



Vol. 17 / Octubre 2021

## Boletín Médico EuroEspes Health

Centro Internacional de Neurociencias  
y Medicina Genómica

# Contenidos

## Editorial Octubre

Turbideces de la Salud Mental

[EuroEspes anuncia un nuevo bioproducto epinutracéutico para la prevención de la enfermedad de Alzheimer](#)

[Científicos de EuroEspes descubren que los pacientes con enfermedad de Alzheimer acumulan gran cantidad de genes defectuosos en su genoma](#)

[Síndrome Xenoestrogénico: El alto precio de los anticonceptivos y la terapia hormonal sustitutiva](#)

## Actualidad COVID-19

Poder inmunogénico de las vacunas anti-SARS-CoV-2 en España

Producción de anticuerpos por las vacunas de Moderna, Pfizer, AstraZeca y Janssen durante 5 meses post-vacunación en España

Nivel de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en pacientes que han sufrido COVID-19 y fueron vacunados posteriormente en España

[EuroEspes, S.A. obtiene el Indicador ARDAN 2021 como Empresa Innovadora y Empresa Igual en Género](#)

[Nuevas líneas de investigación para el uso de Células Madre en M.E. Health Cells, el Centro que dirige el Dr. Carlos Miramontes en Guadalajara, México](#)

## 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 Octubre

# Turbideces de la Salud Mental

Las hermosas intenciones de la Declaración de Almá-Atá han quedado en el recuerdo nostálgico de los románticos que las parieron. Quizá lo más destacable de aquella reunión, organizada en Kazajistán del 6 al 12 de septiembre de 1978, por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Unicef, con el aval de la extinta URSS, fuesen los dos primeros puntos de la declaración: (I) la salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades; es un derecho humano fundamental; el logro del grado más alto posible de salud es un objetivo social sumamente importante en todo el mundo, cuya realización exige la intervención de muchos otros sectores sociales y económicos, además del de la salud. (II) La grave desigualdad existente en el estado de salud de la población, especialmente entre los países en desarrollo y los desarrollados, así como dentro de cada país, es política, social y económicamente inaceptable y, por tanto, motivo de preocupación común para todos los países.

Esta declaración, conceptualmente intachable, ha sido negligentemente ignorada por todo el mundo, poniendo en entredicho -una vez más- el poco valor de las declaraciones grandilocuentes de organizaciones internacionales cuya credibilidad y peso específico en las decisiones de los Estados es más que cuestionable. Desde entonces ha caído el muro de Berlín el 8 de noviembre de 1989; han pasado muchos presidentes norteamericanos por la Casa Blanca (**Jimmy Carter**, 1977-1981; **Ronald Reagan**, 1981-1989; **George H. W. Bush**, 1989-1993; **Bill Clinton**, 1993-2001; **George W. Bush**, 2001-2009; **Barack Obama**, 2009-2017; **Donald Trump**, 2017-2021; **Joe Biden**, 2021-); la Comunidad Económica Europea (CEE), creada por el Tratado de Roma de 1957, se incorporó a la Unión Europea en 1993 y pasó a llamarse Comunidad Europea (CE), para desaparecer en 2009 en el entramado institucional de la Unión Europea; muchos estados fallidos claudicaron en África; no pocas repúblicas bananeras nacieron, se desvanecieron y revivieron, desgraciadamente, en Iberoamérica; Castro dejó huérfana a Cuba; y Japón cedió la hegemonía asiática a China.

En el campo de las ciencias médicas, entre muchos acontecimientos relevantes, destacan los trabajos de **Frederick Sanger** en genómica; el invento de la PCR por **Kary Mullis** en 1983; la aparición del SIDA en 1981 y el descubrimiento del VIH por **Luc Montagnier** en 1983, recipiente del Premio Nobel de Medicina, junto con **Françoise Barré-Sinoussi** y **Harald zur Hausen** en 2008; la clonación de la oveja Dolly en 1996; la presentación del primer borrador del Genoma Humano en febrero de 2001, gracias a los consorcios públicos y privados dirigidos por **Francis Collins** y **Graig Venter**, respectivamente; la secuenciación posterior del genoma de diversas especies; y la consolidación gradual de la medicina genómica y la farmacogenética, postulada por **Motulsky** en 1957, **Frederich Vogel** en 1959 y **Kallow** en 1962. También fue relevante la explosiva evolución de la epigenética, introducida por **Conrad Waddington** en 1942, para explicar los mecanismos que regulan la expresión génica y el diálogo del genoma con el ambiente. Entre las desgracias epidemiológicas, hubo que hacer frente al ébola, enfermedad causada por 5 especies de virus: Bundibugyo ebolavirus (BDBV), Reston ebolavirus (RESTV), Sudan ebolavirus (SUDV), Taï Forest ebolavirus (TAFV) y Zaire ebolavirus (ZEBOV); al virus Zika, de la familia del dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y el virus del Nilo Occidental, que desde la década de 1950 se movió dentro del cinturón ecuatorial desde África hasta Asia, pero que de 2007 a 2016 se propagó hacia el Este, a través del Océano Pacífico hasta las Américas, y condujo a la epidemia de 2015-2016; y, sobre todo, a la catástrofe de la pandemia COVID-19 por coronavirus que puso en tela de juicio la solvencia de los sistemas de salud de todos los países desarrollados.

En paralelo, se han producido importantes descubrimientos en el campo de las neurociencias, desde la teoría del darwinismo neural de **Gerald Edelman** en 1978 al *Human Connectome Project* americano para mapear el cerebro humano en 2009 o el *Human Brain Project* de la Unión Europea para simular por ordenador las funciones del cerebro en 2013. En el campo de la psicofarmacología también se produjeron importantes avances relacionados con neurohormonas, alcohol, antidepresivos, antipsicóticos, benzodiazepinas, alucinógenos, hipnóticos, sedantes, opiáceos, cannabis y estimulantes. Se trabajó intensamente en el entendimiento de enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, el Parkinson, el Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple. Sin embargo, la epidemiología y el impacto sociosanitario y económico de los tres grandes *killers* que matan a la sociedad occidental (enfermedades cardiovasculares, cáncer, trastornos cerebrales) no se alteró o incluso se magnificó. En el caso de la enfermedad mental, se estima que más de 450 millones de personas sufren algún trastorno mental, entre los que destacan la ansiedad (del 2.4% al 18.2% de la población), la depresión (1-10%), la drogadicción (0.1-7%), y los trastornos del control de impulsos (0.1-6.8%). En términos de morbilidad, los trastornos cerebrales representan el 10-15%, pero la prevalencia de episodios de afectación mental a lo largo de la vida podría alcanzar al 65-85% de la población con diferentes grados de severidad (leve, 1.8-10%; moderada, 0.5-9.4%; grave, 0.4-7.7%). En Estados Unidos, casi la mitad de la población presenta criterios de algún trastorno mental: ansiedad (28.8%), depresión (20.8%), trastorno del control de impulsos (24.8%), abuso de tóxicos (14.6%). En Europa se calcula que los trastornos mentales -que en cifras globales no difieren de las estadísticas americanas- son graves en el 22.3% de los casos, moderados en el 37.3% y graves en el 40.4%. Preocupa que el 50% de estos casos tengan su debut en la adolescencia y un 75% alrededor de los 34 años de edad.

Puede que muchas de estas cifras estén infladas, por la rigidez de criterios ortodoxos plagados de conceptos erróneos que demandan revisión. El sobrediagnóstico de los problemas mentales psiquiatriza a la familia y a la sociedad y estigmatiza a las personas. Ni a un niño cabreado por el desorden y la desestructuración familiar o la inatención escolar se le puede psiquiatrizar con un diagnóstico paidopsiquiátrico, ni a un demente al que no se le hace caso o se le irrita con comportamientos inadecuados (abandono, desprecio, burla) por parte de sus cuidadores se le puede colgar el sambenito de trastorno de conducta, con la consecuente toma de psicofármacos innecesarios para calmarlo. A un niño con dificultades escolares no se le debe marcar con la huella del fracaso sin antes examinar si su cerebro es

víctima de problemas orgánicos previos (partos distócicos, abuso de cesáreas, microlesiones perinatales, anemias, mala alimentación, disbiosis severas) o si parte de sus problemas son el resultado del entorno sociofamiliar en el que vive.

Lo contrario también es posible. La ortodoxia médica oficial entiende que existe enfermedad cuando hay síntomas; lo cual es claramente incierto. Uno puede no tener síntomas y estar muriendo (una coronaria atascada que causa un infarto de miocardio fulminante; un cáncer silente que nos mata en semanas; un ictus repentino sin pródromos). Todas las enfermedades neurodegenerativas son asintomáticas durante décadas y cuando dan síntomas ya nuestro cerebro está tan dañado que su reparación es imposible. Podemos estar gravemente enfermos sin saberlo. La existencia de enfermedad no requiere síntomas subjetivos. En el entorno juvenil, la ignorancia o el ocultismo hacen que los consumidores de alcohol, cannabis, cocaína u opiáceos no muestren síntomas aparentes mientras sus cerebros se van desarborizando y sus neuronas se van secando como cuando tiramos lejía sobre la hierba del jardín.

El uso inadecuado de fármacos se está convirtiendo en un grave problema de salud, con más del 15% de las hospitalizaciones en mayores de 50 años. En la población adulta y en los ancianos, con problemas que requieren tratamientos crónicos, el mal uso de fármacos es causa de múltiples trastornos mentales. El caso típico es el paciente parkinsoniano a tratamiento con dosis excesivas de L-DOPA o agentes dopaminérgicos que acaba desarrollando un cuadro de agitación o un trastorno psicótico, al que por encima se le administra un neuroléptico para corregir su alteración mental, lo cual agrava su trastorno del movimiento. O el paciente demente que para tenerlo tranquilo recibe benzodiazepinas o antipsicóticos de forma inadecuada, acelerando con ello el deterioro de la memoria y su discapacidad funcional.

El manejo farmacológico del cerebro es una tarea compleja que requiere una gran experiencia en el uso de psicofármacos para no perjudicar a los pacientes. Más de un 60% de los pacientes recibe tratamientos erróneos o perjudiciales cuando quien los prescribe desconoce su perfil farmacogenético. Igual que hoy se puede predecir un cáncer, una demencia o una cardiopatía con marcadores genómicos, también se puede predecir la respuesta farmacológica conociendo el perfil farmacogenético de cada paciente.

