demencia, y varios estudios demuestran que la respuesta terapéutica a los fármacos convencionales en la EA es dependiente del perfil genómico de cada paciente.

En una cohorte de más de 1.000 pacientes españoles, seleccionados aleatoriamente, con el diagnóstico de trastorno neurocognitivo (TNC)-EA, el equipo de profesionales que lidera el **Dr. Ramón Cacabelos** en el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, investigamos fenotipos comunes relacionados con el sexo incluyendo bioquímica, hematología, metabolismo, hormonas, neurotransmisores, función cardiovascular y cerebrovascular, cognición, estado de ánimo, comportamiento, perfiles genómicos y farmacogenómicos. Las diferencias significativas entre mujeres y hombres están presentes en muchos parámetros biológicos, incluidos los marcadores bioquímicos, hormonales, hematológicos, cognitivos y conductuales. Los marcadores cognitivos (MMSE, ADAS) indican que las mujeres muestran un peor rendimiento cognitivo que los hombres. La depresión y el deterioro cognitivo son los primeros síntomas que aparecen en el 98.5% y 99.1% de pacientes con EA, y el 9% y el 80%, respectivamente, en los casos de EAp. La depresión tardía se asocia con deterioro cognitivo, y la depresión se asocia a un mayor riesgo de EA. Algunos sustratos patógenos superpuestos (estrés, niveles de cortisol, hipoperfusión cerebral, neuroinflamación, disfunción neurotrófica, acumulación de A β , conexiones tauopáticas, factores epigenéticos, eje microbiota-cerebro intestinal) pueden explicar la comorbilidad de ambas entidades clínicas. Los trastornos del estado de ánimo son más frecuentes en las mujeres que en los hombres. Más del 60% de los pacientes con EA muestran síntomas depresivos, que son más graves en las mujeres que en los hombres. Asimismo, la ansiedad también es más frecuente en las mujeres que en los hombres. Alrededor del 50% de los hombres no muestran ansiedad, mientras que solo el 30% de las mujeres con demencia están libres de síntomas en las primeras etapas de la enfermedad. Tanto la ansiedad como la depresión fluctúan con el curso clínico de la enfermedad. Los trastornos del comportamiento y los síntomas psicóticos también son frecuentes (20-90%) en pacientes con EA a lo largo del curso clínico de la enfermedad.

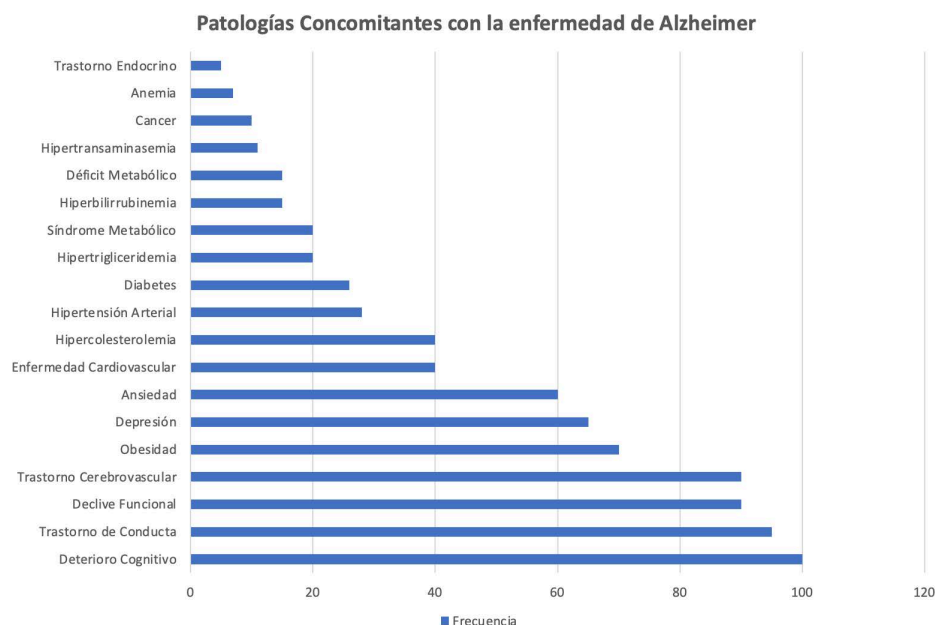
El electrocardiograma (ECG) es anormal en el 40% de los pacientes (38% en mujeres; 43% en hombres). Un ECG normal se encuentra con mayor frecuencia en mujeres (52%) que en hombres (43%) y un ECG limítrofe aparece con mayor frecuencia en hombres (12%) que en mujeres (9%). No se encuentran diferencias relacionadas con el sexo entre mujeres y hombres en las anomalías del cerebro estudiadas con neuroimagen estructural (MRI) (atrofia cerebral, leucoaraiosis, microinfartos cerebrales, meningioma), que están presentes en más del 70% de los casos.

La mayoría de los pacientes con demencia (>90%), necesita un tratamiento multifactorial, que implica la administración simultánea de varias categorías farmacéuticas con el consiguiente riesgo de ADRs y DDIs. Según el perfil fenotípico de los pacientes con demencia, las enfermedades concomitantes más frecuentes son las siguientes: hipertensión sistólica (21%), hipertensión diastólica (28%), obesidad (>70%), diabetes mellitus tipo 2 (26%), hipercolesterolemia (40%), hipertrigliceridemia (20%), hiperuricemia (6%), síndrome metabólico (20%), hipertransaminasemia (11%), hiperbilirrubinemia (15%), trastornos endocrinos (5%), anemia ferropénica (7%), déficit de folato (17%), déficit de vitamina B₁₂ (10%), trastorno cardiovascular (40%), trastorno cerebrovascular (>90% en pacientes mayores de 80 años), ansiedad (60%), depresión (65%), trastornos del comportamiento (20-90%) y cáncer (10%).

Los factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la hipercolesterolemia y la dislipidemia y las anomalías del ECG son más frecuentes en los hombres que en las mujeres. La hipertensión está presente en el 21% de los casos. La presión arterial sistólica es similar en mujeres y hombres, pero la presión arterial diastólica es significativamente mayor en hombres que en mujeres. Los niveles de colesterol (Total, LDL) son más altos en los hombres y los niveles de colesterol HDL y triglicéridos son más elevados en las mujeres. Los trastornos cardiovasculares y los cambios en la presión arterial, ya sea hipertensión o hipotensión, en la EA se asocian a un mayor riesgo de daño cerebral y un mayor deterioro cognitivo. Además, las mismas variantes de riesgo relacionadas con el gen APOE, que se asocian a EA, también afectan a trastornos cardiovasculares, aterosclerosis y daño cerebrovascular en la demencia. El trastorno del metabolismo lipídico y el componente cerebrovascular de la EA han sido ampliamente estudiados, y las alteraciones en colesterol, cambios en lípidos de membrana celular y arteriosclerosis conducen a la isquemia y a la hipoperfusión cerebral que contribuye a acelerar la muerte prematura de las neuronas en pacientes con predisposición a EA. Por el contrario, el vínculo epidemiológico entre la diabetes y EA parece ser circunstancial, sin implicaciones patogénicas aparentes más allá de los efectos nocivos de la hiperglucemia en la función cerebral.

Como consecuencia de todas estas patologías concomitantes, los pacientes con demencia consumen una amplia variedad de fármacos cuyos efectos secundarios contribuyen a acelerar el proceso degenerativo y el deterioro cognitivo. De especial importancia, cuantitativa y cualitativa, son los agentes cardiovasculares, las estatinas, los antidiabéticos, los fármacos antihipertensivos, los analgésicos, los diuréticos, los broncodilatadores, los antirreumáticos y varias categorías de fármacos psicotrópicos (neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, hipnóticos, sedantes). La correcta administración de estos fármacos requiere una intervención terapéutica personalizada, junto con tratamientos convencionales anti-demencia.

Los tratamientos combinados aplicados bajo guía farmacogenética indican que las diferencias bioquímicas, hematológicas y metabólicas pueden contribuir a los cambios en la eficacia y seguridad de los medicamentos. En cuanto a la función cognitiva y los trastornos neuropsiquiátricos tratados con regímenes multifactoriales, las mujeres y los hombres responden de manera diferencial al tratamiento, mostrando una mejora moderada en la cognición durante el primer año de tratamiento (con deterioro cognitivo progresivo a partir de entonces) y mejoras significativas en la ansiedad y la depresión. Los estudios farmacogenéticos muestran que los portadores de APOE-3 son los mejores respondedores y que los portadores de APOE-4 tienden a ser los peores respondedores a los tratamientos convencionales. Entre los genotipos CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9, los metabolizadores normales (NM) y los metabolizadores intermedios (IM) responden significativamente mejor que los metabolizadores pobres (PM) y los metabolizadores ultrarrápidos (UM) a las intervenciones terapéuticas que modifican los fenotipos cognitivos y del estado de ánimo en la demencia.



Referencias

Cacabelos R, Cacabelos P, Torrellas C, et al. Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: novel therapeutic strategies for drug development. *Methods Mol Biol.* 2014;1175:323-556. DOI: 10.1007/978-1-4939-0956-8_13.

Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos P, et al. Pharmacogenomics of Alzheimer's Disease: Genetic determinants of phenotypic variation and therapeutic outcome. *J Genomic Med Pharmacogenomics.* 2016;1(2):151-209.

Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos N, et al. Sirtuins in Alzheimer's Disease: SIRT2-Related GenoPhenotypes and Implications for Pharmacogenetics. *Int J Mol Sci.* 2019;20:E1249. DOI: 10.3390/ijms20051249.

Cacabelos R. Population-level pharmacogenomics for precision drug development in dementia. *Exp Rev Precis Med Drug Develop.* 2018;3(3):163-188. DOI: 10.1080/23808993.2018.1468218.

Cacabelos R. Pharmacogenomics of Cognitive Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders in Dementia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3059. DOI: 10.3390/ijms21093059.

Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706.

Cacabelos R, Goldgaber D, Vostrov A, et al. APOE-TOMM40 in the Pharmacogenomics of dementia. *J Pharmacogen Pharmacoprot.* 2014;5:135. DOI:10.4172/2153-0645.1000135.

Cacabelos R. Pharmacogenomics of drugs to treat brain disorders. *Expert Review Prec Med Drug Develop.* 2020;5(3):181-234. doi: 10.1080/23808992.2020.1738217.

Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Influence of pathogenic and metabolic genes on the pharmacogenetics of mood disorders in Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals* 2021;14:366.

Matej R, Tesar A, Rusina R. Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias in comorbidity: A clinical and neuropathological overview. *Clin Biochem.* 2019;73:26-31. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.08.005.



Psilocibina para tratamiento de la depresión: esperanza alucinógena para amañar emociones

La compañía *Compass Pathways* anunció los resultados de un ensayo clínico con psilocibina, el compuesto psicodélico de los hongos mágicos, para tratar la depresión grave en 233 pacientes con depresión resistente a tratamientos convencionales. Según los promotores del estudio, casi el 30% de los pacientes que recibieron la dosis más alta de psilocibina (25 mg), mostraron remisión de síntomas a las 3 semanas de tratamiento.

Los resultados presentados por la compañía, que no han sido publicados en ninguna revista médica, no ocultaban importantes efectos secundarios, como comportamiento suicida y autolesiones. Estas conductas aberrantes aparecían después de un mes de tratamiento, especialmente en aquellos pacientes que no mejoraban su cuadro depresivo. Esta conducta suicida también se ha visto con otros antidepresivos y con esketamina, el único psicodélico actualmente aprobado para la depresión resistente.

La FAD (*Food and Drug Administration*) americana ha otorgado a *Compass Pathways* la designación de terapia innovadora a este tratamiento, lo que significa que el proceso de aprobación del medicamento se acelerará si los estudios continúan mostrando resultados positivos.