La ciencia pone a nuestra disposición los instrumentos adecuados para optimizar los diagnósticos y los tratamientos. Casi ningún procedimiento en medicina es perfecto ni infalible al 100%, pero casi todos son mejores que el primitivismo de las actitudes ignorantes. El acceso global al conocimiento que hoy tiene la población general y la responsabilidad individual en beneficio de la salud propia y colectiva obliga a no ignorar las nuevas formas de actuación médica que nos regala el progreso científico. Es responsabilidad del médico el usarlas correctamente y es responsabilidad del paciente cumplir con las pautas que los profesionales de la salud les recomiendan.

Más del 40% de los fracasos del tratamiento médico se deben a incumplimiento terapéutico. Cuando se trata de la salud mental estamos jugando con nuestra dignidad; y la dignidad no admite juegos de azar ni experimentos folclóricos de consecuencias imprevisibles. El cerebro siempre avisa y nunca perdona.



## **EuroEspes anuncia un nuevo bioproducto epinutracéutico para la prevención de la enfermedad de Alzheimer**

El Comité de Dirección de EuroEspes, presidido por el Dr. Ramón Cacabelos, del que forman parte Javier Loizaga, presidente de Moira, principal accionista de EuroEspes, Pedro Fuente, vicepresidente, Javier Elosúa, consejero, Jaime Pombo, director general, y Francisco Álvarez, director financiero, anuncia la presentación de un nuevo bioproducto epinutracéutico para la prevención y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Este nuevo agente biofarmacéutico ha sido enteramente desarrollado por los científicos de EuroEspes, bajo la dirección del Dr. Cacabelos, con la participación del Dr. Iván Carrera, Jefe del Departamento de Biotecnología de la Salud, la Dra. Olaia Martínez, jefa del Departamento de Epigenética Médica, el Dr. Vinograd Naidoo, jefe del Departamento de Neurociencias Básicas, y el equipo de producción industrial que dirige José Manuel Rodríguez en EuroEspes Biotecnología (Ebiotec).

El nuevo producto está en proceso de registro de patente y será comercializado el próximo año con el nombre de BrainRex. Es el cuarto producto de una línea de investigación de nuevos productos para enfermedades del sistema nervioso. El primero fue la vacuna EB-101 contra la enfermedad de Alzheimer, aprobada por la oficina de patentes de Estados Unidos; el segundo, Atremorine, para prevención y tratamiento de la enfermedad de Parkinson, aprobada por la oficina europea de patentes; el tercero, NeoBrainine, un híbrido de citicolina, ácido pantoténico y niacina con propiedades neuroprotectoras para enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares; y el cuarto, BrainRex, un producto perteneciente a la línea de biotecnología animal, extraído del cerebro de mamíferos artiodáctilos de la familia Suidae, a la que pertenecen el cerdo y el jabalí.

En animales transgénicos, en cuyo genoma murino se han insertado genes responsables de la enfermedad de Alzheimer, BrainRex previene el desarrollo de la enfermedad con una eficacia superior al 80% cuando se administra de forma profiláctica. Administrado en periodos tempranos retrasa el proceso neurodegenerativo con una eficacia del 60%. Además de ser un potente agente neuroprotector, que incrementa la supervivencia neuronal e inhibe la formación de depósitos de proteína  $\beta$ -amiloide, BrainRex despliega un potente efecto anti-neuroinflamatorio; pero, sobre todo, destaca su poderoso efecto epigenético, regulando la expresión de genes anómalos asociados a la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer, de ahí su carácter de bioproducto epinutracéutico; el primero de una gama de agentes epinutracéuticos desarrollados en los laboratorios del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica. Como agente epinutracéutico, BrainRex revierte la hipometilación global del ADN que presentan los pacientes con Alzheimer y se comporta como un poderoso

potenciador de DNMT3a (*DNA Methyltransferase 3a*), modulador de Sirtuina-1 e inhibidor de HDAC (*Histone deacetylase*). Estas propiedades le confieren un carácter único y exclusivo, sin que por el momento exista ningún otro producto similar en el mercado.





## Científicos de EuroEspes descubren que los pacientes con enfermedad de Alzheimer acumulan gran cantidad de genes defectuosos en su genoma

Un extenso estudio, realizado en el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, bajo la dirección del Dr. Ramón Cacabelos, demuestra que los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) acumulan gran cantidad de genes defectuosos en su genoma. El trabajo será publicado en la tercera edición de un volumen especial de *Methods in Molecular Biology* (Springer), titulado *Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development* y editado por el Dr. Qing Yan, de Santa Clara, California, USA.

El trabajo es resultado de la labor multidisciplinar de varios departamentos: Genómica y Farmacogenómica (Dr. Juan Carlos Carril), Neurociencias (Dr. Vinogran Naidoo), Epigenética Médica (Dra. Olaia Martínez-Iglesias), Bioquímica Médica (Lola Corzo), Documentación Científica (Natalia Cacabelos) y Neuropsicología (Rocío Pego), así como los equipos de enfermería, neuroimagen, diagnóstico digital y especialidades satélites.

En los últimos 30 años, más de 600 genes distribuidos por todo el genoma humano se han relacionado con el riesgo de EA. Varias mutaciones patogénicas en los genes del precursor de la proteína  $\beta$ -amiloide (APP) (mutaciones >50), presenilina 1 (PSEN1)(mutaciones >300) y presenilina 2 (PSEN2)(mutaciones >40), presentes en menos del 10% de los casos, confieren a la EA la condición de una amiloidopatía cerebral. Las mutaciones en el gen tau (MAPT) (>100 mutaciones se asocian con diversas tauopatías: demencia frontotemporal, enfermedad de Pick) vinculan la EA con otras tauopatías, aunque las variantes de MAPT no son específicas de las formas prototípicas de EA. La amiloidopatía y la tauopatía han sido las dos hipótesis dominantes en la etiopatogenia de la EA durante años.

Las mutaciones de APP sin sentido en EA precoz causan EA familiar, mientras que la variante codificante APP-A673T reduce el riesgo de EA. Las mutaciones asociadas al riesgo de EA en el gen APP aumentan los niveles totales de  $A\beta$ , los niveles de  $A\beta_{42}$  o la fibrillogénesis de  $A\beta$ , mientras que los alelos protectores reducen los niveles de  $A\beta$ .

La presenilina es el sitio catalítico de la  $\gamma$ -secretasa y las mutaciones más dominantes asociadas con EA familiar ocurren en el gen APP que codifica el sustrato de la proteína precursora del amiloide o en los genes PSEN1 y PSEN2 que codifican la proteasa (presenilina) responsable de la escisión de APP, lo que lleva a una acumulación y deposición anormales de  $A\beta$  en placas seniles y vasos sanguíneos. La apolipoproteína E4 (APOE-4), el factor de riesgo más importante para la EA en >40% de los casos, afecta el aclaramiento de

A $\beta$  del tejido cerebral. La inmunoterapia con diferentes anticuerpos A $\beta$  (solanezumab, crenezumab y aducanumab) intenta reducir el A $\beta$  y ralentizar el deterioro cognitivo en casos presintomáticos y/o leves de EA, como una nueva línea de intervención terapéutica.

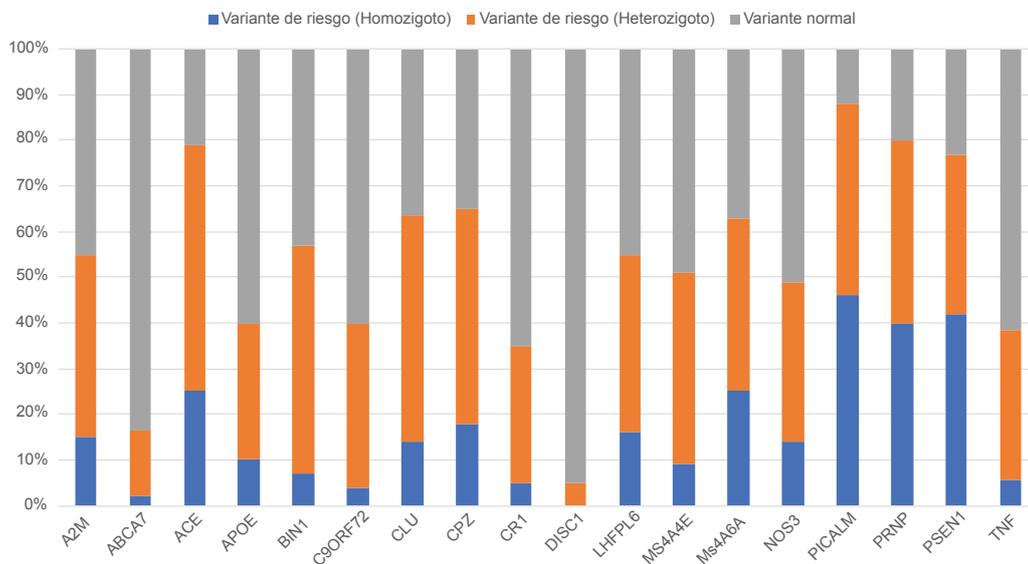
Además de estos genes patógenos, muchos otros genes, así como nuevas mutaciones en PSEN1, se han identificado en asociación con EA en recientes estudios de secuenciación genómica (NGS, GWAS) en diferentes grupos étnicos, lo que indica que muchos genes patógenos pueden acumularse en cada caso de EA.

Un aspecto muy importante en el análisis de cualquier estudio genético en enfermedades poligénicas y complejas es sopesar la carga patógena que tiene cada gen en un caso individual. El uso de un panel con los 18 genes más influyentes en la EA y en trastornos cerebrovasculares asociados a demencia, en nuestra cohorte de EA encontramos que (i) ningún paciente es portador de un solo gen patógeno, (ii) la mayoría de los pacientes (>60%) son portadores de varios genes patógenos (frecuencia máxima: 10 variantes patogénicas por paciente), (iii) un número considerable de variantes de riesgo cerebrovascular están presentes en el genotipo de los pacientes con EA, y (iv) los genes que con mayor frecuencia (>50%) acumulan variantes patogénicas en el mismo paciente son A2M (54,38%), ACE (78,94%), BIN1 (57,89%), CLU (63,15%), CPZ (63,15%), LHFPL6 (52,63%), MS4A4E (50,87%), MS4A6A (63,15%), PICALM (54,38%), PRNP (80,70%) y PSEN1 (77,19%).