Los hongos *Basidiomycota* que contienen psilocibina, conocidos como hongos mágicos, pertenecen a los géneros *Psilocybe* (con 116 especies), *Gymnopilus* (14 especies), *Panaeolus* (13 especies), *Copelandia* (12 especies), *Pluteus* (6 especies), *Inocybe* (6 especies), *Pholiotina* (4 especies) y *Galerina* (al menos, una especie). La composición de las setas mágicas es variable entre géneros y especies. El compuesto principal es la psilocibina, que se convierte en psilocina, responsable del efecto psicoactivo. Junto a psilocina puede haber otros derivados (norpsilocina, baeocistina, norbaeocistina, aeruginascina) capaces de modificar el efecto de las setas mágicas. *Panaeolus subbalteatus* es el hongo con mayor cantidad de psilocibina.

Distintas variedades de estos hongos se vienen usando en las culturas indígenas del Nuevo Mundo en contextos religiosos, adivinatorios o espirituales. *La Psilocybe hispanica* se usaba en rituales religiosos hace 6.000 años. En la cultura occidental contemporánea, estos hongos alucinógenos y sus derivados se utilizan como drogas recreativas, desde las experiencias de

Valentina Pavlovna Wasson y su esposo **R. Gordon Wasson** en 1955 en México, la identificación de los hongos productores de psilocibina por **Roger Heim** en 1956, la identificación de psilocibina y psilocina como los compuestos bioactivos de los hongos mágicos por **Albert Hofmann** en 1958, y los experimentos de **Timothy Leary** y **Richard Alpert** en el *Harvard Psilocybin Project* en 1960 -por lo que fueron expulsados de la universidad de Harvard en 1963- y por la difusión del uso de sustancias alucinógenas de la cultura hippie de la época.

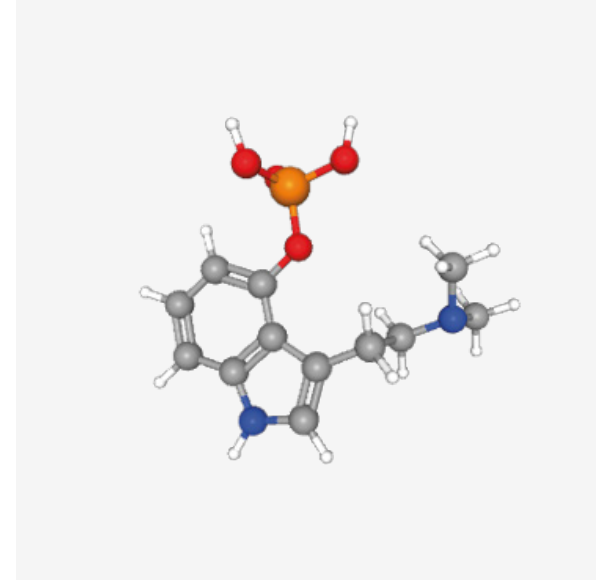
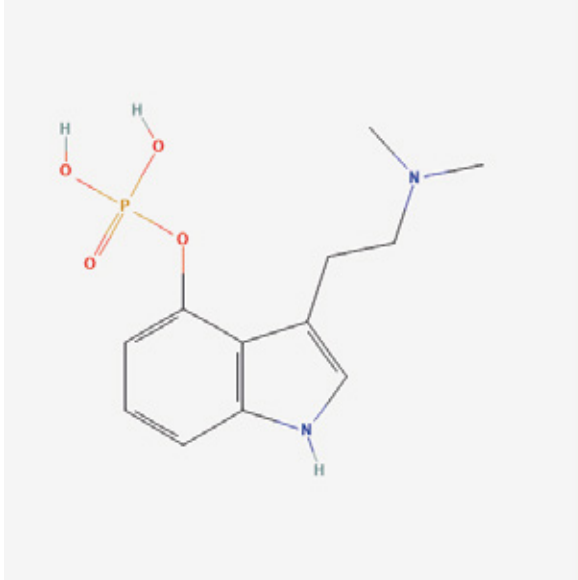


—
*Psilocybe
semilanceata*

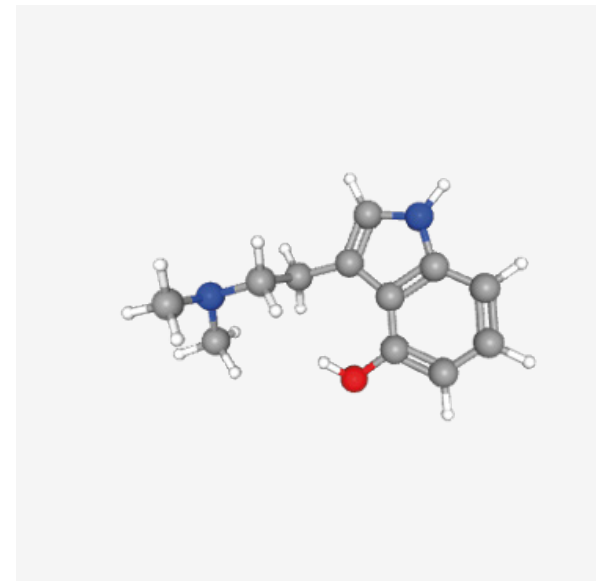
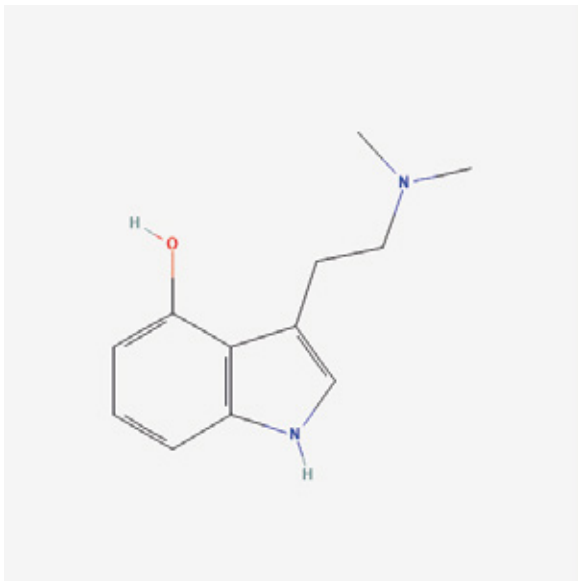


—
Panaeolus subbalteatus

Psilocibina



Psilocina





Función de la Serotonina en trastornos del cerebro y en memoria social

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor monoaminérgico. Su función biológica es compleja y multifactorial, modulando las emociones, la cognición, el aprendizaje, la memoria y numerosos procesos fisiológicos como el vómito y la vasoconstricción. La serotonina es una indolamina que deriva del aminoácido triptófano. La serotonina se encuentra principalmente en el sistema nervioso entérico ubicado en el tracto gastrointestinal y en el sistema nervioso central, específicamente en los núcleos del rafe ubicados en el tronco del encéfalo.

Un 90% de la serotonina total del cuerpo humano se encuentra en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, donde regula los movimientos intestinales; un 8% se acumula en las plaquetas y un 1-2 % es serotonina cerebral. En diversos trastornos cerebrales se evidencian importantes alteraciones en los mecanismos de neurotransmisión serotoninérgica, especialmente en alteraciones del estado emocional, mecanismos de alerta y recompensa, y disfunciones neurovegetativas en el eje cerebro-intestinal. Gran parte de los tratamientos antidepresivos se basan en la modulación de la serotonina para incrementar la actividad serotoninérgica en los terminales nerviosos que regulan las emociones y el estado de ánimo.

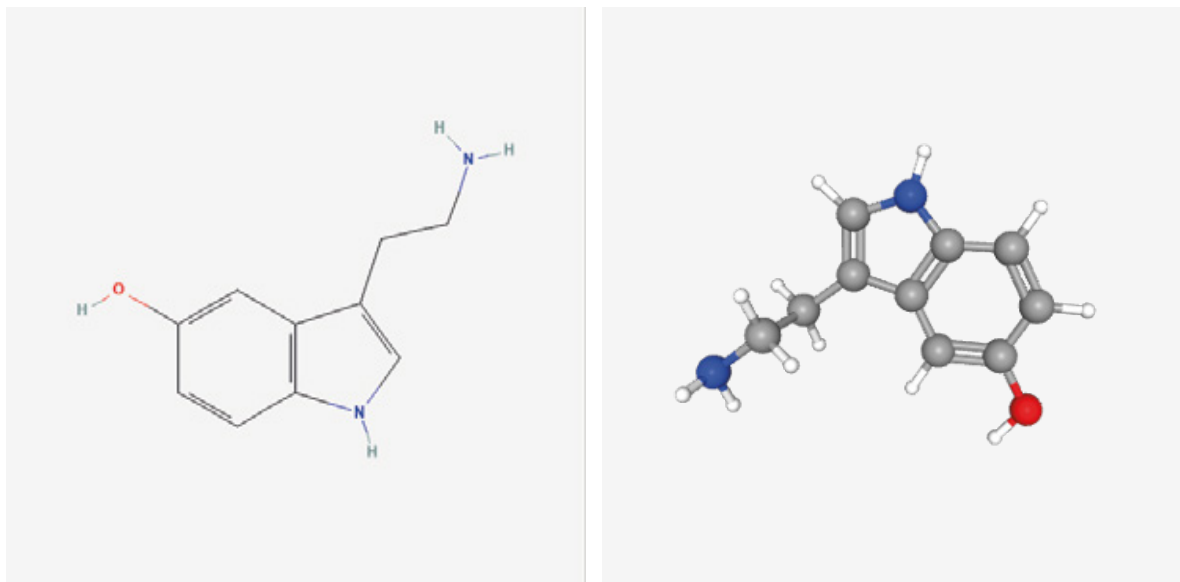
A pesar de ser un neurotransmisor clásico, existen muchos enigmas todavía por dilucidar sobre las funciones de la serotonina en el cerebro. En estudios realizados en nuestro Centro Médico por el **Dr. Ramón Cacabelos** y su equipo, observamos importantes alteraciones en los niveles de serotonina sérica en diferentes trastornos neuropsiquiátricos. Por ejemplo, la serotonina se halla muy disminuida en pacientes con depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica; en cambio, se encuentra elevada en diversos síndromes atáxicos, en el retraso mental de causa orgánica y en mujeres con síndrome xenoestrogénico en las cuales existe un importante componente de disfunción emocional asociado a toxicidad estrogénica.

La memoria social es la capacidad de reconocer y recordar congéneres familiares. Esta modalidad de memoria es fundamental para la supervivencia de un animal en su grupo social. Las subregiones dorsal CA2 (dCA2) y ventral CA1 (vCA1) del hipocampo y sus proyecciones a diferentes regiones del cerebro tienen una importante función en la memoria social. Sin embargo, las regiones extrahipocámpicas involucradas en esta función no son bien conocidas.

Xiaoting Wu y su equipo, del grupo de **Robert C. Malenka**, en el Laboratorio Nancy Pritzker del departamento de psiquiatría y ciencias de la conducta, de la Universidad de Stanford, en California, identificaron el septum medial como la región de entrada de dCA2 que es crítica para la memoria social, y demostraron que la modulación del septum medial por serotonina (5-HT) controla bidireccionalmente la formación de la memoria social, afectando la estabilidad de la memoria. Las nuevas interacciones sociales aumentan la actividad en las neuronas septales que proyectan a dCA2 e inducen plasticidad en las sinapsis glutamatérgicas de las neuronas septales y en las neuronas piramidales dCA2.

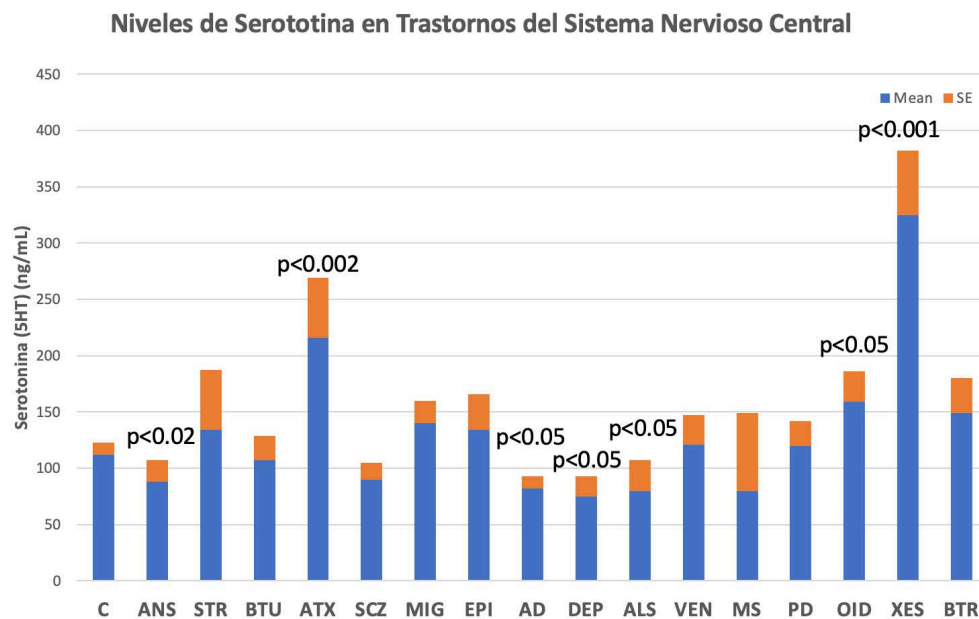
La actividad de las células septales que proyectan a dCA2 se ve reforzada por la neuromodulación serotoninérgica que actúa sobre los receptores 5-HT1B. Además, la manipulación optogenética de los terminales 5-HT del rafe mediano regula bidireccionalmente la estabilidad de la memoria social. Estos hallazgos ayudan a entender los mecanismos neuronales por los cuales las interacciones sociales conducen a la memoria social y proporcionan una nueva evidencia sobre la función crítica que la 5-HT tiene en la promoción no solo de los comportamientos prosociales sino también en la memoria social. Indirectamente, estos datos también justificarían la desconexión social y el deterioro cognitivo que se manifiesta en diferentes trastornos psiquiátricos, como la depresión o la psicosis maníaco-depresiva, cuando fracasan los mecanismos de neurotransmisión serotoninérgica y disminuyen los niveles periféricos de serotonina.

Serotonina (5-Hidroxitriptamina)



Referencia:

Wu, X., Morishita, W., Beier, K.T. et al. 5-HT modulation of a medial septal circuit tunes social memory stability. *Nature* 599, 96–101 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03956-8>.



Fuente:

R. Cacabelos, 2021. Análisis: Lola Corzo, Laboratorio de Análisis Clínico EuroEspes.

C: Controles sanos; ANS: Ansiedad; STR: Ictus; ATX: Síndrome Atáxico; SCZ: Esquizofrenia; MIG: Migraña; EPI: Epilepsia; AD: Enfermedad de Alzheimer; DEP: Depresión; ALS: Esclerosis Lateral Amiotrófica; VEN: Encefalopatía Vascular; MS: Esclerosis Múltiple; PD: Enfermedad de Parkinson; OID: Retraso Mental Orgánico; XES: Síndrome Xenoestrogénico; BTR: Traumatismo Cerebral.



Necesidad de la Bioinformática para gestionar e interpretar información genómica

Cuando una nueva tecnología se pone de moda suelen cometerse abusos, creando falsas expectativas sobre su potencial informativo. La genómica no es una excepción. Aunque la caracterización del genoma humano haya sido el acontecimiento científico más relevante en ciencias humanas desde el Renacimiento, y aunque los avances en la tecnología del ADN han revolucionado la medicina, desde el entendimiento de la etiopatogenia de las enfermedades hasta el diagnóstico predictivo y la personalización del tratamiento, todavía hay muchos aspectos de la genómica médica que requieren depuración y perfeccionamiento.

Interpretar los efectos de las variantes genéticas es clave para comprender la susceptibilidad individual a la enfermedad y diseñar enfoques terapéuticos personalizados. Las tecnologías experimentales modernas están permitiendo la generación de compendios masivos de datos de secuencia del genoma humano y rasgos moleculares y fenotípicos asociados, junto con la expresión a escala genómica, la epigenómica y otros datos genómicos funcionales. Los modelos computacionales integrados pueden aprovechar estos datos para comprender el impacto de las variantes genéticas, dilucidar el efecto de los genes desregulados en las vías biológicas en contextos específicos de enfermedades y tejidos, e interpretar el riesgo de enfermedad más allá de lo que es factible con experimentos aislados.

La labor de los expertos en genómica médica es fundamental para interpretar los resultados que escupen los poderosos programas de computación que leen el genoma humano. Esa documentación cruda tiene poco valor e incluso genera cierto rechazo en los profesionales no experimentados. Por eso es esencial la experiencia para interpretar resultados, eliminar ruido informativo y poner a disposición de los profesionales de la salud no listas de genes en bruto sino la selección correcta para ayuda diagnóstica y terapéutica. En este sentido, la bioinformática se ha convertido en un arma esencial de ayuda a la interpretación de la información genómica. Con ella podemos seleccionar, de los miles de millones de combinaciones genómicas posibles y polimorfismos diversos de dudoso valor, la paja que nos interesa dentro del gran pajar de la genómica estructural.

Un equipo de científicos del *Center for Computational Biology, Flatiron Institute, Simons Foundation*, de New York, USA, liderados por **Aaron K. Wong**, ha desarrollado algoritmos de aprendizaje automático para la interpretación del genoma y para el modelado integral a nivel

molecular de células, tejidos y órganos relevantes para diferentes enfermedades. De gran importancia son los métodos existentes y los desafíos y oportunidades clave para identificar variantes genéticas específicas que causan enfermedades y vincularlas a las vías moleculares y a los fenotipos clínicos a los cuales se enfrenta la medicina diaria.

Otro aspecto importante de los avances genómicos es la disciplina conocida como macrogenética. El campo emergente de la macrogenética se centra en el análisis de conjuntos de datos genéticos de acceso público de miles de especies para explorar patrones a gran escala y predictores de variación genética intraespecífica. Facilitada por los avances en biología evolutiva, infraestructura de datos, estadísticas y el acceso a datos científicos libres, la macrogenética aborda las hipótesis evolutivas centrales con un enfoque global. Sin embargo, existen limitaciones importantes, negligentemente ignoradas en ocasiones, que han sido analizadas por **Deborah M. Leigh** y un extenso grupo de colaboradores de Suiza, Estados Unidos, Canadá y Australia, en un interesante trabajo que narra la historia de la macrogenética, las brechas de conocimiento que requieren reparación y las directrices futuras que debe seguir esta subdisciplina en el entorno de la biodiversidad.

Referencia:

Wong, A.K., Sealfon, R.S.G., Theesfeld, C.L. et al. Decoding disease: from genomes to networks to phenotypes. *Nat Rev Genet* 22, 774–790 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00389-x>.

Leigh, D.M., van Rees, C.B., Millette, K.L. et al. Opportunities and challenges of macrogenetic studies. *Nat Rev Genet* 22, 791–807 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00394-0>.



Los secretos genéticos de los peces centenarios: Nuevos conocimientos en biotecnología marina

Un 80% de los bioproductos nutraceuticos que fabrica Ebiotec derivan de investigaciones realizadas por científicos de EuroEspes en biotecnología marina. De determinadas especies marinas se extraen las materias primas que mediante procesos biotecnológicos no desnaturalizantes dan lugar a la gama de nutraceuticos biomarinos en nuestra comunidad de usuarios. Para la selección adecuada de estas materias primas de biotecnología marina es necesario realizar estudios previos de las características de las especies a seleccionar, sus propiedades biológicas y la estructura química y organoléptica de aquellos componentes biológicos que pueden aportar beneficios a la salud humana.

Recientes estudios, de un equipo de biólogos de la universidad de California en Berkeley, aportan datos muy interesantes sobre la genómica de peces centenarios y de sus propiedades biológicas. Los peces engloban diversas categorías extremas en términos de longevidad, desde los pigmeos de los arrecifes de coral que sobreviven menos de diez semanas a los tiburones de Groenlandia que pueden alcanzar más de 500 años de edad. El pez roca que abunda en aguas costeras, desde California hasta Japón, pertenece a un colorido grupo de más de 120 especies del género *Sebastes*. Dentro de esta especie, hay peces que viven 10 años y otros, como el pez de roca de ojo áspero, que pueden vivir más de 200 años.

La diversidad de la vida útil de los peces de roca ofrece parámetros perfectos para analizar la genética de la longevidad, tal como refleja el trabajo de **Peter Sudmant** y su equipo de Berkeley, que examinaron los genomas de 88 especies de peces de roca e identificaron 137 genes específicos relacionados con la longevidad de estos peces. El tamaño y el hábitat influyen en la longevidad y en la adaptación del genoma a condiciones específicas. Los organismos más grandes tienen un metabolismo más lento y son menos susceptibles a la depredación. Los ambientes más fríos ralentizan el metabolismo y aumentan la longevidad, como podría ser el caso de los tiburones que habitan en las frías aguas de Groenlandia y sobreviven durante siglos.

Al comparar los genomas de peces de roca de vida corta con especies de vida más larga, se distinguen genes particulares que aumentan la longevidad, especialmente genes asociados a la reparación del ADN dañado, lo cual les hace menos vulnerables a ciertos tipos de cáncer y procesos degenerativos que se manifiestan en especies de vida corta. Los peces longevos

también son portadores de genes orientados a regular la insulina, esencial en el metabolismo de la glucosa. Un grupo especial de genes, que codifican las butirofilinas, regulan el sistema inmunológico del pez de roca. En humanos, genes equivalentes están relacionados con los mecanismos inflamatorios.

Estos nuevos hallazgos sugieren, de forma coherente con otras investigaciones, que la longevidad es el resultado de una clara interacción del genoma con el medioambiente (alimentación, condiciones climáticas, stress, agresiones, traumas, tóxicos), bajo control redundante y promiscuo de factores epigenéticos.



Vacunas ARNm contra la Gripe

La COVID-19 brindó la oportunidad a la industria farmacéutica de demostrar que las vacunas de ARNm pueden ser útiles para luchar contra otras epidemias virales. Actualmente existe una fiera competición de diversas compañías farmacéuticas para aplicar la misma plataforma tecnológica al desarrollo de vacunas ARNm contra el virus de la influenza.

Elie Dolgin (*Nature Reviews Drug Discovery* 20, 801-803, 2021; doi: <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00176-7>) ha revisado los proyectos actualmente en marcha. En el momento del exitoso despliegue político-propagandístico de vacunas ARNm para prevención de COVID-19, al menos tres fabricantes de medicamentos han iniciado la cruzada para el desarrollo de vacunas contra la gripe estacional. Los defensores de la tecnología ARNm, liderados por Moderna, Pfizer y Sanofi, ya han iniciado ensayos de fase I en los últimos meses. Las nuevas vacunas contra la gripe podrían resultar muy lucrativas y ayudar a mantener un mercado global que supera los 10.000 millones de dólares en una década.

Las vacunas actuales contra la gripe, ya sean construidas a base de virus inactivados o proteínas recombinantes, generalmente ofrecen solo un 40-60% de protección contra la infección. En teoría, el ARNm podría ser un mejor producto. Sin embargo, el ARNm, al menos cuando se formula en nanopartículas lipídicas, es propenso a problemas de tolerabilidad. Las vacunas de ARNm autorizadas de Moderna y Pfizer/BioNTech para COVID-19 a menudo causan dolor en los brazos, dolores de cabeza, fiebre y fatiga. Estos mismos síntomas también pueden ocurrir con las vacunas contra la gripe.

Se cree que los beneficios potenciales del ARNm para la profilaxis de la gripe podrían ser muchos, dependiendo de cómo se fabriquen las vacunas. Debido a que las vacunas de ARNm se fabrican sintéticamente, el codificar una secuencia de antígenos objetivo en una plantilla de plásmidos ofrecen alta fidelidad. Los antígenos codificados coinciden exactamente con las cepas de gripe seleccionadas para la vacuna de cada año. Por el contrario, las vacunas de virus inactivados que se fabrican en sistemas basados en óvulos y células suelen sufrir mutaciones que debilitan su efectividad. Las vacunas de proteínas recombinantes ofrecen la misma ventaja de fidelidad, pero el proceso de fabricación de estas es comparativamente engorroso. La flexibilidad y la velocidad en la producción de vacunas de ARNm permitiría a los fabricantes de vacunas tener más tiempo para la

fabricación, comenzando en mayo, en vez de febrero, para el hemisferio norte. Esto les permitiría tomar decisiones más solventes sobre las cepas a incluir.