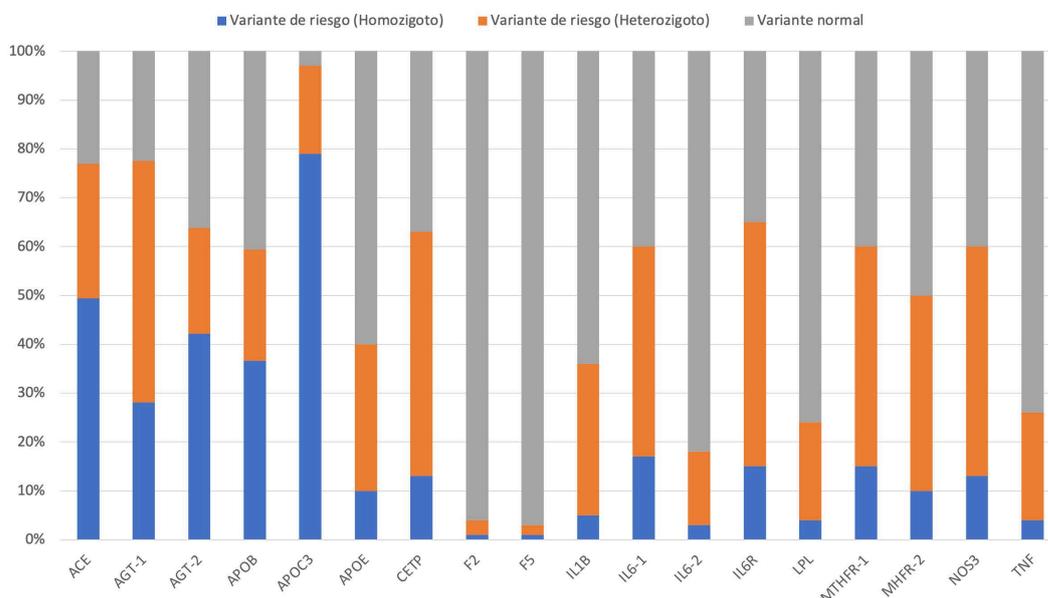
En relación con la carga patogénica que el alelo APOE-4 puede representar en la expresión clínica de la EA y en su fenotipo neuropatológico, la influencia patogénica del alelo APOE-4, desde un punto de vista cuantitativo, no afecta a más del 35-40% de los casos de EA. Sin embargo, el papel patogénico de los genotipos APOE-2/4, APOE-3/4 y especialmente APOE-4/4 es altamente relevante. A partir de múltiples estudios diseñados para caracterizar los fenotipos de EA relacionados con APOE durante los últimos 30 años, se pueden extraer varias conclusiones: i) la edad de inicio es 5-10 años más temprana en aproximadamente el 80% de los casos de EA que albergan el genotipo APOE-4/4; ii) los niveles séricos de APOE son más bajos en APOE-4/4, intermedios en APOE-3/3 y APOE-3/4, y más altos en los casos de APOE-2/3 y APOE-2/4; iii) los niveles séricos de colesterol son más altos en APOE-4/4 que en los otros genotipos; iv) los niveles de colesterol HDL son más bajos en los homocigotos APOE-3 que en los portadores de alelos APOE-4; v) Los niveles de colesterol LDL son sistemáticamente más altos en APOE-4/4; (vi) los niveles de triglicéridos son significativamente más bajos en APOE-4/4; vii) los niveles de óxido nítrico son ligeramente inferiores en APOE-4/4; viii) los niveles séricos y cerebrospinales de A $\beta$  difieren entre APOE-4/4 y los otros genotipos más frecuentes (APOE-3/3, APOE-3/4); ix) los niveles de histamina en sangre se reducen drásticamente en APOE-4/4 en comparación con los otros genotipos; (x) la atrofia cerebral y la neuropatología de la EA aumentan notablemente en los portadores de APOE-4/4>APOE-3/4>APOE-3/3; (xi) la actividad cerebral se enlentece en los portadores de APOE-4/4 desde las primeras etapas de la enfermedad; (xii) la hemodinámica cerebral, reflejada por la reducción de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral y el aumento de los índices de pulsatilidad y resistencia, es significativamente peor en APOE-4 que en los portadores de APOE-3; la hipoperfusión cerebral y la oxigenación neocortical también son más deficientes en los portadores de APOE-4; (xiii) la apoptosis de linfocitos está notablemente alterada en los portadores de APOE-4; (xiv) el deterioro cognitivo es más rápido en pacientes con APOE-4/4 que en portadores de cualquier otro genotipo APOE; (xv) en aproximadamente el 3-8% de los casos de EA, algunas disfunciones metabólicas relacionadas con la demencia se acumulan más en los portadores de APOE-4 que en los portadores de APOE-3; (xvi) algunos trastornos del comportamiento, alteraciones en los patrones del ritmo circadiano y trastornos del estado de ánimo son ligeramente más frecuentes en los portadores de APOE-4; (xvii) la aterosclerosis aórtica y sistémica también

son más frecuentes en los portadores de APOE-4; xviii) el metabolismo hepático y la actividad de las transaminasas difieren en los portadores de APOE-4/4 en relación a otros genotipos; xix) la hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular también se acumulan en APOE-4; y xx) los portadores de APOE-4/4 son los que peor responden a los medicamentos convencionales. Estas 20 características fenotípicas principales ilustran claramente la desventaja biológica de los homocigotos APOE-4 y las posibles consecuencias que estos pacientes pueden experimentar cuando reciben tratamiento farmacológico para la EA y/o patologías concomitantes. Estos hallazgos confirman una regla de oro en medicina genómica: a mayor número de genes afectados, aparición más precoz de la enfermedad, curso más acelerado y peor respuesta al tratamiento; a menor número de genes afectados, enfermedad de inicio más tardío, curso más lento y mejor respuesta al tratamiento.

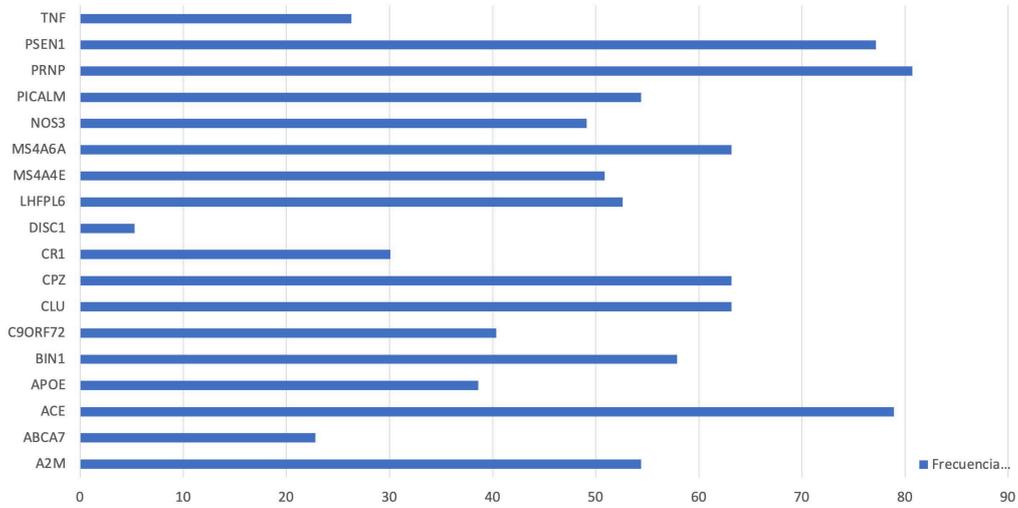
**Variantes de riesgo en genes patogénicos asociados a la enfermedad de Alzheimer**



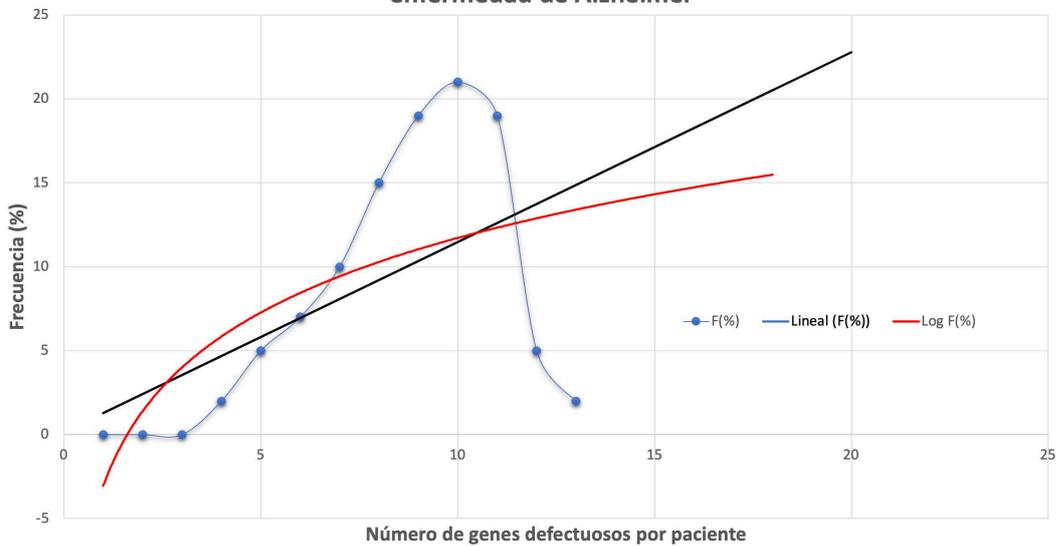
**Variantes de riesgo en genes asociados a patología cerebrovascular presente en la enfermedad de Alzheimer**



**Frecuencia de variants de riesgo patogénico en genes asociados a la enfermedad de Alzheimer**



**Frecuencia acumulada de variantes genéticas patogénicas en pacientes con enfermedad de Alzheimer**





## Síndrome Xenoestrogénico: El alto precio de los anticonceptivos y la terapia hormonal sustitutiva

El síndrome xenoestrogénico (SXE) es una nueva entidad clínica que descubrimos en mujeres fértiles que han consumido anticonceptivos de forma crónica (SXE tipo 1) y en mujeres perimenopáusicas que han utilizado terapia hormonal sustitutiva durante años (SXE tipo 2). Estas mujeres presentan un perfil genómico y farmacogenético especial que tolera mal los estrógenos y progestágenos, que forman parte de los preparados comerciales, que se usan como anticonceptivos en edades fértiles de la vida y/o en la menopausia para aliviar los síntomas propios de esta condición fisiológica. La impregnación tisular masiva de estrógenos produce importantes alteraciones en el metabolismo, causando un síndrome carencial, con anemia, déficit de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>, hipertensión arterial, alto riesgo tromboembólico -con posibles episodios cardio y cerebrovasculares-, incremento del riesgo de cáncer y alteración de funciones superiores del sistema nervioso central, caracterizadas por desequilibrio emocional, ansiedad y cierto deterioro cognitivo.

Los estrógenos son hormonas sexuales esteroideas producidas por ovarios, placenta y glándulas adrenales, bajo control del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, mediante la neurohormona hipotalámica GnRH (hormona liberadora de gonadotropina), que estimula las hormonas hipofisarias foliculoestimulante (FSH) y luteotropina (LH). Los estrógenos derivan de los andrógenos y los progestágenos, mediante la acción de las enzimas aromatasas, dando lugar a Estrona, derivada de progesterona, Estradiol, derivado de testosterona, y Estriol, derivado de androsterona. Las principales hormonas estrogénicas femeninas son la estrona y el estradiol, que regulan el ciclo menstrual. Con el embarazo se producen grandes cantidades de estriol, especialmente en el último trimestre de la gestación. Las funciones reguladoras de los estrógenos son múltiples, afectando al ciclo menstrual y al embarazo, al aparato genitourinario, al sistema cardiovascular, a la síntesis y degradación de lípidos, al aparato músculoesquelético, a las mamas, a los tejidos dérmicos, incluido el cabello, y al sistema nervioso. El exceso de estrógenos causa Hiperestrogenismo, que puede obedecer a un aumento exagerado de estrógenos (hiperestrogenismo absoluto) o a una disminución de progesterona (hiperestrogenismo relativo).

Las **indicaciones terapéuticas** del Estradiol y los estrógenos, como fármacos, son el tratamiento de síntomas vasomotores moderados o graves asociados con la menopausia, atrofia vulvar y vaginal, hipoestrogenismo (debido a hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria), cáncer de próstata, paliativo de algunos tipos de cáncer de

mama, profilaxis de osteoporosis, sangrado uterino anormal debido a un desequilibrio hormonal, y síntomas urogenitales posmenopáusicos del tracto urinario inferior (urgencia urinaria, disuria). Los Estrógenos no están indicados durante el embarazo o inmediatamente después del parto. Disminuyen la cantidad y la calidad de la leche humana.

Entre sus **contraindicaciones** destacan la hipersensibilidad al estradiol o a cualquier componente de la fórmula, el sangrado vaginal anormal, la tromboflebitis y/o trastornos tromboembólicos venosos, la enfermedad tromboembólica (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio), el carcinoma de mama, tumores dependientes de estrógenos, la disfunción o enfermedad hepática, la porfiria y el embarazo.

Diversas **precauciones** deben tenerse en cuenta cuando se consuman estrógenos. Los estrógenos pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama. El uso de estrógeno puede conducir a hipercalcemia grave en el cáncer de mama y metástasis óseas. El riesgo de demencia puede aumentar en mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos pueden aumentar el riesgo de carcinoma endometrial en mujeres posmenopáusicas con útero intacto. Los estrógenos pueden exacerbar la endometriosis. Los compuestos de estrógeno generalmente se asocian con efectos lipídicos como el aumento de HDL-C y la disminución de LDL-C. Los triglicéridos también pueden aumentar (uso con precaución en defectos familiares del metabolismo de las lipoproteínas). Los estrógenos pueden causar trombosis vascular retiniana. Los estrógenos con o sin progestina no deben usarse para prevenir la enfermedad coronaria. Debe tenerse precaución extrema en casos de enfermedad o disfunción cardiovascular. También se debe ser cauto cuando haya antecedentes de ictericia colestásica asociada con el uso de estrógenos o durante el embarazo. Retención de líquidos, asma, diabetes, epilepsia, migraña, disfunción renal, enfermedades de la vesícula biliar, hemangiomas hepáticos, hipocalcemia severa, lupus eritematoso sistémico y porfiria pueden agravarse con el uso de estrógenos. Siempre que sea posible, los estrógenos deben suspenderse al menos 4 semanas antes y durante 2 semanas después de la cirugía electiva asociada con un mayor riesgo de tromboembolismo o durante períodos de inmovilización prolongada. La absorción de la emulsión tópica y el gel tópico aumenta mediante la aplicación de protector solar. El parche transdérmico puede contener metal conductor (por ejemplo, aluminio). Los estrógenos con o sin progestina deben usarse durante la menor duración posible a la dosis efectiva más baja consistente con los objetivos del tratamiento. También debe tenerse cuidado al aplicar productos tópicos a la mucosa vaginal severamente atrófica.

Las **reacciones adversas** de los estrógenos son múltiples en diferentes sistemas y órganos:

**Reacciones Cardiovasculares:** Trombosis venosa profunda, edema, hipertensión, infarto de miocardio, ictus, tromboembolismo venoso.

**Reacciones del Sistema Nervioso Central:** Ansiedad, demencia, depresión, mareos, exacerbación de la epilepsia, dolor de cabeza o migraña, insomnio, irritabilidad, alteraciones del estado de ánimo, nerviosismo.

**Reacciones Dermatológicas:** Angioedema, cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, erupción hemorrágica, hirsutismo, pérdida de pelo del cuero cabelludo, melasma, prurito, erupción cutánea, urticaria.

**Reacciones Endocrinas y Metabólicas:** Alteraciones en la frecuencia y el flujo de la menstruación, cáncer de mama, agrandamiento de los senos, dolor en los senos, hipersensibilidad en los senos, disminución de LDL-C, cambios fibroquísticos en los senos, galactorrea, intolerancia a la glucosa, hipocalcemia, aumento de HDL-C, aumento de los

triglicéridos/fosfolípidos séricos, aumento de la globulina fijadora de tiroideas, aumento de la hormona tiroidea total (T4), cambios en la libido, dolor en el pezón, flujo vaginal, vaginitis, aumento/pérdida de peso.

**Reacciones Gastrointestinales:** Calambres abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal, hinchazón, colecistitis, colelitiasis, diarrea, flatulencia, enfermedad de la vesícula biliar, náuseas, pancreatitis, vómitos.

**Reacciones Genitourinarias:** Cambios en la secreción cervical, dismenorrea, cáncer de endometrio, hiperplasia endometrial, aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos, metrorragia, cáncer de ovario, papanicolaou sospechoso, infección del tracto urinario, dolor uterino, candidiasis vaginal.

**Reacciones Hematológicas:** Agravamiento de la porfiria, disminución de la antitrombina III y el antifactor Xa, aumento de los factores VII, VIII, IX, X, aumento de los niveles de fibrinógeno, aumento de la agregabilidad plaquetaria, aumento del recuento de plaquetas, aumento de la protrombina.

**Reacciones Hepáticas:** Ictericia colestásica, agrandamiento del hemangioma hepático, aumento de las pruebas de función hepática (poco frecuente).

**Reacciones Locales:** Reacción en el lugar de aplicación, ardor, eritema, irritación, tromboflebitis.

**Reacciones Neuromusculares y Esqueléticas:** Artralgia, dolor de espalda, corea, calambres en las piernas, calambres musculares.

**Reacciones Oculares:** Intolerancia a las lentes de contacto, empinamiento de la curvatura corneal, trombosis vascular retiniana.

**Reacciones Respiratorias:** Exacerbación del asma, tromboembolismo pulmonar.

**Otras Reacciones:** Reacciones anafilactoides/anafilácticas, dolor en las piernas, síndrome de shock tóxico (anillo vaginal).

Existe aproximadamente un 20-30% de mujeres que por su perfil farmacogenético no debieran consumir estrógenos. En estas mujeres, el uso incontrolado de estrógenos puede tener consecuencias graves para su salud, con exacerbación de las reacciones adversas propias de los estrógenos.

Especial cuidado deben tener las mujeres con alguno de los siguientes **farmacogenotipos de Riesgo:** AKR1C4 (Leu311Val); APOE-2/4, 3/4, 4/4; CYP1A1\*2C; CYP1A2-C734A y G-2964A; CYP1B1 (Val432Leu); CYP3A4\*1, CYP3A4\*1B, CYP3A4\*2, CYP3A4\*3, CYP3A4\*4, CYP3A4\*5, CYP3A4\*6, CYP3A4\*8, CYP3A4\*11, CYP3A4\*12, CYP3A4\*13, CYP3A4\*15, CYP3A4\*17, CYP3A4\*18, CYP3A4\*19, CYP3A5\*3; CYP19A1: rs1902584; ESR1: rs2234693, rs3798577, rs9340799, rs728524; ESR2: CA repeats of D14S1026, rs1271572, rs1256049, rs1255998 F2: G20210A; F5: Arg506Gln; ITGB3: Leu33Pro (PIA1 or PIA2); MTHFR: Ala222Val (C677T).

Otras **mutaciones genéticas** que pueden afectar a la adecuada metabolización y efectos de los estrógenos comprometen a los siguientes genes: ABCB11; ABCC2; ABCC3; ABCC8; ABCG2; ACACA; ACOX1; ACSL1; ADIPOQ; ADRA2C; ADRB1; AGT; AGTR1; AHR; ALDH2; ALOX5; APOB; APOD; AR; ARG1; BRCA1; CCND1; CDA; CFH; CFTR; CHRNA4; CHRNB2; CNR1; COL1A1; CREB1; CYP4B1; CYP7A1; CYP11B2; CYP27A1; DTNBP1; EPHX1; ERBB2; ERCC2; F7; FGB; FKBP5; FMO1; FMO3; FOS; G6PD; GGH; GSK3B; GSTO1; GSTT1; HBB;

HFE; HSD17B1; HTR2A; IL1B; IL4; IL6; IL8RB; ITGA2; KDR; KIT; KRAS; LIPC; LPL; MAOA; MAOB; MET; MMP2; MMP3; NOS3; NQO1; NR3C1; PDGFRA; PPARGC1A; PSEN1; PTGER3; PTGER4; PTGES; PTGFR; PTGS1; PTGS2; RB1; RRM1; SCARB1; SLC11A1; SLC15A2; SLC5A5; SLC6A3; SLCO1C1; SLC22A7; SULT1A1; SULT1E1; TGFB1; TNF; TNFRSF1B; TP53; TYMS; UGT1A1; UGT1A3; UGT1A4; UGT1A6; UGT1A7; UGT1A9; UGT1A10; UGT2B7; UGT2B15; VDR; VEGFA.