Otro beneficio de las vacunas ARNm podría ser la eficacia. Estados Unidos se basa en vacunas tetravalentes, que contienen antígenos de hemaglutinina (ya sean purificados de virus inactivados o fabricados recombinantemente) o virus vivos atenuados que confieren protección contra cuatro cepas de influenza. Otras jurisdicciones todavía usan vacunas trivalentes. Algunos investigadores han argumentado a favor de agregar protección contra cepas adicionales, pero hacerlo es un desafío logístico con las plataformas existentes. Algunos investigadores también esperan que el ARNm estimule respuestas inmunes más fuertes o más diversas que las plataformas tradicionales. Si esto es cierto, podría resultar especialmente beneficioso para los adultos mayores, que a menudo tienen respuestas débiles a las vacunas contra la gripe.

Las expectativas son grandes, pero los datos sobre eficacia y seguridad todavía son muy escasos. El aparato propagandístico ya está en marcha y es de esperar que muchos gobiernos se empiecen a embarcar en esta nueva nave tecnológica que ha revolucionado la profilaxis de COVID-19 y es altamente probable que haga lo mismo con otras infecciones víricas en las cuales las plataformas ARNm puedan ser viables.

Actualidad COVID-19

Funciones de una Comisión Nacional para revisar la gestión de la Pandemia

Con frecuencia se critican muchas decisiones y estrategias norteamericanas en materia de salud, basadas fundamentalmente en la ignorancia y en la incapacidad de asumir que, por muchos errores que cometan, los Estados Unidos siguen siendo el motor de la ciencia, donde el peso de la opinión pública y el protagonismo de la población es mayor que en ningún otro país del mundo. Guste o no guste, la salud es un derecho y una responsabilidad individual en la cual no debiera meter mano la injerencia pública (o política). Esta es la premisa dominante en Estados Unidos.

Un grupo de expertos norteamericanos, compuesto por **Christopher F. Chyba** (cchyba@princeton.edu; *Department of Astrophysical Sciences and School of Public and International Affairs, Princeton University, Princeton*), **Christine K. Cassel** (*Department of Medicine, School of Medicine, University of California, San Francisco*), **Susan L. Graham** (*Department of Electrical Engineering and Computer Science, University of California, Berkeley*), **John P. Holdren** (*Kennedy School of Government and Department of Earth and Planetary Sciences, Harvard University, Cambridge*), **Ed Penhoet** (*Division of Biological Sciences, University of California, Berkeley*), **William H. Press** (*Department of Computer Science and Integrative Biology, The University of Texas, Austin*), **Maxine Savitz** (**National Academy of Engineering, Washington**) y **Harold Varmus** (*Meyer Cancer Center, Weill Cornell Medicine, New York*), abogan por la creación de una Comisión Nacional para revisar la gestión de la COVID-19 en un artículo publicado en *Science* el 18 de noviembre (*Science* 374 (6570):932-935, 2021; DOI: 10.1126/science.abk0029).

El Índice de Seguridad Sanitaria Mundial 2019 concluyó que, aunque ningún país está completamente preparado para epidemias o pandemias, Estados Unidos obtuvo la puntuación más alta entre todos los países en preparación para pandemias. Sin embargo, en el brote de COVID-19 a partir de octubre de 2021, medido en muertes por cada 100.000 habitantes, a Estados Unidos le fue peor que a 30 de los 35 países definidos por el Fondo Monetario Internacional como "economías avanzadas", y fue el peor de los 18 primeros países en el ranking de los 184 países clasificados, según un estudio de la John Hopkins (*Johns Hopkins University and Medicine Coronavirus Resource Center, "Mortality Analysis"* (23 de Octubre, 2021); <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>). Muchos ahora piden una comisión COVID-19 para proporcionar un balance histórico realista de la pandemia, libre de toda influencia política, para ampliar la comprensión del público sobre la pandemia y para prescribir estrategias que puedan prevenir, o al menos mitigar, futuras pandemias.

Este grupo de expertos, todos exmiembros del Consejo de Asesores del Presidente en Ciencia y Tecnología bajo la presidencia de Barack Obama, presentan recomendaciones para los temas que serán examinados por una comisión COVID-19 en Estados Unidos.

Por su parte, el Congreso ha creado comisiones nacionales en el pasado para investigar eventos que han afectado gravemente la vida, como la Comisión 9/11. Esa comisión le dio al país un relato compartido y bipartidista de lo que había salido mal y por qué, y sus recomendaciones condujeron a la reestructuración de la comunidad de inteligencia de los Estados Unidos y la creación del Departamento de Seguridad Nacional. En otros países se han emprendido esfuerzos similares para criticar las respuestas nacionales a la COVID-19. Por ejemplo, tanto la Cámara de los Comunes británica como el Sénat francés han publicado relatos detallados y críticos de la respuesta de su país a la pandemia.

Hasta el momento se han presentado ocho proyectos de ley en el Congreso, proponiendo la creación de dicha comisión. La mayoría incluye sólo requisitos amplios para los temas que serán investigados por la comisión. Otros, fuera del gobierno, han hecho propuestas similares. Se ha formado un "Grupo de Planificación de la Comisión COVID" no gubernamental

financiado con fondos privados. Los expertos reconocen que establecer una comisión COVID-19 podría ser un desafío en el entorno político interno actual de los Estados Unidos, pero consideran que ahora es el momento apropiado para considerar los planes y estrategias de la comisión. El diseño, la composición y los recursos de una comisión nacional pueden determinar la profundidad de su investigación y la credibilidad de sus conclusiones. Las propuestas del Congreso para una comisión COVID-19 se han modelado según la Comisión 9/11. Las características clave de la Comisión 9/11: presupuesto y personal sólidos, poder de citación y acceso a altos funcionarios anteriores en todos los niveles, así como a material clasificado, deben ser características de la comisión COVID-19.

La Comisión COVID-19 seguramente se encontrará con un problema general: infravaloración y financiación insuficiente de las capacidades y prácticas de salud pública. Una manifestación prominente de esta actitud ha sido la falta crónica de fondos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), así como la falta de fondos de las agencias de salud pública estatales y municipales. La Comisión COVID-19 debe abordar cómo colocar a las agencias de salud pública en los Estados Unidos en una base más efectiva y estable, y debe recomendar medios para reparar los déficits presupuestarios, ampliar los programas de capacitación para las profesiones de salud pública y mejorar el prestigio de los trabajadores de la salud pública.

La adecuación de la infraestructura informática de salud pública y la gestión de los datos de salud pública deben ser focos particulares de atención de la comisión. La metodología de salud pública para la gestión de datos sigue siendo a menudo manual y anticuada.

Los microbiólogos y epidemiólogos habían anticipado el ritmo de los brotes de enfermedades emergentes, como la pandemia de SARS-CoV-1 de 2002-2004, la pandemia de gripe H1N1 de 2009 y la epidemia de coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) de 2012. En 2004, el Consejo Nacional de Inteligencia de los Estados Unidos advirtió que "algunos expertos creen que es solo cuestión de tiempo antes de que aparezca una nueva pandemia que sería devastadora y podría propagarse rápidamente por todo el mundo" (*National Intelligence Council, Mapping the Global Future: Report of the National Intelligence Council's 2020 Project, NIC 2004-13 (December 2004), p. 30; www.dni.gov/files/documents/Global%20Trends_Mapping%20the%20Global%20Future%202020%20Project.pdf.9*). Un estudio de 2008 catalogó la aparición de 335 enfermedades infecciosas en humanos entre 1940 y 2004 (K. E. Jones et al., *Nature* 451, 990, 2008)).

Una comisión COVID-19 debe revisar esos brotes anteriores, sus causas y las respuestas estatales, y determinar si hay un "ciclo de pánico/negligencia" de mayor preparación después de cada episodio, que luego caduca hasta que el próximo brote induce otro estallido de atención. En caso afirmativo, la Comisión debería proponer mecanismos para garantizar una atención más coherente a esas amenazas.

Es importante comprender e informar sobre el papel desempeñado por la comunidad científica, otros gobiernos y organizaciones internacionales en las primeras etapas de la pandemia de COVID-19.

La comisión debe revisar la idoneidad de la planificación de la pandemia antes del brote de COVID-19, incluida la adecuación del inventario estratégico de existencias de la nación y su estrategia de gobierno, la preparación de la cadena de suministro para cumplir con los estándares y demandas de fabricación, y la disponibilidad de metodologías de investigación y ensayos clínicos para responder a un nuevo agente infeccioso mediante el desarrollo, pruebas y producción de pruebas, terapias y vacunas de manera coordinada y rápida.

La comisión debe considerar el equilibrio adecuado, las sinergias y las posibles compensaciones de riesgo entre las estrategias de protección contra enfermedades naturales, accidentes de laboratorio y ataques biológicos, y si el gobierno tenía estos asuntos en regla en el momento del brote de COVID-19.

Una comisión COVID-19 deberá evaluar las formas en que varios componentes de la infraestructura médica de la nación (agencias de salud pública, centros de atención médica, instituciones de investigación públicas y privadas y organismos reguladores) respondieron a la emergencia.

La comisión debería examinar los esfuerzos del gobierno para establecer rápidamente una iniciativa de investigación de vacunas y proporcionar incentivos financieros a las industrias privadas, con la esperanza de acelerar el desarrollo, las pruebas y la producción de una vacuna. La comisión debe identificar la investigación previa subyacente a la capacidad para desarrollar, producir y distribuir vacunas, junto con los esfuerzos de producción y distribución (a nivel nacional y mundial), y extraer lecciones tanto para futuros brotes como para la producción de vacunas en condiciones no críticas.

Las medidas de salud pública no lograron prevenir la transmisión generalizada del SARS-CoV-2. En su apogeo, esta situación creó enormes tensiones en hospitales públicos y privados, centros de salud, farmacias y en el personal de primera línea y el suministro de materiales. La comisión debe examinar cómo se gestionó el desafío de atender a tantos pacientes gravemente afectados por COVID-19, cómo la pandemia afectó el estado fiscal de hospitales y centros médicos y cómo las instalaciones de atención médica de la nación pueden estar mejor preparadas para futuras pandemias. También debe abordar qué información se debe ofrecer a los pacientes y las familias en tiempos y lugares donde el estándar de atención se ve comprometido debido a la sobrecarga.

El arsenal terapéutico que podría haber reducido la gravedad de COVID-19 y sus tasas de mortalidad sigue siendo pequeño, a pesar de los extensos esfuerzos para identificar los medicamentos existentes aprobados por la FDA, para encontrar fármacos nuevos o para desarrollar terapias inmunológicas que sean beneficiosas y seguras. La comisión tendrá que revisar estos esfuerzos y examinar si los procesos de aprobación de la FDA estuvieron debidamente libres de influencia política. Un aspecto inesperado de COVID-19 ha sido la complejidad de su proceso patógeno. La comisión debe evaluar los esfuerzos realizados por la comunidad de investigación biomédica para evaluar los mecanismos de patogénesis e identificar los factores genéticos y ambientales que contribuyen a la gravedad y duración de la enfermedad. El papel y los efectos de los gobiernos y los estados, los programas de noticias y sitios web, los científicos y los médicos, y las redes sociales en la difusión de información, desinformación y afirmaciones sin respaldo con respecto a la pandemia deben ser examinados. La comisión debe producir un anexo clasificado sobre el papel de las campañas de desinformación dirigida a los líderes gubernamentales, los programas de noticias o el público.