Los estrógenos son **sustratos mayores** de las enzimas codificadas en los genes ABCB1, ABCC1, COMT, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, y CYP3A4; y **son sustratos menores** de las enzimas CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y UGTs.

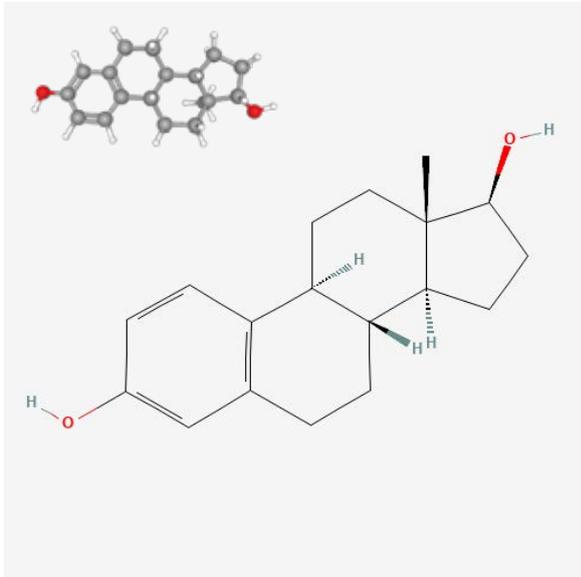
En diversas condiciones, los estrógenos también pueden comportarse como **inhibidores** de las enzimas ABCB1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, y CYP3A4; y como **inductores** de la actividad enzimática de CYP2A6 y CYP3A4.\*

La complejidad de la **farmacogenética de los estrógenos** hace que puedan interaccionar de forma peligrosa con otros fármacos, causando reacciones de alto riesgo.

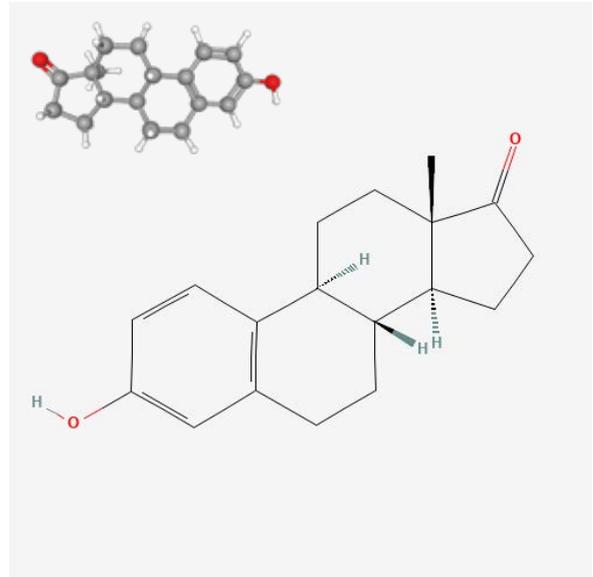
En el mercado existen diversas **combinaciones de estrógenos** con otros fármacos. Las más comunes son las combinaciones de Estradiol con Algestona, Ciproterona, Didrogestrona, Dienogest, Drospirenona, Hidroxiprogesterona, Levonorgestrel, Medroxiprogesterona, Noretindrona, Norgestrel, Prednisolona, Progesterona, Testosterona, Benzil Benzoato y Prasterona, y Estradiol con Estriol y Levonorgestrel.

(\*) Para una mejor comprensión de la Farmacogenética, visite [www.euroespes.com](http://www.euroespes.com), consulte la **World Guide of Drug Use and Pharmacogenomics**, o compruebe las propiedades y usos de la **Tarjeta Farmacogenética Inteligente** de EuroEspes.

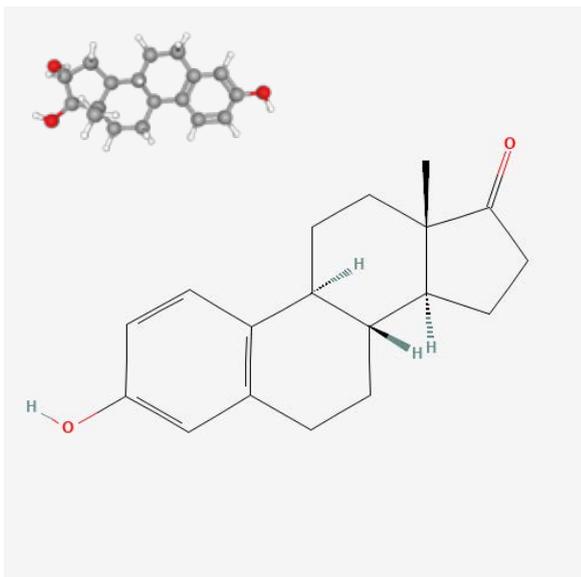
## Estradiol



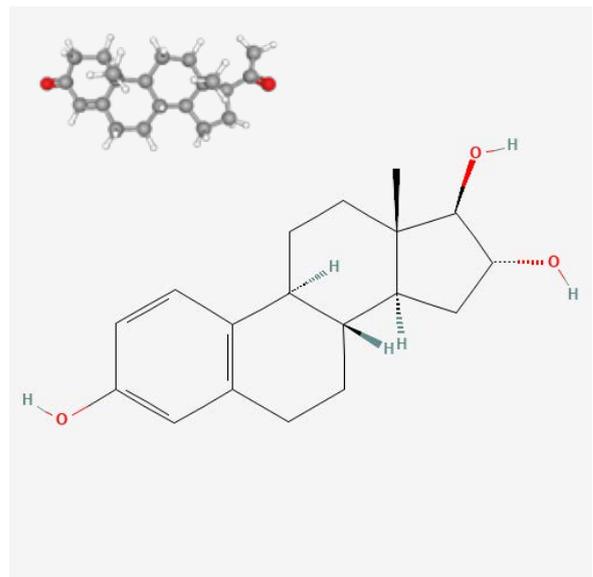
## Estrona



## Estriol



## Progesterona



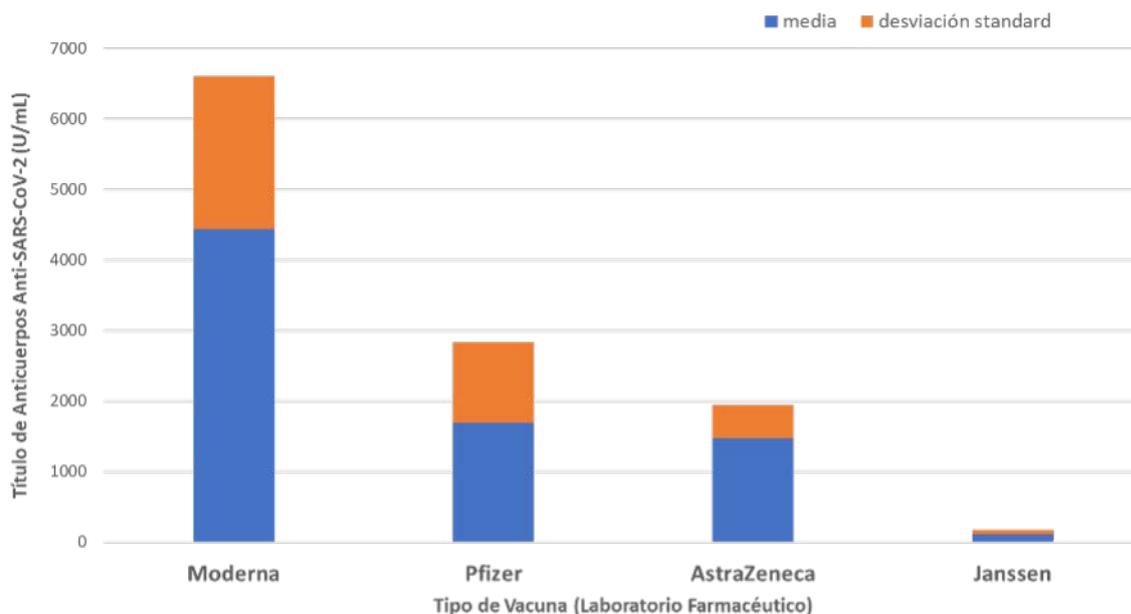
# Actualidad COVID-19

## Poder inmunogénico de las vacunas anti-SARS-CoV-2 en España

La finalidad de una vacuna es generar anticuerpos frente al agente patógeno que queremos combatir; y la respuesta inmunogénica individual depende principalmente de tres factores: calidad genómica, status inmunológico y capacidad de respuesta del sistema inmune, y poder inmunogénico de la vacuna en cuestión.

En una cohorte de 531 pacientes estudiados en el Centro Médico EuroEspes por Lola Corzo y Susana Rodríguez, del Laboratorio de Análisis Clínicos de nuestra institución, hemos analizado el poder inmunogénico de las cuatro vacunas anti-SARS-CoV-2 de uso común en España (Moderna, Pfizer, AstraZeneca, Janssen). Los resultados son meridianamente claros. El título promedio de anticuerpos generados por la vacuna de Moderna durante los 5 meses que siguen a la vacunación es de  $4440 \pm 2162$  U/mL; los niveles de anticuerpos generados por la vacuna de Pfizer son de  $1693 \pm 1145$  U/mL; los generados por la vacuna de AstraZeneca  $1471 \pm 479$  u/mL; y los inducidos por la vacuna de Janssen  $118 \pm 56$  U/mL (véase figura adjunta). En base a estos resultados, parece obvio -independientemente de la genómica y del status inmunológico de cada paciente- que la vacuna con mayor poder inmunogénico es la de Moderna, seguida de la de Pfizer y AstraZeneca, mientras la de Janssen da resultados muy pobres.

**Producción media de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 inducida por Vacunas durante 5 meses**



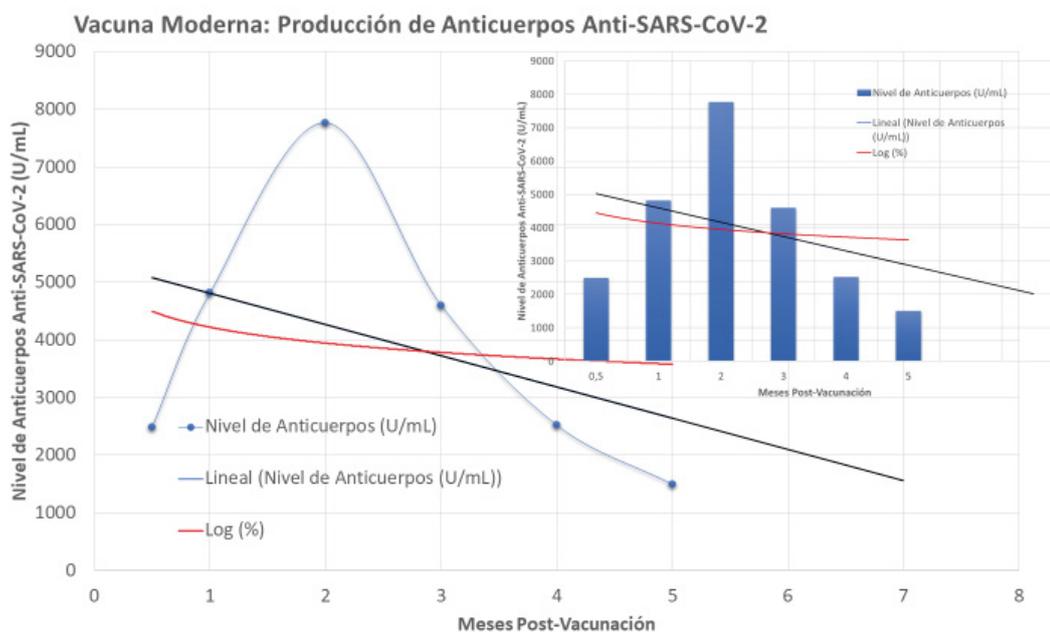
## Producción de anticuerpos por las vacunas de Moderna, Pfizer, AstraZeca y Janssen durante 5 meses post-vacunación en España

Un aspecto fundamental para valorar la eficacia de una vacuna, además de su poder inmunogénico, es el tiempo que el título de anticuerpos se mantiene en niveles razonables. En nuestra casuística se ve como la vacuna de Moderna genera un pico máximo de anticuerpos a los 3 meses de la vacunación, con un declive progresivo en los meses sucesivos. La vacuna de Pfizer muestra un pico máximo de actividad un mes después de la vacunación y luego decae progresivamente. El pico máximo de la vacuna de AstraZeneca también se produce al primer mes de la vacunación, pero se mantiene casi estable a lo largo de los 3 primeros meses que siguen a la vacunación. Por su parte, la vacuna de Janssen muestra un patrón pobre y atípico, con pico máximo de anticuerpos similar a los 3-4 meses de la vacunación.

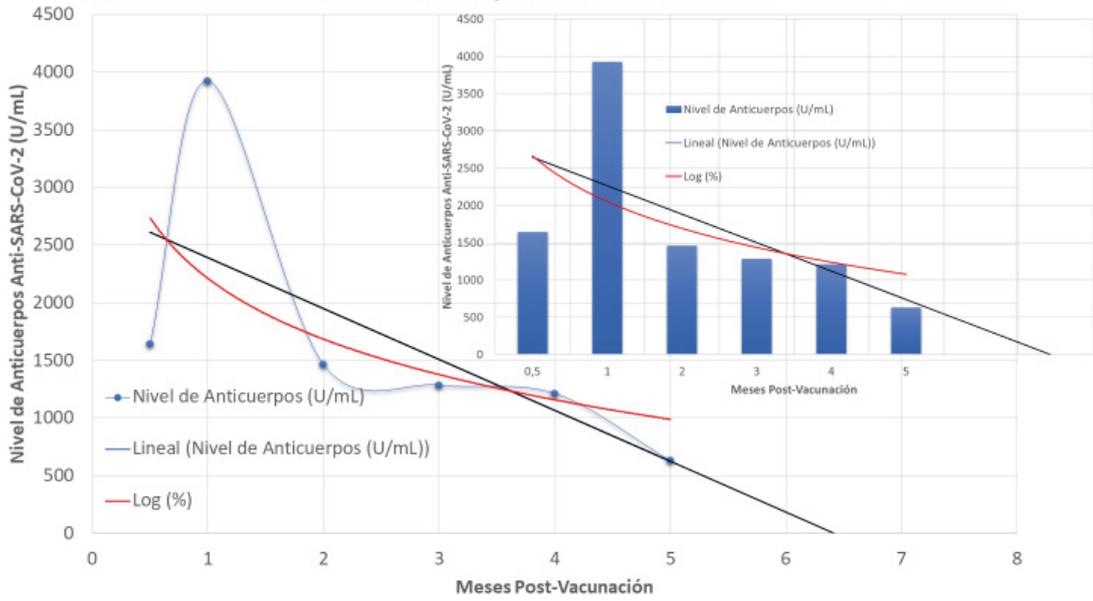
Si observamos las figuras adjuntas comprobamos que todas las vacunas muestran un patrón similar, con picos máximos de anticuerpos entre el primer y el tercer mes después de la vacunación, para, posteriormente, declinar de forma gradual a niveles de escasa inmunidad y, por tanto, de improbable cobertura inmunogénica frente a la invasión por coronavirus. De las 4 vacunas estudiadas, la de Moderna es la de mayor poder inmunogénico inmediato y la que más efecto muestra durante, al menos, los 5 meses que siguen a la vacunación. Obviamente, cuando consideramos la genómica individual y el status inmunogénico de cada paciente, la respuesta de anticuerpos es muy variable a cualquiera de las vacunas de uso común en España.

Insistimos en la conveniencia de que la autoridad sanitaria debería preocuparse de analizar el título de anticuerpos de las personas vacunadas para saber si realmente están inmunizadas o no; de lo contrario, un 20-40% de las personas vacunadas creen que están inmunizadas sin estarlo y, consecuentemente, son susceptibles de infectarse por coronavirus al no tener el título de anticuerpos mínimo necesario para combatir con eficiencia una potencial infección por SARS-CoV-2.

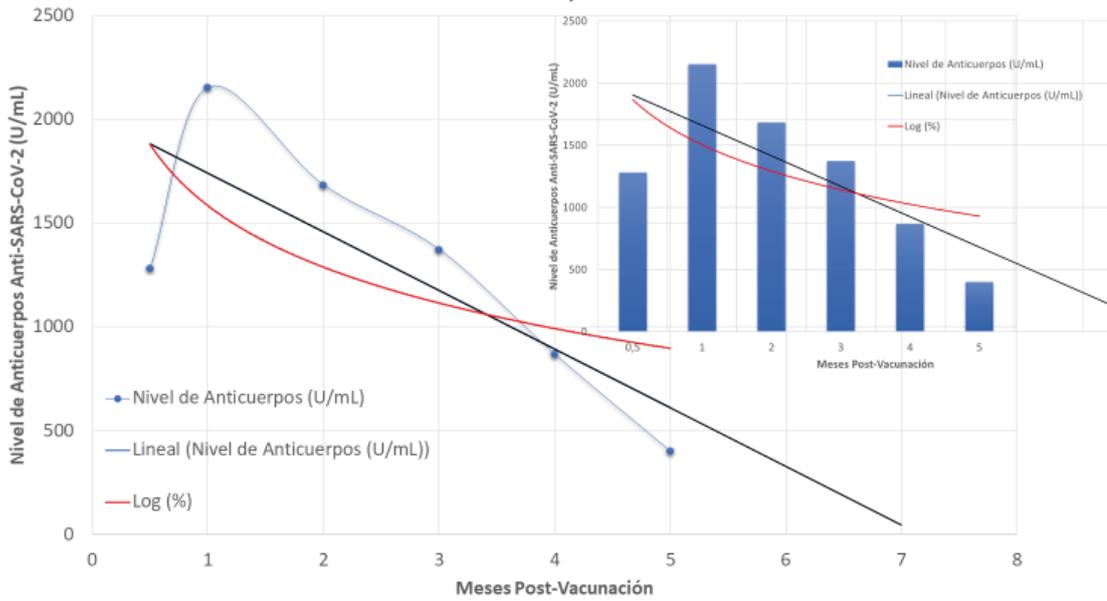
Asimismo, lo que parece evidente en nuestra cohorte es que la inmensa mayoría de los pacientes presentan un alarmante declive en el nivel de anticuerpos a partir del quinto mes, a excepción de los vacunados con el bioproducto de Moderna. El análisis de casos vacunados hace más de 9-12 meses muestra que más del 80% de las personas vacunadas dejan de estar inmunizadas a partir del año.