Se sabe que el resultado de la infección se ve afectado negativamente por la edad avanzada, la obesidad y los sistemas inmunológicos comprometidos por el cáncer y otras afecciones. Las poblaciones con una alta prevalencia de estas condiciones están en especial riesgo. Casi un tercio de las muertes por COVID-19 en los Estados Unidos y en otros países, hasta junio de 2021, se vincularon a hogares de ancianos y centros geriátricos (The New York Times, "Nearly One-Third of U.S. Coronavirus Deaths are Linked to Nursing Homes," The New York Times, 1 June 2021; www.nytimes.com/interactive/2020/us/coronavirus-nursing-homes.html). La comisión debería examinar cómo estas instituciones podrían haber protegido mejor a sus residentes y personal. Se deben hacer preguntas similares sobre los trabajadores de primera línea en los hospitales, los trabajadores esenciales en otras profesiones y el personal penitenciario y los reclusos. Se ha registrado una carga de morbilidad especialmente alta entre algunas minorías étnicas. Los negros, hispanos e indígenas estadounidenses han tenido el doble de probabilidades de morir de COVID-19 que los estadounidenses blancos o asiáticos.

La comisión debe investigar la naturaleza y las razones de estas disparidades, investigar hasta qué punto resultan de problemas más amplios de inequidad en salud, examinar si los entes gubernamentales recopilan el tipo de datos demográficos sociales y de salud pública necesarios para abordar adecuadamente estos problemas, y hacer recomendaciones destinadas a reducir estas disparidades.

No creemos que ningún político honrado, profesional comprometido o ciudadano de bien pueda poner objeción alguna a todas las propuestas del grupo de expertos liderado por **Christopher F. Chyba**. El error sería que estas comisiones nacionales, que deberían existir en todos los países, estuviesen controladas, supervisadas o abducidas por la autoridad gubernamental. Las Comisiones Nacionales ante un peligro público, del género que sea, deben ser multidisciplinarias, altamente profesionales y libres de toda toxicidad política o partidista.

Vacunación de niños: Oposición de padres

La propuesta de vacunar a los niños contra la COVID-19 está levantando controversia en la comunidad científica y se tropieza con la oposición de muchos padres en Estados Unidos. En una interesante Editorial de *Science* del 18 Noviembre (*Science* 374 (6570):913, 2021),

Jeffrey S. Gerber, investigador principal del ensayo *Moderna-National Institutes of Health KidCOVE* en el Hospital Infantil de Filadelfia, y **Paul A. Offit**, director del Centro de Educación sobre Vacunas en la División de Enfermedades Infecciosas del Hospital Infantil de Filadelfia y profesor en el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania, Filadelfia, hacen un análisis, quizá sesgado, de la situación en base a los cargos que desempeñan.

A principios de este mes, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos recomendaron la vacuna de ARN mensajero (ARNm) COVID-19 de Pfizer para niños entre 5 y 11 años de edad, lo cual implicaría vacunar a 28 millones de niños americanos. Una encuesta de sondeo para recabar la opinión de los progenitores muestra que del 42% al 66% de los padres de estos niños son reacios, o claramente se oponen, a la vacunación de sus hijos. Los autores opinan que, sin la vacunación, es probable que casi todos, incluidos los niños pequeños, se infecten con el SARS-CoV-2 en algún momento de sus vidas. La pregunta que plantean a los padres y cuidadores es: ¿Qué es peor, la vacunación o la infección natural? Es un poco irónico decir ahora que la COVID-19 es una enfermedad infantil, creando inquietud en las familias. Cuando irrumpió la pandemia, a principios de 2020, los niños representaron menos del 3% de los casos; hoy, representan más del 25%. Las estadísticas norteamericanas indican que más de 6 millones de niños se han infectado con SARS-CoV-2 (unos 2 millones en edades comprendidas entre los 5 y 11 años). En octubre de 2021, se infectaron unos 100.000 niños por semana. Aproximadamente un tercio de los niños hospitalizados por COVID-19 estaban sanos. Unos 700 niños han muerto por COVID-19 en Estados Unidos, donde la autoridad sanitaria ya coloca a la infección por SARS-CoV-2 entre las 10 principales causas de muerte en niños. En defensa de la vacuna, afirman que ningún niño ha muerto a causa de la vacunación.

A muchos padres les preocupa que la vacuna de ARNm de Pfizer no se haya probado adecuadamente en niños pequeños. En un estudio con 2400 niños de 5-11 años, la eficacia de la vacuna contra la variante delta fue del 90,7% (el estudio en adultos enroló a 40.000 personas). La miocarditis apareció en 5 de cada 1.000.000 personas vacunadas con las vacunas ARNm (1 en cada 10.000 personas jóvenes).

Los expertos del CDC afirman que la miocarditis asociada a la vacuna ha sido relativamente leve en comparación a los efectos cardíacos asociados a COVID-19 agudo o síndrome inflamatorio multisistémico, que generalmente involucran disfunción cardíaca y requieren cuidados críticos. Estudios en Israel y Estados Unidos indican que la incidencia de miocarditis en niños de 12 a 15 años, que reciben vacunas ARNm, es menor que en el grupo de 16-25 años. Como la dosis de ARNm de Pfizer en niños es un tercio de la dosis administrada a los adolescentes, se intuye que la miocarditis en niños será menos frecuente.

Aunque es cierto que la mayoría de los niños experimentan enfermedades asintomáticas o leves, algunos enferman y un pequeño número puede fallecer. Por eso se les vacuna contra la influenza, la meningitis, la varicela y la hepatitis, ninguna de las cuales, incluso antes de que las vacunas estuvieran disponibles, mató a tantos como el SARS-CoV-2 por año. Basados en la epidemiología a corto plazo, sin tener en cuenta, ni hacer crítica alguna si los métodos empleados han sido correctos o no, la autoridad sanitaria aboga por la vacunación de los niños. Obviamente, no es comparable la mortalidad de adultos mayores causada por COVID con el mínimo impacto en la población infantil. Puesto que la estadística comparada podría

desaconsejar la vacunación en niños, es hora de que el rigor en el análisis de relación riesgo-beneficio ayude a los padres a tomar las decisiones correctas. Esta labor corresponde a la ciencia, no a las administraciones, que también debieran dejarse aconsejar por los científicos más que por los que trabajan para la industria farmacéutica, con el consecuente conflicto de interés.

Inmunocompetentes privilegiados

Muchas de las incógnitas motivo de debate sordo o ciego del año pasado empiezan a ser clarificadas gracias a nuevas observaciones científicas. Una de ellas es la capacidad de muchas personas a resistir la infección por SARS-CoV-2, impidiendo la penetración del virus en su organismo, fruto de un potente sistema inmunológico.

Datos procedentes de trabajadores de la salud del Reino Unido sugieren la posibilidad de que algunas personas puedan eliminar una infección incipiente por SARS-CoV-2 tan rápidamente que nunca den positivo para el virus, sin ni siquiera producir anticuerpos contra él. Esta resistencia la conferirían las células T de memoria, posiblemente generadas después de la exposición a coronavirus responsables del resfriado común.

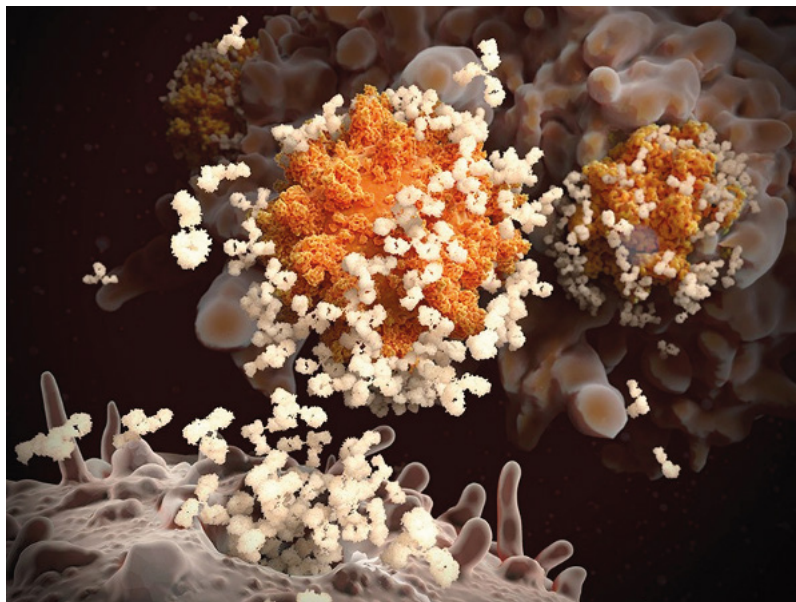
Según el estudio de **Leo Swadling** y colegas del *University College* de Londres, hay personas con exposición potencial al SARS-CoV-2 que no necesariamente desarrollan PCR o anticuerpos, lo que sugiere que algunos pueden eliminar la infección subclínica antes de la seroconversión.

Referencia:

Swadling, L., Diniz, M.O., Schmidt, N.M. et al. Pre-existing polymerase-specific T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2. *Nature* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04186-8>

Búsqueda de personas resistentes a coronavirus

Con muy buen criterio, un grupo internacional de científicos de 10 centros de todo el mundo se ha planteado la búsqueda de personas resistentes a coronavirus, que no han tenido COVID-19 y cuyo genoma impide que se infecten. Estas personas existen y la observación no es nueva. Mucha gente ha vivido con tuberculosos, meningíticos o seropositivos para SIDA y no han contraído la enfermedad. Estas personas se diferencian de las demás en sus perfiles genómicos, que les protegen frente a agentes invasores de diversa naturaleza. La identificación de las características genómicas de personas resistentes a coronavirus puede abrir una vía revolucionaria para luchar contra la COVID-19, proteger profilácticamente a la gente vulnerable y tratar eficazmente a los pacientes infectados.



—
Anticuerpos que responden a partículas de SARS-CoV-2.

Fuente:

Juan Gaertner/Science Photo Library. Nature 598, 393-394, 2021; doi:
<https://doi.org/10.1038/d41586-021-02795-x>

Las promesas de nuevas píldoras para COVID-19: Molnupiravir y Paxlovid

La industria farmacéutica promete que las dos nuevas píldoras para combatir el coronavirus, Molnupiravir y Paxlovid, cambiarán el curso de la pandemia. Según informa **Heidi Ledford** en *Nature* (*Nature* 599, 358-359, 2021; doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03074-5>), los antivirales Molnupiravir y Paxlovid pueden reducir las hospitalizaciones por COVID-19 cuando las personas son tratadas poco después de infectarse por coronavirus.

El 4 de noviembre, el Reino Unido se convirtió en el primer país en aprobar Molnupiravir, desarrollado por Merck en Kenilworth, Nueva Jersey, y Ridgeback Biotherapeutics en Miami, Florida. La aprobación se produjo poco más de un mes después de que las compañías anunciaran que el antiviral, de nombre comercial Lagevrio, reducía a la mitad el riesgo de hospitalización en personas con formas leves o moderadas de COVID-19. Veinticuatro horas después de la aprobación de Molnupiravir en el Reino Unido, Pfizer anunció en Nueva York que su medicamento antiviral Paxlovid reducía las hospitalizaciones en un 89%.

Las opciones antivirales anteriores contra el SARS-CoV-2 eran costosas y tenían que administrarse en un hospital. Los nuevos medicamentos son moléculas pequeñas y se pueden tomar en casa. Sin embargo, se sabe poco sobre los mecanismos de acción de estos medicamentos y su uso potencial en la población infectada, así como efectos secundarios a medio y largo plazo.

Se sabe que Molnupiravir actúa introduciendo mutaciones en el genoma viral durante la replicación viral. Un metabolito del fármaco es captado por una enzima viral, llamada ARN polimerasa, dependiente de ARN, que se incorpora al genoma viral, causando finalmente tantos errores que el virus ya no puede sobrevivir. Las células humanas tienen un genoma de ADN, en lugar de un ARN, pero algunos experimentos de laboratorio han sugerido que Molnupiravir también podría causar mutaciones en el ADN humano. Se dice que un tratamiento completo con Molnupiravir duraría unos cinco días. Persiste el enigma de qué hacer con las embarazadas y los efectos teratogénicos del fármaco.