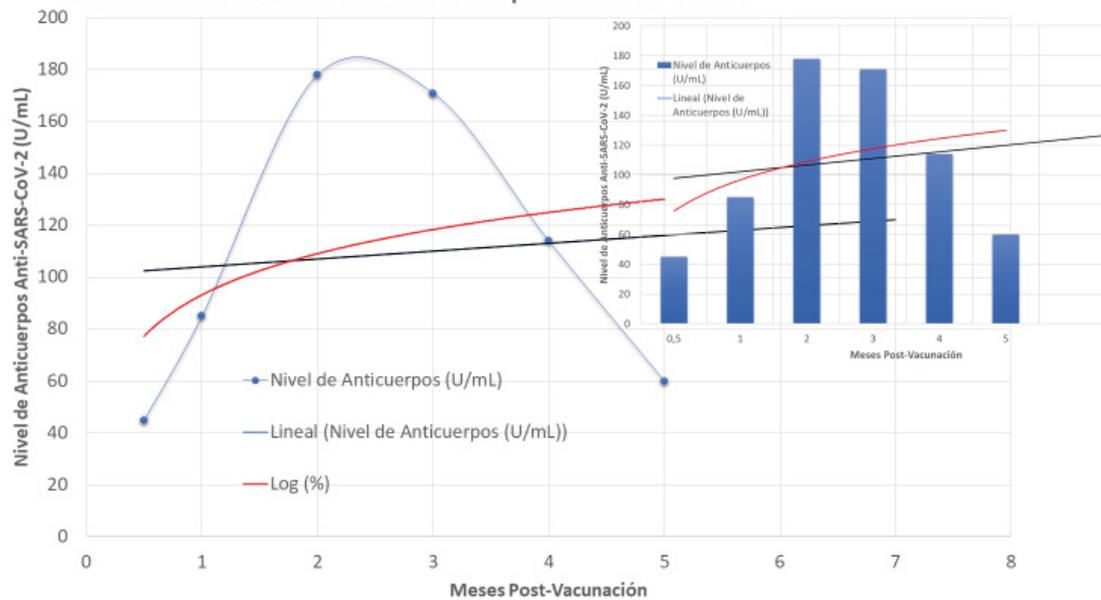
### Vacuna Pfizer: Producción de Anticuerpos Anti-SARS-CoV-2



### Vacuna AstraZeneca: Producción de Anticuerpos Anti-SARS-CoV-2

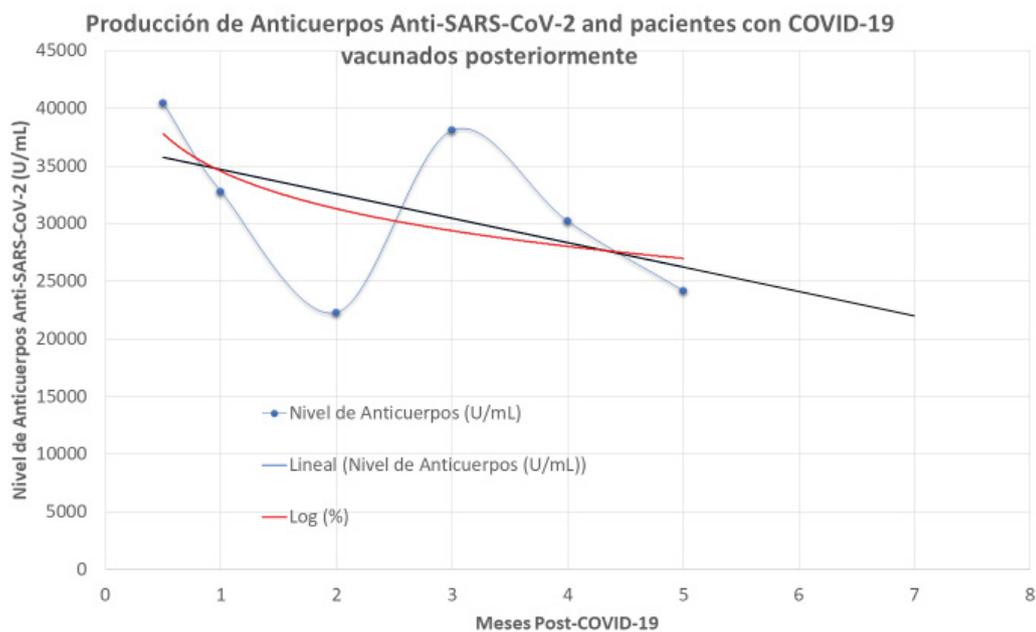


### Vacuna Janssen: Producción de Anticuerpos Anti-SARS-CoV-2



## Nivel de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en pacientes que han sufrido COVID-19 y fueron vacunados posteriormente en España

Los pacientes con COVID-19 en fase infectiva muestran niveles de anticuerpos por enzima de los 80.000 U/mL y no pocos sobrepasan las 100.000 U/mL. Aproximadamente, al segundo o tercer mes, estos títulos de anticuerpos se han reducido a la mitad y en un 20% de los casos las cifras de anticuerpos son mínimas a partir del noveno mes o del año post-infección. Estos pacientes, aunque hayan pasado la COVID-19, pueden volver a infectarse, igual que les puede ocurrir a los vacunados sin anticuerpos. En aquellos casos de pacientes infectados a los que se les administra una vacuna anti-SARS-CoV-2 a partir del segundo o tercer mes de haber sufrido la enfermedad, independientemente de la marca o del tipo de vacuna, muestran un incremento espectacular del título de anticuerpos. Esto indica que estos pacientes, sensibilizados por la enfermedad, responden poderosamente a la vacuna. Sin embargo, 3-6 meses después se inicia un declive progresivo de la respuesta inmunitaria, con una caída clara de los niveles de anticuerpos. Por lo tanto, un 10-20% de los pacientes que han sufrido COVID-19 y han sido vacunados con posterioridad, también son susceptibles de reinfección cuando su título de anticuerpos desaparece o es insuficiente (véase Figura adjunta).



# EuroEspes, S.A. obtiene el Indicador ARDAN 2021 como Empresa Innovadora y Empresa Igual en Género

ARDAN ha otorgado a EuroEspes, S.A. el reconocimiento como empresa innovadora y empresa igual en género, según los indicadores 2021. ARDAN es un servicio de información empresarial desarrollado desde el Departamento de Servicios Avanzados del Consorcio de la Zona Franca de Vigo. Esta entidad fue fundada en 1993, con la misión de hacer llegar al público información empresarial con un alto valor añadido y desarrollar servicios de apoyo en torno a la información estratégica para la toma de decisiones empresariales que conduzcan a la mejora competitiva, poniendo a disposición de los responsables de la estrategia empresarial información útil y técnicas que permiten comparar la evolución de la empresa con respecto a su sector o competidores, tanto en el pasado como en la previsión de nuevas políticas y decisiones. Entre sus líneas de actuación destacan una potente y depurada base de datos con empresas de toda España; informes económicos, listados de empresas y publicaciones; estudios económicos; y la elaboración de proyectos de colaboración con agencias de desarrollo y entidades diversas.



**EUROESPES, S.A.**

ha obtenido el indicador ARDÁN

**EMPRESA INNOVADORA 2021**

Las Empresas Innovadoras presentan altos niveles en su desempeño innovador medido a través de indicadores como el Esfuerzo en I+D interna, Capacitación en I+D+i, Tecnología en procesos, Productividad laboral o Retorno de la I+D+i.

Empresas participantes en la Encuesta sobre capacidades de I+D+i de la Comunidad Autónoma Gallega (2021).  
Consortio de la Zona Franca de Vigo/ Axencia Galega de Innovación (GAIN)

En Vigo, a 1 de octubre de 2021

**David Regades Fernández**

Delegado Especial del Estado en el Consorcio de la Zona Franca de Vigo



**EUROESPES, S.A.**

ha obtenido el indicador ARDÁN

**EMPRESA IGUAL EN GÉNERO 2021**

Las Empresas Iguales en Género presentan altos valores en igualdad desde una perspectiva de género en el ámbito laboral, medida en tres dimensiones: igualdad de funciones, igualdad de retribuciones e igualdad por actuaciones.

Empresas participantes en la Encuesta sobre Igualdad de Género en la empresa gallega (2021).  
Consortio de la Zona Franca de Vigo

En Vigo, a 1 de octubre de 2021

**David Regades Fernández**

Delegado Especial del Estado en el Consorcio de la Zona Franca de Vigo





## Nuevas líneas de investigación para el uso de Células Madre en M.E. Health Cells, el Centro que dirige el Dr. Carlos Miramontes en Guadalajara, México

En 2013, EuroEspes firmó un convenio de colaboración científica y técnica para la investigación de células madre con un grupo mexicano y con la universidad Camilo José Cela, cuando el Dr. Ramón Cacabelos era Vice-Rector de Investigación y Ciencia en esa institución académica. En este mes de octubre hemos revisado la evolución de aquel convenio con el Dr. Carlos Miramontes, Director y Fundador de *M.E. Health Cells* en Guadalajara, Jalisco, México, centro pionero en medicina regenerativa con células madre mesenquimales. Resultado de la visita del Dr. Miramontes a la sede de EuroEspes en Bergondo, A Coruña, es la puesta en marcha de un nuevo programa de colaboración para el desarrollo e investigación de nuevas aplicaciones de células madre mesenquimales en diversas patologías humanas. Igualmente, la división industrial de EuroEspes, Ebiotec, participará en la preparación de diferentes formulaciones para facilitar la aplicación de células madre con fines regenerativos.



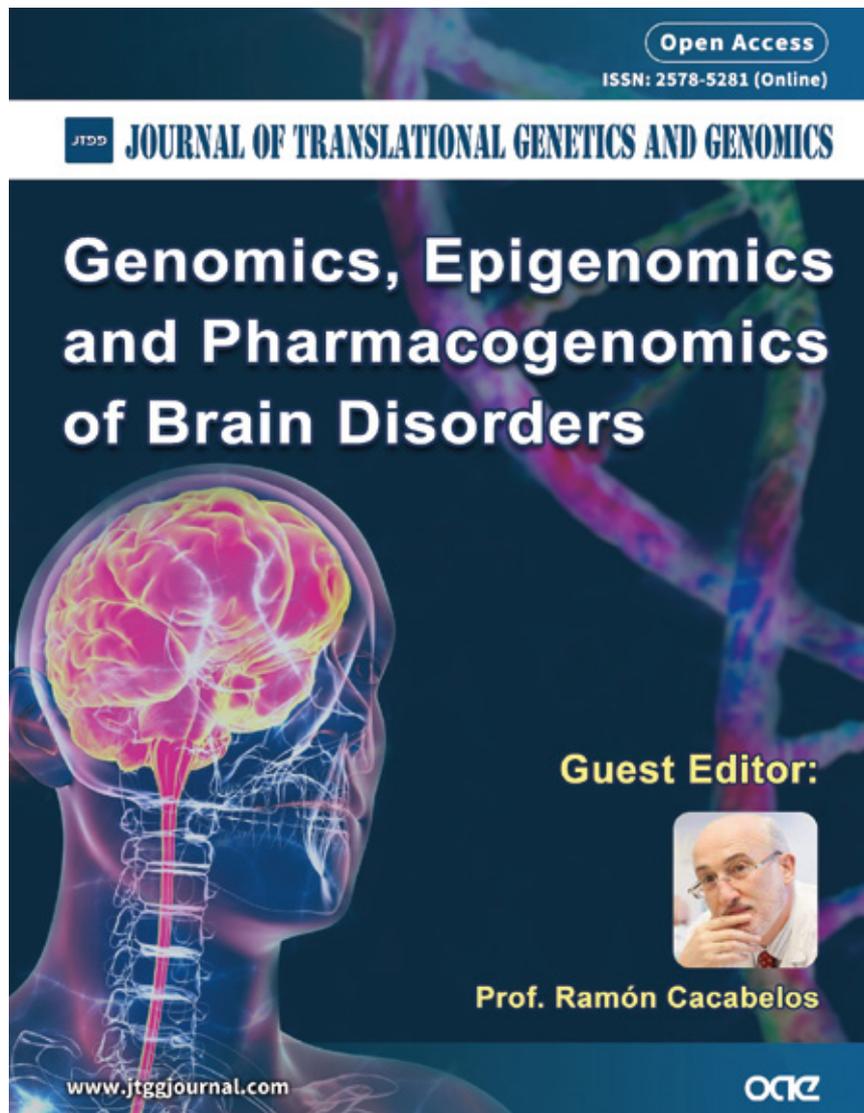
—  
El Dr. Carlos Miramontes  
con el Dr. Ramón Cacabelos.

—  
El Dr. Carlos Miramontes (izquierda),  
con Laura Cid, Jefa del Servicio de Protocolo  
Asistencial, y con Francisco Álvarez, Director  
Financiero del Grupo EuroEspes.



## 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.



The image shows the cover of a special issue of the Journal of Translational Genetics and Genomics. The cover features a dark blue background with a glowing DNA double helix structure on the right and a human head in profile on the left, with the brain highlighted in yellow and orange. The text is white and yellow. At the top right, there is a blue box with 'Open Access' and 'ISSN: 2578-5281 (Online)'. The journal title is in a blue box at the top. The main title is in large white letters. The guest editor's name and photo are in yellow and white. The website and logo are at the bottom.

Open Access  
ISSN: 2578-5281 (Online)

JTGG JOURNAL OF TRANSLATIONAL GENETICS AND GENOMICS

**Genomics, Epigenomics  
and Pharmacogenomics  
of Brain Disorders**

**Guest Editor:**



**Prof. Ramón Cacabelos**

www.jtggjournal.com

OCTE



International Journal of  
*Molecular Sciences*

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT  
FACTOR  
5.923

Covered in:  
PubMed

## Genomics of Brain Disorders 3.0

**Guest Editor**

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

**Deadline**

30 November 2021

# Special Issue

[mdpi.com/si/68033](https://mdpi.com/si/68033)

Invitation to submit



International Journal of  
*Molecular Sciences*

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT  
FACTOR  
5.923

Covered in:  
PubMed

## Pharmacogenomics 2.0

**Guest Editor**

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

**Deadline**

30 November 2021

# Special Issue

[mdpi.com/si/68162](https://mdpi.com/si/68162)

Invitation to submit



*life*

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT  
FACTOR  
3.817

Covered in:  
PubMed

## Feature Studies in Pharmaceutical Sciences

**Guest Editor**

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

**Deadline**

29 October 2021

# Special Issue

[mdpi.com/si/61139](https://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*

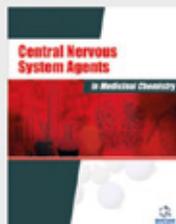
Subscribe to this Journal

### 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: 1871-5249 (Print)  
*This journal supports open access*

Subscribe to this Journal

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

**Track Your Manuscript:**  
Enter Correct Manuscript  
Reference Number:

Submit Reference Number



## 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.asp>  
Tel: +1-409-420-2868  
Email: [jerp@xiahepublishing.com](mailto: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

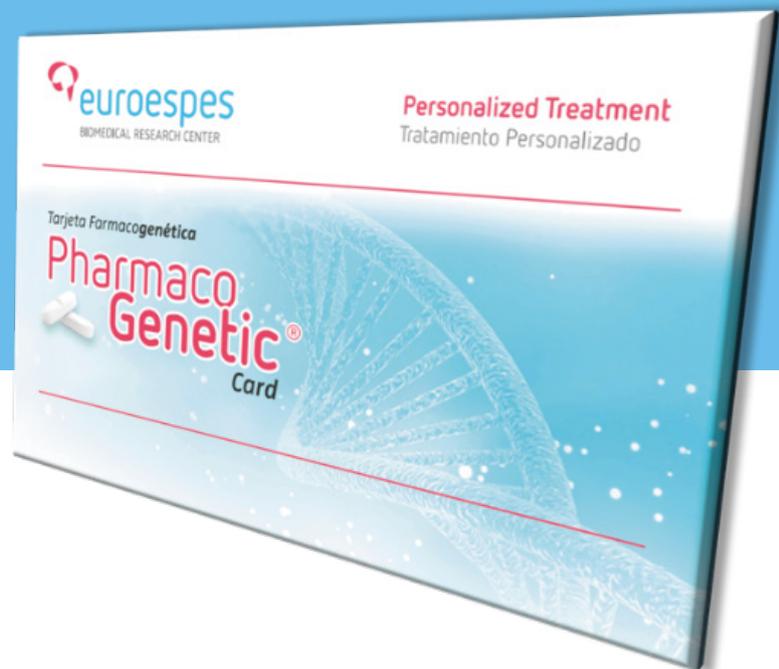
## Sección Promocional

### 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.



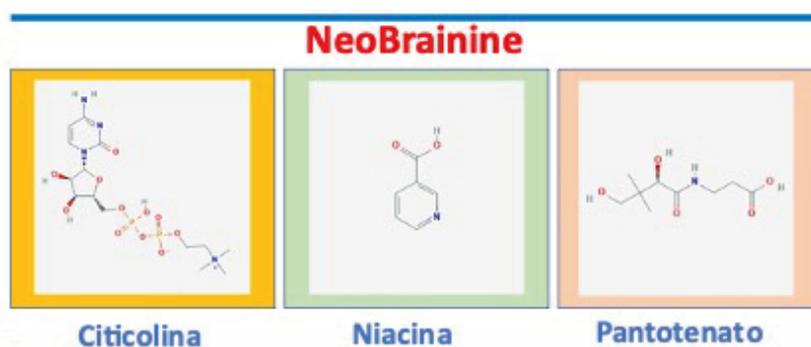
## NeoBrainine

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 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>) es otra vitamina hidrosoluble del complejo B (vitamina B<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>, NADPH, NADP<sup>+</sup>) son esenciales en el metabolismo energético y en la reparación del ADN. Su principal amida es la nicotinamida o niacinamida (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O). 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, Tejjido 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, Tejjido 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.



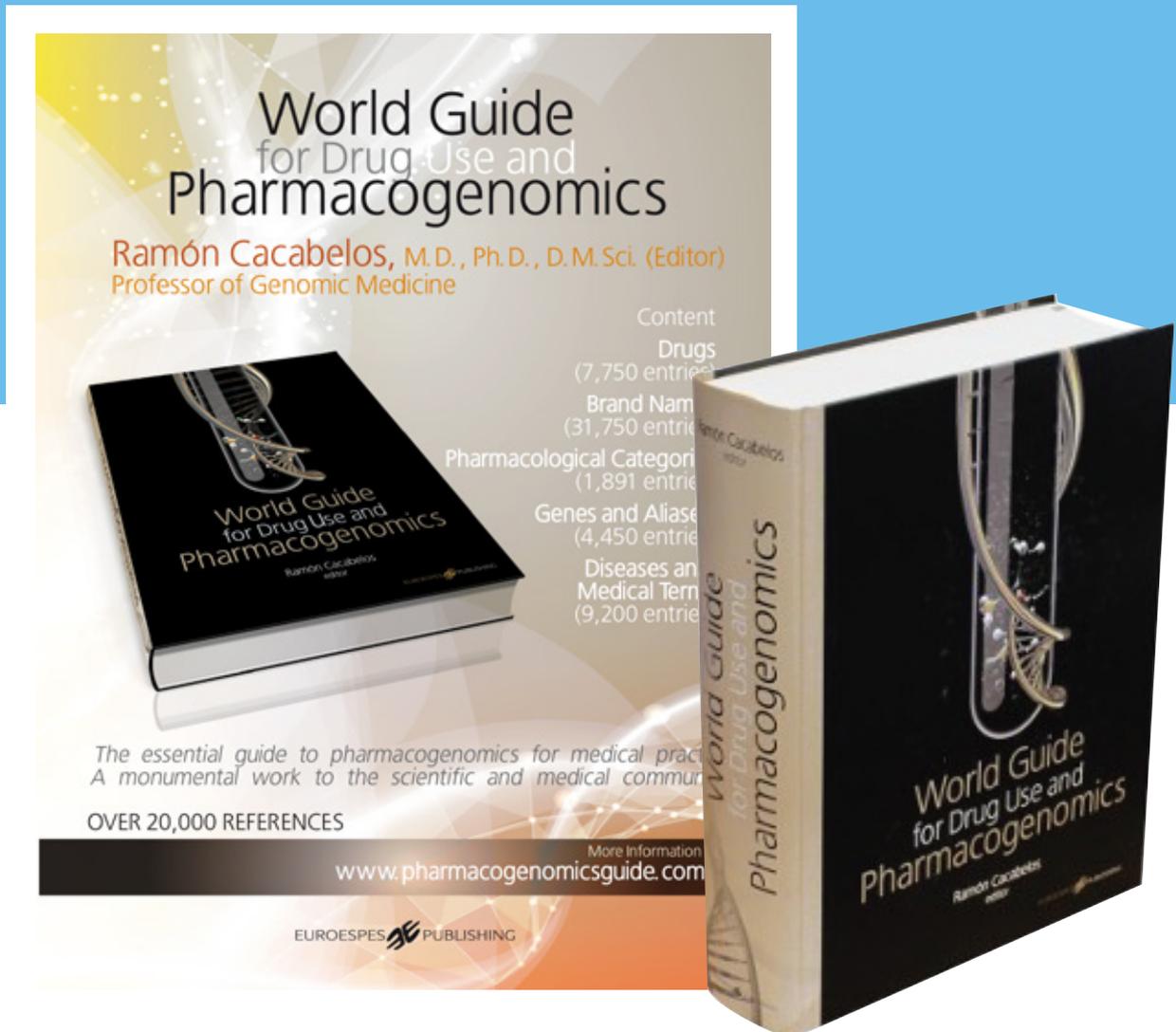
## Catálogo de DermoGenética

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](http://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](http://www.euroespes.com)

[comunicacion@euroespes.com](mailto:comunicacion@euroespes.com) | [protocoloasistencial@euroespes.com](mailto:protocoloasistencial@euroespes.com)