Paxlovid actúa inhibiendo una enzima que se necesita para procesar algunas proteínas virales en su forma final. Este medicamento es una combinación de un antiviral y otro medicamento, ritonavir, que ayuda a evitar que las enzimas en el hígado descompongan el antiviral antes de que tenga la oportunidad de desactivar el coronavirus. El ritonavir, un componente de algunos cócteles de tratamiento del VIH, puede causar importantes efectos secundarios y graves interacciones medicamentosas con tratamientos para el corazón, la tensión arterial, el dolor y problemas inmunológicos.

Una preocupación de los científicos es que la forma en que Molnupiravir genera mutaciones en el genoma del coronavirus podría llevar a la aparición de nuevas variantes. Otra preocupación es que el virus se haga resistente. La resistencia a los medicamentos es un problema común y es la razón por la que algunas infecciones virales, como el VIH y la hepatitis C, se tratan con combinaciones de antivirales. Sin embargo, la razón más frecuente de las resistencias microbianas y los efectos tóxicos o ineficacia terapéutica de muchos medicamentos es el perfil farmacogenético de cada paciente, comúnmente ignorado por la comunidad médica, que prefiere el tratamiento a granel.

Mientras la industria farmacéutica, las administraciones públicas y las agencias reguladoras del desarrollo de fármacos no se den cuenta de que administrar fármacos a granel, ignorando el genoma individual de cada persona, es un procedimiento anacrónico, muchas decisiones políticas y administrativas seguirán basándose en criterios erráticos y mercantilistas cuyos beneficiarios no son los pacientes. La tasa de fracaso terapéutico sin personalizar los tratamientos en base al perfil genómico de cada paciente es superior al 60%.

Vacunas proteicas anti-SARS-CoV-2

No es menor el número de personas que experimentan efectos adversos con las vacunas anti-SARS-CoV-2 disponibles actualmente en el mercado. Algunos de estos efectos son graves y la industria farmacéutica ha empezado a buscar alternativas. La más viable y asequible en un plazo de tiempo prudente es el desarrollo de “vacunas proteicas” en vez de las ARNm con vectores adenovíricos.

A diferencia de las tecnologías relativamente nuevas en las que se basan las vacunas de ARNm y vector viral anti-COVID-19, las vacunas proteicas se han utilizado durante décadas para proteger a las personas de la hepatitis, el herpes zóster y otras infecciones virales. Para provocar una respuesta inmune protectora, estas vacunas aportan proteínas, junto con adyuvantes estimulantes de la inmunidad, directamente a las células de una persona, en lugar de un fragmento de código genético que las células deben leer para sintetizar proteínas. Aunque las vacunas proteicas aún no están en uso generalizado para COVID-19, los datos de ensayos clínicos en etapa tardía hasta ahora parecen prometedores, lo que demuestra una fuerte protección con menos efectos secundarios que los que suelen causar otras vacunas contra COVID-19.

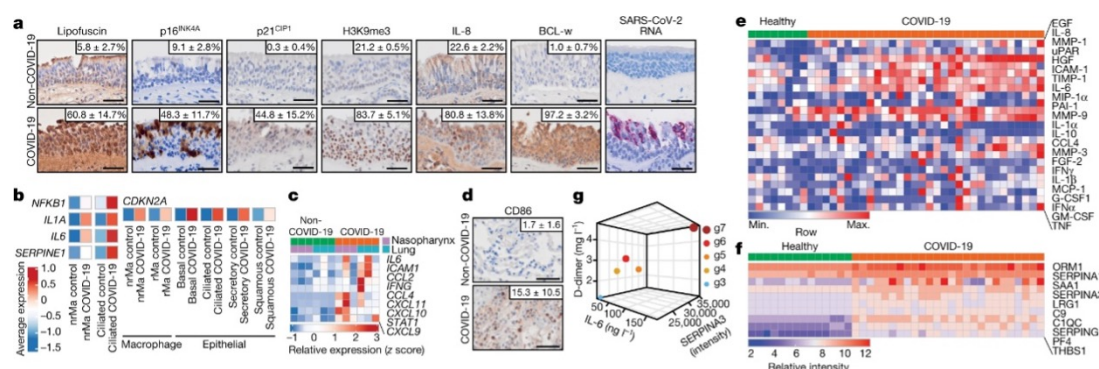
Después de meses de reveses en el control de calidad y retrasos en la fabricación, la compañía Novavax de Gaithersburg, Maryland, está lista para presentar su vacuna basada en proteínas a la FDA antes de fin de año. El 1 de noviembre, Indonesia otorgó a la vacuna de esta empresa su primera autorización de emergencia, y ya se han realizado presentaciones regulatorias ante agencias gubernamentales en Australia, Canadá, Reino Unido, Unión Europea y otros países. Dos fabricantes de vacunas en Asia, *Clover Biopharmaceuticals*, con sede en Chengdu, China, y *Biological E* en *Hyderabad*, India, están en proceso de presentar solicitudes de aprobación de sus vacunas proteicas ante varias autoridades nacionales en los próximos meses. *Medicago* en Quebec, Canadá, *Sanofi/GlaxoSmithKline* en París (Francia) y Brentford (Gran Bretaña), y *Seongnam* en Corea del Sur, también están desarrollando nuevas vacunas proteicas de inmediata presentación a las agencias reguladoras del desarrollo de medicamentos para su aprobación futura.

La infección por coronavirus envejece los tejidos

Varios estudios demuestran que el descarrilamiento de las redes de citoquinas y células inmunes podrían explicar el daño orgánico y la gravedad clínica causada por el coronavirus en la COVID-19. Un estudio de **Soyoung Lee**, del grupo de **Clemens A. Schmitt**, del departamento de hematología, oncología e inmunología tumoral en el *Molekulares Krebsforschungszentrum Charité - Universitätsmedizin* de Berlín, muestra que el SARS-CoV-2, al igual que otros virus, evoca la senescencia celular como una respuesta primaria al estrés en las células infectadas. La senescencia inducida por virus es indistinguible de otras formas de senescencia celular y se acompaña de un fenotipo secretor asociado a la senescencia, que comprende citoquinas proinflamatorias, factores activos de la matriz extracelular y mediadores procoagulogénicos. Los pacientes con COVID-19 muestran marcadores de senescencia en la mucosa de las vías respiratorias *in situ* y un aumento de los niveles séricos de factores relacionados con el fenotipo secretor asociado a la senescencia. Los ensayos *in vitro* demuestran la activación de macrófagos que segregan factores de senescencia, lisis del complemento y senescencia secundaria amplificadora en células endoteliales, que reflejaron características distintivas de COVID-19, como infiltración de macrófagos y neutrófilos, daño endotelial y trombosis generalizada en el tejido pulmonar afectado. En el sobrenadante de las células senescentes inducidas por virus aparecen trampas extracelulares de neutrófilos, activación de plaquetas y también activación de la cascada de la coagulación. Los senolíticos, como Navitoclax, y una combinación de Dasatinib y Quercetina eliminan selectivamente las células senescentes inducidas por virus, mitigan la enfermedad pulmonar causada por COVID-19, y reducen la inflamación en animales infectados con SARS-CoV-2.

Algunos de estos fenómenos patogénicos, asociados a SARS-CoV-2, también se ven en algunos casos de personas vacunadas con preparados ARNm y vectores adenovíricos que desarrollan efectos secundarios graves, como microinfartos cerebrales, disfunción inmune, daño neurológico y afectación sistémica.

Este es un campo que merece exploración adicional por la importancia que la infección vírica tiene sobre fenotipos de senescencia celular y envejecimiento tisular, sea asociado a COVID-19 o a otras muchas formas de infección vírica, así como a las vacunas generadas con secuencias ARNm y vectores adenovíricos. La neutralización de este efecto vírico pro-senesciente podría representar una nueva diana terapéutica, tanto con fines profilácticos como nuevas fórmulas de tratamiento en infecciones activas.



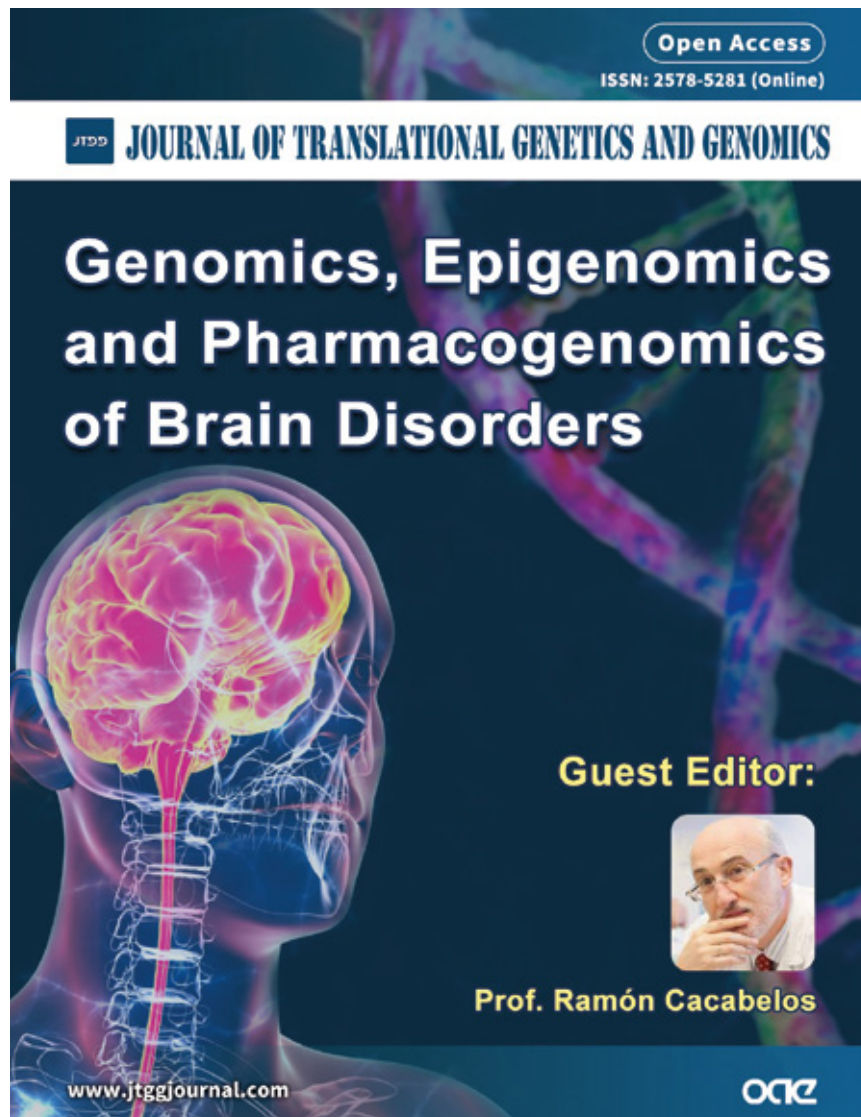
Envejecimiento tisular causado por SARS-CoV-2

Fuente:

Lee, S., Yu, Y., Trimpert, J. et al. Virus-induced senescence is a driver and therapeutic target in COVID-19. *Nature* 599, 283-289 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03995-1>.

Actualidad Editorial

Ediciones abiertas a la comunidad científica internacional de las que es responsable el Dr. Ramón Cacabelos, como Editor-Jefe o Editor invitado para números especiales dedicados a genómica, epigenética, farmacogenética de enfermedades del sistema nervioso central y desarrollo de nuevos productos farmacéuticos.





International Journal of
Molecular Sciences

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT
FACTOR
5.923



Genomics of Brain Disorders 3.0

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Deadline

30 November 2021

Special Issue

mdpi.com/si/68033

Invitation to submit



International Journal of
Molecular Sciences

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT
FACTOR
5.923



Pharmacogenomics 2.0

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Deadline

30 November 2021

Special Issue

mdpi.com/si/68162

Invitation to submit



life

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT
FACTOR
3.817



Feature Studies in Pharmaceutical Sciences

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Deadline

29 October 2021

Special Issue

mdpi.com/si/61139

Invitation to submit



Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine

Formerly: Current Pharmacogenomics

Volume 18, 3 Issues, 2021
ISSN: 1875-6913 (Online)
ISSN: 1875-6921 (Print)
This journal supports open access

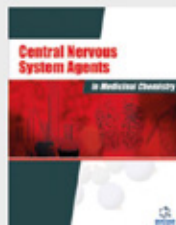
[Subscribe to this journal](#)

EDITOR-IN-CHIEF



Ramón Cacabelos
International Center of
Neuroscience and
Genomic Medicine
EuroEspes Biomedical
Research Center
15165-Corunna
(Spain)

[Biography](#)



Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry

*Formerly: Current Medicinal Chemistry -
Central Nervous System Agents*

Volume 21, 3 Issues, 2021
ISSN: 1875-6166 (Online)
ISSN: 1875-5249 (Print)
This journal supports open access

[Subscribe to this journal](#)

Track Your Manuscript:
Enter Correct Manuscript
Reference Number:

Submit Reference Number

Scopus
CiteScore:
3.0

EDITOR-IN-CHIEF



Ramón Cacabelos
International Center of
Neuroscience and
Genomic Medicine
EuroEspes Biomedical
Research Center
Corunna
(Spain)

[Biography](#)

[View Full Editorial Board](#)



Personalized Medicine in Neuropsychiatric Disorders From Preclinical Studies to Clinical Applications

Topic Editors

Alessio Squassina
Claudia Pisanu
Ramon Cacabelos

Frontiers in Pharmacology



Journal of Exploratory Research in Pharmacology

eISSN: 2572-5505

Editors-in-Chief

Prof. Ramón Cacabelos
International Center of Neuroscience and Genomic Medicine,
EuroEspes Biomedical Research Center, Corunna, Spain

Prof. Ben J. Gu
The Florey Institute of Neuroscience & Mental
Health, Parkville, Australia

JERP publishes original innovative exploratory research articles, state-of-the-art reviews, editorials, short communications that focus on novel findings and the most recent advances in basic and clinical pharmacology, covering topics from drug research, drug development, clinical trials and application.

The exploratory research published in JERP may not necessarily be conclusive, but the study design must be solid, the methodologies must be reliable, the results must be true, and the conclusions must be rational and justifiable with evidence.

AIMS AND SCOPE

<https://www.xiahepublishing.com/journal/jerp>
Tel: +1-409-420-2868
Email: jerp@xiahepublishing.com



JERP Metrics

From January 1 to December 31 2020

Acceptance rate	52%
Median time from submission to first decision	11 days
Median time from acceptance to online publishing	10 days

Indexing & Archiving

- > Dimensions
- > Directory of Research Journals Indexing (DRJI)
- > Google Scholar
- > Index Copernicus
- > ScienceGate
- > Scilit
- > Semantic Scholar
- ◆ All articles are deposited in Portico to guarantee long-term digital preservation.

Medicina Personalizada

Planes de Prevención para enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson) y accidentes cerebrovasculares.



**euroespes
health**

Centro Internacional
de Neurociencias y
Medicina Genómica

Más información:
info@euroespes.com
(+34) 981 780 505
euroespes.com

Sección Promocional

Plan de Prevención Alzheimer (PPA) Domiciliario y Presencial

El PPA identifica población a riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer (EA) y discrimina otros trastornos de memoria y otras formas de demencia. Como el componente inicial del PPA es la identificación del riesgo genético, con el fin de evitar costes innecesarios y molestias por desplazamiento a las personas, hemos establecido un PPA dual: (i) PPA domiciliario para realización de las pruebas genéticas en una muestra de saliva que la persona interesada envía al Centro Médico EuroEspes sin necesidad de desplazarse; y (ii) PPA presencial para aquellas personas que deseen hacer un protocolo diagnóstico completo, incluidas las pruebas genéticas, en nuestro Centro Médico. Aquellas personas cuyo PPA domiciliario detecte un riesgo evidente, pueden con posterioridad incorporarse al PPA presencial para completar la batería diagnóstica y entrar en el programa de prevención personalizada mediante intervención farmacogenética.

Plan de Prevención Parkinson (PPP) Domiciliario y Presencial

El PPP identifica a la población a riesgo de padecer enfermedad de Parkinson, diferenciando enfermedad de Parkinson familiar y otras formas de parkinsonismo (vascular, tóxico o traumática). El PPP también contempla (i) un PPP domiciliario para todas aquellas personas asintomáticas con historia familiar de Parkinson o que detecten síntomas incipientes de temblor, rigidez o bradicinesia; y (ii) un PPP presencial en el Centro Médico EuroEspes donde realizarían el protocolo diagnóstico completo, incluido el screening genómico. Los pacientes en régimen domiciliario que muestren riesgo genético o ambiental de Parkinson se acogerían al PPP presencial para completar batería diagnóstica e iniciar el plan profiláctico personalizado según su perfil farmacogenético.



Tarjeta Farmacogenética Inteligente PGx-60/4000

El producto bioinformático más avanzado del mundo con su perfil farmacogenético personalizado:

- Para saber los medicamentos que puede tomar y los que no debe tomar
- Para que su médico sepa qué fármacos le puede prescribir y qué fármacos le hacen daño
- Para evitar toxicidad y efectos secundarios cuando tenga que medicarse por cualquier problema de salud
- Para evitar interacciones medicamentosas de riesgo que pongan en peligro su vida si tiene que tomar varios medicamentos simultáneamente por largos periodos de tiempo
- Para evitar gastos innecesarios en productos que no le son de utilidad
- Para preservar su salud con la medicación adecuada a su perfil genómico
- Para la salud de sus hijos, que comparten un 50% de su genoma
- Para toda la vida, porque su genoma no cambia



COVID-19 GenoPredictor

El COVID-19 GenoPredictor es el único test genético en el mundo que permite predecir la vulnerabilidad a infección por SARS-CoV-2 con potencial daño pulmonar, el status inmunológico y la capacidad de respuesta inmune a la infección por coronavirus, y el perfil farmacogenético que nos permite poder personalizar el tratamiento farmacológico adecuado al genoma de cada persona en caso de necesitar tratamiento.

La realización de este test genómico se recomienda a personas de alto riesgo (enfermedades del corazón, pulmón, hipertensión, diabetes, ictus, cáncer, inmunodeprimidos), a personas expuestas por la naturaleza de su trabajo (centros de alta concurrencia pública, viajes frecuentes), personas con antecedentes familiares de riesgo, personas infectadas por coronavirus y personal sanitario.



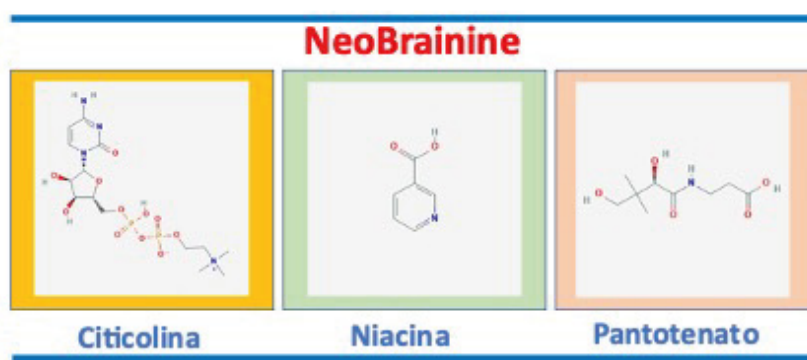
NeoBrainine

NeoBrainine es un nuevo producto neuroprotector para prevención y tratamiento de diversos tipos de demencia y riesgos cerebrovasculares (migraña, isquemia cerebral, accidentes tromboembólicos, ictus). NeoBrainine es un bioproducto híbrido, creado por el equipo de científicos que lidera el Dr. Ramón Cacabelos, que integra las moléculas de citicolina, ácido pantoténico y niacina. La citicolina es un dador de colina, precursor de acetilcolina -neurotransmisor esencial para la memoria-; es un componente esencial de los fosfolípidos de las membranas neuronales; y es un metabolito intermediario en la síntesis de nucleótidos.

El ácido pantoténico (D(+)-N-(2,4 dihidroxi-3,3-dimetilbutiril)β-alanina) es una amida del ácido pantoico con β-alanina; es una vitamina hidrosoluble del complejo B, conocida también como vitamina B5 o vitamina W, esencial para la vida. El ácido pantoténico es un cofactor fundamental en la síntesis de la coenzima A (CoA) y en el metabolismo y síntesis de carbohidratos, proteínas y grasas.

La Niacina o ácido nicotínico (C₆H₅NO₂) es otra vitamina hidrosoluble del complejo B (vitamina B3, vitamina PP) que actúa en el metabolismo celular formando parte de la coenzima NAD (nicotina-adenina-dinucleótido) y NAD-fosfato (NADP). Sus derivados (NADH, NAD⁺, NADPH, NADP⁺) son esenciales en el metabolismo energético y en la reparación del ADN. Su principal amida es la nicotinamida o niacinamida (C₆H₆N₂O). La Niacina es esencial en la síntesis de hormonas esteroideas y en la eliminación de agentes tóxicos xenobióticos.

Los componentes de NeoBrainine (Citicolina, Niacina y Ácido Pantoténico) ejercen funciones neuroprotectoras esenciales para el normal funcionamiento del sistema nervioso central.





Atremorine en cápsulas

Atremorine es un agente epinutracéutico aprobado por la Oficina Europea de Patentes para la prevención y tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

En su presentación habitual, Atremorine se dispensa en polvo para tomar con yogur u otro alimento similar; no con agua o líquidos que la puedan oxidar o alterar sus propiedades. Para obviar el uso de polvo y para facilitar la ingesta de Atremorine, EuroEspes Biotecnología (Ebiotec) lanza Atremorine en cápsulas. La nueva presentación ya está disponible a nivel nacional e internacional.

Referencias

Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Alejo R, Corzo L, Alcaraz M, Nebrija L, Cacabelos P, Fraile C, Carrera I, Carril JC. 2016. E-PodoFavalin-15999 (Atremorine®) -Induced Dopamine Response in Parkinson's Disease: Pharmacogenetics-Related Effects. J Gen Med Pharm 1(1):1-26.

Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Alejo R, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Nebrija L, Cacabelos P, Fraile C, Carrera I, Carril JC. 2016. E-PodoFavalin-15999 (Atremorine®) -Induced Neurotransmitter and Hormonal Response in Parkinson's Disease. J Exp Res Pharm 1(1):1-12.

Cacabelos R. 2017. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. Int J Mol Sci 18(551):1-28.

Cacabelos R, Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Carrera I, Cacabelos P, Corzo L, Carril JC, Teijido O. 2018. Chapter 6 - Basic and Clinical Studies with Marine LipoFishins and Vegetal Favalins in Neurodegeneration and Age-Related Disorders, 59:195-225.

Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernández-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. 2019. Pharmacogenetics of AtreMorraine-Induced Neuroprotection and Dopamine Response in Parkinson's Disease. Planta Med., 85(17):1351-1362.



DefenVid-90

EuroEspes Biotecnología (Ebiotec) lanza una nueva presentación de DefenVid con 90 cápsulas. Esta nueva presentación cubre una pauta completa de tratamiento mensual. Ebiotec sigue manteniendo la presentación de 30 cápsulas.

DefenVid es un epinutracéutico potenciador de la inmunidad para combatir estados inmuno-carenciales o la caída de las defensas naturales asociadas al consumo de antibióticos por infecciones bacterianas o agentes quimioterapéuticos en pacientes con cáncer.

DefenVid es un poderoso potenciador de la inmunidad celular a cualquier edad contra infecciones víricas.

Las dos presentaciones de 30 y 90 cápsulas ya están disponibles a nivel nacional e internacional.

Referencias

Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Corzo D, Zas R, Cacabelos R. 2002. Enhancement in Immune Function and Growth Using E-JUR-94013®. *Methods Find Exp Pharmacol* 24(9): 573:578.

Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Etcheverría I, Seoane S, Cacabelos R. 2005. Effects of fish-derived lipoprotein extracts on activation markers, Fas expression and apoptosis in peripheral blood lymphocytes. *International Immunopharmacology* 5: 253-262.

Cacabelos R. 2016. Novel Biotechnological Products from Natural Sources: Nutri/Pharmacogenomic Component. *J Nutr Food Sci* 6:6.

Cacabelos R. 2017. ProteoLipins and LipoFishins: Novel nutraceuticals and their effects. *Adjacent Government. Health & Social Care Reports*, January 20.

Cacabelos R, Carril JC, Teijido O. 2017. Chapter 5: Pharmacogenomics and Epigenomics of Age-Related Neurodegenerative Disorders: Strategies for Drug Development. In: Vaiserman AM (Ed). *Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice*. Royal Society of Chemistry, UK: 75-141.

Lombardi VRM, Corzo L, Carrera I, Cacabelos R. 2018. The search for biomarine derived compounds with immunomodulatory activity. *J Explor Res Pharmacol*, 3(1):30.

Cacabelos R, Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Carrera I, Cacabelos P, Corzo L, Carril JC, Teijido O. 2018. Chapter 6 - Basic and Clinical Studies with Marine LipoFishins and Vegetal Favalins in Neurodegeneration and Age-Related Disorders, 59:195-225.

Corzo L, Fernández-Novoa L, Carrera I, Martínez O, Rodríguez S, Alejo R and Cacabelos R. 2020. Nutrition, Health, and Disease: Role of Selected Marine and Vegetal Nutraceuticals. *Nutrients*, 12(3):747.



Secuenciación completa del Genoma Humano

El equipo de genetistas del Departamento de Genómica y Farmacogenómica, dirigido por el Dr. Juan C. Carril y el Dr. Óskar Martínez de Ilárduya Ruiz de Larramendi, Jefe de la Unidad de Secuenciación Genómica, ponen a disposición de los usuarios de los servicios médicos del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, así como de la comunidad médica y científica nacional e internacional, un servicio especializado en la secuenciación completa del genoma humano (>20.000 genes) con tecnología NGS.



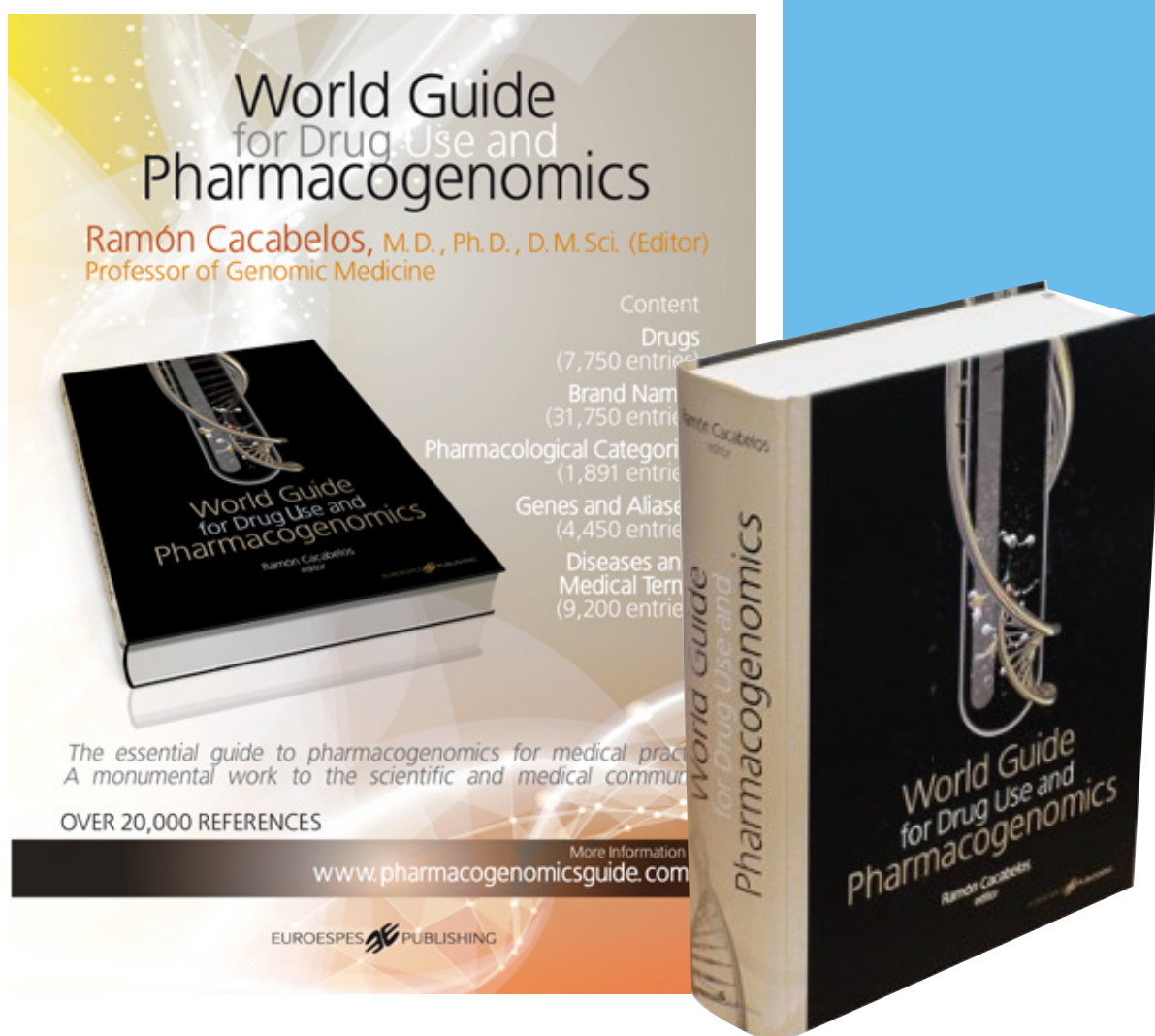
Catálogo de DermoGenética

El Departamento de Genómica y Farmacogenómica del Centro Médico EuroEspes ofrece a médicos y especialistas en Dermatología el Catálogo de DermoGenética EuroEspes. Este Catálogo incluye los 1000 genes más relevantes en las enfermedades de la piel, desde reacciones alérgicas a cáncer de piel. Este es el primer Catálogo de Dermogenética disponible en Europa.

Atención Domiciliaria: Pruebas COVID y Pruebas Genéticas

Siguiendo nuestra política de Atención Comunitaria, ante la crisis COVID-19, las restricciones de movilidad en diversos territorios nacionales, y las dificultades de desplazamiento de nuestros pacientes nacionales y extranjeros, el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica ha establecido un Servicio de Atención Domiciliaria a nuestros pacientes, a particulares y empresas, para la realización de pruebas COVID-19 (PCR, Antígenos, Anticuerpos) y pruebas genéticas (véase catálogo en www.euroespes.com).

Teléfono de contacto: (+34) 981 780505.



World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics

Primera Guía Mundial de Farmacogenómica, dirigida por el Dr. Ramón Cacabelos, que por primera vez incorpora el perfil farmacogenético de fármacos de uso común. En sus más de 3000 páginas cataloga (i) fármacos aprobados por la US Food and Drug Administration (FDA), la Agencia Europea del Medicamento (EMA), Koseisho (Japón) y otras agencias internacionales, con sus propiedades bioactivas, efectos secundarios, metabolismo y perfil farmacogenético; (ii) genes de interés en patología humana y farmacogenética; y (iii) más de 9000 enfermedades y términos médicos.

La World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics es una obra fundamental en la biblioteca de universidades, hospitales, departamentos médicos y centros de investigación.

Disponible en EuroEspes Publishing Co., Tel. +34-981-780505.

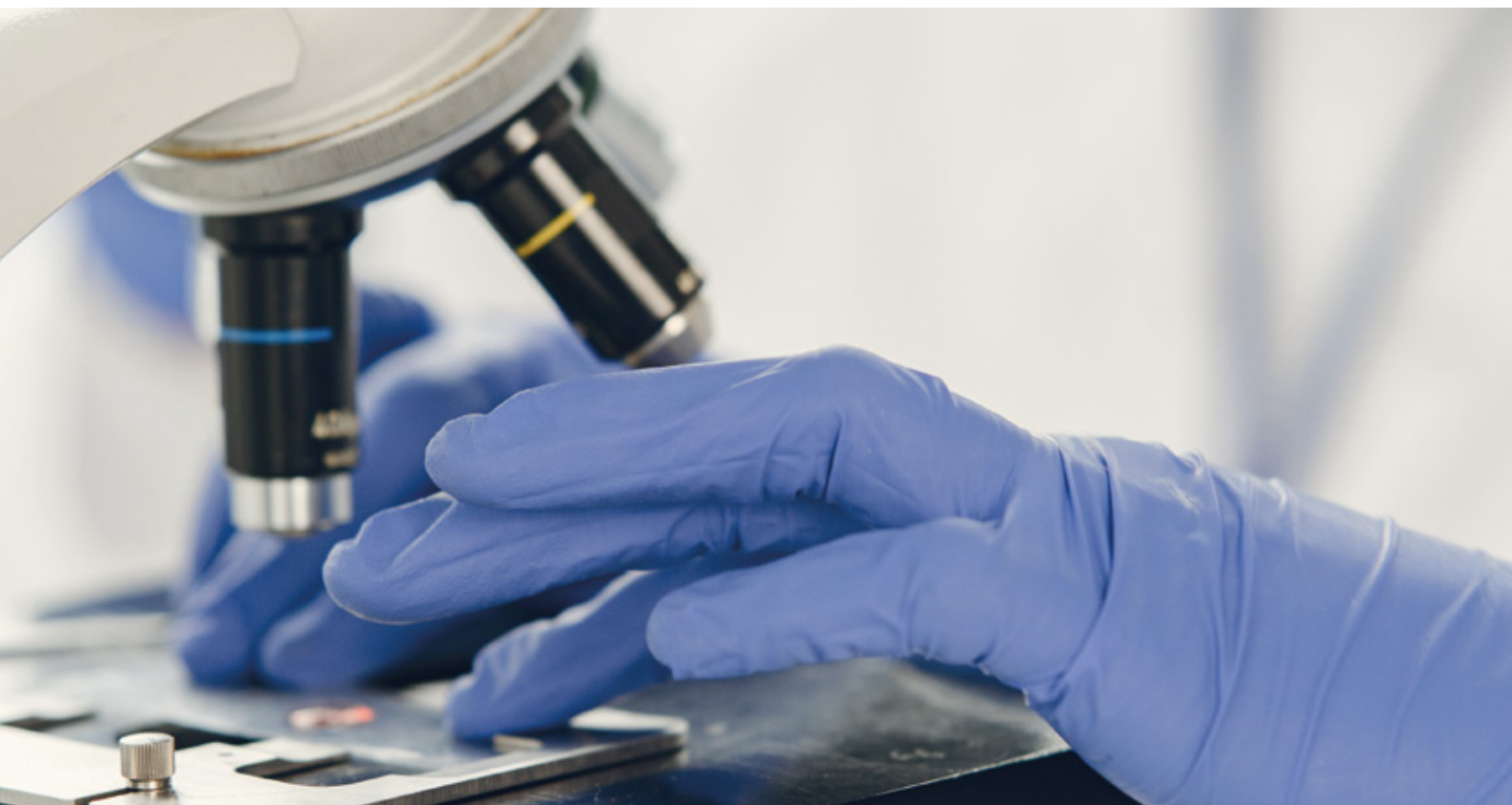
Boletín Médico EuroEspes Health

Editor: Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción: Natalia Cacabelos

Secretaría Técnica: Dr. Vinograd Naidoo, Dr. Juan C. Carril

Fotocomposición y Diseño: Chalana



Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica

Sta. Marta de Babío s/n,
15165-Bergondo,
Coruña, España

(+34)981-780505

www.euroespes.com

comunicacion@euroespes.com | protocoloasistencial@euroespes.com